

Міністерство освіти і науки України

# Вісник

Харківського національного університету  
ім. В.Н. Каразіна

797/2008



ISSN 0453-8048

УДК: 616.1

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 797

МЕДИЦИНА  
Випуск 15

ХАРКІВ  
2008

Вісник містить статті, присвячені актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної медицини.

### ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

М.І. Яблчанський, д-р мед. наук, проф.  
О.В. Мартиненко, д-р фіз.-мат. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.М. Казаков, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України	О.Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.
Б.Я. Кантор, д-р техн. наук, проф.	О.С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (Росія)
М.М. Коренєв, д-р мед. наук, проф.	М.І. Хвисюк, д-р мед. наук, проф.
Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент	Є.Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф.

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Дж. Альперт, д-р мед. наук, проф. (США)	О.О. Корж, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України
А. Ауберт, д-р мед. наук, проф. (Бельгія)	І.Г. Купновицька, д-р мед. наук, проф.
О.Я. Бабак, д-р мед. наук, проф.	П.Ф. Літвицький, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН Росії (Росія)
В.В. Бобін, д-р мед. наук, проф.	Дж. Люлечі, д-р філос., проф. (Туреччина)
В.О. Бобров, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН і АМН України	О.О. Мойбенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України
В. Вертелецький, д-р мед. наук, проф. (США)	В.З. Нетяженко, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України
Д.К. Гайдушек, д-р мед. наук, проф. (Франція)	О.М. Папігашвілі, д-р мед. наук, проф. (Грузія)
В.І. Грищенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України	В.Г. Пасинок, канд. пед. наук, доц.
Г.В. Дзяк, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України	М.М. Попов, д-р мед. наук, проф.
І.І. Залобовський, д-р фіз.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН України	Ю.С. Сапа, д-р мед. наук, проф.
І.А. Зупанець, д-р мед. наук, проф.	В.М. Сокрут, д-р мед. наук, проф.
В.М. Коваленко, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України	Г. Хуттен, д-р фіз.-мат. наук, проф. (Австрія)
П.Г. Кондратенко, д-р мед. наук, проф.	Юнер Тан, д-р мед. наук, проф. (Туреччина)

Адреса редакційної колегії: 61077, м. Харків, пл. Свободи, 6,  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,  
Медичний факультет,  
тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,  
E-mail: [ffm@univer.kharkov.ua](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Відповідальний секретар – Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент.

Друкується за рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Протокол № 5 від 25.04.2008 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію ВОО № 948011 від 03.01.2003 р.

# З М І С Т

<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Бичков С.О., Гриньов Р.М., Душик Л.М.</i> ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОТЕМПЕРАТУРНОГО ВПЛИВУ В ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ	5
<i>Городницька Н.І., Мартинов А.В., Осолодченко Т.П.</i> РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ ЕНХАНСЕРІВ НА НАРОЩУВАННЯ БІОМАСИ МІКРООРГАНІЗМІВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ПЕРСПЕКТИВНИХ ДЛЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ	9
<i>Мартиненко О.В., Яблучанський М.І., Острополиць С.В.</i> АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ АРИТМІЯХ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНИМ СИНУСОВИМ РИТМОМ: ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО КЛАСТЕРІЗАЦІЇ	12
<i>Попов М.М., Романова О.А.</i> ВПЛИВ В-ЛІМФОЦИТІВ НА ВІДНОВЛЕННЯ КІСТКОВОГО МОЗКУ ОПРОМІНЕНИХ РЕЦИПІЄНТІВ АЛОГЕННОГО МІСЛОТРАНСПЛАНТАТУ	15
<i>Скріпченко А.В., Смілянська М.В., Перемот С.Д., Мартинов А.В.</i> АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕЧОСТАТЕВОГО ТРАКТУ	20
<i>Федорищева В.О.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІНІЙНИХ І КУТОВИХ ПОКАЗНИКІВ НОРМАЛЬНИХ І ШТУЧНО ДЕФОРМОВАНИХ ЧЕРЕПІВ ЛЮДЕЙ З АРХЕОЛОГІЧНИХ РОЗКОПОК ВЕРХНЬОГО САЛТОВА, ХЕРСОНЕСА, ТЕПЕ-КЕРМЕНА І НИЖНЬОГО ДОНУ	24
<i>Цивенко О.І., Черкова Н.В., Панченко І.С., Заброта С.І.</i> ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОЧАСТОТНИХ ЕЛЕКТРОХІРУРГІЧНИХ ТА УЛЬТРАЗВУКОВИХ УСТАНОВОК ДЛЯ ВИКОНАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ	31
<i>Шульгін В.І., Задерихін О.К., Мороз Ю.Г.</i> РЕКОНСТРУКЦІЯ І СИНТЕЗ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ ВІДВЕДЕНЬ ДЛЯ КАРДІОМОНІТОРНИХ СИСТЕМ	36
<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Бондаренко І.О., Яблучанський М.І.</i> ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ	43
<i>Великих Н.Є., Атраментова Л.О., Караченцев Ю.І., Штандель С.А.</i> СПАДКОВА ОБТЯЖЕНІСТЬ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ВІДНОСНОЮ ТА АБСОЛЮТНОЮ ІНСУЛІНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	48
<i>Вовк К.В., Бруєв М.О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ	53
<i>Воронков Л.Г., Ткач Н.А.</i> ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДАНИХ НЕІНВАЗИВНИХ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ (за даними трьохрічного проспективного спостереження)	58
<i>Гарькавий П.О.</i> ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ АМЛОДІПІНОМ, МЕТОПРОЛОЛОМ ТА ЕНАЛАПРІЛА МАЛЕАТОМ У ПАЦІЄНТІВ СТАРШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ З ГІПОТЕНЗИВНОЮ ОРТОСТАТИЧНОЮ РЕАКЦІЄЮ	66

<i>Дановська Є.В.</i> ЗМІНИ СТРУКТУРИ СОННИХ І СТЕГНОВИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ АМЛОДИПІНОМ І ЛІЗИНОПРИЛОМ	73
<i>Залюбовська О.І.</i> ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ГОМЕОСТАЗУ ХВОРИХ НА ШЕМИЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ОЗНАКАМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й НАЯВНІСТЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛІКУВАННЯ	79
<i>Копійченко Я.І.</i> ПОКАЗНИКИ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А	84
<i>Коренєв М.М., Бориско Г.О., Костенко Т.О., Афанасьєва О.О.</i> ТОЛЕРАНТНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПІДЛІТКІВ 16-18 РОКІВ, НАРОДЖЕНИХ ВІД БАТЬКІВ-ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ	88
<i>Кравчун П.Г., Риндіна Н.Г.</i> ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ	93
<i>Лядова Т.І.</i> ТИПИ ІМУННОГО РЕАГУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В	98
<i>Макаров В.В.</i> КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ БІПОЛЯРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ В РЕЖИМІ АВТОМАТИЧНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ПРИ ДЕКОРТИКАЦІЇ ЛЕГЕНІ	105
<i>Огнієнко О.В., Попов М.М., Романова О.А.</i> СТАН АНТИМІКРОБНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ	110
<i>Рак Л.І.</i> СТАН СУДИННОГО КОМПОНЕНТУ ГЕМОДИНАМІКИ ДІТЕЙ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА	115
<i>Ринчак П.І.</i> ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ $\alpha$ , ІНТЕРЛЕЙКІН $1\beta$ ТА ПОКАЗНИКИ ЕРИТРОПОЕЗУ ПРИ АНЕМІЇ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ШЕМИЧНОГО ҐЕНЕЗУ	119
<b>Огляди</b>	
<i>Власенко О.О., Власенко М.А., Бруєв М.О.</i> ОСНОВНІ НАПРЯМКИ СЕРЦЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ	125
<i>Томіна О.Є., Яблунчанський М.І.</i> ВИРАЗКОВА ХВОРОБА ШЛУНКУ ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ: ЗМІНА УЯВЛЕНЬ ТА ПІДХОДІВ, АКЦЕНТИ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ	129
<i>Федько І.Д., Макієнко Н.В., Шевченко В.І.</i> СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ОГЛЯДУ НА ПРОФЕСІЮ РОБІТНИКА ВУГІЛЬНИХ КОПАЛЕНЬ З АКЦЕНТАМИ НА НЕБІВАЛОЛ ТА ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТ	140
<b>Лекції</b>	
<i>Малий В.П., Волобуєва О.В., Лядова Т.І.</i> ШИГЕЛЬОЗ	150

УДК: [616.366-089.87+616.342-002+616.381-072]: 615.832.9

## ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОТЕМПЕРАТУРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

С.А. Бычков, Р.Н. Гринёв, Л.Н. Душик

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Авторами после проведенных экспериментальных исследований представлен опыт выполнения 101 лапароскопической операции на органах гепатобилиарной системы с применением низкотемпературного воздействия. Для криовоздействия использовался криоапликатор собственной конструкции. Анализ полученных результатов позволяет рекомендовать более широко использовать низкие температуры при лапароскопических операциях.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** желчнокаменная болезнь, киста печени, лапароскопическая холецистэктомия, криовоздействие

Последнее десятилетие в гепатобилиарной хирургии отмечено дальнейшим развитием новых прогрессивных малоинвазивных технологий, особенно лапароскопических. Прогресс в области эндоскопических технологий гепатобилиарной хирургии способствовал тому, что данный метод стал альтернативным открытому хирургическому вмешательству и радикально изменил принципы лечения заболеваний гепатобилиарной зоны.

Вместе с растущей популярностью лапароскопических технологий ключевыми факторами в выполнении этих хирургических вмешательств является безопасность используемой энергии для адекватного гемостаза в стадии диссекции. Высокочастотная электрокоагуляция остается основным методом диссекции тканей, гемостаза и холестаза при лапароскопических операциях. В публикациях поднимаются вопросы безопасного использования электрокоагуляции с целью гемо- и холестаза в лапароскопической хирургии. Используемые моно- и биполярные электроды вызывают грубые повреждения паренхимы печени, что приводит к образованию коагуляционных некрозов и возможности отторжения некротизированной ткани с развитием вторичного кровотечения и желчеистечения. [1, 2].

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств с использованием низких температур в лечении больных желчнокаменной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки», номер госрегистрации 0100U005308.

Ряд авторов [3, 6, 7] в экспериментальных исследованиях доказали неблагоприятное воздействие электрокоагуляции на паренхиму печени. В своих исследованиях они дока-

зали, что в зоне воздействия наблюдаются выраженные деструктивные изменения паренхимы печени, приводящие к нарушению нормального клеточного строения печени, замедлению процессов регенерации поврежденной печеночной ткани и формированию грубого соединительнотканного рубца.

Чрезмерная агрессивность электрокоагуляции и отсутствие в настоящее время других доступных и надежных методов остановки кровотечения и желчеистечения требует поиска новых решений этой проблемы. В последние годы широкое применение в медицине находят низкие температуры. В отличие от электрокоагуляции, вызывающей во время операции локальный нагрев тканей с обширными очагами коагуляционного некроза, криовоздействие не приводит к гибели печеночной паренхимы, а наоборот, стимулирует местные иммунологические реакции, способствующие ускорению регенерации. Действие низких температур на ткани приводит к спазму сосудов и образованию в них тромбов, тем самым обеспечивая надежный гемостаз [4, 5, 6]. Имеющиеся сведения об успешном использовании криовоздействия с гемостатической целью при открытых операциях на печени требуют научного обоснования его применения при лапароскопических операциях.

Выделение нерешенных ранее частей общей проблемы. Нами не найдено работ, посвященных исследованию возможностей использования низких температур при лапароскопических операциях у больных с патологией гепатобилиарной системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение в эксперименте гистоморфологических и ультраструктурных изменений печени при воздействии монополярной электрокоагуляции и низких температур и разработка новых лапароскопических методов лечения заболеваний гепатобилиарной системы с ис-

пользованием низких температур.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Экспериментальное исследование выполнено на 60 кроликах самцах породы Шиншилла массой 3-3,5 кг. Задачей эксперимента являлось изучение в сравнительном аспекте повреждающего действия на печень монополярной электрокоагуляции и криовоздействия на ложе и заднюю стенку желчного пузыря после холецистэктомии. Животным выполнялась холецистэктомия с помощью монополярного электрокрючка. В зависимости от способа холецистэктомии и метода обработки ложа и задней стенки желчного пузыря животные были разделены на четыре группы по 15 кроликов в каждой. В I группе после удаления желчного пузыря животным проводился гемостаз в ложе желчного пузыря при помощи монополярной электрокоагуляционной палочки. Во II группе после холецистэктомии животным проводился гемостаз криогенной обработкой ложа желчного пузыря при помощи лапароскопического криоапликатора собственной конструкции. В III группе животных холецистэктомия проводилась с оставлением задней стенки желчного пузыря с последующей мукоклазией оставшейся части желчного пузыря монополярной электрокоагуляционной палочкой. В IV группе животных холецистэктомия проводилась с оставлением задней стенки желчного пузыря с последующей мукоклазией оставшейся части желчного пузыря при помощи криоапликатора.

Температура активного наконечника криоапликатора составляла  $-89^{\circ}\text{C}$ , источником хладагента являлась закись азота. Криоапликацию печеночной паренхимы в области ложа желчного пузыря проводили с экспозицией 2-3 минуты. Температура ткани печени, подвергшейся криообработке, была не ниже порога криоустойчивости гепатоцитов и составляла  $-39\pm 1^{\circ}\text{C}$  в центре криовоздействия. Криовоздействие на слизистую оболочку задней стенки желчного пузыря проводили с экспозицией 5 минут, что соответствовало снижению температуры тканей до  $-56\pm 1^{\circ}\text{C}$  и вызывало деструкцию слизистой оболочки желчного пузыря.

Гистологическое и электронно-микроскопическое исследования ткани печени из ложа желчного пузыря проводились непосредственно после операции, на 1, 3, 7, 14 и 21 сутки после операции.

Нами выполнено 58 лапароскопических холецистэктомий (ЛХЭ) в комплексе с низкотемпературной обработкой ложа желчного пузыря (патент Украины №28882А от 16.10.2000). У всех больных имел место пе-

ривезикальный инфильтрат воспалительного генеза, что обуславливало технические трудности и повышенную кровоточивость тканей при мобилизации желчного пузыря.

Для криообработки ложа желчного пузыря применяли криоапликатор собственной конструкции, который вводили в брюшную полость через троакар диаметром 10 мм. В качестве хладагента использовали закись азота. Температура на рабочей поверхности апликатора составляла  $-89^{\circ}\text{C}$ , время достижения рабочей температуры не более 10 сек., конструкцией аппарата предусмотрен электроотгрев наконечника криоапликатора в течение 10-20 сек. Криообработку печеночной паренхимы производили после отделения желчного пузыря от ложа в 5-7 точках с экспозицией 2-3 минуты до побеления тканей печени и кратковременного образования в них льда, что соответствовало снижению температуры тканей до  $-39\pm 1^{\circ}\text{C}$ . После оттаивания проводили контроль гемостаза.

Субтотальная холецистэктомия по разработанной нами технологии лапароскопического удаления желчного пузыря с сохранением подслизисто-мышечного слоя в фиксированной к печени стенке желчного пузыря (патент Украины №5893 от 15.03.2005) выполнена у 28 больных с острым гангренозным холециститом и у 14 больных со сморщенным желчным пузырем.

Методика выполнялась в тех случаях, когда задняя стенка желчного пузыря без значительного повреждения паренхимы печени из-за рубцовых изменений не могла быть отделена от ложа.

Сущность метода состоит в следующем. Если после выделения, клипирования и пересечения пузырного протока и артерии убеждались в невозможности отделения желчного пузыря от ложа без значительного повреждения паренхимы печени, то передняя и часть задней стенок желчного пузыря иссекались с помощью электрохирургического крючка или ножниц в режиме резания и коагуляции как можно ближе к интимно сращенной с тканью печени части задней стенки желчного пузыря. Иссеченная часть желчного пузыря вместе с его содержимым помещалась в контейнер. Далее производили мукоклазию оставшейся части желчного пузыря. Мукоклазия проводилась шаровидным электродом в режиме коагуляции (12 больных) и криоапликатором (30 больных).

У 17 больных лапароскопические операции выполнены по поводу непаразитарных кист печени.

Лапароскопическая методика лечения кист печени заключалась в иссечении свободных оболочек с деэпителизацией остав-

шейся части кисты диатермокоагуляционной пуговкой (4 больных) и криоапликатором (13 больных). Операцию заканчивали дренированием оставшейся полости кисты.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные исследования показали, что использование при холецистэктомии монополярной электрокоагуляции с целью гемо- и желчестазы приводит к выраженным некротическим изменениям паренхимы печени в пределах 5-6 печеночных долек вглубь со значительным разрушением ее капсулы в области ложа желчного пузыря с образованием грубого соединительнотканного рубца к 21 суткам эксперимента. Криогенная обработка ложа желчного пузыря вызывает повреждение только поверхностных слоев печени (в пределах 3-4 печеночных долек) с разрушением ее капсулы, в значительной степени снижает деструктивное воздействие электрокоагуляции, способствует уменьшению сроков восстановления клеточной структуры печени, ускоренному завершению фазы регенерации и формированию нежного соединительнотканного рубца к 14 суткам эксперимента. При холецистэктомии с оставлением задней стенки желчного пузыря использование электродеструкции слизистой оболочки вызывает некротические и дистрофические изменения паренхимы печени в пределах 2-3 печеночных долек с разрушением капсулы печени и образованием грубого соединительнотканного рубца на оставшейся части желчного пузыря к 21 суткам эксперимента, тогда как криогенная деструкция слизистой оболочки вызывает минимальные дистрофические изменения паренхимы печени (в пределах 1-2 печеночных долек) с более коротким сроком их восстановления и приводит к формированию нежного соединительнотканного рубца к 14 суткам эксперимента.

Особенностью ЛХЭ при выраженном перивезикальном инфильтрате являлось затрудненное из-за воспалительного процесса и рубцово-инфильтративных изменений отделение желчного пузыря от его ложа, что диктует необходимость более интенсивно использовать электрокоагуляцию, которая нередко приводит к значительным повреждениям ткани печени. При длительном выделении желчного пузыря, а так же при непопадании в „слой” образуется значительная раневая поверхность, требующая дополнительного гемо- и желчестазы с использованием электрокоагуляции. При увеличении длительности электротермического воздействия на ткань печени соответственно увеличивается глубина и площадь коагуляционного

некроза.

Этим часто обуславливается выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, вследствие наличия обширной некротической поверхности, иногда - кровотечения и желчеистечение из печеночной паренхимы.

У всех больных, которым проводился гемостаз криогенной обработкой ложа желчного пузыря при помощи лапароскопического криоапликатора, отмечалось значительное снижение болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, не отмечалась гипертермия, не было случаев кровоточивости и желчеистечения по дренажу. Послеоперационных осложнений не было.

После электрокоагуляционной деструкции слизистой оболочки оставшийся участок части задней стенки желчного пузыря представлял собой сплошной участок коагуляционного некроза. Особенностью течения послеоперационного периода у больных, которым мукоклазия проводилась электрокоагуляционным методом, являлось повышение температуры вечером до 37,8-38,3°C и значительное раневое отделяемое по дренажу в течение 4-х первых послеоперационных дней.

В последующем для исключения неблагоприятных последствий высокотемпературного воздействия после экспериментального обоснования нами у 30 больных была применена криодеструкция слизистой оболочки оставшейся части желчного пузыря. К оставшейся части задней стенки желчного пузыря подводился криоапликатор собственной конструкции. Криовоздействие проводили в течение 5 минут, что соответствовало снижению температуры тканей до  $-56 \pm 1^\circ \text{C}$  и приводило к деструкции слизистой оболочки. При больших размерах оставшейся части задней стенки желчного пузыря криовоздействием повторяли.

У больных после криодеструкции слизистой оболочки оставшегося участка желчного пузыря течение послеоперационного периода значительно отличалось по сравнению с больными, которым была проведена электрокоагуляционная деструкция. Болевой синдром и гипертермия были менее выражены, практически отсутствовало отделяемое из дренажа. Послеоперационных осложнений не было.

Особенностью течения послеоперационного периода у 3 больных (у всех больных дезэпителизация кисты проводилась электрокоагуляционным методом) после операции явилось – умеренные боли в правом подреберье и повышение температуры вечером до 37,8-38,3°C в течение 4-х первых послеопе-

рациональных дней.

Мы связывали гипертермию в первые послеоперационные дни с электротермической деструкцией ткани печени, подобные явления мы встречали у некоторых больных после ЛХЭ при длительном электротермическом выделении «трудных» желчных пузырей.

В последующем для исключения неблагоприятных последствий высокотемпературного воздействия на ткань печени, нами у 13 больных была применена криогенная обработка оставшейся части кисты (патент Украины № 6589 от 16.05.2005).

В полость кисты устанавливали криоапликатор собственной конструкции. Криовоздействие проводили в течение 5-7 минут с быстрым последующим оттаиванием. При больших размерах полости кисты криовоздействие повторяли. Убедившись в отсутствии признаков кровотечения и желчеистечения, операцию завершали подведением к зоне вмешательства дренажной трубки. Ни у одного из больных, которым была проведена криогенная обработка полости кисты, в послеоперационном периоде мы не наблюдали осложнений.

Результаты лечения прослежены в сроки от 8 мес. до 2 лет под контролем УЗИ. Рецидивов и остаточных полостей не выявлено.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосов А.Б., Дмитриев В.В., Гужва А.В. // Эндоскопическая хирургия. - 2003. - №1. - С. 20-22.
2. Кригер А.Г., Горский В.А., Шуркалин Б.К. // Хирургия. - 2002.- №11.- С. 44-46.
3. Лапароскопические технологии и их интеграция в билиарную хирургию / А.В. Малоштан, В.В. Бойко, А.М. Тищенко, И.А. Криворучко. -Харьков: СИМ. - 2005. - 367 с.
4. Литвиненко А.А. // Клінічна хірургія. - 1994. - №10. - С. 51-54.
5. Парамонова Л.М. Криохирurgia печени в эксперименте // Достижения криомедицины. -Санкт-Петербург. - 2001. - С. 47-50.
6. Черкова Н.В. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». - 2004. - №614. - Вип. 7. - С. 9-13.
7. Saliken J.C., McKinnor G., Gray R.R. et al. // Can. Assoc. Radiol. J. - 1999. - Vol.50. - №5. - P. 295-297.

## ЗАСТОСУВАННЯ НИЗЬКОТЕМПЕРАТУРНОГО ВПЛИВУ В ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ХІРУРГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

*С.О. Бичков, Р.М. Гриньов, Л.М. Душик*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна*

### РЕЗЮМЕ

Авторами після проведених експериментальних досліджень представлений досвід виконання 101 лапароскопічної операції на органах гепатобіліарної системи із застосуванням низькотемпературного впливу. Для криовоздействия використовувався криоапликатор власної конструкції. Аналіз отриманих результатів дозволяє рекомендувати ширше використовувати низькі температури при лапароскопічних операціях.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** жовчнокам'яна хвороба, кіста печінки, лапароскопічна холецистектомія, криовплив

## ВЫВОДЫ

1. Метод лапароскопического дозированного криовоздействия на ложе желчного пузыря является надежным способом остановки желчеистечения и кровотечения, способствует стимуляции репаративных процессов при значительной электрокоагуляционной травматизации печеночной паренхимы при ЛХЭ.
2. Лапароскопическая субтотальная холецистэктомия с криодеструкцией слизистой оболочки оставшейся части задней стенки желчного пузыря расширяет возможности ЛХЭ при осложненных формах ЖКБ и выполняется когда из-за рубцовых изменений возникают технические трудности отделения задней стенки желчного пузыря от ложа.
3. Лапароскопическая фенестрация кисты печени с последующей криообработкой оставшейся ее части является эффективным методом лечения солитарных кист печени.

Перспективы развития исследований в данной области хирургии состоят в использовании современных технологий щадящего воздействия на ткани, совершенствовании инструментария, применяемого при лапароскопических операциях, что позволит улучшить результаты хирургического лечения больных.

## APPLICATION OF LOW TEMPERATURE EXPOSURE IN LAPAROSCOPIC SURGERY ON HEPATOBILEAR SYSTEM

S.O. Bychkov, R.M. Grynyov, L.N. Duchik  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

After the carried out experimental researches authors submit experience of performance 101 laparoscopic operation on organs of hepatobiliary system with application of low temperatures influences. For cryoinfluences it was used the own designed cryoapplicator. The analysis of the received results allows to recommend more wide using of low temperatures at laparoscopic operations.

**KEY WORDS:** gallstone disease, cyst of liver, laparoscopic cholecystectomy, cryoinfluence

УДК: 616.98: 579.841.11.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ ЕНХАНСЕРІВ НА НАРОЩУВАННЯ БІОМАСИ МІКРООРГАНІЗМІВ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ПЕРСПЕКТИВНИХ ДЛЯ БІОТЕХНОЛОГІЇ

Н.І. Городницька, А.В. Мартинов, Т.П. Осолодченко

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України»,  
м. Харків

### РЕЗЮМЕ

У роботі використовувались музейні та вакцинні штами *Pseudomonas aeruginosa*, енхансери А, В, і С класу ізохінолінів в концентрації 0,1%, 0,01%, 0,001%. Досліджувалась дія енхансерів як окремо, так і в їх комбінації на нарощування біомаси мікроорганізмів, перспективних для біотехнології. Виявлено, що як і при колонієутворенні, так і в нарощуванні біомаси активність проявляє енхансер А, який сприяє накопиченню біомаси в 1,5-2 рази у порівнянні з іншими активаторами росту. Використання комбінації трьох стимуляторів росту А, В, і С нарощує біомасу в 7-8 разів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** біотехнологія, *Pseudomonas aeruginosa*, енхансери, нарощування біомаси

Однією з основних проблем розвитку біотехнології на сьогодні залишається дороговизна кінцевого продукту. Основною причиною цього є вельми повільне нарощування маси мікроорганізмів – продуцентів біотехнологічного продукту та повільний синтез останнього. Для біотехнологічних ліків білкової природи частка основного продукту становить 0,5-0,7% від загальної кількості білку. Відповідно актуальним є розробка засобів збільшення швидкості приросту маси мікроорганізмів у реакторі та збільшення відсотку виходу кінцевого продукту. Збільшення навантаження живильного середовища додатковими метаболітними компонентами має фізіологічні обмеження: адже безперервна подача живильних речовин не здатна збільшити відсоток синтезованого біотехнологічного продукту [1, 2]. Одним з перспективних засобів підвищення як відсотку виходу біотехнологічних білкових продуктів, так і нарощування мікробної маси поза рамками фізіологічної норми є використання активаторів алостеричних ферментів класу фосфокіназ та індукторів синтезу циклічних мононуклеотидів [3].

Таким чином, перспективним завданням є дослідження здатності активаторів (енхансерів) прискорювати синтез біотехнологічних продуктів на прикладі отримання синьогнійного анатоксину та вакцини. Ця технологія дозволяє удосконалити мікробіологічну діагностику шляхом прискорення поділу клітин та появи перших колоній, здешевити вакцинне виробництво та виробництво біотехнологічних продуктів [4, 5].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були штами мікроорганізмів, одержані із музею живих культур ІМІ ім. І.І. Мечникова АМН України та рекомендовані для перевірки якості поживних середовищ, а також штам синьогнійної палички для виробництва вакцин:

*Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027;  
*Pseudomonas aeruginosa* АТСС 27853;  
*Pseudomonas aeruginosa* 66-16.

Всі штами зберігались в напіврідкому середовищі. Життєздатність клітин підтримували методом пересівів на тверде поживне середовище. Культуральні та морфологічні властивості мікроорганізмів підтверджували

шляхом посіву на м'ясопептонний агар (МПА) та мікроскопією клітин. Стандартні середовища готували відповідно до вимог виробника. В якості стандартного середовища був обраний МПА, м'ясопептонний бульон (МПБ) та для порівняння ростових характеристик – бульон Мартена [6].

В якості енхансерів були досліджені стимулятори росту мікроорганізмів із групи алостеричних активаторів циклічного аденозинмонофосфату: ізохіноліни та імідазоли.

Проводили дослідження енхансерів в концентрації 0,1%; 0,01%; 0,001% і їх комбінацій на швидкість появи колоній мікроорганізмів, їх розміри, форми. Порівнювали біохімічні властивості мікроорганізмів, які зростали у присутності енхансерів та без них на звичайних середовищах. Досліджували динаміку напрацювання мікробної біомаси тест-штамів *P. aeruginosa* на твердих середовищах з використанням комбінації енхансерів.

Оптичну щільність мікробної суспензії визначали за допомогою стандарту мутності

ДИСК ім. Л.А. Тарасовича. Колонієутворення визначали за десятичним логарифмом. Робота з мікроорганізмами проводилась відповідно до нормативних документів [7].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно статистичних методів за критерієм Ст'юдента-Фишера у бактеріологічних дослідженнях [8].

Остаточну відмітку поживної повноцінності експериментального середовища давали після проведення бактеріологічних дослідів, в яких порівнювали властивості стандартних штамів мікроорганізмів при культивуванні їх на контрольних та експериментальних середовищах [9, 10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка напрацювання мікробної маси має важливе значення для отримання корисних речовин мікробного походження. Алостеричні активатори циклічного аденозинмонофосфату сприяють підвищенню метаболізму бактерій. В результаті такої дії збільшується кількість мікробних клітин (табл. 1).

Таблиця 1

Кількість мікробних клітин при культивуванні на середовищах, які містять енхансери

Енхансери, концентрація, %	Кількість мікробних клітин штамів мікроорганізмів, млрд/мл, ( $\cdot 10^9$ ), $M \pm m$		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 66-16
0,1 А	4,2±0,1	5,1±0,4	4,9±0,4
0,1 В	4,3±0,3	4,6±0,5	4,4±0,3
0,1 С	5,8±0,7	4,5±0,2	4,1±0,2
0,01 А	5,2±0,3	5,5±0,4	5,7±0,5
0,01 В	4,8±0,5	5,3±0,2	5,4±0,3
0,01 С	6,1±0,7	4,9±0,4	4,8±6,3
0,001 А	5,8±0,4	6,3±0,6	6,3±0,4
0,001 В	5,2±0,2	5,6±0,5	5,6±0,5
0,01 С	3,2±0,2	5,2±0,2	5,1±0,4
Контроль	3,2±0,2	3,4±0,1	3,5±0,3

М - середне значення кількості мікробних клітин штамів мікроорганізмів, млрд/мл, m - середнє відхилення, % - це маса/об'єм.

Як свідчать наведені в таблиці дані біомаса мікробних клітин під впливом активаторів збільшується у порівнянні з контролем (середовище без енхансерів). Кількість клітин при 0,1% концентрації енхансеру А склала  $(4,2 \pm 0,2) - (5,1 \pm 0,4) \times 10^9$ /мл. При 0,01% концентрації енхансеру А біомаса збільшується до  $(5,0 - 5,5) \times 10^9$ /мл. Концентрація 0,001% енхансеру А сприяє накопиченню мікробних клітин до  $(6,0 - 6,5) \times 10^9$ /мл. Як і при колонієутворенні, так і в нарощуванні біомаси, активність проявляє енхансер А, який сприяє накопиченню біомаси в 1,5-2 рази у порівнянні з іншими активаторами росту. За літературними джерелами енхансери збільшують колонієутворення та нарощування біомаси клітин в (10-20) разів, тоді як в наших

дослідженнях цей показник був в (1,5-2) рази. Тому подальші дослідження були направлені на розробку комбінацій різноманітних енхансерів (табл. 2).

Як свідчать дані табл. 2, комбінація двох енхансерів А і В в концентрації 0,01% збільшує кількість мікробних клітин у порівнянні з контролем в (3-4) рази і дорівнювала  $(9,4 - 7,2) \times 10^9$  клітин на мл проти  $(3,1 - 2,8) \times 10^9$  клітин на мл в контролі. Комбінація трьох стимуляторів росту А, В, та С нарощує біомасу майже в (7-8) разів. При культивуванні *Pseudomonas aeruginosa* кількість біомаси клітин при додаванні двох енхансерів складала  $(8-9) \times 10^9$  клітин на мл, тоді як при додаванні трьох стимуляторів  $(11-13) \times 10^9$  клітин на мл.

Таблиця 2

## Кількість мікробних клітин під впливом комбінації енхансерів

Енхансери, концентрація, %	Кількість мікробних клітин штамів мікроорганізмів, млрд/мл, ( $10^9$ ), $M \pm m$		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 66-16
0,01 А 0,01 В	7,2±0,6	8,1±0,8	8,2±0,7
0,01 А 0,01 С	8,3±0,9	9,6±0,8	9,4±0,7
0,01 В 0,01 С	8,2±0,5	9,5±0,7	8,1±0,7
0,01 А 0,01 В 0,01 С	11,8±0,7	10,5±0,8	11,7±0,5
0,001 А 0,001 В	9,2±0,8	9,3±0,9	10,4±0,8
0,001 А 0,001 С	10,8±0,6	9,9±0,8	10,8±0,7
0,001 В 0,001 С	9,1±0,7	9,3±0,7	9,3±0,7
0,001 А 0,001 В 0,001 С	12,8±0,6	11,6±0,7	12,6±0,5
Контроль	2,2±0,1	3,1±0,2	2,8±0,1

M - середнє значення кількості мікробних клітин штамів мікроорганізмів, млрд/мл, m - середнє відхилення, % - це маса/об'єм.

## ВИСНОВКИ

1. В результаті досліджень вдалося підвищити відсоток виходу біотехнологічних білкових продуктів та наростити мікробну масу поза рамками фізіологічної норми можна за допомогою активаторів алостеричних ферментів класу фосфокиназ та індукторів синтезу циклічних мононуклеотидів.
2. Виявлено, що як і при колонієутворенні, так і при нарощуванні біомаси активність проявляє енхансер А класу ізохінолінів, який сприяє накопиченню біомаси

в 1,5-2 рази у порівнянні з іншими активаторами росту.

3. Використання комбінації трьох стимуляторів росту А, В, і С нарощує біомасу в 7-8 разів.

Використання комбінації енхансерів А, В і С дозволить прискорити синтез біотехнологічних продуктів на прикладі отримання сільногнійного анатоксину та вакцини. Ця технологія дозволить удосконалити мікробіологічну діагностику, здешевити вакцинне виробництво та виробництво біотехнологічних продуктів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Осолодченко Т.П., Щетиніна В.М., Ніколаєнко В.М., та ін. // Аналі Мечниківського Інституту. - 2003. - № 4-5. - С. 76-78.
2. Осолодченко Т.П., Щетиніна В.М., Ніколаєнко В.М. та ін. // Аналі Мечниківського Інституту. - 2004. - № 6. - С. 15-17.
3. Иванкин А.Н. Биологически активные вещества из животной ткани и микроорганизмов. Методы получения и структурно-функциональные взаимосвязи: Автореферат. дис... докт. хим. наук. - М., 1998. - С. 39.
4. Адлова Г.П., Денисова С.В., Илidgeв А.К., и др. // ЖМЭИ. - 1998. - № 1. - С. 13-17.
5. "Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии". ВОЗ. - Женева. 1994. - С. 112.
6. Меджидов М.М. Справочник по микробиологическим питательным средам. -М.: Медицина. - 2003. - С. 316.
7. Методические указания по применению физико-химических и химических методов контроля медицинских биологических препаратов. -М.: - 1981. - С. 327.
8. Ашмарин В. Математические методы в биологии. -М.: Мир. - 1964. - С. 203.
9. Блинкова П.П., Зотина М.Ю., Щербатых М.В., и др. // ЖМЭИ. - 1995. - № 5. - С. 25-32.
10. Піотрович В.А. // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету: Зб. наукових праць. - 2000. - вип. 14. - С. 225-229.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ЭНХАНСЕРОВ НА НАРАЩИВАНИЕ БИОМАССЫ МИКРООРГАНИЗМОВ PSEUDOMONAS AERUGINOSA, ПЕРСПЕКТИВНЫХ ДЛЯ БИОТЕХНОЛОГИИ**

*Н.И. Городницкая, А.В. Мартынов, Т.П. Осолодченко*

Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», г. Харьков

---

### **РЕЗЮМЕ**

В работе использовались музейные и вакцинные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, энхансеры А, В и С класса изохинолинов в концентрации 0,1%, 0,01%, 0,001%. Исследовалось действие энхансеров как в отдельности, так и в их комбинации на наращивание биомассы микроорганизмов, перспективных для биотехнологии. Выявлено, что как и при колониеобразовании, так и в наращивании биомассы микроорганизмов активность проявляет энхансер А, который благоприятствует накоплению биомассы в 1,5-2 раза в сравнении с другими активаторами роста. Использование комбинации трех стимуляторов роста А, В и С наращивает биомассу в 7-8 раз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биотехнология, *Pseudomonas aeruginosa*, энхансеры, наращивание биомассы

## **STUDY OF THE EFFECT OF ENHANCERS ON BIOMASS GROWTH OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA, A PROSPECTIVE MICROORGANISM IN TERMS OF BIOTECHNOLOGY DEVELOPMENT**

*N.I. Gorodnytska, A.V. Martynov, T.P. Osolodchenko*

State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

---

### **SUMMARY**

Museum and vaccine strains of *Pseudomonas aeruginosa* and also A, B and C type enhancers of izohinolins class of 0,1%, 0,01% and 0,001% concentration were used for this study. The study focuses on the effect that these enhancers, both individually and in combination, have on biomass growth of this highly potential microorganism in terms of biotechnology. It was revealed that A type enhancer appears to be active both in colony -formation and in microorganism biomass growth causing a 1,5 to 2 times biomass growth as compared to other growth activators. Use of combination of these three growth activators may result in 7 to 8 times biomass growth.

**KEY WORDS:** biotechnology, *Pseudomonas aeruginosa*, enhancer, biomass growth

УДК: [577.4+577.1]:519.24

## **АНАЛИЗ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ АРИТМИЯХ С СОХРАНЕННЫМ СИНУСОВЫМ РИТМОМ: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К КЛАСТЕРИЗАЦИИ**

*А.В. Мартыненко, Н.И. Яблчанский, С.В. Острополец*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

---

### **РЕЗЮМЕ**

Предложен метод, расширяющих границы приложений технологии вариабельности сердечного ритма (ВСР) с ее распространением на аритмии при сохраненном синусовом ритме. В основу разработанного метода положен физиологический подход к кластеризации ритмограммы, сформулированный в виде общего представления об эмпирической гладкости временного ряда. При разделении на независимые источники реальных записей ВСР удается выделить гармонические и стохастические независимые источники, что подтверждает точность процедуры и адекватность ее результатов физиологическим представлениям о природе ВСР; вычисленные для разделенных источников величины общей мощности хорошо коррелируют с ожидаемыми величинами ТР ВСР для данных возрастных групп. Метод расширяет приложения технологии ВСР в медицинской практике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма; аритмии сердца; эмпирическая гладкость временного ряда

В предыдущей статье [1] было показано, что проблема анализа ВСР при аритмиях с сохраненным синусовым ритмом успешно решается за счет выделения гармонической составляющей ритмограммы (источник – синусовый ритм) и стохастической. Разделение на составляющие в [1] производилось на основании стандартной процедуры кластеризации методом К-средних и выбора оптимального числа кластеров минимизирующей ошибку разложения ритмограммы в ряд Фурье. В [1] было продемонстрировано, что спектры гармонической составляющей адекватны возрастным нормам и физиологическим представлениям о ВСР.

Вместе с тем, очевидно, что при всей универсальности статистической кластеризации она не учитывает следующие важные особенности ритмограмм, служащих основанием для анализа ВСР:

1. формальный статистический подход к временному ряду (ритмограмме) не предполагает связанности (взаимозависимости) отдельных RR-интервалов, т.е. считает их статистически независимыми;
2. не учитывает наличие физиологических границ вариабельности синусового ритма.

Поэтому целью настоящей статьи является построение математического метода кластеризации, позволяющего выделить синусовый ритм наиболее точно, основываясь на физиологических представлениях о ВСР.

Исходным пунктом при построении процедуры кластеризации служат представления о том, что наблюдаемое явление вариабельности сердечного ритма:

1. имеет четкие физиологические границы;
2. последовательные RR-интервалы не являются статистически независимы, а представляют связанный исторический ряд, где каждое последующее значение определяется предыдущими с известной физиологической границей вариабельности ряда.

Таким образом, математически мы постулируем два основных правила для кластеризации ряда. Элементы ряда принадлежат одному кластеру, если:

1. либо их значения не выходят за границу нормальной вариабельности математического ожидания кластера;
2. либо последовательные элементы во временном ряду не отличаются друг от друга более, чем на величину нормальной вариабельности.

Вместе с тем количество кластеров заранее не задается.

Указанные выше правила, по сути, выра-

жают свойство эмпирической гладкости временного ряда, которое мы сейчас можем сформулировать:

*пусть на интервале времени  $[0, T]$  производятся измерения величины некоторой переменной  $X$ , ранжированные по мере возрастания времени  $X_i, i=1, N$ . Зададим два положительных числа  $\delta_1$  и  $\delta_2$  гораздо меньших единицы*

$$\delta_1 \ll 1, \delta_2 \ll 1, \delta_1 > \delta_2.$$

*Если на интервале  $[0, T]$  для каждого элемента временного ряда выполняется одно из двух условий*

$$\left| \frac{X_i}{M_i} - 1 \right| < \delta_1 \vee \left| \frac{X_i}{X_{i+1}} - 1 \right| < \delta_2,$$

*то временной ряд является эмпирически гладким с точностью до  $\delta_1, \delta_2$ . Здесь  $M_i$  – выборочное среднее для элементов ряда  $1, i$ .*

Отметим, что предложенное определение не привлекает традиционного для математики понятия дифференцируемости функции, поскольку оно не применимо к дискретным наблюдениям временного ряда. И, скорее, наоборот, – установление эмпирической гладкости временного ряда позволяет утверждать, что использование гладких аппроксимаций (и соответствующих методов анализа) для такого ряда будет успешным.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве примера на рис.1 и 2 показаны исходные ритмограмма и спектр пациентки Б. По виду спектр рис.2 близок к спектру белого шума, а общая мощность спектра  $TP=44290 \text{ мс}^2$  не отвечает каким либо физиологическим нормам. Использование процедуры кластеризации К-средних было затруднено необходимостью выделения большого количества кластеров.

Использование процедуры кластеризации, построенной на физиологических принципах ВСР, позволило легко разделить спектры на гармоническую составляющую (рис.3) и стохастический шум (рис.4). Общая мощность гармонической составляющей спектра составила  $TP=7220 \text{ мс}^2$ .

Отметим еще одну важную особенность предложенной процедуры – корректное распознавание синусового ритма даже при наличии высокой изменчивости в частотной динамике. На рис.5 представлена ритмограмма синусового ритма без аритмий, но с высокой частотной динамикой.

На рис.6-7 даны спектры исходной ритмограммы и ритмограммы с выделенным синусовым ритмом, соответственно. Хорошо видно, что спектры совпадают.

В отличие от предложенной процедуры метод кластеризации К-средних дает деление на 2 равнозначных кластера, что, естест-

венно, приводит к искажению истинного спектра синусового ритма.

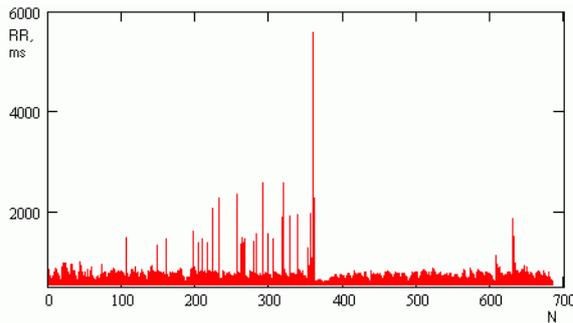


Рис. 1.

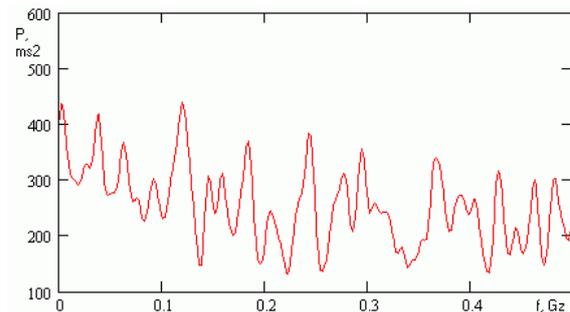


Рис. 2.

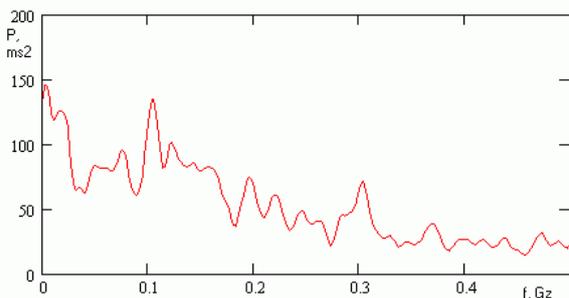


Рис. 3.

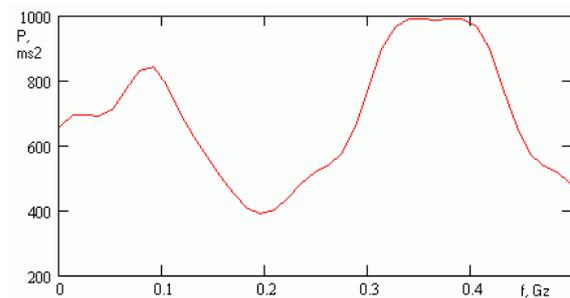


Рис. 4.

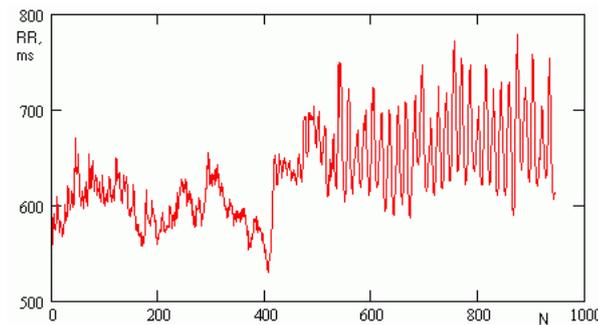


Рис. 5.

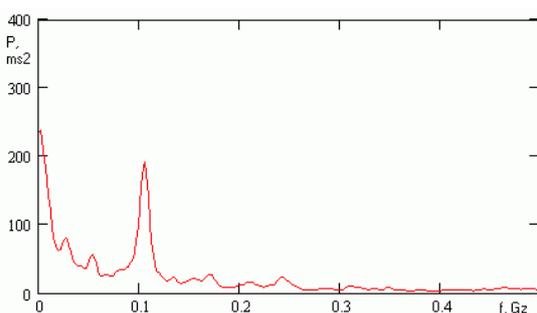


Рис. 6.

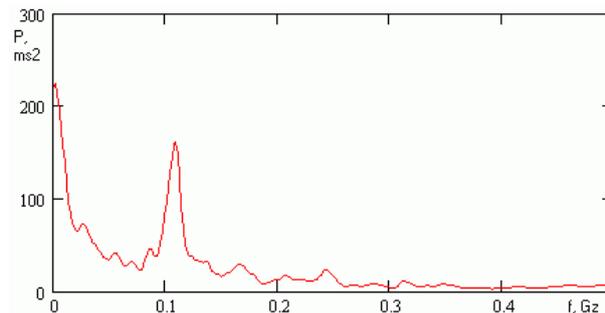


Рис. 7.

## ВЫВОДЫ

Предложен математический метод, позволяющий использовать спектральные методы ВСП для анализа записей с аритмиями. В статье показано, что:

1. При разделении на независимые источники реальных записей ВСП удастся выделить гармонические и стохастические независимые источники, что подтверждает точность процедуры и адекватность ее резуль-

татов физиологическим представлениям о природе ВСП;

2. Вычисленные для разделенных источников величины общей мощности хорошо коррелируют с ожидаемыми величинами ТР для данных возрастных групп.

Разработанный метод может быть использован и для корректной оценки ТР при аритмиях, и для детального анализа спектральных характеристик синусового узла.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мартыненко А.В., Яблучанский Н.И. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія Медицина. - 2005. - № 705. - випуск 11. - С. 40-47.

## АНАЛІЗ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ АРИТМІЯХ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНИМ СИНУСОВИМ РИТМОМ: ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ПІДХІД ДО КЛАСТЕРІЗАЦІЇ

*О.В. Мартыненко, М.І. Яблучанський, С.В. Острополец*  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Запропоновано метод, що розширює межі застосування технології варіабельності серцевого ритму (ВСР) з її розповсюдженням на аритмії при збереженому синусовому ритмі. В основу розробленого методу покладено фізіологічний підхід кластеризації ритмограми, що узагальнено на поняття емпіричної гладкості часового ряду. При розділенні на незалежні джерела реальних записів ВСР вдається виділити гармонійні і стохастичні незалежні джерела, що підтверджує точність процедури і адекватність її результатів фізіологічним уявленням про природу ВСР; обчислені для розділених джерел величини загальної потужності добре корелюють з очікуваними величинами TP ВСР для даних вікових груп. Метод розширює застосування технології ВСР в медичній практиці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, аритмії серця, емпірична гладкість часового ряду

## HEART RATE VARIABILITY ANALYSIS AT ARRHYTHMIA WITH SAVED SINUS RHYTHM: PHYSIOLOGICAL APPROACH FOR CLUSTERISATION

*A. V. Martynenko, M. I. Yabluchansky, S. V. Ostropolec*  
V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

The method extending spectral analysis of heart rate variability (HRV) application for patients with sinus arrhythmia was proposed. The method is based on rhythmogram physiological clusterization that generalized as empirical smooth of time series. Proposed method exactly split mixed signal on true independent sources: we obtain stochastic and harmonic sources when we split real HRV records and TP of harmonic source good correlated with expected TP value for patients' age group. Thus method extends HRV technology for medical practice.

**KEY WORDS:** heart rate variability, arrhythmia, empirical smooth of time series

УДК: 616.71:018.46:612.014

## ВЛИЯНИЕ В-ЛИМФОЦИТОВ НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ КОСТНОГО МОЗГА ОБЛУЧЕННЫХ РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОГО МИЕЛОТРАНСПЛАНТАТА

*Н.Н. Попов<sup>1</sup>, Е.А. Романова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», г. Харьков

---

### РЕЗЮМЕ

Целью работы было изучение влияния обогащения аллогенного миелотрансплантата В-лимфоцитами на восстановление гемопоэза и иммуногенеза облученных реципиентов и возможность развития у них РТПХ. Показано, что применение В-лимфоцитов совместно с миелокариоцитами оказывает стимулирующий эффект на восстановление КОЕ, ядродержащих клеток, лимфоцитов костного мозга летально облученных реципиентов. Добавление В-лимфоцитов к аллогенному Т-истощенному миелотрансплантату способствует формированию толерантности к донорским клеткам и установлению клеточного химеризма.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** трансплантация, лимфоциты, костный мозг

В настоящее время трансплантация гемопоэтических стволовых клеток широко используется для лечения различных форм лейкозов, лимфопролиферативных заболеваний, аплазий кроветворной ткани, наследственных метаболических нарушений, тяжелых иммунодефицитных состояний. Трансплантация является единственным эффективным способом восстановления гемопоэза и иммуногенеза после общего облучения организма в высоких дозах. Терапевтический эффект применения гемопоэтической ткани в значительной мере зависит от степени гистосовместимости реципиента и трансплантата, клеточного состава трансплантата, функциональной и метаболической активности его клеток. Во многих случаях, включая наследственную патологию, возможна трансплантация только аллогенной ткани. Однако ее применение всегда связано с риском развития таких серьезных осложнений, как реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ) и хозяин-против-трансплантата (РХПТ). Это угрожает отторжением трансплантата и развитием панцитопении, приводящим к летальному исходу. Избежать этого можно путем создания условий, при которых будет гарантировано развитие толерантности реципиента к донорским клеткам и становление стабильного клеточного химеризма. По нашему мнению, одним из таких подходов к решению данной проблемы может стать конструирование трансплантата с особыми свойствами: наименьшей иммуноагрессивностью, и, напротив, повышенными репопуляционной активностью и толерогенностью.

Целью данной работы явилось изучение влияния обогащения аллогенного миелотрансплантата В-лимфоцитами на восстановление основных параметров костного мозга облученных реципиентов и развитие РТПХ.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Экспериментальными реципиентами трансплантата служили самки мышей линии СВА 8-10-недельного возраста массой 20-22 г. Животных облучали в дозе 9 Гр на установке РУМ-17 (38,6 р/мин, при напряжении 220 кV, силе тока 10 мА, фильтре 1 мм Си + 1 мм Al, кожно-фокусном расстоянии 60 см). Источником клеток костного мозга (ККМ) и В-лимфоцитов служили мыши-самцы линии С57В1 8-10-недельного возраста массой 20-22 г.

ККМ получали из бедренных костей. Удаление Т-лимфоцитов из суспензии ККМ производили путем ее обработки анти-Thy 1,2-сывороткой и комплементом [1]. Погибшие клетки удаляли с помощью центрифугирования

клеточной суспензии на градиенте плотности фиколла-верографина 1,090 [2].

В-лимфоциты выделяли из селезенок животных. Выделив на градиенте плотности фиколла-верографина лимфоциты, обрабатывали их анти-Thy 1,2-сывороткой и комплементом. От погибших клеток избавлялись по методу [2].

ККМ, истощенные по Т-клеткам и сингенные им В-лимфоциты трансплантировали реципиентам в дозе  $5 \times 10^6$  на мышью в первые 6-8 часов после облучения.

Были сформированы следующие группы животных:

1 группа – облученные реципиенты +  $5 \times 10^6$  Т-истощенных аллогенных ККМ;

2 группа – облученные реципиенты +  $5 \times 10^6$  Т-истощенных аллогенных ККМ +  $5 \times 10^6$  аллогенных В-лимфоцитов;

3 группа – облученные реципиенты +  $5 \times 10^6$  сингенных ККМ интактных животных;

4 группа – интактные необлученные мыши СВА.

Основные морфофункциональные параметры костного мозга (абсолютное содержание ядросодержащих клеток, лимфоцитов, колониеобразующих единиц (КОЕс) в бедренной кости, популяционный состав лимфоцитов в костном мозге, их активность в смешанной культуре лимфоцитов (СКЛ) исследовались на 10, 15, 20, 30, 45 сутки после трансплантации.

Содержание КОЕс в костном мозге облученных животных изучали методом Till, McCulloch, 1961 [3]. Колонии в селезенках подсчитывали микроскопически после фиксации их в растворе Буэна. Тип гемопоэтических колоний определяли на гистологических препаратах, приготовленных из органов.

О приживлении и активном пролиферировании донорских клеток самцов С57В1 в организме реципиентов (самок СВА) судили, используя метод метафазных пластин, учитывая клетки, содержащие донорскую Y-хромосому самцов [4].

Относительное содержание лимфоцитов в костном мозге определяли микроскопически в мазках костного мозга, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Абсолютное количество лимфоцитов в костном мозге подсчитывали на основании абсолютного числа ядросодержащих клеток костного мозга и относительного содержания в нем лимфоцитов.

Популяционный состав лимфоцитов костного мозга изучали методом иммунофлюоресценции, используя анти- $\mu$  и анти-Thy 1,2 антитела, меченные ФИТЦ [5,6].

Влияние лимфоцитов, генерируемых костным мозгом облученных животных, на

развитие РТПХ и РХПТ было изучено в двунаправленной СКЛ [7]. Реакцию проводили в микроварианте в планшете Cook. Для проведения реакции использовали лимфоциты селезенки интактных мышей СВА и С57В1. К смеси эквивалентных количеств ( $10^4$ ) этих клеток добавляли такое же количество лимфоцитов костного мозга облученных реципиентов. Смешанную культуру клеток инкубировали при  $T=37^{\circ}\text{C}$  с автоматической подачей 5%  $\text{CO}_2$  в течение 120 часов. После окончания инкубации в каждую лунку вносили 37 кБк  $^3\text{H}$ -тимидина. Через 16 часов после внесения тимидина суспензии переносили на миллипоровые фильтры и обрабатывали в соответствии с инструкцией. Активность включения  $^3\text{H}$ -тимидина в клетки измеряли на  $\beta$ -счетчике «Вестман-7800» (Австрия), результат реакции клеток в СКЛ выражали в абсолютных величинах (имп/мин). Контролем служили СКЛ, в которые не вносили лимфоциты облученных животных.

В экспериментах было использовано по 57-60 самок-реципиентов СВА (в интактном контроле – 20 животных) для каждой группы, 25 самцов С57В1 – доноров миелокариоцитов и лимфоцитов для 1 и 2 групп, 12 самцов СВА – доноров миелокариоцитов для 3 группы.

При статистическом анализе результатов использовали параметрические методы. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей применяли t-критерий

Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Данные приведены в виде среднего арифметического значения  $M$  и среднеквадратичного отклонения  $\sigma$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что добавление к аллогенному миелотрансплантату, истощенному по Т-клеткам, сингенных В-лимфоцитов (аллогенных реципиенту) оказывает потенцирующее влияние на восстановление костного мозга облученных реципиентов, накопление в органе пула лимфоидных клеток, восстановление числа гемопоэтических стволовых клеток (КОЕс) (табл. 1, 2, 3). Такие реципиенты по темпам репопуляции костного мозга опережали животных, получивших Т-истощенный миелотрансплантат, приближаясь к реципиентам интактных миелокариоцитов. У животных, получивших аллогенный лимфомиелотрансплантат, и реципиентов сингенного интактного миелотрансплантата восстановление клеточности костного мозга, содержания в нем лимфоидных клеток и КОЕс происходило к 30-м поттрансплантационным суткам, тогда как у реципиентов Т-истощенного алломиелотрансплантата в этот период данные параметры костного мозга составляли 64-80% от нормы. При этом в наибольшей степени задерживалось восстановление лимфоидного пула клеток.

Таблица 1

**Численность ядродержащих клеток ( $\times 10^6$ ) в костном мозге облученных животных после трансплантации аллогенных ККМ, истощенных по Т-клеткам, per se (1) и в сочетании с В-лимфоцитами (2) ( $M \pm \sigma$ )**

Сутки после трансплантации	Группы животных		
	1	2	3
10	3,1 $\pm$ 0,3	4,9 $\pm$ 0,5*	6,0 $\pm$ 0,4**
15	4,8 $\pm$ 0,5	7,3 $\pm$ 0,7*	10,2 $\pm$ 0,6**
20	5,9 $\pm$ 0,6	8,9 $\pm$ 0,9*	11,8 $\pm$ 0,7**
30	10,2 $\pm$ 1,1	14,1 $\pm$ 1,2*	15,9 $\pm$ 1,1**
45	9,1 $\pm$ 1,0	14,5 $\pm$ 1,1*	15,1 $\pm$ 1,1**

Примечания: 1. Количество ядродержащих клеток в бедренной кости нормальных интактных мышей составляет  $(14,8 \pm 0,7) \times 10^6$ .

2. \* - достоверность отличий показателей животных группы 2 по сравнению с показателями животных группы 1 ( $p < 0,05$ );

\*\* - достоверность отличий показателей животных группы 3 по сравнению с показателями животных группы 1 ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Абсолютное содержание лимфоидных клеток ( $\times 10^6$ ) в костном мозге облученных животных после трансплантации аллогенных ККМ, истощенных по Т-лимфоцитам, per se (1) и в сочетании с В-лимфоцитами (2) ( $M \pm \sigma$ )**

Сутки после трансплантации	Группы животных		
	1	2	3
10	0,07 $\pm$ 0,005	0,41 $\pm$ 0,04*	0,48 $\pm$ 0,03**
15	0,29 $\pm$ 0,02	0,83 $\pm$ 0,07*	0,93 $\pm$ 0,09**
20	0,56 $\pm$ 0,04	1,09 $\pm$ 0,12*	1,22 $\pm$ 0,14**
30	1,76 $\pm$ 0,16	2,48 $\pm$ 0,21*	2,86 $\pm$ 0,20**
45	1,51 $\pm$ 0,16	2,77 $\pm$ 0,20	2,75 $\pm$ 0,19**

Примечания: 1. Количество лимфоидных клеток в одной бедренной кости нормальных интактных животных составляет  $(2,73 \pm 0,15) \times 10^6$ .

2. \* - достоверность отличий показателей животных группы 2 по сравнению с показателями животных группы 1 ( $p < 0,05$ );

\*\* - достоверность отличий показателей животных группы 3 по сравнению с показателями животных группы 1 ( $p < 0,05$ ).

**Абсолютное содержание КОЕс и тип гемопоэтических колоний в костном мозге облученных животных после трансплантации аллогенных ККМ, истощенных по Т-лимфоцитам, per se (1) и в сочетании с В-лимфоцитами (2) (M±σ)**

Сутки после трансплантации	Группы животных	Абсолютное число КОЕс	Э/М колоний	Недифференцированные колонии, %
10	1	34,8±3,9	3,0	57,6
	2	48,5±4,3*	2,7	41,3*
	3	65,8±7,3**	2,3**	30,1**
15	1	258,9±26,1	2,8	51,4
	2	294,2±30,0	2,5	34,0*
	3	347,1±32,4**	2,0**	26,2**
20	1	636,9±64,5	2,6	32,5
	2	736,4±73,8	2,4	23,1*
	3	825,9±71,1**	2,1**	15,8**
30	1	1301,5±137,6	2,6	22,3
	2	1507,1±160,7	2,5	11,0*
	3	1646,3±136,6**	2,4	10,0**
45	1	1290,6±129,7	2,1	29,4
	2	1593,4±143,4*	2,3	10,1*
	3	1623,1±151,2**	2,3	8,3**

Примечания: 1. Количество КОЕс в костном мозге нормальных интактных животных составляет 1630,0±101,0, соотношение эритроидных и миелоидных колоний (Э/М) – 2,3, содержание недифференцированных колоний – 7,6%.

2. \* - достоверность отличий показателей животных группы 2 по сравнению с показателями животных группы 1 (p<0,05);

\*\* - достоверность отличий показателей животных группы 3 по сравнению с показателями животных группы 1 (p<0,05).

Обращает внимание, что к концу эксперимента (45-м посттрансплантационным суткам) у животных, получивших аллогенные Т-истощенные ККМ, наблюдается снижение клеточности костного мозга и содержания лимфоцитов по сравнению с предыдущим этапом (30-е сутки), что может свидетельствовать о развитии иммунного конфликта между аллогенными донорскими клетками и организмом реципиента.

Цитогенетическое исследование ККМ облученных реципиентов 1 и 2 групп показало, что на 10-15-е сутки репопуляция органа происходит за счет исключительно донорских миелокариоцитов, несущих маркерную Y-хромосому. На 20-45-е сутки среди ККМ регистрируются миелокариоциты реципиентского происхождения. На 20-е сутки после трансплантации у животных 1 группы их содержание составляло 3%, у животных 2 группы – 7%; на 30-е сутки – 6 и 13% соответственно; на 45-е сутки – 15 и 17%.

Анализ фенотипического состава лимфоцитов облученных реципиентов определил, что у животных 1 и 2 групп они были представлены пре-В-лимфоцитами ( $\text{qf}^+ \text{sq}^-$ ), зрелыми В-лимфоцитами ( $\text{sq}^+$ ) и ноль-лимфоцитами (табл. 4). Thy 1,2-лимфоциты у животных этих групп до 20-х суток отсутствовали, на 30-е сутки их количество составляло 0,9-1,3%, на 45-е сутки – 3,0-3,1%. Характерным является то, что у животных, получивших комбинированный трансплантат, темпы созревания В-лимфоцитов значительно выше, чем у реципиентов, получивших Т-истощенный миелотрансплантат и животных-реципиентов интактных сингенных миелокариоцитов.

Изучение функциональной активности

лимфоцитов костного мозга показало, что с 20-х посттрансплантационных суток у животных 2 группы, в отличие от животных 1 группы, появляются лимфоциты с супресорными свойствами. Будучи добавленными в двунаправленную СКЛ, в которой отвечающими и стимулирующими клетками выступают интактные клетки донорского генотипа и реципиентов, эти лимфоциты вызывают усиление реакции на 90% (табл. 5). У реципиентов аллогенного лимфомиелотрансплантата в течение всего периода наблюдения также не отмечалось развития спленомегалии как признака развития РТПХ. Напротив, для реципиентов аллогенных ККМ, истощенных по Т-клеткам, спленомегалия была характерным явлением, регистрируясь у всех животных на 45-е сутки после трансплантации.

Учитывая, что у реципиентов лимфомиелотрансплантата в течение всего посттрансплантационного периода наблюдался динамичный рост клеточности костного мозга, КОЕ, восстановления лимфоидного пула, а также отсутствие спленомегалии, можно констатировать, что в ситуации пересадки аллогенных ККМ совместно с В-лимфоцитами у реципиентов не наблюдается развития иммуноконфликта, способного влиять на восстановление гемо- и лимфопоэза. Можно заключить, что обогащение В-лимфоцитами аллогенного Т-истощенного миелотрансплантата способствует формированию толерантности к клеткам донора и становлению клеточного химеризма. Это приводит к устойчивому приживлению донорских клеток и, как следствие, стабилизации гемо- и иммунопоэза.

Таблица 4

**Популяционный состав лимфоцитов костного мозга облученных животных после трансплантации аллогенных ККМ, истощенных по Т-лимфоцитам, per se (1) и в сочетании с В-лимфоцитами (2) (M±σ)**

Сутки после трансплантации	Группы животных	Относительное содержание клеток, %			
		сu <sup>+</sup> sm <sup>-</sup>	sm <sup>+</sup>	Thy 1,2 <sup>+</sup>	Ноль-клетки
10	1	32,0±1,6	5,2±0,4	-	55,8±2,3
	2	46,5±2,1*	16,6±0,9*	-	36,9±1,8*
	3	36,0±1,5**	9,9±0,5**	6,3±0,2**	47,8±2,1
15	1	32,6±1,7	7,3±0,4	-	60,1±3,1
	2	40,6±1,8*	31,0±1,9*	-	28,4±1,6*
	3	37,7±1,6	16,1±0,8**	6,1±0,2**	40,1±1,6**
20	1	33,4±1,8	14,5±0,8	-	52,1±2,7
	2	35,1±1,9	36,1±1,9*	-	28,8±1,6*
	3	37,4±1,8	21,4±1,3**	5,1±0,2**	36,1±1,9**
30	1	33,1±1,6	26,1±1,4	1,3±0,1	39,5±2,1
	2	32,4±1,5	38,6±2,1*	0,9±0,01	28,1±1,5*
	3	35,7±1,4	34,1±1,9**	2,6±0,1**	27,6±1,2**
45	1	31,8±1,8	29,1±1,5	3,0±0,1	36,1±2,0
	2	30,9±1,6	39,7±2,2*	3,1±0,1	26,3±1,6**
	3	29,6±1,4	40,5±2,0**	3,2±0,1	26,7±1,3**

Примечания: 1. Популяционный состав лимфоцитов костного мозга нормальных интактных животных: сu<sup>+</sup>sm<sup>-</sup> клетки – 29,2±1,2%, sm<sup>+</sup> клетки – 40,1±2,0%, Thy 1,2<sup>+</sup> клетки – 3,3±0,1%, ноль-клетки – 27,4±1,2%.

2. \* - достоверность отличий показателей животных группы 2 по сравнению с показателями животных группы 1 (p<0,05);

\*\* - достоверность отличий показателей животных группы 3 по сравнению с показателями животных группы 1 (p<0,05).

Таблица 5

**Влияние лимфоцитов костного мозга облученных животных после трансплантации аллогенных ККМ, истощенных по Т-лимфоцитам, per se (1) и в сочетании с В-лимфоцитами (2), на реакцию клеток в СКЛ (M±σ)**

Сутки получения лимфоцитов из костного мозга облученных животных	Уровень включения <sup>3</sup> H-тимидина в СКЛ, имп/мин	
	1	2
10	50123±6031	50123±5124
15	49673±4836	4974±506*
20	49715±5034	3789±403*
30	48165±5165	3784±401*
45	54073±5581	3491±396*

Примечания: 1. Уровень включения <sup>3</sup>H-тимидина в СКЛ (лимфоциты СВА+лимфоциты С57В1)(контроль) - 50067±5286.

2. 1 – СКЛ (лимфоциты СВА+лимфоциты С57В1+лимфоциты облученных реципиентов 1-й группы); 2 – СКЛ (лимфоциты СВА+лимфоциты С57В1+лимфоциты облученных реципиентов 2-й группы).

3. \* - достоверность отличий показателей 1 по сравнению с показателями 2 (p<0,05).

## ВЫВОДЫ

1. Обогащение В-лимфоцитами аллогенного Т-истощенного миелотрансплантата оказывает стимулирующий эффект на восстановление КОЕ, ядродержащих клеток, лимфоцитов костного мозга латентно облученных реципиентов.
2. Обогащение аллогенного миелотрансплантата, истощенного по Т-клеткам, В-лимфоцитами способствует становлению клеточного химеризма в организме реципиента, оказывая на него толерогенное влияние.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калинин А.Б., Пинегин Б.В., Орлов Э.В. и др. // Иммунология. - 1986. - №2. - С. 31-34.
2. Davidson W.F., Parish C.R. // J.Immunol.Meth. - 1975. - Vol.7. - №2-3. - P. 291-300.
3. Till J.E., McCulloch E.A. // Radiation Res. - 1961. - Vol.14. - №12. - P. 213-233.
4. Получение хромосомных препаратов лимфоидных клеток / Иммунология: Практикум / Е.У. Пастер, В.В. Овод, В.К. Позур, Н.Е. Вихоть. -К.:Выща школа. - 1989. - С. 254-264.
5. Pietrangeli C.E., Osmond D.G. // Cell Immunol. - 1987. - Vol.107. - №2. - P. 348-357.
6. Goldshneider J. // Cell Immunol. - 1976. - Vol. 24. - № 2. - P. 289-307.
7. Зарецкая Ю.М. Смешанная культура лимфоцитов / Клиническая иммуногенетика. -М.: Медицина. - 1983. - С.47-50.

## ВПЛИВ В-ЛІМФОЦИТІВ НА ВІДНОВЛЕННЯ КІСТКОВОГО МОЗКУ ОПРОМІНЕНИХ РЕЦИПІЄНТІВ АЛОГЕННОГО МІЄЛОТРАНСПЛАНТАТУ

*М.М. Попов<sup>1</sup>, О.А. Романова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України», м. Харків

### РЕЗЮМЕ

Метою роботи було вивчення впливу збагачення алогенного мієлотрансплантату В-лімфоцитами на відновлення гемопоєзу та імуногенезу опромінених реципієнтів та можливість розвитку в них РТПХ. Показано, що застосування В-лімфоцитів сумісно з мієлокаріоцитами справляє стимулюючий ефект на відновлення КУО, ядромістких одиниць, лімфоцитів кісткового мозку летально опромінених реципієнтів. Додавання В-лімфоцитів до Т-виснаженого мієлотрансплантату сприяє формуванню толерантності до донорських клітин і встановленню клітинного хімеризму.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** трансплантація, лімфоцити, кістковий мозок

## INFLUENCE OF B-LYMPHOCYTES ON BONE MARROW RECOVERY OF THE IRRADIATED RECIPIENTS OF ALLOGENIC MIELOTRANSPLANT

*N.N. Popov<sup>1</sup>, E.A. Romanova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

### SUMMARY

The study of influencing of enriching allogenic mielotransplant by B-lymphocytes on recovery of hemopoiesis and immunogenesis of the irradiated recipients and possibility of development at them GVHD was the purpose of work. It is rotined that application of B-lymphocytes is joint with mielocariocytes renders a stimulant effect on renewal total organcellularity, number of CFU, lymphocytes of bone marrow of the lethally irradiated recipients. Adding of B-lymphocytes to allogenic T-depleted mielotransplant is instrumental in forming of tolerance to the donor cells and establishment of cellular chimerism.

**KEY WORDS:** transplantation, lymphocytes, bone marrow

УДК: 616-018.1-095:578.245-078

## АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЧЕПОЛОВОГО ТРАКТА

*А.В. Скрипченко, М.В. Смелянская, С.Д. Перемот, А.В. Мартынов*

Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков

### РЕЗЮМЕ

Ассоциации внутриклеточных инфекций и трихомонад в этиологии хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов у мужчин выявлены в 97% случаев. Чаще всего (более 60%) выявлены ассоциации трех инфекционных агентов, один из которых – трихомонада. Наличие в ассоциации вирусного агента (ВПГ или ЦМВ) обуславливает более тяжелое клиническое течение заболевания мочеполового тракта.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ассоциации инфекций, хроническое воспаление, мочеполовая система

В последнее время все больше специалистов проявляют интерес к изучению проблемы роли внутриклеточных агентов в этиологии воспалительных заболеваний урогени-

тального тракта человека. Это связано с тем, что инфекции, вызванные этими патогенами, значительно распространены во всех странах мира и в последние 10-15 лет отмечается

тенденция их роста [1, 4]. Воспалительные заболевания мочеполовой системы инфекционной природы поражают людей в период наибольшей половой активности и часто сопровождаются осложнениями, которые приводят к утрате трудоспособности, бесплодию.

Особенностью этих инфекций есть то, что наряду с выраженными типичными формами заболеваний встречаются стертые формы, не выявляемые с помощью обычных методов исследования [2]. Поэтому заболевания приобретают затяжное течение, когда инфекция протекает латентно, бессимптомно. И тогда мы сталкиваемся с хроническими заболеваниями, стерто или атипично протекающими, когда возбудитель персистирует в мочеполовом тракте длительное время. В связи с этим при изучении таких заболеваний мочеполового тракта, как у мужчин, так и у женщин основную роль играет выяснение этиологии воспалительного процесса.

Причиной возникновения воспалительных заболеваний мочеполовых органов являются различные инфекции, передающиеся половым путем, а именно: герпетическая, хламидийная, уреаплазменная, микоплазменная, цитомегаловирусная, трихомонадная и их сочетания [3]. По своим биологическим свойствам данные возбудители резко различаются, но все они вызывают сходные заболевания мочеполовой системы человека, что дает право объединить их по клинической характеристике в одну группу и изучить роль этих возбудителей в этиологии и патогенезе заболеваний. Указанные инфекции не оставляют после себя стойкого иммунитета, поэтому наблюдаются реинфекции и рецидивы заболевания, которые протекают как в клинически выраженной, так и, что значительно чаще, в инapparантной форме.

В отечественной и зарубежной литературе имеются многочисленные материалы, отражающие этиологическую роль внутриклеточных агентов в возникновении хронических процессов мочеполовых органов [1]. Клиническое сходство воспалительных заболеваний мочеполовой сферы не позволяет своевременно установить их этиологический диагноз и исключает тем самым возможность проведения своевременной эффективной терапии. В связи с возможностью каждой из инфекций, передающихся половым путем, и их ассоциаций вызывать сходные воспалительные заболевания основное значение приобретает лабораторная диагностика. Особенно это касается смешанных (вирус-вирусных, вирусно-бактериальных, вирусно-хламидийных, вирусно-хламидийно-трихомонадных и т.п.) инфекций. Смешан-

ные инфекции начали учитывать лишь в последнее десятилетие, так как это сложный процесс взаимодействия между двумя и более патогенами и организмом больного. При смешанных инфекциях нарушается цикличность и клинические особенности, свойственные моноинфекциям, что приводит к изменению соотношения отдельных признаков болезни, удлинению течения и развитию осложнений различной тяжести. Болезнь, вызванная ассоциированной инфекцией, чаще всего развивается медленно и протекает без отчетливых клинических симптомов. Смешанную инфекцию при заболеваниях мочеполовой системы следует заподозрить:

1) при наличии очень скудной бактериальной флоры или отсутствии патогенных микроорганизмов в урогенитальном тракте;

2) после проведенного лечения, когда проявления острого воспалительного процесса исчезли, а остаточные явления наблюдаются долгое время;

3) когда антибиотикотерапия и противовоспалительное лечение оказываются малоэффективными.

Лечение воспалительных заболеваний мочеполовой системы, вызванных ассоциацией микроорганизмов, может быть адекватным при применении лекарственных препаратов, активных в отношении этих возбудителей. Поэтому терапия смешанных инфекций может быть успешной только при распознавании этиологии, при учете патогенеза, особенностей клиники и сопутствующих заболеваний. Таким образом, лабораторная диагностика имеет огромное значение, как для эффективности терапии, так и для эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий. И если лабораторные методы исследования для выявления внутриклеточных возбудителей и половых инфекций у беременных сейчас широко внедрены в практику работы врачей гинекологов, то правильная и своевременная диагностика хронических заболеваний мочеполовой сферы у мужчин еще не получила должного распространения. Именно хронические воспалительные заболевания, вызванные ассоциацией внутриклеточных агентов, представляют собой серьезную угрозу состоянию здоровья населения, учитывая в основном половой путь их распространения и поражение лиц репродуктивного возраста.

Целью работы было установить роль ассоциаций внутриклеточных инфекций и трихомонад в этиологии хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов у мужчин.

Работа выполнена в рамках национальной

научной программы «Здоровя я нації – 2011»

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 350 пациентов-мужчин с различными хроническими заболеваниями мочеполовой системы, находящихся на амбулаторном лечении в поликлинике «Института здоровья». Пациенты были в возрасте от 20 до 55 лет. По клиническим и анамнестическим данным хронический уретропростатит был диагностирован у 92% больных; хронический эпидидимит – у 85%; хронический везикулит – у 35%; хронический орхит – у 28%; хронический пиелонефрит – у 68%; хронический цистит – у 43%; хронический фуникулит – у 19%; мочекаменная болезнь – у 57%; синдром хронической тазовой боли (СХТБ) – у 62%. Больные были обследованы как в период обострения, так и после проведенного лечения. Обследование включало в себя: клиническое исследование мочи и крови, бактериологическое исследование мочи, мазков из уретры, сока простаты, иммунофлюоресцентное исследование с целью определения хламидии, микоплазмы, уреоплазмы, трихомонады, вируса простого герпеса (ВПГ) и цитомегаловируса (ЦМВ). В работе использовали тест-системы фирмы «ЛАБдиагностика» (г Москва) для прямой и непрямой иммунофлюоресценции.

Реакцию иммунофлюоресценции проводили и учитывали согласно инструкциям к тест-системам. Просмотр препаратов осуществляли на люминесцентном микроскопе ЛЮМАМ И-8, об.х7, ок.х90. Результаты работы обработаны с использованием пакета программ Microsoft Excel. Рассчитывали частоты встречаемости вариантов смешанных инфекций.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований нами установлено, что у мужчин с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов хламидийная инфекция выявляется в 45,7% случаев, микоплазменная – в 17,4% случаев, уреоплазменная – в 39,7% случаев, герпетическая – в 63,2% случаев, цитомегаловирусная – в 38,6 % случаев и трихомонадная – в 87,9% случаев. Моноинфекция изучаемых агентов была отмечена лишь у 7,3% обследованных пациентов. В остальных случаях наблюдается ассоциация возбудителей. Как видим, из шести изучаемых агентов возможны различные комбинации двух-трех- и поликомпонентных ассоциаций. Мы представляем наиболее часто встречающиеся варианты смешанных инфекций (рис.).

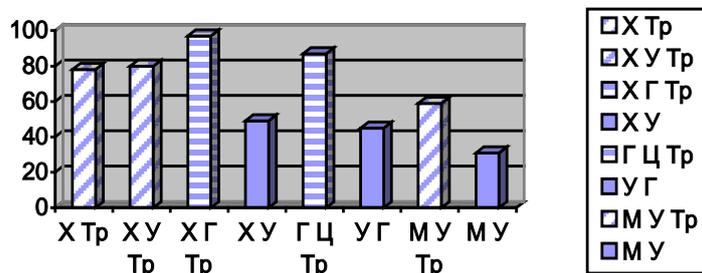


Рис. наиболее часто встречающиеся варианты смешанных инфекций  
Примечание: X – хламидия; U – уреоплазма; M – микоплазма; Tr – трихомонада; G – герпес; Ц – цитомегаловирус.

Полученные данные свидетельствуют о том, что ассоциации, в которых присутствует трихомонадная инфекция, встречаются наиболее часто. Процент их выявляемости колеблется от 50 до 97. Следует также отметить, что из пяти ассоциаций, которые определяются более чем в 50% случаев, хламидийная инфекция присутствует в трех. Эти данные подтверждают мнение о том, что трихомонадная инфекция может ослаблять тканевой иммунитет и сопротивляемость к внутриклеточным агентам, что в свою очередь ведет к переходу интапарантной формы в клинически выраженную. Возможно, это случайное сочетание, но вероятней всего, что имеет место наличие истинных синергических связей. Так же следует отметить, что

присутствие в ассоциации вирусного агента (ВПГ или ЦМВ) увеличивает процент выявляемости (более 80 %) и осложняет клиническое течение и лечение таких больных. Мы считаем, что вирусная инфекция, возникшая первой, способствовала развитию иммунодефицитного состояния и не смогла оказать интерферирующего влияния (отсутствие в организме больных интерферона) на развитие позже присоединившегося возбудителя. Все это обусловило тяжесть течения смешанной инфекции в этой группе больных. Тяжесть смешанных инфекций и разнообразие их вариантов определяются характером взаимодействия между различными возбудителями. Различные многочисленные патогенные агенты в случаях одновременного

или последовательного заражения мочеполовой системы могут репродуцироваться в одних и тех же клеточных системах. И тогда возможно развитие или интерферентных, или синергических связей между возбудителями, что в свою очередь влияет на клиническое проявление смешанной инфекции. Взаимная интерференция двух агентов обуславливает более легкое течение заболевания, а последовательное развитие трех смешанных инфекций уrogenитального тракта определяют особую тяжесть болезни.

Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что ассоциативные взаимоотношения между возбудителями могут быть самыми разнообразными, поэтому основное значение имеет лабораторная диагностика, как для установления конкретных возбудителей смешанных заболеваний, так и для назначения адекватной поэтапной терапии.

## ВЫВОДЫ

1. При хронических воспалительных заболеваниях мочеполового тракта у мужчин

чаще всего (более 60%) выявляются ассоциации трех инфекционных агентов, один из которых – трихомонада.

2. Наличие в ассоциации вирусного агента (ВПГ или ЦМВ) обуславливает более тяжелое клиническое течение хронического заболевания.
3. Для успешного лечения хронических воспалительных заболеваний мочеполового тракта у мужчин необходимо проведение наиболее полного лабораторного обследования пациентов с целью выявления всех возможных ассоциаций возбудителей.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении состоят в разработке и апробации рациональных подходов к лечению больных с хроническими воспалительными заболеваниями мочеполового тракта, которые вызваны смешанными инфекциями на основании углубленного изучения клинико-патогенетических особенностей их течения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов Г.С., Могилевец Т.Л. // Мед.академ.журнал.-СПб. - 2001. - № 1. - Т.1. - С. 74-87.
2. Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний.2-е изд.-СПб. - 2004. -122 с.
3. Ремезов А.П.// Мир медицины.-2001.-№ 11-12. - С. 20-22.
4. Сафронова М.М. Значение герпесвирусной инфекции в патологии нижнего отдела гениталий. Автореф.докт.дисс.- СПб. - 2003. - 40 с.

## АСОЦІЙОВАНІ ІНФЕКЦІЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕЧОСТАТЕВОГО ТРАКТУ

*А.В. Скрипченко, М.В. Смілянська, С.Д. Перемот, А.В.Мартинів*

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України», Харків

## РЕЗЮМЕ

Асоціації внутрішньоклітинних інфекцій і трихомонад в етіології хронічних запальних захворювань сечостатевої системи у чоловіків виявлені в 97% випадків. Найчастіше (більше 60%) виявлені асоціації трьох інфекційних агентів, один з яких – трихомонада. Наявність в асоціації вірусного агента (ВПГ або ЦМВ) обумовлює більш тяжкий клінічний перебіг захворювання сечостатевої системи.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** асоціації інфекцій, хронічне запалення, сечостатева система

## ASSOCIATED INFECTIONS AT CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF UROGENITALIS SYSTEM

*A.V. Skripchenko, M.V. Smelyanskaya, S.D. Peremot, A.V.Martinov*

State establishment «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

## SUMMARY

Associations of intracellular infections and trichomonads in etiology of chronic inflammatory diseases of urogenitalis organs for men exposed in 97% cases. Thus the associations of three infectious agents come to light more frequent than all (more than 60%), one of which – trichomonads. A presence in the association of viral agent (HSV or CMV) stipulates more heavy clinical flow of disease of urogenitalis system.

**KEY WORDS:** associations of infections, chronic inflammation, urogenitalis system

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНЫХ И УГЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОРМАЛЬНЫХ И ИСКУССТВЕННО ДЕФОРМИРОВАННЫХ ЧЕРЕПОВ ЛЮДЕЙ ИЗ АРХЕОЛОГИЧЕСКИХ РАСКОПОК ВЕРХНЕГО САЛТОВА, ХЕРСОНЕСА, ТЕПЕ-КЕРМЕНА И НИЖНЕГО ДОНА

*В.А. Федорищева*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Сравнивали линейные и угловые показатели лицевого и мозгового отделов 98 нормальных и искусственно деформированных человеческих черепов из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона. На рентгенограммах черепов измерялись линейные и угловые размеры между точками: Ва, В, V, L, N, О, Ор, Or, Pr, S, Fca. Определяли среднее значение (M), стандартное квадратичное отклонение (sd), ошибку среднего (m) и коэффициент вариации (С). Достоверность различий между группами определяли с использованием непараметрических критериев Вилкинсона-Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица и параметрического критерия Стьюдента. Результаты показали отсутствие достоверных различий краниометрических показателей черепов из Тепе-Кермена и Херсонеса. Выявлены достоверные отличия между группами относительно нормальных черепов из всех изученных регионов, между деформированными и нормальными черепами внутри одного региона и между деформированными черепами из разных регионов. Установлены показатели, имевшие невысокую вариабельность во всех изученных черепах.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** череп, антропология, линейные измерения, угловые измерения, Верхний Салтов, Херсонес, Тепе-Кермен, Нижний Дон

Работы, связанные с краниологией, актуальны для многих специальностей в медицине, а также антропологии. Изучение особенностей черепов людей разных этнических групп более ранних эпох помогает ответить на вопросы современной краниологии [6, 7, 9, 10].

Современные технологии с использованием рентгеноаппаратуры позволяют более точно проводить измерения черепа в отличие от измерений стандартными краниометрическими инструментами – толстотным, скользящим, координатным циркулем и др. [1, 2, 5], особенно между точками, расположенными внутри черепа и доступ к которым ограничен.

Цель данной работы – сравнительная характеристика линейных и угловых показателей лицевого и мозгового отделов нормальных и искусственно деформированных человеческих черепов из археологических раско-

пок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона.

Настоящие исследования проводились в рамках научной работы «Морфологическое исследование черепов жителей Хазарского Каганата VIII-X вв.» (0106U002888), выполняющейся в Харьковском национальном университете имени В.Н.Каразина.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были 98 относительно нормальных человеческих черепов, полученных во время археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона, предоставленных Харьковским историческим музеем, Национальным заповедником «Херсонес Таврический» и Музеем ИЭА РАН.

Распределение исследуемых черепов по полу и регионам представлено в табл. 1.

Таблица 1

**Распределение исследуемых черепов по полу и регионам**

Регион		Пол	
		мужские	женские
Нижний Дон	относительно нормальные	5	4
	искусственно деформированные	3	4
Верхний Салтов	относительно нормальные	24	14
Тепе-Кермен	относительно нормальные	12	14
Херсонес	относительно нормальные	5	6
	искусственно деформированные	3	4

В определении половой принадлежности учитывали размер и рельеф черепа, выраженность лобных и теменных бугров, над-

бровных дуг, наклон лба, лобно-носовой угол, форму орбиты, внешний вид нижней челюсти, размеры зубов [1, 5].

В определении возраста по черепу основывались на оценке степени зарастания швов черепной коробки, степени стертости зубов [1, 5].

Измерения количественных показателей черепов проводили на рентгенограммах. Рентгенограммы выполняли на аппарате SIEMENS, интенсивность рентгеновского потока 50-65 кВ, время экспозиции от 0,1 до 0,2 с, расстояние между пленкой и трубкой 1 м. Использовалась пленка RETINA. Использовалась боковая проекция. Полученные рентгенограммы сканировались с разрешением 1600 dpi и переносились для измерений в программу AutoCAD 2007. Каждое измерение проводилось трижды с определением среднего значения для дальнейшего его использования.

На рентгенограммах измеряли линейные (S-B, S-N, S-Or, S-Pr, S-L, S-Ba, Or-Pr, Pr-N, S-Fca, Ba-V, G-Op, B-Ba) и угловые размеры (N-S-L, N-S-Ba, N-S-B, N-S-Pr, N-Pr-S, S-Ba-O, S-N-Pr) между следующими точками [5, 8, 11, 12]: базион (Ba), брегма (B), вертекс (V), глабелла (G), ламбда (L), назион (N), опистион (O), опистокранион (Op), орбитальная точка (Or), простион (Pr), селла (S), точка

передней черепной ямки (Fca).

Среди статистических показателей определяли среднее значение (M, см или °), стандартное квадратичное отклонение (sd), ошибку среднего (m) и коэффициент вариации (C, %), на ПК с использованием программы Статистика 6.0. Достоверность различий между группами определяли с использованием непараметрических критериев Вилкинсона-Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица и параметрического критерия Стьюдента [3].

По степени коэффициента вариации показатели разделили на следующие группы [7, 10]:

- 1) с невысокой вариабельностью (менее 10,0 %),
- 2) со средней вариабельностью (10,1-15,0 %),
- 3) с высокой вариабельностью (более 15,1 %).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 изображены средние значения линейных показателей черепов людей из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона.

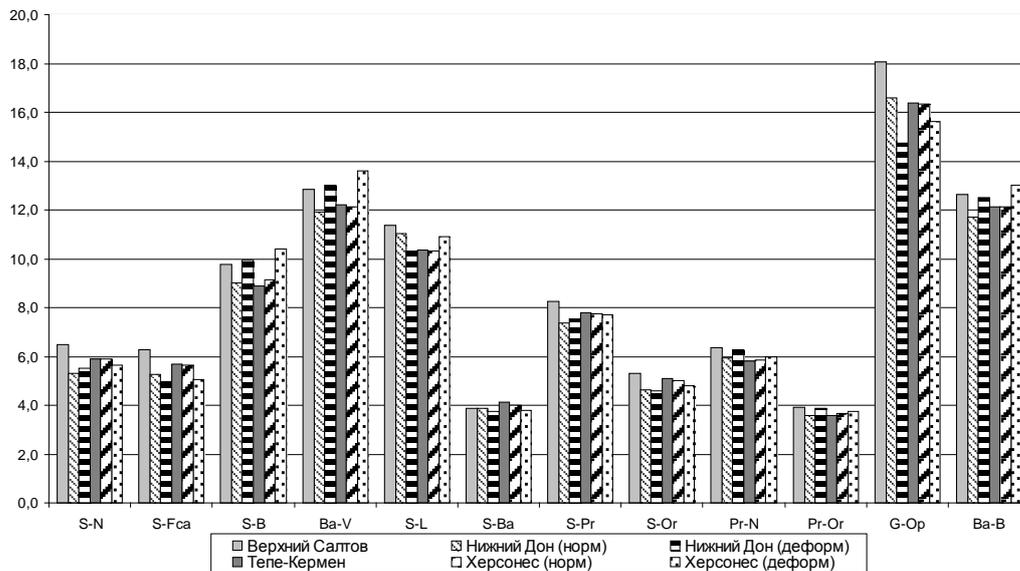


Рис. 1. Средние значения линейных показателей черепов людей из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона

Как видно из рис. 1, показатель S-N имеет значения в пределах 5,2-6,5 см, максимальное значение имеют черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Нижнего Дона. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – все регионы, Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Нижний Дон (деформация) – Херсонес (норма). Значения показателя S-N

искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов и не имеют достоверных отличий в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель S-Fca имеет значения в пределах 5,0-6,3 см, причем наименьшее значение данного показателя имеют искусственно деформированные черепа. Данный показатель

не имеет достоверных различий при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Нижний Дон (норма) – Нижний Дон (деформация) и Херсонес (деформация), Нижний Дон (деформация) – Херсонес (деформация), Тепе-Кермен – Херсонес (норма). Значение показателя S-Fca искусственно деформированных черепов из Херсонеса имеет достоверное отличие по сравнению с нормальными черепами из данного региона.

Показатель S-B имеет значения в пределах 8,8-10,4 см, причем наибольшие значения имеют искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона и Херсонеса. Данный показатель не имеет достоверных различий при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (деформация), Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Тепе-Кермен – Херсонес (норма). Значения показателя S-B искусственно деформированных черепов имеют достоверные различия по сравнению с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель Ba-V имеет значения в пределах 11,9-13,6 см, причем наибольшие значения имеют искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона и Херсонеса. Данный показатель не имеет достоверных различий при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (деформация), Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Тепе-Кермен – Херсонес (норма). Значения показателя Ba-V искусственно деформированных черепов имеют достоверные различия по сравнению с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель S-L имеет значения в пределах 10,3-11,4 см, максимальное значение имеют черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона и относительно нормальные черепа из Херсонеса. Данный показатель не имеет достоверных различий при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (норма) и Херсонес (деформация), Нижний Дон (норма) – Херсонес (деформация), Нижний Дон (деформация) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Тепе-Кермен – Херсонес (норма). Значения показателя S-L искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов и имеют достоверные различия в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель S-Ba имеет значения в пределах 3,73-4,14 см, максимальное значение

имеют черепа из Тепе-Кермена, минимальное значение – искусственно деформированные черепа. Имеются достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Нижний Дон (деформация) – Тепе-Кермен и Тепе-Кермен – Херсонес (деформация). Значения показателя S-Ba искусственно деформированных черепов не имеют достоверных отличий в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель S-Pr имеет значения в пределах 7,4-8,3 см, максимальное значение имеют черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Нижнего Дона. Значения показателя S-Pr искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (норма и деформация) и Херсонес (норма и деформация). Значение показателя S-Pr искусственно деформированных черепов из Херсонеса не имеет достоверных отличий по сравнению с нормальными черепами из данного региона.

Показатель S-Or имеет значения в пределах 4,6-5,3 см, максимальное значение имеют черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (норма и деформация) и Херсонес (деформация), Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Нижний Дон (деформация) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма). Значения показателя S-Or искусственно деформированных черепов не имеют достоверных различий по сравнению с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель Pr-N имеет значения в пределах 5,81-6,34 см, максимальное значение имеют черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Тепе-Кермена. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Нижний Дон (деформация) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма). Значения показателя Pr-N искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов и не имеют достоверных отличий по сравнению с нормальными черепами из со-

ответствующих регионов.

Показатель Pr-Or имеет значения в пределах 3,59-3,92 см, максимальное значение имеют черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Нижнего Дона и Тепе-Кермена. Значения показателя Pr-Or искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов. Данные показатели статистически недостоверны при  $p < 0,05$ .

Показатель G-Or имеет значения в пределах 14,8-18,1 см, причем наименьшие значения имеют искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона и Херсонеса. Данный показатель не имеет достоверных различий при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Тепе-Кермен – Херсонес (норма). Значения показателя G-Or искусственно деформированных черепов имеют достоверные различия по сравнению с нормальными черепами из соответствующих

регионов.

Показатель Ba-B имеет значения в пределах 11,7-13,1 см, максимальное значение имеют искусственно деформированные черепа из Херсонеса, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Нижнего Дона. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (норма), Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Нижний Дон (норма) – Нижний Дон (деформация) и Херсонес (деформация), Нижний Дон (деформация) – Херсонес (деформация), Тепе-Кермен – Херсонес (деформация), Херсонес (норма) – Херсонес (деформация). Значения показателя Ba-B искусственно деформированных черепов достоверно больше данного показателя у относительно нормальных черепов из этих же регионов.

На рис. 2 изображены средние значения угловых показателей черепов людей из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона.

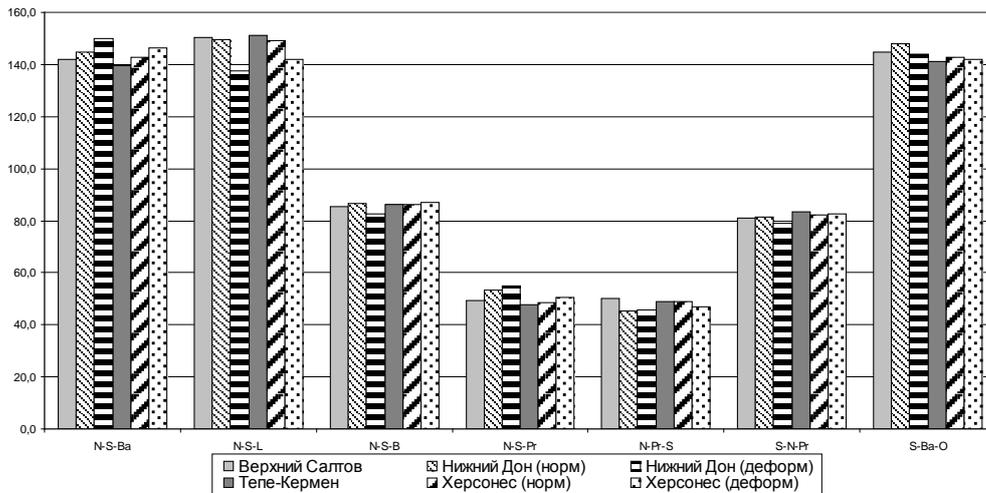


Рис. 2. Средние значения угловых показателей черепов людей из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона

Как видно из рис. 2, показатель N-S-Ba имеет значения в пределах 139-150°, максимальное значение имеют искусственно деформированные черепа, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Тепе-Кермена. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (деформация), Нижний Дон (деформация) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Тепе-Кермен – Херсонес (деформация). Значения показателя N-S-Ba искусственно деформированных черепов в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов и нормальных черепов из

разных регионов между собой не имеют достоверных отличий.

Показатель N-S-L имеет значения в пределах 138-151°, причем наименьшие значения имеют искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона и Херсонеса. Значения показателя N-S-L искусственно деформированных черепов в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов и нормальных черепов из разных регионов между собой имеют достоверные различия при  $p < 0,05$ .

Показатель N-S-B значения в пределах 82,7-87,1°, максимальное значение имеют искусственно деформированные черепа из

Херсонеса, минимальное значение – искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона. Значения показателя N-S-V не имеют достоверных отличий.

Показатель N-S-Pr имеет значения в пределах 47,8-55,0°, максимальное значение имеют искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Тепе-Кермена. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (норма и деформация), Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Нижний Дон (деформация) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма и деформация). Значения показателя N-S-Pr искусственно деформированных черепов несколько больше значений относительно нормальных черепов из соответствующих регионов, но эти различия недостоверны при  $p < 0,05$ .

Показатель N-Pr-S имеет значения в пределах 45,1-50,1°, максимальное значение имеют относительно нормальные черепа из Верхнего Салтова, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Нижнего Дона. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Верхний Салтов – Нижний Дон (норма и деформация) и Херсонес (деформация), Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма), Нижний Дон (деформация) – Херсонес (норма). Значения показателя N-Pr-S искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов и не имеют достоверных отличий в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель S-N-Pr имеет значения в пределах 79,2-83,6°, максимальное значение имеют относительно нормальные черепа из Тепе-Кермена, минимальное значение – искусственно деформированные черепа из Нижнего Дона. Данный показатель имеет достоверные различия при  $p < 0,05$  только между искусственно деформированными черепами из Нижнего Дона и нормальными черепами из Тепе-Кермена. Значения показателя S-N-Pr искусственно деформированных черепов не имеют достоверных отличий в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов.

Показатель S-Ba-O имеет значения в пределах 141,3-148,1°, максимальное значение имеют относительно нормальные черепа из Нижнего Дона, минимальное значение – относительно нормальные черепа из Тепе-Кермена. Данный показатель имеет досто-

верные различия при  $p < 0,05$  между следующими регионами: Нижний Дон (норма) – Тепе-Кермен и Херсонес (норма и деформация). Значения показателя S-Ba-O искусственно деформированных черепов находятся в пределах максимального и минимального значений относительно нормальных черепов со всех изученных регионов и не имеют достоверных отличий в сравнении с нормальными черепами из соответствующих регионов.

В табл. 2 представлена степень коэффициента вариации краниометрических показателей изучаемых черепов. Как видно из табл. 2, невысокую степень коэффициента вариации во всех регионах имели показатели S-N, S-B, Ba-V, Pr-N, G-Op, Ba-B, N-S-L и S-Ba-O.

В табл. 3 представлена достоверность различий средних значений краниометрических показателей между регионами.

Как видно из табл. 3, черепа из «пещерного города» Тепе-Кермен и относительно нормальные черепа из квартала IXa северного района Херсонеса не имеют достоверных отличий ни по одному из изученных краниометрических показателей. Краниометрические показатели S-Ba, Pr-Or, N-S-Ba, N-S-L, N-S-B, N-S-Pr не имеют достоверных отличий (при  $p < 0,05$ ) между группами относительно нормальных черепов из всех изученных регионов. Краниометрические показатели S-N, S-Fca имеют достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) между группами относительно нормальных черепов из всех изученных регионов. Искусственно деформированные черепа имеют достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) по сравнению с относительно нормальными черепами из этого же региона для показателей S-B, Ba-V, S-L, G-Op, Ba-B, N-S-L. Искусственно деформированные черепа из разных регионов имеют достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) для показателей S-B, Ba-V, S-L, G-Op, Ba-B, N-S-Pr, что обусловлено особенностями техники деформирования для каждого региона.

Полученные результаты можно сравнить с данными публикаций только в отношении продольного (G-Op) и высотного диаметров (B-Ba). Авторы приводят следующие характерные для европеоидной расы значения продольного (G-Op) диаметра: 18,3±1,7 см у мужчин и 17,7±1,8 см у женщин; высотного диаметра (B-Ba): 13,5±1,5 см и 12,8±1,2 см у мужчин и женщин соответственно [2]. Полученная нами величина продольного диаметра меньше указанной как у мужчин, так и у женщин и составляет в среднем 14,8-18,1 см. Величина высотного диаметра также несколько ниже указанной как у мужчин, так и у женщин и составляет в среднем 11,7-13,1

см. Различия можно объяснить малой численностью исследуемых в данной работе черепов.

Значения угла N-S-Ba (139-150°) больше значений современного человека (135°) [4] и меньше первобытного 167°±4 [12]. Работ, в которых бы изучали другие показатели, найти не удалось.

Классификация по вариабельности позволила выделить наименее вариабельные показатели: S-N, S-B, Ba-V, Pr-N, G-Op, N-S-L, S-Ba-O во всех изученных группах черепов, в связи с чем их целесообразно использовать в антропологических и анатомических исследованиях.

Таблица 2

**Степень коэффициента вариации средних значений линейных и угловых показателей черепов людей из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона**

	S-N	S-Fca	S-B	Ba-V	S-L	S-Ba	S-Pr	S-Or	Pr-N	Pr-Or	G-Op	Ba-B	N-S-Ba	N-S-L	N-S-B	N-S-Pr	N-Pr-S	S-N-Pr	S-Ba-O
BC	Н	Н	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
НДн	Н	Н	Н	Н	С	В	С	В	Н	С	Н	Н	С	Н	С	В	С	С	Н
НДд	Н	С	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
ТК	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Хн	Н	Н	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н
Хд	Н	Н	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	С	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н	Н

\*Н – невысокая, С – средняя, В – высокая

Таблица 3

**Достоверность различий средних значений линейных и угловых показателей черепов людей из археологических раскопок Верхнего Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена и Нижнего Дона**

	S-N	S-Fca	S-B	Ba-V	S-L	S-Ba	S-Pr	S-Or	Pr-N	Pr-Or	G-Op	Ba-B	N-S-Ba	N-S-L	N-S-B	N-S-Pr	N-Pr-S	S-N-Pr	S-Ba-O
BC-НДн	+	+	+	+			+	+			+	+				+	+		
BC-ТК	+	+	+	+	+				+		+	+							
BC-Хн	+	+	+	+	+		+		+		+	+							
НДн-ТК	+	+			+			+								+	+		+
НДн-Хн	+	+			+			+								+	+		+
ТК-Хн																			
НДн-НДд			+	+	+						+	+		+					
Хн-Хд		+	+	+	+						+	+		+					
НДд-Хд			+	+	+						+	+				+			

\*BC – Верхний Салтов, ТК – Тепе-Кермен, НДн – Нижний Дон (норм), НДд – Нижний Дон (деформ), Хн – Херсонес (норм), Хд – Херсонес (деформ)

## ВЫВОДЫ

1. Черепа из «пещерного города» Тепе-Кермен и относительно нормальные черепа из квартала IXa северного района Херсонеса не имеют достоверных отличий ни по одному из изученных краниометрических показателей
  2. Краниометрические показатели S-Ba, Pr-Or, N-S-Ba, N-S-L, N-S-B, N-S-Pr не имеют достоверных отличий (при  $p < 0,05$ ) между группами относительно нормальных черепов из всех изученных регионов
  3. Краниометрические показатели S-N, S-Fca имеют достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) между группами относительно нормальных черепов из всех изученных регионов
  4. Искусственно деформированные черепа имеют достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) по сравнению с относительно нормальными черепами из этого же региона для показателей S-B, Ba-V, S-L, G-Op, Ba-B, N-S-L
  5. Искусственно деформированные черепа из разных регионов имеют достоверные отличия (при  $p < 0,05$ ) для показателей S-B, Ba-V, S-L, G-Op, Ba-B, N-S-Pr, что обусловлено особенностями техники деформирования для каждого региона
  6. Все множество линейных и угловых показателей может быть классифицировано по степени вариабельности на 3 группы: с невысокой, средней и высокой вариабельностью
  7. Показатели S-N, S-B, Ba-V, Pr-N, G-Op, N-S-L, S-Ba-O имели невысокую вариабельность во всех изученных черепах
- Полученные результаты показывают целесообразность дальнейших антропологических исследований черепов условно здоровых лиц с других захоронений, а также черепов лиц разных захоронений с различными нарушениями структуры черепа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П., Дебец Г.Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. -М.:Наука. - 1964. -128 с.
2. Герасимова М.М., Рудь Н.М., Яблонский Л.Т. Антропология античного и средневекового населения Восточной Европы. -М.:Наука. - 1987. - 256 с.
3. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. /Пер. с англ. В.П. Леонова. -М.:ГЭОТАР-МЕД. - 2003. - 144 с.
4. Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека. -М.:ГЭОТАР-МЕД. - 2001. - Т.1. - 600 с.
5. Сперанский В.С. Основы медицинской краниологии. -М.:Медицина. - 1988. - 288 с.
6. Федорищева В.А., Яблунчанский Н.И. //Медицина сегодня и завтра. - 2008. - № 1. - С. 33-36.
7. Федорищева В.А., Арнольд В., Наумова Э.А., Яблунчанский Н.И. //Таврический медико-биологический вестник. - 2006. - Т. 9. - № 3. - Ч. 2. - С.129-133.
8. Федорищева В.А., Яблунчанский Н.И., Арнольд В., Наумова Э.А. //Вісник Харківського національного університету ім. В.Н.Каразіна, Серія Медицина. - 2006. - № 738. - Вип.13. - С. 55-60.
9. Федорищева В.А., Яблунчанский Н.И., Арнольд В., Наумова Э.А. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія «Медицина». - 2007. - № 774. - Вип. 14. - С. 62-68.
10. Федорищева В.О., Яблунчанський М.І., Скирда В.В., Дрокін Д.Г. // Інтегративна антропологія. - 2008. - №1 (11). - С. 33-37.
11. Arnold W.H., Protsch von Zieten, Schmidt E. //Anthropol. Anz. - 2003. - Vol. 6. - P. 19-32.
12. Hamdan A.M., Rock W.P. // Journal of Orthodontics. - 2001. - Vol. 28. - P. 297-300.

## ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІНІЙНИХ І КУТОВИХ ПОКАЗНИКІВ НОРМАЛЬНИХ І ШТУЧНО ДЕФОРМОВАНИХ ЧЕРЕПІВ ЛЮДЕЙ З АРХЕОЛОГІЧНИХ РОЗКОПОК ВЕРХНЬОГО САЛТОВА, ХЕРСОНЕСА, ТЕПЕ-КЕРМЕНА І НИЖНЬОГО ДОНУ

*В.О. Федорищева*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Порівнювали лінійні і кутові показники лицьового і мозкового відділів 98 нормальних і штучно деформованих людських черепів з археологічних розкопок Верхнього Салтова, Херсонеса, Тепе-Кермена і Нижнього Дону. На рентгенограмах черепів вимірювалися лінійні і кутові розміри між точками: Ва, В, V, L, N, О, Оп, Ор, Pr, S, Fca. Визначали середнє значення (М), стандартне квадратичне відхилення (sd), помилку середнього (m) і коефіцієнт варіації (С). Достовірність відмінностей між групами визначали з використанням непараметричних критеріїв Вілкінсона-Манна-Уїтні і Вальда-Вольфовіца і параметричного критерію Ст'юдента. Результати показали відсутність достовірних відмінностей краниометричних показників черепів з Тепе-Кермена і Херсонеса. Виявлені достовірні відмінності між групами відносно нормальних черепів зі всіх вивчених регіонів, між деформованими і нормальними черепами з одного регіону і між деформованими черепами з різних регіонів. Встановлені показники, що мали невисоку варіабельність у всіх вивчених черепах.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** череп, антропологія, лінійні вимірювання, кутові вимірювання, Верхній Салтів, Херсонес, Тепе-Кермен, Нижній Дон

## COMPARATIVE DESCRIPTION OF LINEAR AND ANGULAR INDEXES OF NORMAL AND ARTIFICIALLY DEFORMED SKULLS OF PEOPLE FROM ARCHAEOLOGICAL EXCAVATIONS OF UPPER SALTOV, CHERSONESESES, TEPE-KERMEN AND LOWER DON

*V.O. Fedoryshcheva*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

Linear and angular indexes of facial and cerebral departments of 98 normal and artificially deformed human skulls from the archaeological excavations of Upper Saltov, Chersoneses, Tepe-Kermen and Lower Don were compared. The linear and angular values on X-ray films between points: Ba, B, V, L, N, O, Op, Or, Pr, S, Fca were measured. The mean value (M), standard quadratic deviation (sd), error of middle (m), the variation coefficient (C) were determined. Statistical analysis between groups was carried out using nonparametric the Mann-Whitney test and the criterion of Wald-Wolfovycs and the Student's t-test criterion.

Indices of low variability in all skulls were determined. There are no reliable distinctions of craniometric indexes of skulls from Tepe-Kermen and Chersoneses. Reliable differences between groups of normal skulls from all of the studied regions, between the skulls with artificial deformation and normal skulls into one region and between the skulls with artificial deformation from different regions are exposed.

**KEY WORDS:** skull, anthropology, linear measurements, angular measurements, Upper Saltov, Khersones, Tepe-Kermen, Lower Don

УДК: 616.366-089.87:615.837.3

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКИХ И УЛЬТРАЗВУКОВЫХ УСТАНОВОК ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*А.И. Цивенко, Н.В. Черкова, И.С. Панченко, С.И. Заброта*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Проанализировано 3879 историй болезни больных с различными формами ЖКБ, оперированных методом ЛХЭ в результате которых установлено, что более легкое течение послеоперационного периода с меньшей реакцией организма на операционную травму и меньшим процентом послеоперационных осложнений наблюдается у больных, оперированных с использованием УЗВ. Использование УЗВ позволяет одновременно выполнять кавитацию, коагуляцию, диссекцию тканей в области вмешательства, что предупреждает желчеистечение, кровотечение, повреждение внепеченочных желчных протоков, некроз ткани и способствует снижению интра- и послеоперационных осложнений

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, ультразвуковое воздействие, электрокоагуляционное воздействие

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее часто встречающихся хирургических патологий органов брюшной полости и составляет от 14% до 17% [3]. В связи со значительным увеличением в последние годы числа больных с заболеваниями желчевыводящих путей и ростом хирургической активности, становится исключительно важным определение наиболее щадящего метода выполнения холецистэктомии.

Женщины страдают желчнокаменной болезнью чаще мужчин, однако среди последних, камни желчного пузыря не являются редкостью. Это соотношение составляет 1:6, в Западной Европе и Америке – 1:2,6. Поскольку в Европе и Америке примерно 80-85% камней – холестериновые, преобладание женщин среди заболевших выражено достаточно четко. Литогенность желчи у женщин выше, чем у мужчин.

По данным клинических наблюдений в последние 45-50 лет заболеваемость холелитиазом за каждые 10 лет удваивалась, а по материалам патологоанатомических исследований за 25 лет она возросла примерно в 2,8 раза.

Новой революционной вехой в развитии билиарной хирургии стала разработка и широкое внедрение в клиническую практику

малоинвазивных вмешательств, особенно лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). Прогресс в области эндоскопических технологий хирургии ЖКБ способствовал тому, что данный метод стал альтернативным открытому хирургическому вмешательству и радикально изменил принципы лечения этого заболевания. Кроме разработки и внедрения в клиническую практику малоинвазивных методов лечения не менее актуальным является поиск щадящих способов диссекции тканей [4, 6, 7].

Цель работы: улучшение результатов хирургического лечения больных ЖКБ путем использования ультразвукового воздействия для диссекции и коагуляции при ЛХЭ, как средства профилактики интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений.

Проведенное исследование является частью научной программы кафедры хирургических болезней, медицинского факультета Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина «Изучение действия физических методов и морфофункционального состояния сосудов, тканей желудка, тонкого и толстого кишечника при их диссекции и коагуляции в хирургии желудочно-кишечного тракта», номер государственной регистрации 0106U001585.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения интраоперационных и послеоперационных осложнений нами проанализировано 3879 историй болезни больных с различными формами ЖКБ, оперированных методом ЛХЭ в клинике хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, на базе хирургических отделений Дорожной клинической больницы ст. Харьков. ЛХЭ выполнялась в условиях пневмоперитонеума из 4 троакарных точек по общепринятой методике. Для проведения ЛХЭ использовали видеоэндоскопические стойки и инструментарий фирм «Carl Storz» (Германия), «Эндомиум» (Россия) и «Ethikon» (США). С целью сравнения результатов применения разных физических методов интраоперационного воздействия на ткани все больные были разделены на две группы, основным отличием в которых был использованный способ физической диссекции и коагуляции. В остальном, включая послеоперационную интенсивную терапию, существенных различий между обеими группами пациентов не было.

I группу составили 3352 больных, оперированных лапароскопическим путем с применением электрокоагуляционного воздействия (ЭКВ) по поводу различных форм ЖКБ. В данной группе использованы следующие высокочастотные электрохирургические установки: ЭХВЧ-200-«Эндомиум», Россия; Karl Storz, Германия.

II группу составили 527 больных, оперированных лапароскопическим путем с применением ультразвукового воздействия (УЗВ). В этой группе применялась ультразвуковая хирургическая установка «Harmonic scalpel Ultracision», Ethicon Endo Surgery, США.

Комплекс лабораторной диагностики включал в себя клинические анализы крови и мочи, определение биохимических показателей крови - глюкоза плазмы натощак, общий белок и белковые фракции, билирубин с фракциями, электролитный состав (калий, натрий, кальций, хлор), амилаза, аминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), щелочная фосфатаза, холестерин, липаза, креатинин, мочевины, коагулограмма. Лабораторные исследования проводились с использованием унифицированных методик принятых в Украине в соответствии с приказом Министерства здравоохранения. Всем пациентам проводилась электрокардиография, при необходимости функциональные дыхательные пробы, консультация терапевта и анестезиолога.

Полученные данные обрабатывались с помощью метода вариационной статистики.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ЛХЭ с применением ЭКВ выполнена у 3352 больных. В I-ой группе мужчин было 1170 (34,9%), женщин – 2182 (65,1%). У 2022 (60,3%) больных выявлен хронический калькулезный холецистит и у 1330 (39,7%) острый калькулезный холецистит (острый катаральный – у 664, острый флегмонозный – у 438, острый гангренозный холецистит – у 228 больных).

С использованием УЗВ выполнено 527 ЛХЭ, из них при хроническом калькулезном холецистите – 348 (66%), при остром калькулезном холецистите – 179 (34%). Во II-й группе мужчин было 173 (32,8%), женщин – 354 (67,2%). Хронический калькулезный холецистит диагностирован у 348 (66%), острый калькулезный холецистит – у 179 (34%) пациентов, из них острый катаральный – у 95, острый флегмонозный – у 52, острый гангренозный холецистит – у 32 больных.

Сравнивая течение раннего послеоперационного периода у больных, оперированных с использованием УЗВ, следует отметить наличие ранней реабилитации, уменьшение болевого синдрома в послеоперационном периоде, в сравнении с больными, которым ЛХЭ производилась с использованием ЭКВ. В первый день после оперативного вмешательства у больных с хроническим калькулезным холециститом, оперированных с помощью ЭК и УЗ воздействия, следует отметить отсутствие существенных различий в объективном статусе пациентов. Больные были активны и не нуждались в соблюдении постельного режима. Инфузионная терапия не проводилась, пациенты переводились на энтеральное питание в объеме один литр. Отделяемого по дренажам, практически не наблюдалось, они были удалены. В последующие дни у больных, оперированных с помощью ЭКВ, до трех суток сохранялись незначительные боли в правом подреберье. Больные, оперированные с помощью УЗВ таких жалоб не предъявляли, каких-либо других различий в объективном статусе не наблюдалось. Больные оперированные, с УЗВ были, выписаны на 3–4-е сутки, с использованием ЭКВ на 4–5-е сутки.

Различия в течение послеоперационного периода наблюдались у больных, оперированных по поводу острого калькулезного холецистита. Существенные различия в течение послеоперационного периода у больных первой и второй клинических групп появились на второй день после операции. Отличительным моментом послеоперационного периода у больных, оперированных с помощью УЗВ, явилось отсутствие болевого

синдрома в зоне операции и незначительное раневое отделяемое из дренажей.

Имеющийся болевой синдром у пациентов I группы требовал введения ненаркотических анальгетиков. Также у части пациентов наблюдалась тошнота, что потребовало введения противорвотных препаратов. Эти различия можно объяснить тем, что во-первых применение ультразвука не вызывает термического повреждения ткани, не вызывает осушивание и обугливание ткани, в отличие от отсечения ЖП высокочастотным монополярным электродом, и вследствие этого уменьшался эффект воспалительной реакции. Во-вторых, при ЛХЭ с использованием УЗВ не возникало задымления операционного поля, что сокращало сроки выполнения операции, количество вводимого карбоксиперитонеума уменьшался. Вследствие чего происходило меньшее интраоперационное растяжение и раздражение диафрагмы углекислым газом.

На четвёртый день после ЛХЭ общее состояние больных было удовлетворительным. Больные жалоб практически не предъявляли, находились на полном энтеральном питании. У пациентов, где во время операции имело место достаточно массивное кровотечение из ЛЖП, которое потребовало электрокоагуляционного гемостаза обширных зон ткани печени, сохранялось серозное отделяемое по дренажам, которые удалялись на 4-е – 5-е сутки. Большинство больных готовилось к выписки на следующий день. У больных оперированных с помощью УЗВ на 4-й день после операции жалоб не отмечалось. Все больные находились на естественном питании. Дренажи были к этому времени удалены. У этих больных отсутствовали температурная реакция, которая характерна для 60–70% больных, перенесших ЛХЭ.

Проведенное исследование показало, что ЛХЭ с использованием УЗВ обеспечивает надежную коагуляцию сосудов до 3 мм в диаметре, а это уменьшает кровотечение в операционной зоне, и таким образом, облегчает проведение операции. При использовании УЗВ хирург чувствует сопротивление ткани при ее разрезе и поэтому уменьшается разрушение ткани, что способствует более легкому течению послеоперационного периода. Также использование УЗВ позволило значительно улучшить реабилитационные показатели, снизить средний койко-день, особенно у больных с острым холециститом с 5,5 дня при ЛХЭ с использованием ЭКВ до 4,0 дня.

Большинство ошибок и осложнений возникают в процессе проведения ЛХЭ, мень-

шая их часть – в послеоперационном периоде, однако и они нередко бывают связаны с техническими погрешностями и ошибками, допущенными при выполнении вмешательства. Нами проведен анализ осложнений, наблюдавшихся у больных, оперированных лапароскопическим путем по поводу различных форм ЖКБ при удалении ЖП с использованием ЭКВ и УЗВ.

Перфорация ЖП на том или ином этапе ЛХЭ происходила нередко. Однако, возникающая перфорация стенки пузыря обычно не оказывала существенного влияния на последующий ход вмешательства и течение послеоперационного периода, хотя такие осложнения более часто возникали при удалении ЖП с использованием ЭКВ. Многие авторы [1, 2, 3, 4], не считают подобные ситуации осложнением операции, а рассматривают их как технические особенности операции, обусловленные тяжестью патологического процесса. Образующиеся дефекты, как правило, имели небольшие размеры (2-3мм), редко более крупные, через которые из ЖП выпадали мелкие конкременты, что требовало выполнения дополнительных манипуляций и удлиняет время операции. Наиболее часто перфорация стенки желчного пузыря возникала при ОХ во время ЛХЭ с применением электрокоагуляционных методов диссекции у 203 (6,06%) больных, при использовании УЗВ перфорация стенки ЖП наблюдалась у 7 (1,3%) больных.

При напряженном ЖП все манипуляции должны выполняться осторожно из-за высокого риска перфорации и поэтому ЛХЭ должна начинаться с пункции желчного пузыря с последующим его опорожнением и промыванием полости ЖП раствором антибиотиков. Декомпрессия ЖП предупреждает такие интраоперационные осложнения, как вытекание желчи и выпадение мелких конкрементов в свободную брюшную полость и поддиафрагмальное пространство.

Электротермические повреждения кишечной стенки наблюдалось у 3 (0,1%) больных при удалении ЖП с электрокоагуляционным гемостазом. У этих больных был выражен плотный инфильтрат в подпеченочном пространстве, состоящий из ЖП, сальника, поперечно-ободочной кишки, двенадцатиперстной кишки. Осложнение было диагностировано после удаления ЖП, произведена лапаротомия, ушивание свища двенадцатиперстной кишки. Больные выписаны на 11-12-е сутки в удовлетворительном состоянии. При удалении ЖП с ультразвуковым гемостазом этих осложнений не наблюдалось.

Серьезным осложнением в послеоперационном периоде является наружное или внутреннее желчеистечение. Наиболее сложным и ответственным этапом ЛХЭ является выделение пузырного протока и пузырной артерии, их клипирование и пересечение. Этот этап осложняется тем, что при ОХ приходится работать в отечных тканях, нередко нарушенных анатомических соотношениях треугольника Кало. Мы проанализировали пять случаев повреждения гепатикохоледоха (0,15%). У 4-х больных с гангренозным холециститом, оперированных с ЭКВ, отмечено полное его пересечение, произведена лапаротомия, наложен гепатикоэюноанастомоз на отключенной петле по Ру. При хроническом холецистите отмечена в одном случае краевая травма гепатикохоледоха у больной с выраженным спаечным процессом, в верхних этажах брюшной полости, оперированной с электрокоагуляционным гемостазом. Была произведена лапаротомия, гепатикохоледох ушит на скрытом дренаже. Дренаж у больной был удален через 2 недели после операции при помощи фиброгастроуденоскопа. У всех 5 больных послеоперационный период протекал без осложнений. Больные выписаны на 16-17-е сутки. При УЗВ этих осложнений не наблюдалось.

В послеоперационном периоде наблюдалось 20 (0,6%) случаев желчеистечения по дренажу, стоявшему в области ложа ЖП после ЛХЭ с использованием ЭКВ, из них в 18-и случаях при остром холецистите и в 2-х при хроническом. При выполнении операции с УЗВ отмечено всего 2 (0,4%) случая желчеистечения при ОХ. Своевременной диагностике желчеистечения в раннем послеоперационном периоде способствовали обязательное дренирование брюшной полости и послеоперационное ультразвуковое исследование. Отмечена высокая диагностическая эффективность ультразвукового исследования при выявлении жидкостных включений в брюшной полости любого объема.

У 19 больных осложнения диагностировали на первые сутки после операции. Количество желчного отделяемого достигало 200 – 250 мл в сутки, при ультразвуковом исследовании выявлен выпот с незначительным жидкостным образованием в ЛЖП. Это осложнение возникло через 8 – 12 часов после операции вследствие повреждения мелких желчных протоков ЛЖП. На фоне проводимой консервативной терапии и наличии в подпеченочном пространстве правильно установленного дренажа обеспечивающего адекватный отток, распределение желчи по брюшной полости не происходило, и ее выделение самостоятельно прекращалось на 5-

7-е сутки после операции.

У 3-х больных с желчеистечением по контрольному дренажу в объеме более 250 мл в сутки, сопровождавшимся у одного больного клиникой перитонита и у 2-х значительным скоплением желчи в брюшной полости по данным УЗИ, после исключения повреждение гепатикохоледоха при помощи эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии была выполнена релапароскопия через 48 часов после ЛХЭ. Во время релапароскопии обнаружена причина желчеистечения – подтекание желчи из ЛЖП. Во всех случаях оценивали состоятельность культи пузырного протока. При релапароскопии проведена дополнительная электрокоагуляция ЛЖП, адекватная санация и дренирование брюшной полости.

При электрохирургическом выделении ЖП и обработки его ложа в той или иной степени происходит деструкция ткани печени, нагревание окружающих тканей выше критических уровней, образуется токсический дым, который, всасываясь брюшиной и попадая в систему воротной вены, а затем в печень, не может не вызывать изменений ее функциональной способности. У больных, которым оперативное вмешательство производилось с использованием УЗВ отмечено отсутствие задымленности операционного поля, обугливания тканей, безопасное выделение анатомических структур вблизи жизненно важных органов.

Кровотечение в послеоперационном периоде возникло у 21-го (0,62%) больного при ЭКВ при ОХ и у 1-го больного при УЗВ, оперированных по поводу ОХ. Источником кровотечения чаще всего, как и во время операции, оказались печеночные сосуды в ямке ЖП у 20 больных. Необходимо отметить, что ЭК артериальных сосудов, в отличие от ультразвуковой коагуляции, не обеспечивает надежного гемостаза. Повышение артериального давления после операции приводит к выдавливанию тромба, что в свою очередь может привести к кровотечению. Это осложнение было замечено через 2 – 4 часа после операции, что заставило прибегнуть к релапароскопии с последующей коагуляцией ложе пузыря и санацией брюшной полости. У 2-х больных источником кровотечения была добавочная веточка пузырной артерии.

Параумбиликальная рана при извлечении через нее ЖП травмируется в значительно большей степени, чем другие. Для уменьшения вероятности образования инфильтрата уже в первые дни следили за тем, чтобы в подкожной клетчатке не наблюдалось скопление крови или раневого экссудата. Такое

осложнение наблюдалось в 30-и (0,9%) случаях после ЛХЭ, при использовании ЭКВ. Это связано с тем, что при применении ЭКВ во время операции чаще возникает ранение стенки ЖП. Во время операции при бактериально загрязненной стенки воспаленного ЖП, использовали специальный полиэтиленовый контейнер, в который погружали ЖП перед его удалением.

Подпеченочный абсцесс у больных, оперированных с ЭКВ, по поводу острого холецистита наблюдался у 17-и (0,51%) больных, при УЗВ в 1-м (0,19%) случае. Гематома в области ложа желчного пузыря также чаще наблюдались при использовании во время операции электрокоагуляции в 10-и (0,4%) случаях и в 1-м при УЗВ.

Таким образом, ЛХЭ с использованием УЗВ позволила снизить количество интраоперационных и послеоперационных осложнений с 4,56% до 1,72%. При остром холецистите с 9,9% до 4,6%, при хроническом холецистите с 4,6% до 0,3%.

Проведенное исследование показало, что более легкое течение послеоперационного периода с меньшей реакцией организма на операционную травму и меньшим процентом послеоперационных осложнений отмечено у больных, оперированных с использованием УЗВ. Результаты проведенного исследования позволяют сделать ряд соответствующих выводов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Э.Г., Феденко В.В., Бабышин В.В., и др. // Эндоскоп. хирургия. - 2001. - № 4. - С. 11-13.
2. Альперович Б.И. // Достижения криомедицины: Межд. симп. 7-8.06.2001 г. -С.П. - 2001. - С. 4-21.
3. Бондарев А.А. // Эндоскопическая хирургия. - 2001. - № 2. - С. 10-11.
4. Брехов Е.И. // Эндоскопическая хирургия. - 2001. - Т. 7. - № 2. - С. 11.
5. Галлингер Ю.И., Мовчун А.А., Карпенкова В.И. // Сб. трудов конф. - М. - 2000. - С. 138-140.
6. Шапринський В.А., Ткаченко В.М., Ткаченко В.В. // Шпитальна хірургія. - 2002. - № 3. - С. 21-23
7. Catarci M., Carlini M., Gentileschi P. et al. // Surg. Endosc. - 2001. - Vol. 15. - № 6. - P. 566-569.

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКОЧАСТОТНИХ ЕЛЕКТРОХІРУРГІЧНИХ ТА УЛЬТРАЗВУКОВИХ УСТАНОВОК ДЛЯ ВИКОНАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

*О.І. Цівенко, Н.В. Черкова, І.С. Панченко, С.І. Заброта*

Харківський Національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

#### РЕЗЮМЕ

Проаналізовано 3879 історій хвороб хворих з різними формами ЖКХ, що оперуються методом ЛХЕ в результаті яких встановлено, що легший перебіг післяопераційного періоду з меншою реакцією організму на операційну травму і меншим відсотком післяопераційних ускладнень спостерігається у хворих, що оперуються з використанням УЗВ. Використання УЗВ дозволяє виконувати кавітацію, коагуляцію, дирекцію тканин в області вмішування, що попереджує жовчотечію, кровотечію, пошкодження поза печінкових протоків, некроз тканини та сприяє зниженню інтра- та післяопераційних ускладнень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** жовчнокам'яна хвороба, лапароскопічна холецистектомія, ультразвуковий вплив, електрокоагуляційний вплив

#### ВЫВОДЫ

1. Применение УЗВ при ЛХЭ оказывает более щадящее действие на ткани: глубина проникновения и боковое повреждение ткани поддаются очень тонкой дозировке, в то время как при электрохирургии они практически сразу достигают своих максимальных значений, что может вызвать значительные по объему очаги некроза и дистанционные ожоги от точки приложения электрода, обусловленные «туннельным» прохождением электрического тока.
2. Использование УЗВ обладает многофункциональностью: позволяет одновременно выполнять кавитацию, коагуляцию, диссекцию тканей в области вмешательства, что предупреждает желчеистечение, кровотечение, повреждение внепеченочных желчных протоков, некроз ткани и способствует снижению интра- и послеоперационных осложнений с 4,56% до 1,72%, уменьшению среднего койко-дня с 5,5 до 4,0 дней.

Перспективы развития исследований в данной области хирургии заключаются в разработке и применении малотравматичных методов диссекции тканей и коагуляции при выполнении операций на органах брюшной полости, что позволит улучшить результаты хирургического лечения больных.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF APPLICATION OF HIGH-FREQUENCY ELECTROSURGICAL AND ULTRASONIC EQUIPMENTS FOR PERFORMANCE LAPAROSCOPIC CHOLECYSECTOMY FOR PATIENTS WITH GALLSTONE DISEASE

*A.I. Tsivenko, N.V. Cherkova, I.S. Panchenko, S.I. Zabroda*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

3879 medical cases of various gallstone disease types with laparoscopic cholecystectomy were analyzed. As a result it was found that more mild currency of the post operation period with less reaction of organism on operation trauma and less percent of postoperation complications is seen in patients undergone operation with ultrasound. Usage of ultrasonic influence is multifunctional: it allows to carry out simultaneously cavitation, coagulation, dissection of tissues in the field of intervention that warns billing, a bleeding, damage extrahepatic biliary channels, necrosis of tissue and promotes decrease in- and postoperative complications

**KEY WORDS:** gallstone disease, laparoscopic cholecystectomy, ultrasonic influence, electrocoagulate influence

УДК: 616.12-073.7

## РЕКОНСТРУКЦИЯ И СИНТЕЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ОТВЕДЕНИЙ ДЛЯ КАРДИОМОНИТОРНЫХ СИСТЕМ

*В.И. Шульгин, А.К. Задержин, Ю.Г. Мороз*  
«ХАИ МЕДИКА», Национальный Аэрокосмический Университет, имени Н.Е. Жуковского «ХАИ», г. Харьков

### РЕЗЮМЕ

В работе решаются задачи преобразования систем электрокардиографических (ЭКГ) отведений, а также их реконструкции и синтеза по сокращенному набору ЭКГ отведений. Решение выполняется двумя методами: статистическим и детерминистским. Проведенные экспериментальные исследования подтверждают возможность преобразования ЭКГ сигналов из одних систем отведений в другие (например, из EASI в ЭКГ-12), а также восстановления недостающих и искаженных артефактами ЭКГ отведений с достаточно высокой точностью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ЭКГ, электрокардиографическое отведение, система отведений, преобразование, EASI

Задача синтеза или реконструкции электрокардиографических сигналов (ЭКС) в одних точках на поверхности тела пациента, по сигналам, регистрируемому в других точках (задача синтеза электрокардиографических отведений) имеет множество клинических приложений. Во-первых, в последние годы наметилась тенденция к увеличению числа отведений при холтеровском и прикроватном ЭКГ-мониторировании. Но несмотря на неоспоримые диагностические преимущества, на практике оно создает серьезные неудобства пациенту и медицинскому персоналу. В связи с этим, большой интерес проявляется к различным способам синтеза многоканальных электрокардиограмм по ЭКС, регистрируемому в системе отведений с ограниченным числом электродов. Одним из таких способов, является способ синтеза стандартной 12-ти канальной ЭКГ по кар-

диосигналам, регистрируемому в системе отведений EASI [1, 5, 6, 7].

Другим приложением задачи реконструкции является восстановление недостающих или искаженных артефактами отведений по сигналам отведений, регистрируемых с высоким качеством [6].

Наконец, еще одним практическим применением метода трансформации систем отведений может служить задача преобразования ЭКС, регистрируемых в стандартных ЭКГ-отведениях в систему отведений  $V_3R$ ,  $V_2$ ,  $V_6/V_7$  для реализации технологии экспресс-диагностики функциональной подготовленности спортсменов по методу проф. С.А. Душанина для сокращения числа ЭКГ-электродов, накладываемых в ходе исследования.

В работе [5], с использованием набора томографических срезов высокого разреше-

ния была реализована реалистичная трехмерная модель человеческого торса, включающая легкие и кровеносные сосуды с различной проводимостью, и позволяющая на основе метода конечных элементов, вычислить вектор отведений и детерминистские коэффициенты для преобразования векторного диполя в различные системы отведений. Однако сама процедура преобразования в данной статье не описана, что затрудняет использование полученных результатов на практике. В этой же работе в рамках статистического подхода, основанного на анализе большого массива реальных электрокардиографических сигналов, рассмотрена регрессионная процедура численного определения коэффициентов преобразования. Предложенный подход, однако, не позволяет получить решения для коэффициентов трансформации электрокардиографических отведений в явном виде.

Целью настоящей работы является получение в явном виде детерминистских и статистических решений для коэффициентов преобразования электрокардиографических сигналов из системы отведений EASI в стандартную 12-ти канальную ЭКГ, а также определение качества этого преобразования. Решения получены с использованием метода максимального правдоподобия, что позволяет считать их оптимальными в рамках принятой модели наблюдения.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Автоматизовані методи обробки багатоканальних даних в системах дистанційного моніторингу та медичної діагностики», госрегистрационный №ДР0106U001037, проводимой Научно-техническим центром радиоэлектронной медицинской техники и технологий Национального аэрокосмического университета имени Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование взаимосвязей между различными системами электрокардиографических отведений выполнялось в рамках двух подходов – детерминистского, и статистического.

Для нахождения коэффициентов преобразования систем отведений в рамках статистического подхода, а также оценки качества преобразования ЭКС из одних систем отведений в другие был проведен эксперимент с использованием аппаратуры и программного обеспечения электрокардиографической системы КАРДИОЛАБ. В ходе исследования было зарегистрировано и обработано 260 записей.

Использовались три различных методики регистрации ЭКС. В соответствии с первой производилась одновременная синхронная регистрация ЭКГ-сигналов в системе отведений EASI, и во всех 12-ти отведениях стандартной системы. При этом преобразование ЭКС из системы EASI в 12-ти канальную ЭКГ выполнялось одновременно для всех отведений.

В соответствии со второй методикой регистрация ЭКГ выполнялась стандартным 12-ти канальным электрокардиографом. При этом часть из восьми физических каналов кардиографа использовалась для регистрации ЭКГ в системе EASI, а оставшиеся – для записи части стандартных отведений (I, II, III, aVR, aVL, aVF и выбранной пары грудных отведений, например –  $V_1$  и  $V_2$ ). Запись и синтез всех грудных отведений в этом случае производился последовательно. Данная методика является более трудоемкой, но позволила применить для эксперимента стандартное оборудование.

Третья методика использовалась для преобразования сигналов из системы ЭКГ-отведений EASI в систему отведений  $V_3R$ ,  $V_2$ ,  $V_6$  для их обработки по методике оценки функциональной подготовленности спортсменов проф. Душанина.

Для получения количественных оценок степени сходства (коэффициента корреляции) преобразованного и непосредственно регистрируемого ЭКС процедура преобразования и сравнения применялась к усредненным комплексам того и другого сигналов. При усреднении производилась коррекция положения изолинии и исключение из процедуры ЭКГ-комплексов искаженных артефактами.

## ДЕТЕРМИНИСТСКИЙ ПОДХОД

В рамках детерминистского подхода [5, 8] преобразование ЭКС, записанного в одних отведениях, в сигналы других ЭКГ-отведений основывается на векторкардиографическом представлении, в соответствии с которым электрическая активность сердца может быть представлена для любого момента времени в виде стационарного вращающегося диполя. На основе этого предположения в работе [3], для изучения взаимосвязи между электрокардиографическими отведениями было введено понятие *вектора отведений*, связывающего дипольный источник и сигналы, регистрируемые в отдельных отведениях, и показано, что распределение электрических потенциалов от фиксированного дипольного источника на поверхности тела связано с этим источником через набор *векторов отведений* на поверхности

тела, формирующих *поверхность наблюдения* Бергера [2, 3]. Поверхность наблюдения отражает влияние формы тела пациента, и положения дипольного источника на распределение поверхностного потенциала.

Поскольку электрическая активность сердца более адекватно описывается не простым дипольным, а пространственно-распределенным источником тока, набор поверхностей наблюдения для всех возможных положений дипольного источника позволяет восстановить распределение поверхностного потенциала ЭКГ для любого заданного пространственного распределения источников. Следовательно, набор поверхностей наблюдения полностью определяет в *детерминистском смысле* связь между любыми возможными системами электрокардиографических отведений.

Задача преобразования электрокардиографических отведений в детерминистской постановке разбивается на две части: моделирование распределения потенциалов на поверхности проводящей среды, обусловленного дипольным источником – то есть *решение прямой задачи*, и расчет параметров источника электрического тока по измерениям электрического поля на поверхности объемного проводника – *решение обратной задачи* [4].

Рассмотрим потенциал электрического поля  $\Psi$  в точке  $P$  на поверхности объемного проводника, вызванный единичным диполем  $i$  (единичным вектором, направленным вдоль оси  $x$ ), расположенным в точке  $Q$ . Пусть, его величина составляет  $C_x$ . В предположении о линейности, потенциал  $\Psi_{px}$  в точке  $P$ , обусловленный диполем  $p_x i$  произвольной амплитуды  $p_x$  запишется, как:

$$\Psi_{px} = C_x \cdot p_x \quad (1)$$

Аналогичными будут выражения для диполей в направлениях  $y$  и  $z$ .

Тогда, в соответствии с принципом суперпозиции, потенциал точки  $\Psi_p$ , обусловленный диполем произвольной амплитуды и ориентации, запишется как:

$$\Psi_p = C_x \cdot p_x + C_y \cdot p_y + C_z \cdot p_z \quad (2)$$

Выражение (2) можно записать более просто, если коэффициенты  $C_x$ ,  $C_y$  и  $C_z$  рассматривать как компоненты вектора  $C$ , называемого *вектором отведений* [3]

$$\Psi_p = C \cdot p \quad (3)$$

Физически, вектор отведений – это трехмерный коэффициент преобразования, пока-

зывающий, как потенциал  $\Psi_p$  в некоторой точке  $P$  на проводящей поверхности зависит от дипольного источника, расположенного в фиксированной точке  $Q$  внутри объемного проводника. Величина вектора отведений зависит от:

Положения  $Q$  векторного диполя  $p$ ;

Положения точки  $P$  для которой определяется величина потенциала  $\Psi_p$ ;

Формы объемного проводника;

Распределения проводимости объемного проводника.

В электрокардиографии приняты биполярные отведения, определяемые как разность потенциалов между двумя точками  $P_i$  и  $P_j$  на поверхности тела. Для них

$$U_{ij} = \Psi_{pi} - \Psi_{pj} \quad (4)$$

или

$$U_{ij} = C_{ij} \cdot p = (C_i - C_j) \cdot p \quad (5)$$

где  $C_{ij}$  – вектор отведений для биполярного отведения  $P_{ij}$ .

Решение обратной задачи выполняется на основе так называемой поля отведений. Понятие поля отведений является расширенной версией понятия вектор отведения. При вычислении поля отведений используются процедуры, обратные процедурам нахождения поверхности наблюдения. При определении *поверхности наблюдения*:

1) Источником является диполь  $p$  расположенный в заданной точке объемного проводника;

2) Точки наблюдения выбираются в различных местах на поверхности объемного проводника.

При вычислении *поля отведений* все делается наоборот:

1) Задается пара фиксированных точек на поверхности объемного проводника;

2) Наблюдается поведение (изменения) вектора отведений  $C_{ij}$ , как функция изменения положения дипольного источника.

Таким образом, понятие поля отведений позволяет перейти от рассмотрения точечного дипольного источника к рассмотрению пространственно распределенного источника.

## ПРЕОБРАЗОВАНИЕ СИСТЕМ ОТВЕДЕНИЙ

В работе [5], на базе набора томографических срезов высокого разрешения была реализована реалистичная трехмерная модель человеческого торса, включающая легкие и кровеносные сосуды с различной проводимостью, и позволяющая на основе метода

конечных элементов, вычислить вектор отведений и детерминистские коэффициенты для преобразования электрокардиографических отведений.

Используя за основу полученную в этой работе таблицу детерминистских коэффициентов преобразования различных отведений в компоненты эквивалентного дипольного вектора  $C_x$ ,  $C_y$ , и  $C_z$  [5], можно найти взаимосвязь между различными системами отведений. В качестве примера рассмотрим преобразование ЭКС, записанных в системе отведений EASI, в стандартные ЭКГ-отведения I...aVF,  $V_1$ ... $V_6$ .

Наблюдаемый в отведениях системы EASI электрокардиосигнал обозначим, как:

$$\vec{U}_{EASI} = \begin{pmatrix} U_{ES} \\ U_{AS} \\ U_{AI} \end{pmatrix} \quad (6)$$

Дипольный вектор:

$$\vec{p} = \begin{pmatrix} p_x \\ p_y \\ p_z \end{pmatrix} \quad (7)$$

Средние по всем возможным положениям дипольного источника в пределах миокарда значения коэффициентов для отведений EASI:

$$\underline{C}_{EASI} = \begin{pmatrix} C_{xES} & C_{yES} & C_{zES} \\ C_{xAS} & C_{yAS} & C_{zAS} \\ C_{xAI} & C_{yAI} & C_{zAI} \end{pmatrix} \quad (8)$$

Величины потенциалов в отведениях системы EASI (решение прямой задачи), тогда определяются как:

$$\vec{U}_{EASI} = \underline{C}_{EASI} \cdot \vec{p} \quad (9)$$

Соответственно, решение для диполя  $p$  (решение обратной задачи) будет иметь вид:

$$\vec{p} = \underline{C}_{EASI}^{-1} \cdot \vec{U}_{EASI} \quad (10)$$

а результат преобразования ЭКС, зарегистрированного в системе EASI в 12-и канальный ЭКГ-сигнал:

$$\vec{U}_{12} = \underline{C}_{12} \cdot \underline{C}_{EASI}^{-1} \cdot \vec{U}_{EASI}, \quad (11)$$

где

$$\underline{C}_{12} = \begin{pmatrix} C_{xI} & C_{yI} & C_{zI} \\ C_{xII} & C_{yII} & C_{zII} \\ C_{xIII} & \cdot & \cdot \\ C_{xaVR} & \cdot & \cdot \\ C_{xaVL} & \cdot & \cdot \\ C_{xaVF} & \cdot & \cdot \\ C_{xV1} & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot \\ C_{xV6} & C_{yV6} & C_{zV6} \end{pmatrix} \quad (12)$$

Здесь  $\underline{C}_{12} \cdot \underline{C}_{EASI}^{-1}$  – коэффициенты пересчета ЭКС из отведений EASI в стандартную 12-и канальную ЭКГ.

Результаты определения коэффициентов преобразования электрокардиосигналов из системы отведений EASI в набор стандартных отведений ЭКГ-12 для однородной и неоднородной модели проводимости торса, полученных с использованием выражений (11) и (12) приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Коэффициенты преобразования из системы отведений EASI в систему ЭКГ-12 для однородной и неоднородной модели проводимости торса**

EASI-коэффициенты для стандартных ЭКГ-отведений							
Однородная модель проводимости				Неоднородная модель проводимости			
Отведение	ES	AS	AI	Отведение	ES	AS	AI
I	-0,01	-0,25	0,84	I	0,02	-0,18	0,87
II	0,16	2,05	-0,95	II	0,14	1,89	-0,91
III	0,17	2,32	-1,80	III	0,13	2,08	-1,77
aVR	-0,08	-0,91	0,06	aVR	-0,08	-0,85	0,02
aVL	-0,09	-1,28	1,31	aVL	-0,06	-1,13	1,33
aVF	0,17	2,18	-1,37	aVF	0,13	1,99	-1,35
$V_1$	0,62	-0,83	0,1	$V_1$	0,68	-0,73	0,01
$V_2$	1,25	-1,41	1,45	$V_2$	1,24	-1,35	1,49
$V_3$	1,30	-0,72	1,70	$V_3$	1,28	-0,76	1,87
$V_4$	0,91	0,09	1,31	$V_4$	0,88	-0,00	1,52
$V_5$	0,34	0,28	0,88	$V_5$	0,35	0,22	1,04
$V_6$	-0,02	0,24	0,42	$V_6$	-0,00	0,23	0,49

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Альтернативным детерминистскому подходу к преобразованию ЭКГ-отведений является статистический, позволяющий на основе большой выборки электрокардиографических записей найти оптимальные в статистическом смысле значения коэффициентов преобразования, обеспечивающие наилучшее приближение преобразованной ЭКГ, к реально регистрируемой в соответствующих отведениях.

Как уже отмечалось выше, численные преобразования между различными системами электрокардиографических отведений могут быть выполнены через систему линейных алгебраических уравнений, полностью определяемую своими безразмерными коэффициентами [2]. Для нахождения этих коэффициентов для индивидуального пациента, нужно измерить его электрокардиограмму в соответствующих отведениях в различные моменты времени и затем решить систему линейных уравнений относительно неизвестных коэффициентов (индивидуальное преобразование для данного пациента). Чтобы получить коэффициенты, обеспечивающие наилучшую их подгонку для любого пациента, необходимо усреднить полученные результаты по большой статистической выборке.

Процедура преобразования отведений (реконструкции, восстановления, синтеза) формально описывается следующим образом:

$$\hat{U}_{xk} = \bar{C}^T \cdot \bar{U}_k, \quad (13)$$

где

$\hat{U}_{xk}$  – искомое (восстанавливаемое, синтезируемое) ЭКГ-отведение;

$U_k$  – ЭКГ-сигналы (их k-тый отсчет) в ре-

гистрируемых отведениях,  $k = 1, 2, \dots, M$ ;

$\bar{C}$  – коэффициенты преобразования.

$$\bar{C} = \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ \vdots \end{pmatrix}, \quad \hat{U}_{xk} = \begin{pmatrix} U_{x1} \\ U_{x2} \\ \vdots \end{pmatrix}, \quad \bar{U}_k = \begin{pmatrix} U_{k1} \\ U_{k2} \\ \vdots \end{pmatrix} \quad (14)$$

Ставится задача – найти статистически оптимальные значения коэффициентов  $\bar{C}$ , обеспечивающих преобразование сигналов наблюдаемых ЭКГ-отведений, в сигналы восстанавливаемых (синтезируемых) отведений. Оптимальными будем полагать значения коэффициентов, обеспечивающих минимальное различие между синтезированным и наблюдаемым ЭКГ-сигналом в искомом отведении.

Для решения данной задачи воспользуемся методом максимального правдоподобия. Запишем уравнение наблюдения следующим образом:

$$U_{xk} = \hat{U}_{xk} + n_k = \bar{C}^T \cdot \bar{U}_k + n_k, \quad (15)$$

где

$U_{xk}$  – ЭКГ- сигнал, регистрируемый в искомом наблюдении;

$\hat{U}_{xk}$  – ЭКГ-сигнал, синтезируемый (восстанавливаемый) для искомого наблюдения по сигналам, наблюдаемым в отведениях  $U_k$ ;

$n_k$  – ошибки восстановления. Будем полагать, что ошибки некоррелированы от отсчета к отсчету, и распределены по нормальному закону.

Используя метод максимального правдоподобия, запишем выражение для функции правдоподобия искоемых коэффициентов:

$$p(U_{xk} / \bar{C}) = (2\pi)^{\frac{M+1}{2}} \cdot (\sigma_n^2)^{\frac{M+1}{2}} \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_n^2} \cdot \sum_{k=0}^M (U_{xk} - \bar{C}^T \cdot \bar{U}_k)^2 \right\} \quad (16)$$

$$\ln p(U_{xk} / \bar{C}) = -\frac{M+1}{2} \ln(2\pi) - \frac{M+1}{2} \ln(\sigma_n^2) - \frac{1}{2\sigma_n^2} \cdot \sum_{k=0}^M (U_{xk} - \bar{C}^T \cdot \bar{U}_k)^2 \quad (17)$$

где

$M$  – количество отсчетов в наблюдаемых ЭКГ-сигналах;

$\sigma_n$  – среднеквадратический разброс ошибок

восстановления.

Для нахождения максимума  $\ln p(U_{xk} / \bar{C})$  возьмем производную по  $\bar{C}$  и приравняем ее к нулю:

$$\frac{\partial \ln p(U_{xk} / \bar{C})}{\partial \bar{C}^T} = 2 \sum_{k=0}^M (U_{xk} - \bar{C}^T \cdot \bar{U}_k) \cdot (-\bar{U}_k), \quad (18)$$

$$\sum_{k=0}^M \bar{U}_k \cdot U_{xk} - \sum_{k=0}^M \bar{U}_k \cdot \bar{U}_k^T \cdot \hat{\bar{C}} = 0 \quad (19)$$

Тогда

$$\vec{a} = \underline{A} \cdot \hat{C}, \quad (20)$$

$$\hat{C} = \underline{A}^{-1} \cdot \vec{a} \quad (21)$$

Где  $\vec{a} = \sum_{k=0}^M \vec{U}_k \cdot U_{xk}$ ,  $\underline{A} = \sum_{k=0}^M \vec{U}_k \cdot \vec{U}_k^T$ .

И окончательно, статистически оптимальные коэффициенты преобразования находятся, как решение уравнения

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 2 приведены статистически оптимальные коэффициенты преобразования системы отведений EASI в стандартную 12-ти канальную ЭКГ и в систему отведений Масона-Ликара, полученные с использованием выражения (21) на выборке из 260 реальных ЭКГ.

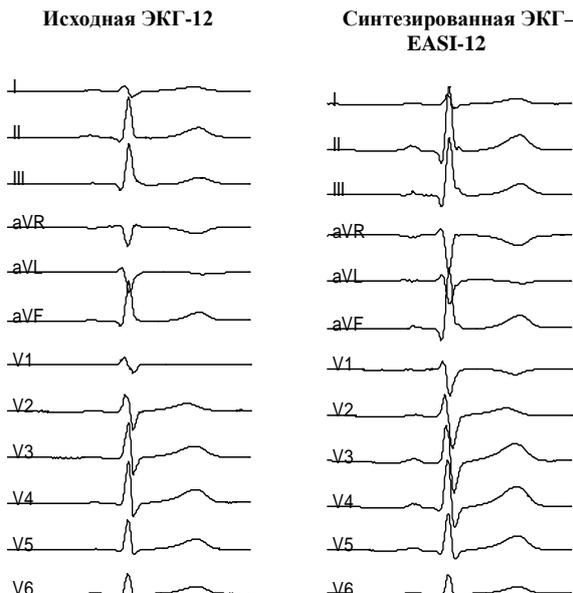
Таблица 2

**Коэффициенты пересчета из системы отведений EASI в стандартную 12-ти канальную ЭКГ и в систему отведений Масона-Ликара**

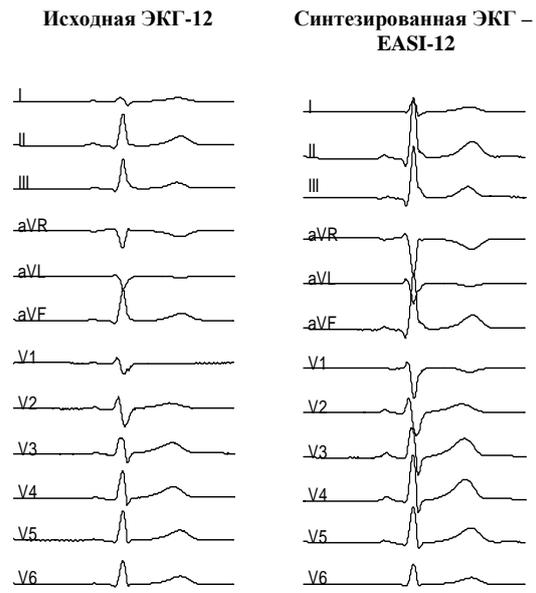
Отведение	Стандартные отведения				Отведения Масона-Ликара			
	ES	AS	AI	R	ES	AS	AI	R
I	0.049	-0.228	0.754	0.952	0.043	-0.237	0.959	0.957
II	0.031	1.061	-0.701	0.901	-0.025	1.178	-0.621	0.912
III	-0.019	1.289	-1.456	0.803	-0.067	1.415	-1.579	0.725
aVR	-0.039	-0.416	-0.025	0.947	-0.009	-0.471	-0.169	0.959
aVL	0.034	-0.758	1.104	0.845	0.055	-0.826	1.269	0.818
aVF	0.006	1.174	-1.079	0.851	-0.046	1.296	-1.100	0.816
V <sub>1</sub>	0.608	-0.412	0.046	0.972	0.605	-0.425	-0.043	0.974
V <sub>2</sub>	1.215	-1.167	1.098	0.978	1.212	-1.181	1.009	0.979
V <sub>3</sub>	0.963	-0.719	1.126	0.897	0.960	-0.732	1.037	0.901
V <sub>4</sub>	0.589	-0.163	0.960	0.820	0.586	-0.176	0.871	0.806
V <sub>5</sub>	0.239	0.144	0.772	0.893	0.236	0.131	0.682	0.876
V <sub>6</sub>	-0.005	0.375	0.310	0.986	-0.008	0.362	0.221	0.979
V <sub>7</sub>	-0.095	0.337	0.103	0.962	-0.099	0.324	0.014	0.929
V <sub>3R</sub>	0.369	-0.054	-0.302	0.945	0.367	-0.066	-0.392	0.953

Результаты преобразования ЭКГ-сигналов, зарегистрированных в системе отведений EASI в стандартные отведения ЭКГ-12 иллюстрируются рис. 1-2. Здесь слева при-

ведена электрокардиограмма с реально регистрируемыми 12-ти ЭКГ-отведениями, справа – электрокардиограмма, которая синтезирована по отведениям EASI (EASI-12).



**Рис. 1.** Пациент А, коэффициенты корреляции: I=0,789; II=0,995; III=0,995; aVR=0,981; aVL=0,99; aVF=0,997; V<sub>1</sub>=0,631; V<sub>2</sub>=0,812; V<sub>3</sub>=0,855; V<sub>4</sub>=0,953; V<sub>5</sub>=0,987; V<sub>6</sub>=0,998.



**Рис. 2.** Пациент В, коэффициенты корреляции: I=0,859; II=0,994; III=0,997; aVR=0,982; aVL=0,986; aVF=0,997; V<sub>1</sub>=0,907; V<sub>2</sub>=0,99; V<sub>3</sub>=0,987; V<sub>4</sub>=0,994; V<sub>5</sub>=0,989; V<sub>6</sub>=1.

## ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что полученные алгоритмы для определения коэффициентов преобразования ЭКГ сигналов из одних систем отведений в другие детерминистским и статистическим, на основе метода максимального правдоподобия, методами позволяют синтезировать 12-канальную ЭКГ, по записям, зарегистрированными в системах с сокращенным числом электродов, например - EASI. Наблюдается достаточно хорошее совпадение между ре-

ально зарегистрированными отведениями ЭКГ-12 и синтезированными EASI-12. Несмотря на некоторые морфологические отличия между этими записями, врачи оценивают диагностические показатели реальной и синтезированной ЭКГ, как одинаковые или близкие.

Перспектива дальнейших исследований заключается в замене постоянных во времени коэффициентов преобразования на коэффициенты, значения которых изменяются в течение сердечного цикла.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dower GE. *EASI 12-Lead Electrocardiography*. Roberts, Wash: Totemite Inc; - 1996.
2. Burger HC, van Brummelen AGW, van Herpen G: Compromise in vectorcardiography. II. Alteration of coefficients as a means of adapting one lead system to another. *American Heart Journal*. 64: 666, 1962.
2. Burger H C, van Milaan J B: Heart vector and leads. Parts I, II, III. *Br Heart Journal*. 8: 157, 1946; 9: 154, 1947; 10: 229, 1948.
3. Bioelectromagnetism: Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Jaakko Mami-vuo, Robert Plonsey. New York. Oxford OXFORD UNIVERSITY PRESS. 1995.
4. Horacek BM, Warren JW, Field DQ, et al. // *Jurnal of Electrocardiology*. - 2002. - Vol. 35.
5. Nelwan SP: Evaluation of 12-Lead Electrocardiogram Reconstruction Methods for Patient Monitoring. Ph.D. Thesis, Erasmus MC, November 2005.
6. Comparison of Signal Quality Between EASI and Mason-Likar 12-lead Electrocardiograms During Physical Activity.
7. Annika Welinder, Leif Sörnmo, Dirk Q. Feild, Charles L. Feldman, Jonas Pettersson, Galen S. Wagner, Olle Pahlm // *American Journal of Critical Care*. - 2004. - №13: - P. 228-234.
8. Dirk Q. Feild, MS, Charles L. Feldman, ScD, and B. Milan Horacek, PhD: Improved EASI Coefficients: Their Derivation, Values, and Performance. *Journal of Electrocardiology* Vol. 35 Supplement 2002.

## РЕКОНСТРУКЦІЯ І СИНТЕЗ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ ВІДВЕДЕНЬ ДЛЯ КАРДІОМОНІТОРНИХ СИСТЕМ

*В.І. Шульгін, О.К. Задержин, Ю.Г. Мороз*

«ХАІ МЕДІКА», Національний Аерокосмічний Університет, ім. Н.Е.Жуковського «ХАІ», м. Харків

## РЕЗЮМЕ

У роботі вирішуються завдання перетворення систем електрокардіографічних (ЕКГ) відведень, а також їх реконструкції і синтезу по скороченому набору ЕКГ відведень. Рішення виконуються двома методами: статистичним і детерміністським. Проведені експериментальні дослідження підтверджують можливість перетворення ЕКГ сигналів з одних систем відведень в інші (наприклад, з EASI в ЕКГ-12), а також відновлення бракуючих і спотворених артефактами ЕКГ відведень з достатньо високою точністю.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ЕКГ, електрокардіографічне відведення, система відведень, перетворення, EASI

## RECONSTRUCTION AND SYNTHESIS OF ELECTROCARDIOGRAPHIC LEADS FOR CARDIOMONITORING SYSTEMS

*V.I. Shulgin, A.K. Zaderihin, Yu.G. Moroz*

«KHAI MEDICA», National Aerospace University, named after N.E. Zhukovskij «KHAI», Kharkov

## SUMMARY

The problems of electrocardiography leads system transformation, reconstruction, synthesis by reduced leads set are solved. There are two solutions of problem: statistical and deterministic. Our experiments confirm the possibility of ECG records transformation from one leads sets to another sets (for example, from EASI to ECG-12) and restoration of ECG leads missing and distorted by artifacts with a very high precision.

**KEY WORDS:** ECG, electrocardiography lead, system lead, transformation, EASI

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*І.О. Бондаренко., М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Вивчені клінічні параметри, показники функції зовнішнього дихання та варіабельності серцевого ритму (ВСР) у 105 пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) у фазі ремісії (36 жінок і 69 чоловіків) віком  $60,4 \pm 9,6$  років із тривалістю ХОЗЛ –  $10,1 \pm 5,3$  років до та на фоні базисної терапії залежно від статі, віку пацієнтів, тривалості захворювання, стажу паління та початкового рівня загальної потужності спектру ВСР. Показана ефективність довгострокової базисної терапії ХОЗЛ. Установлені різноманітні початкові розбіжності у клінічному стані, ступенях порушення показників функції зовнішнього дихання та варіабельності серцевого ритму у пацієнтів із ХОЗЛ залежно від статі, віку, тривалості захворювання, стажу паління та початкового рівня загальної потужності спектру ВСР та їх різні реакції на фоні базисної терапії. Доведена важливість застосування технології ВСР для контролю стану регуляторних систем у пацієнтів із ХОЗЛ на етапах базисної терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічне обструктивне захворювання легень, функція зовнішнього дихання, варіабельність серцевого ритму, базисна терапія

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є важливою медико-соціальною проблемою. Захворюваність ХОЗЛ стрімко зростає і до 2020 року, за прогнозами фахівців, буде посідати третє місце в структурі смертності [1, 2, 5].

Перебіг і прогресування ХОЗЛ характеризується як неузгодженістю регуляторних систем, що забезпечують тонус бронхіальної мускулатури та мукоціліарний транспорт, так і зумовленими ними системними порушеннями автономної нервової регуляції (АНР) [3, 4, 9, 10]. З огляду на те, що функції бронхіального дерева перебувають під контролем нейрогуморальної нервової системи, вивчення стану регуляторних процесів у пацієнтів із ХОЗЛ може стати перспективним і цікавим напрямком у діагностиці захворювання.

Використання змін показників ВСР для вивчення регуляторних порушень у їх зв'язку із формуванням незворотнього компоненту бронхообструкції може бути перспективним. Саме цей інструмент може бути застосований і для дослідження факторів, які можуть впливати як на перебіг ХОЗЛ, так і результати його лікування.

Метою дослідження стало визначення особливостей змін варіабельності серцевого ритму та їх зв'язок із показниками функції зовнішнього дихання для діагностики порушень нейрогуморальної регуляції у пацієнтів із ХОЗЛ.

### КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Спостерігали 105 пацієнтів із ХОЗЛ стабільного перебігу. Критерієм включення в дослідження було ХОЗЛ (II-III стадія) у

фазі ремісії. Групу спостереження склали 36 жінок і 69 чоловіків віком  $60,4 \pm 9,6$  років (чоловіки –  $63,6 \pm 9,9$  років, жінки –  $55 \pm 10,6$  років).

Середня тривалість захворювання на момент обстеження склала  $10,1 \pm 5,3$  років. В обстежуваній групі переважали пацієнти, які палять (87%), серед них 93% були чоловіки. Стаж паління у пацієнтів, що палять складав  $26 \pm 3$  пачко/літ, ступінь нікотинової залежності за результатами тесту Фагерстрема – висока.

Групу контролю склали 20 практично здорових пацієнтів зіставлених за статтю та віком, серед яких 15 чоловік палило, стаж паління складав  $23 \pm 5$  пачко/літ.

Діагноз ХОЗЛ та його стадія верифікувався з використанням клінічних, анамнестичних, спірографічних методів обстеження згідно наказу № 128 від 28.10.2003 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». Усім пацієнтам був проведений комплекс клініко-лабораторно-інструментальних досліджень вранці натще-серце за одним протоколом.

Серед клінічних показників враховувалися скарги пацієнтів, анамнез захворювання, переносимість фізичного навантаження (за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою), важкість задишки за шкалою діспное Medical Research Council, російськомовна версія та ступінь легеневої недостатності (ЛН). Усім обстеженим проводили дослідження варіабельності серцевого ритму та функції зовнішнього дихання.

ВСР визначали з використанням комп'ютерної діагностичної системи «CardioLab+». Для аналізу ВСР реєстрували ЕКГ у другому

стандартному відведенні з обробкою середніх 5 хвилин 7-хвилинного моніторного запису ЕКГ. Оцінювали такі показники ВСР: частота серцевих скорочень (ЧСС), абсолютні значення загальної потужності спектру (Total power – TP) і її складові в доменах дуже низьких частот (very low frequency – VLF), низьких частот (low frequency – LF), високих частот (high frequency – HF) і відношення показників в ділянці низьких і високих частот (LF/HF). Для ідентифікації ділянок ритмограми, придатних для коректного аналізу ВСР і оцінки стаціонарності ВСР, використовувалися М-індекси (М – стійкість, М0 – нелінійність і М1 – фазовий рух), що базуються на обчисленні локальних показників Ляпунова [10]. М-індекси демонструють ступінь відхилення ритмограми від стану стаціонарності та вказують на напрями цього відхилення, що оцінюються знаком кожного з індексів і співвідносяться з якісними змінами в стані системи регуляції.

ФЗД оцінювалася за допомогою комп'ютерного спірографа Spirocom (ХАІ-Медика). Враховувалися частота дихання (ЧД), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>), відношення ОФВ<sub>1</sub> до форсованої життєвої ємності легенів (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ) і миттєві об'ємні швидкості форсованого видиху в момент видиху 25, 50, 75% ФЖЄЛ (МОШ 25, 50, 75). Усім пацієнтам проводився тест із бронхолітиком короткої дії для оцінки зворотності бронхообструкції. Бронхообструкція вважалася незворотною, якщо приріст ОФВ<sub>1</sub> після гострої фармакологічної проби з бронхолітиками короткої дії складав менше 12% (або 200 мл). Дослідження проводилося до, через 20-40 хвилин після гострої фармакологічної проби (ГФП) з інгаляційним бронхолітиком короткої дії (сальбутамол сульфат в дозі 400 мкг) і повторно через 1, 3 і 6 місяців терапії.

Усім пацієнтам проводилася базисна терапія ХОЗЛ відповідно стадії захворювання, згідно з наказами № 128 та 128 МОЗ України і у пацієнтів із ХОЗЛ II стадії включала інгаляційні бронхолітики (бета2-агоністи, М-холінолітики, комбіновані препарати). Перевага віддавалася препаратам пролонгованої дії і комбінованим формам. Починаючи з III стадії ХОЗЛ до терапії приєднувалися ІГКС у дозі (1500±500) мкг/добу бекламетазону. Базисна терапія ХОЗЛ без розвитку побічних ефектів і фатальних ускладнень була ефективною у 90 пацієнтів (86%). Критеріями ефективності терапії ХОЗЛ були зменшення ступеня клінічних синдромів (кашлю, задишки, підвищення переносимості фізичного навантаження, пониження ступеню ЛН) і підвищення показників ФЗД.

Для вирішення поставлених задач пацієнти з ХОЗЛ були розподілені на клінічні групи. Виділяли такі групи пацієнтів: за статеву ознакою (чоловіки, n=66 і жінки, n=39), віком (зрілий вік II періоду, n=49, літній вік, n=56), давністю захворювання (менше 5 років, n=22, від 6 до 14 років, n=55 і більше 15 років, n=28), відсутністю/наявністю супутнього паління (ті, що не палять, n=33, і ті, що палять, n=72), стадії ХОЗЛ (II, n=71 та III стадії, n=34) і залежно від початкового рівня TP спектру ВСР (менш 500 мс<sup>2</sup>, n=54, 501-850 мс<sup>2</sup>, n=23 і більш 851 мс<sup>2</sup>, n=28).

Одержані результати оброблялися після формування баз даних в Excel. Статистичні процедури проводилися за допомогою ліцензійних програм «Microsoft® Office Excel 2003», «Mathcad 2005 profession». Використовувалися параметричні (математичне очікування – М, стандартне відхилення – sd) і непараметричні критерії. Вірогідність відмінностей між групами пацієнтів оцінювалася за допомогою непараметричної статистики – U-критерію Манна-Уїтні. З метою визначення факторів, що впливають на ефективність базисної терапії ХОЗЛ, проведений дискримінантний аналіз із визначенням критерію Фішера [10] по сукупності клінічних ознак і показників ФЗД та ВСР.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтам із ХОЗЛ властиві порушення показників варіабельності серцевого ритму на фоні порушення клінічного стану та зниження показників ФЗД.

Показники ВСР у пацієнтів із ХОЗЛ, на відміну від осіб контрольної групи, характеризувалися достовірними зниженнями усіх досліджуваних показників [2, 4]. Порушення варіабельності серцевого ритму виявляються у вигляді зниження загальної потужності спектру регуляції та концентрацією порушень в області домену високих частот, з яким пов'язують симпатичну нервову регуляцію. Такі зміни варіабельності серцевого ритму вказують на вихідну симпатикотонію у пацієнтів із ХОЗЛ (табл. 1).

В цілому більш легкий (за показниками клініки та ФЗД) перебіг ХОЗЛ серед жінок був асоційований з більш високими показниками TP ВСР та низьким значенням співвідношення LF/HF. Поряд із цим встановлені гендерні розбіжності в показниках ВСР в залежності від стадії ХОЗЛ, а саме жінки із II стадією захворювання мали більш високі показники TP ВСР, тоді як при ХОЗЛ III стадії TP ВСР була вищою у чоловіків. Більш високий рівень TP ВСР в групі чоловіків при ХОЗЛ III стадії був зумовлений переважним вкладом HF домена, з яким пов'язують акти-

вність парасимпатичної ланки регуляції. Такий вклад може бути результатом більш важкого клінічного перебігу ХОЗЛ у групі чоловіків, що підтверджується даними ФЗД. Зміна показників ВСР на тлі базисної терапії ХОЗЛ у вигляді зростання ТР ВСР спостерігалася в обох досліджуваних групах і була більш значною в групі чоловіків (на 17% порівняно з групою жінок). Незважаючи на це за результатами терапії більш високі показники ВСР залишалися в групі жінок. При цьому в групі чоловіків з ХОЗЛ III стадії спостерігалася незначне зниження ТР ВСР через 6 місяців терапії, тоді як у групі жінок із таким самим перебігом захворювання ТР ВСР зростала. Це призвело до того, що за підсумками терапії при ХОЗЛ III стадії

гендерні розбіжності у показниках ТР ВСР зникли. Можливо це обумовлено тим, що на початку спостереження в групі чоловіків були більш тяжкі порушення ВСР, які все ж зазнали позитивних змін внаслідок лікування [1, 5, 7].

Аналіз показників ВСР підтверджує очікуване погіршення клінічного стану, та показників ФЗД із збільшенням віку пацієнтів [4, 5]. Пацієнти літнього віку відрізнялися більш низькою ТР ВСР за рахунок усіх складових її доменів при більш низькому значенні LF/HF (табл. 2). Зниження LF/HF можна пояснити активацією парасимпатичної ланки регуляції у вигляді зростання вкладу HF домену, як показника більш важкого перебігу ХОЗЛ.

Таблиця 1

Показники ВСР та ФЗД у пацієнтів із ХОЗЛ і осіб контрольної групи (M±sd)

Групи	Число пацієнтів	Показники ВСР						Показники ФЗД	
		ЧСС, уд/хв.	ТР, мс <sup>2</sup>	VLF, мс <sup>2</sup>	LF, мс <sup>2</sup>	HF, мс <sup>2</sup>	LF/HF, од.	ОФВ <sub>1</sub>	ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЄЛ
ХОЗЛ	105	91,4±9,2	631,3*±231	320,5±102	210,4±96	125,9±80	4,1*±1,3	58,1±15,5	66,5±67
Контроль	20	82±4	1342±145	446±67	710±63	386±26	1,8±0,2	84,7±5,6	86±7

Примітка. \* - p < 0,05 - порівняно з групою контролю до терапії

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників ВСР в групах пацієнтів ХОЗЛ різного віку до та за результатами терапії (M±sd)

Етапи терапії	Показники ВСР	Групи пацієнтів	
		Зрілий вік II періоду (n=49)	Літній вік (n=56)
До терапії	ТР, мсек <sup>2</sup>	586,0±395,8	513,3±349,7
	LF/HF, од.	4,9±2,5	3,9±3,0
	ЧСС, уд/хв.	82,8±12,2	81,9±9,5
6 місяців терапії	ТР, мсек <sup>2</sup>	610,0±355,5	501,6±284,5
	LF/HF, од.	2,7*±1,8	2,4*±1,6
	ЧСС, уд/хв.	79,7±9,3	79,4±8,9

Примітка. \* - p < 0,05 - між групами (критерій U Манна-Уїтні).

Не спостерігалася значного впливу базисної терапії на показники ВСР у пацієнтів різного віку за результатами терапії. Лише у пацієнтів зрілого віку II періоду виникло невірогідне підвищення ТР ВСР на 4% і її зниження на 2% в групі пацієнтів літнього віку. При цьому в обох групах спостерігалася вірогідне зниження LF/HF, яке за підсумками терапії стало приблизно рівним в цих групах пацієнтів.

Зміни показників ВСР в залежності від тривалості ХОЗЛ характеризувалися більш низькими показниками загальної потужності спектру ВСР, переважно за рахунок LF домену при зростанні давності захворювання. Пацієнтів із давністю ХОЗЛ більш ніж 15 років відрізняло більш низьке значення LF/HF порівняно з групами менше 5 і від 6 до 14 років (на 33% і 44%, відповідно). Базисна терапія зумовила підвищення ТР ВСР у пацієнтів із давністю ХОЗЛ менше 5 років і від 6 до 14 років на 11 і 6%, відповідно, на

тлі вірогідного пониження LF/HF на 38 і 54%, відповідно. У групі пацієнтів із давністю ХОЗЛ більше 15 років спостерігалася невірогідне зниження ТР ВСР на 12% за рахунок усіх складових її доменів при невірогідному зниженні LF/HF. За підсумками терапії різноспрямовані зміни ТР ВСР і складових її доменів зумовили зближення значення LF/HF у всіх групах пацієнтів.

Групу курців відрізняло більш низьке значення ЧСС, ТР ВСР і LF/HF. Більш тяжкі показники ВСР асоціювалися з більш важким перебігом ХОЗЛ за результатами клінічних проявів та ФЗД. Базисна терапія привела до підвищення ТР ВСР у тих, хто не палить на 9%, при зростанні ОФВ<sub>1</sub> (на 4,5%), з відповідним вірогідним пониженням LF/HF на 42%. У групі курців відмічалася зниження ТР ВСР на 5% за рахунок усіх складових її доменів при невірогідному зниженні LF/HF, приріст ОФВ<sub>1</sub> при цьому склав 9%.

Відображенням зростання тяжкості ХОЗЛ

за аналізом ВСР є тенденція до підвищення ЧСС та більш висока ТР ВСР у пацієнтів із III стадією порівняно з пацієнтами із II стадією (на 28% і 37%, відповідно) (табл. 3).

Базисна терапія зумовила підвищення ТР ВСР у пацієнтів із II стадією ХОЗЛ на 5%, із відповідним пониженням LF/HF. У групі пацієнтів із III стадією спостерігалася зниження ТР ВСР на 21% за рахунок всіх складових її доменів при невірогідному зниженні LF/HF. У результаті, за підсумками терапії пацієнти із III стадією наблизилися по значенню ТР ВСР до груп пацієнтів із II стадією.

При аналізі впливу вихідного рівня ТР ВСР на перебіг ХОЗЛ було встановлено, що висока ТР (більш 850 мс<sup>2</sup>) асоціювалася з найбільш низьким рівнем ОФВ<sub>1</sub>. Це можна пояснити більш високим вихідним рівнем активності парасимпатичних реакцій, як переважного механізму бронхіальної обструкції. Найменша ступінь бронхообструкції спостерігалася у групі з ТР 501-850 мс<sup>2</sup>, тоді як низька ТР ВСР (менш ніж 500 мс<sup>2</sup>) була також асоційована з низьким ОФВ<sub>1</sub>. Зі збільшенням класу ТР ВСР відбувалося невірогідне зниження ЧСС при перерозподілі складових ТР ВСР доменів у бік підвищення HF з відповідним зниженням відносини LF/HF. Такі зміни свідчать, що вихідний високий та низький рівень ТР ВСР є показником більш

важкого перебігу ХОЗЛ, тоді як ТР ВСР 501-850 мс<sup>2</sup> є свідством збереженого рівня регуляції.

На етапах терапії в порівнюваних групах незалежно від початкового рівня ТР ВСР були виявлені односпрямовані й однакові по силі реакції показників ФЗД у вигляді невірогідного підвищення ОФВ<sub>1</sub> за відсутності значущого впливу на ЧД. Із збільшенням класу ТР відмічалася невірогідне зниження ЧСС.

У всіх групах пацієнтів встановлено початкове переважання симпатичних реакцій, вираженість яких залежала від початкового рівня ТР ВСР і зменшувалася із зростанням класу ТР. Базисна терапія привела до невірогідного підвищення ТР ВСР у групах ТР менше 500 мс<sup>2</sup> і ТР 501-850 мс<sup>2</sup>. Підвищення класу ТР ВСР супроводжувалося однаково вірогідним зниженням LF/HF в обох групах пацієнтів. Пацієнти групи більше 851 мс<sup>2</sup> характеризувалися невірогідним зниженням ТР ВСР за наслідками 6-місячної терапії і невірогідним зниженням LF/HF.

Для математичного і статистичного підтвердження впливу досліджуваних показників ВСР на перебіг та відповідь на терапію ХОЗЛ був застосований дискримінантний аналіз (табл. 4).

Таблиця 3  
Порівняльна характеристика показників ВСР в групах пацієнтів з різним стадіями ХОЗЛ до та за результатами терапії (M±sd)

Етапи терапії	Показники ВСР	Стадія ХОЗЛ	
		II	III
До терапії	ТР, мсек <sup>2</sup>	558,2±204	603,7±123,6
	LF, мсек <sup>2</sup>	151,2±46,1	139,2±51
	HF, мсек <sup>2</sup>	80,5±35,7	69,2±23
	LF/HF, од.	2,2±0,8	3,9±1,2
	ЧСС, уд./хв.	81,6±9,9	87,2±7,5
6 місяців терапії	ТР, мсек <sup>2</sup>	590,1±180,3	568,7±128,3
	LF, мсек <sup>2</sup>	124,6±26,4	113,0±41,2
	HF, мсек <sup>2</sup>	75,6±21,9	89,2±24,1
	LF/HF, од.	2,6±0,7	2,1±0,7
	ЧСС, уд./хв.	79,6±9,0	83,5±6,0

Таблиця 4  
Обчислені й критичні значення критерію Фішера (F) для відносного процентного приросту ОФВ<sub>1</sub> і відносного процентного приросту параметрів ФЗД і ВСР за наслідками 6-місячної терапії у виділених групах пацієнтів ХОЗЛ

Параметри ВСР	Значення критерію F			
	II стадія		III стадія	
	Обчислений	Критичний	Обчислений	Критичний
ТР, мсек <sup>2</sup>	7,9	3,9	3,7	4,2
LF, мсек <sup>2</sup>	22,8	3,9	4,0	4,2
HF, мсек <sup>2</sup>	26,5	3,9	5,5	4,2
LF/HF, од.	17,0	3,9	12,5	4,2
ЧСС, уд./хв.	3,9	3,9	6,0	4,2

Значущими вважалися показники, для яких F обчислене було вище F критичного.

Із зростанням стадії ХОЗЛ встановлено підвищення критичного критерію F. Значення обчисленого критерію F визначалися ста-

дією ХОЗЛ. У пацієнтів із II стадією ХОЗЛ встановлено перевищення обчисленого критерію F над критичним для всіх вивчених параметрів. У групі пацієнтів із III стадією обчислені значення критерію F були вищими

F критичного для VLF, HF і LF/HF та ЧСС.

Таким чином, нами встановлено, що зміна показників ВСР при ХОЗЛ асоційована із впливом конституціональних чинників, тривалістю ХОЗЛ, наявністю/відсутністю паління, стадією захворювання та вихідного рівня ТР ВСР. Показники ВСР можуть бути використані, як показники оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ та як фактори оцінки ефективності базисної терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Зміни показників варіабельності серцевого ритму у вигляді зниження загальної потужності спектру при підвищенні співвідношення LF/HF є відображенням порушення клінічного стану та функції зовнішнього дихання у пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадій. Більш значні порушення ВСР встановлені в групах чоловіків, пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, що палять.
2. Базисна терапія ХОЗЛ має модифікуючий вплив на показники варіабельності серцевого ритму у вигляді підвищення загальної потужності спектру в групах чоловіків і жінок, в групі пацієнтів, що не палять, у пацієнтів із II стадією ХОЗЛ, із тривалістю ХОЗЛ менше 5 і від 6 до 14 років, з ТР менше 500 мс<sup>2</sup> і ТР 501-850 мс<sup>2</sup>, і зниженням ТР ВСР в інших групах

при зниженні LF/HF у пацієнтів усіх груп. Не встановлено значних змін показників варіабельності серцевого ритму за підсумками терапії залежно від віку пацієнтів. Більш легкий перебіг ХОЗЛ за результатами визначення варіабельності серцевого ритму очікується у жінок, пацієнтів зрілого віку II періоду, з вихідним рівнем загальної потужності спектру ВСР у діапазоні 501-850 мс<sup>2</sup>. Більш важкий перебіг ХОЗЛ за результатами визначення варіабельності серцевого ритму очікується у чоловіків, пацієнтів літнього віку, з вихідним високим (більш 850 мс<sup>2</sup>) та низьким рівнем (менш 500 мс<sup>2</sup>) загальної потужності спектру ВСР.

3. Факторами, що впливають на ефективність терапії ХОЗЛ, за зниженням F-значень критерію Фішера, є ЧСС, LF/HF, LF, HF та ТР. Вплив приросту значень показників функції зовнішнього дихання на результати терапії є статистично значущим в групі пацієнтів із II стадією й статистично незначущим в групі пацієнтів з III стадією ХОЗЛ.

Вивчення змін показників варіабельності серцевого ритму у взаємозв'язку із показниками функції зовнішнього дихання є перспективним напрямком оцінки порушень нейрогуморальної регуляції у пацієнтів із ХОЗЛ різного ступеню тяжкості.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Дзюблик А.Я., Мухин А.А., Бялик Е.И. // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. - 2007. - № 6. - С. 33-38.
2. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Солдатченко С.С. и др. // Укр. пульм. журн. - 2003.- № 2.- С. 32-34.
3. Лазебник Л.Б., Михайлова З.Ф. // Consilium Medicum. - 2004. - Т.06. - № 12. URL [http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04\\_12/899.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_12/899.shtml).
4. Перцева Т.О., Гарагуля Г.А. // Український пульмонологічний журнал. - 2006. - № 3. - С. 11-13.
5. Фещенко Ю.И. // Укр. пульмонол. журн. - 2002. - №1. - С. 5-10.
6. Фещенко Ю.И. // Нова медицина. - 2005. - № 1(18). - С. 18-20.
7. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Горовенко Н.Г. Хронические обструктивные заболевания легких.-К.: Морион. - 2001. - 80 с.
8. Nogiaki Takabatake, Hidenori Nakamura et al // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2001. - Vol.163, № 6. - P.1314-1319.
9. Stein P.K, Nelson P., Rottman J.N., et al // Chest. - 1998. - Vol. 113. - P.327-333.
10. Yabluchanskiy N.I., Bondarenko I.A., Zinkovitch I.I. // Pneumonologia I Allergologia polska. -2006. - Vol.74. - № 3. - P. 279.

## ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

*И.А. Бондаренко, Н.И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

## РЕЗЮМЕ

Изучены клинические параметры, показатели функции внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма (ВСР) у 105 пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в фазе ремиссии (36 женщин и 69 мужчин) возрастом 60,4±9,6 лет с длительностью ХОЗЛ – 10,1±5,3 лет на фоне базисной терапии в зависимости от пола, возраста пациентов, длительности заболевания, стажа курения и начального уровня общей мощности спектра ВСР. Показана эффективность долгосроч

ной базисной терапии ХОЗЛ. Установлены разнообразные начальные разногласия в клиническом состоянии, степенях нарушения показателей функции внешнего дыхания и вариабельности сердечного ритма у пациентов с ХОЗЛ в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания, стажа курения и начального уровня общей мощности спектра ВСР и их разные реакции на фоне базисной терапии. Доказана важность применения технологии ВСР для контроля состояния регуляторных систем у пациентов с ХОЗЛ на этапах базисной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническое обструктивное заболевание легких, функция внешнего дыхания, вариабельность сердечного ритма, базисная терапия

## HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS DURING TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*I.A. Bondarenko, N.I. Yabluchanskiy*  
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

The clinical parameters, indices of external respiration function (ERF) and heart rate variability (HRV) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) against a background of the basic therapy were investigated. The study involved 105 patients with COPD in the stage of remission (36 female and 69 male) aged  $60.4 \pm 9.6$  with COPD lasting  $10.1 \pm 5.3$  years. The complex investigation demonstrated efficacy of the long-term basic therapy for COPD. Initial variations in the clinical state, degree of ERF and HRV parameters in patients with COPD depending on the gender, age, duration of the disease, term of smoking and initial level of total power of HRV spectrum and their different reactions against a background of basic therapy were revealed. The importance of HRV technology for control of the state of regulatory systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease on the stages of basic therapy was proven.

**KEY WORDS:** chronic obstructive pulmonary disease, external respiration function, heart rate variability, basis therapy

УДК: 616-056.7:616.379-008.64

## НАСЛЕДСТВЕННАЯ ОТЯГОЩЁННОСТЬ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ОТНОСИТЕЛЬНОЙ И АБСОЛЮТНОЙ ИНСУЛИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*Великих Н.Е., Атраментова Л.А., Караченцев Ю.И., Штандель С.А.*

Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского Академии медицинских наук Украины», г. Харьков

### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрен вопрос прогнозирования скорости развития абсолютной инсулиновой недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа на основании изучения генеалогического анамнеза. Показано, что к группе повышенного риска раннего развития инсулиновой зависимости относятся больные, имеющие два и более пораженных родственников первой и/или второй степени. Наибольший риск раннего развития абсолютной инсулиновой недостаточности имеют пациенты, у которых сахарным диабетом 2 типа больны оба родителя.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа, относительная инсулиновая недостаточность, абсолютная инсулиновая недостаточность, генеалогический анамнез, наследственная отягощенность

По официальным данным, в настоящее время в Украине распространенность сахарного диабета превысила 2% [1]. Сахарный диабет 2 типа – генетически гетерогенное заболевание с широким клиническим полиморфизмом. Одной из таких особенностей является скорость, с которой относительная инсулиновая недостаточность переходит в абсолютную [2, 3]. Прогнозирование скорости этого процесса важно для своевременного начала адекватной терапии [4]. В настоя-

щее время в качестве индикаторов наследственной предрасположенности к заболеванию используют различные виды ДНК-полиморфизма [5]. Надёжных генетических маркёров сахарного диабета 2 типа в настоящее время нет. Не известны также признаки, ассоциированные со скоростью формирования абсолютной инсулиновой недостаточности.

Наиболее доступной для клинициста информацией о генетическом статусе больного является его родословная.

Целью данной работы было выяснить, насколько информативным является генеалогический анамнез для прогнозирования скорости формирования абсолютной инсулиновой недостаточности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор генеалогической информации и обследование больных проводилось в клинике Государственного учреждения «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского Академии медицинских наук Украины». Были обследованы 205 больных сахарным диабетом 2 типа. Группа формировалась в случайном порядке по мере поступления больных в клинику. В соответствии с клиническими критериями больных разделили на две группы. Первую группу составили больные с эффективной пероральной сахароснижающей терапией – относительной инсулиновой недостаточностью (45 человек). Во вторую группу вошли больные (160 человек), у которых диагностирована абсолютная инсулиновая недостаточность (инсулинозависимость). Учитывались возраст больного на момент обследования, возраст начала заболевания, продолжительность эффективной пероральной сахароснижающей терапии, индекс массы тела, уровень гликемии при манифестации заболевания. Сбор генеалогической информации проведён путём личного опроса больных [6]. Учитывались пол и возраст родственников, нали-

чие у них сахарного диабета 2 типа с относительной или абсолютной инсулиновой недостаточностью. Рассчитывалась частота больных родственников первой и второй степеней родства. Сравнение долей проводилось с помощью критерия  $F$  для угловой трансформации. Сравнение рядов распределения проводили с помощью критерия  $\chi^2$ . Проверку распределения количественных признаков на нормальность проводили по показателям асимметрии и эксцесса. Сравнение групп по нормально распределяющимся признакам проводили с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и  $F$ -критерия Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при уровне значимости  $p \leq 0,05$  [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группа больных сахарным диабетом 2 типа, сформированная в случайном порядке, включала 68 (33%) мужчин и 137 (67%) женщин. Преобладание женщин в группе больных может быть вызвано разными причинами. Это соотношение может явиться адекватным отражением полового состава населения соответствующей возрастной группы. Для проверки этого предположения использованы данные о структуре населения Харькова за 2000 год [8]. Оказалось, что в изученной возрастной группе населения (табл. 1) преобладают женщины (59,1%), однако среди больных их удельный вес выше (66,8%,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Соотношение полов в населении Харькова и в группе больных сахарным диабетом 2 типа

Возраст, лет	Население Харькова (2000 г.)		Группа больных СД 2		Мужчины : женщины	
	Количество мужчин	Количество женщин	Количество мужчин	Количество женщин	Население Харькова	Больные СД 2
40-44	108737	123804	9	10	1:1,139	1:1,111
45-49	102331	120545	9	11	1:1,178	1:1,222
50-54	82326	99865	6	25	1:1,213	1:4,167
55-59	58735	77698	16	31	1:1,323	1:1,938
60-64	90045	123970	13	27	1:1,377	1:2,077
65-69	42045	66972	8	19	1:1,593	1:2,375
70-74	50509	94586	5	8	1:1,873	1:1,600
75-79	20343	59667	1	6	1:2,933	1:6,000
80 и >	16338	58336	1	0	1:3,571	—
Всего	571409	825443	68	137	1:1,445	1:2,015
%	40,9%	59,1%	33,2%	66,8%		

$$df = \infty, F_{\text{факт}} = 5,25, F_{\text{табл}} = 3,64, p < 0,05$$

СД 2 – сахарный диабет 2 типа;  $df$  – число степеней свободы;  $F_{\text{факт}}$  и  $F_{\text{табл}}$  – рассчитанное и пороговое значение  $F$ -критерия;  $p$  – уровень значимости.

Численное преобладание женщин среди больных сахарным диабетом 2 типа может иметь разные причины. Принадлежность к женскому полу уже сама по себе может быть фактором повышенного риска. Биологическими причинами, формирующими риск, вероятно, являются половые особенности метаболизма и связанные с полом наследственные факторы. Средовыми факторами

риска могут быть большая склонность женщин употреблять пищу с повышенным содержанием углеводов, избыточное потребление калорий, связанное со снятием проб при ежедневном приготовлении пищи для семьи, а также менее подвижный, по сравнению с мужчинами, образ жизни. Нельзя исключить, что преобладание числа женщин среди больных диабетом может быть арте-

фактом исследования, вызванным большей вероятностью выявления сахарного диабета у женщин в связи с проведениями онкоосмотров или посещениями гинеколога по поводу жалоб.

В мировой научной литературе отсутствуют указания на пол как фактор дифференциального риска для сахарного диабета. Видимо, поэтому пол обычно не учитывается ни клиницистами при назначении терапии, ни исследователями при анализе данных лабораторного обследования. Предрасположенность к сахарному диабету определяется генофондом населения и условиями его жизни. Эти составляющие риска находятся в постоянной динамике [9]. В частности, дифференцированная по полу миграция приводит к смещению равновесия по связанным с полом наследственным структурам (митохондриальные, X- и Y-сцепленные гены), влияющим на подверженность сахарному диабету 2 типа [5]. Условия жизни изменяются так, что всё больше располагают к развитию болезней цивилизации, к которым относится и сахарный диабет 2 типа [10]. Представители разного пола могут неодинаково реагировать на резкие изменения окружающей среды. Этот эффект, видимо, и отмечен в проводимом исследовании.

Структура наследственной отягощённости при сахарном диабете типична для заболевания с генетическим компонентом (табл. 2). По мере приближения родства увеличивается семейное накопление случаев заболе-

вания. Больше всего больных сахарным диабетом отмечено среди родственников первой степени – родителей (10,2-15,7%) и сибсов (братьев и сестер) (7,5-10,1%). Более низкую частоту больных сибсов можно объяснить тем, что на момент обследования часть из них ещё не дожила до возраста манифестации заболевания. Среди родственников второй степени процент больных сахарным диабетом 2 типа ниже: у прародителей – 1,4-1,8%, у сибсов родителей (дядьев и теток) – 0,6-5,0%. Интерпретировать эти данные сложнее. Если следовать той же логике, среди прародителей ожидается больше больных, чем среди сибсов родителей, поскольку они старше на поколение (примерно на 25 лет). Это несоответствие может быть связано с тем, что пробанды, возможно, лучше информированы о своих дядьях и тетках, чем о дедах и бабках. В таком случае мы имеем дело с недоучётом больных родственников. Причина может быть и объективной: возможно, условия жизни молодого поколения (более калорийное питание, менее подвижный образ жизни) усиливают риск сахарного диабета. Какова бы ни была причина этого явления, клиницисту важно иметь в виду, что при оценке степени наследственной предрасположенности более надёжной информацией о родственниках первой степени является информация о родителях, а не братьях и сестрах, а при учёте второй степени родства – о дядьях и тетках, а не прародителях.

Таблица 2

Частота сахарного диабета 2 типа у родственников обследованных больных

Родственники обследованных больных	Больные СД 2 с ОИН (группа 1) (n=45)		Больные СД 2 с АИН (группа 2) (n=160)	
	Общее число родственников	% больных СД 2	Общее число родственников	% больных СД 2
Родители	88	10,2	319	15,7
в т.ч.: матери	44	7,9	160	11,6
отцы	44	2,3	159	4,1
Сибсы	80	7,5	298	10,1
в т.ч.: сёстры	37	16,2	170	6,3
братья	43	0,0	128	3,7
Прародители	92	1,8	490	1,4
в т.ч.: бабки	46	0,9	245	1,2
деды	46	0,9	245	0,2
Сибсы родителей	176	0,6	853	5,0
в т.ч.: тётки	88	1,1	438	3,7
дядья	88	0,0	415	1,3

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ОИН – относительная инсулиновая недостаточность; АИН – абсолютная инсулиновая недостаточность.

У 113 (83%) женщин и у 47 (69%) мужчин выявлена абсолютная инсулиновая недостаточность, следовательно, женский пол является фактором повышенного риска по развитию абсолютной инсулиновой недостаточности ( $p < 0,001$ ).

47% пробандов указали на наличие родственников, больных сахарным диабетом

(табл. 2). У больных с абсолютной инсулиновой недостаточностью процент больных родственников был выше, чем у больных с относительной инсулиновой недостаточностью. Их родители страдали диабетом в 1,5 раза чаще, чем родители больных с относительной инсулиновой недостаточностью (15,7 и 10,2). У братьев и сестер больных с

абсолютной инсулиновой недостаточностью диабет отмечался в 1,4 раза чаще (10,1 и 7,5%), а у дядьев и теток – в 8,3 раза (5,0 и 0,6%,  $p < 0,001$ ). Таким образом, более неблагоприятно протекающая форма сахарного диабета (рано сформировавшаяся абсолютная инсулиновая недостаточность) является наследственно и более отягощённой. У пробандов с абсолютной инсулиновой недостаточностью выше процент родственников с таким же типом течения сахарного диабета, у них также более высок процент больных

родственников с сахарным диабетом 1 типа.

Для оценки относительного риска развития абсолютной инсулиновой недостаточности было учтено соотношение единичных (наследственно неотягощенные пациенты) и семейных случаев заболевания (с наследственной отягощенностью). Характеристика обследованных больных сахарным диабетом 2 типа с относительной и абсолютной инсулиновой недостаточностью в зависимости от наследственной отягощенности представлена в табл. 3.

Таблица 3

**Распределение тематических больных в зависимости от наследственной отягощенности и стадии эволюции сахарного диабета**

Пол пробанда	Стадия эволюции СД 2	Наследственно неотягощённые (N=108)		Наследственно отягощённые (N=97)	
		n	%	n	%
Мужчины	ОИН	13	31,7	8	29,6
	АИН	28	68,3	19	70,4
Женщины	ОИН	14	20,9	10	14,3
	АИН	53	79,1	60	85,7
Все	ОИН	27	25,0	18	18,6
	АИН	81	75,0	79	81,4

N – общее количество обследованных; n – количество обследованных в подгруппах; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ОИН – относительная инсулиновая недостаточность; АИН – абсолютная инсулиновая недостаточность.

Абсолютная инсулиновая недостаточность развивается у 81% наследственно отягощённых пациентов и у 75% при отсутствии наследственного отягощения ( $p < 0,05$ ). Наличие наследственного отягощения повышает вероятность развития абсолютной инсулиновой недостаточности в 1,47 раза, при этом для женщин – в 1,61 раз, а для мужчин – в 1,1 раза.

Наследственно отягощённые пациенты в зависимости от количества больных родственников были распределены в две подгруппы. В первую подгруппу вошли пробанды, имеющие одного больного родственника первой или второй степени, во вторую – имеющие от двух до семи больных родственников (табл. 4).

Таблица 4

**Распределение тематических больных по стадиям эволюции сахарного диабета 2 типа в зависимости от количества пораженных родственников**

Пол пробанда	Стадия эволюции СД 2	Пробанды, имеющие			
		одного родственника, больного СД 2 (N=50)		двух и более родственников, больных СД 2 (N=47)	
		n	%	n	%
Мужчины	ОИН	7	50,0	1	7,7
	АИН	7	50,0	12	92,3
Женщины	ОИН	8	22,2	2	5,9
	АИН	28	77,8	32	94,1
Все	ОИН	15	30,0	3	7,3
	АИН	35	70,0	44	92,7

N – общее количество обследованных; n – количество обследованных в подгруппах; СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ОИН – относительная инсулиновая недостаточность; АИН – абсолютная инсулиновая недостаточность.

Относительный риск развития абсолютной инсулиновой недостаточности, если больной имеет два и большее число поражённых родственников первой и/или второй степени, по сравнению с одним поражённым, составляет 5,44 (для женщин 4,57, для мужчин 12,0).

Информированность о здоровье родственников снижается по мере их удаления по степени родства. В этом смысле наиболее надёжной является информация, которую дают пациенты о родителях. Выявлено, что

наименьшую вероятность развития абсолютной инсулиновой недостаточности (76%) имеют больные сахарным диабетом 2 типа, родители которых здоровы. Если болен один из родителей, вероятность развития инсулиновой зависимости выше (82%). Пробандов с двумя больными родителями было всего четверо, и у всех была диагностирована абсолютная инсулиновая недостаточность (табл. 5). Таким образом, более неблагоприятная форма сахарного диабета (с ранним формированием абсолютной инсулиновой

недостаточности) чаще является наследственно более отягощённой, чем благоприятно протекающая форма.

Установлено, что возраст манифестации сахарного диабета 2 типа и уровень гликемии не являются прогностически значимыми для эволюции заболевания [11]. У больных как с абсолютной, так и с относительной инсулиновой недостаточностью эти показатели не различаются: возраст манифестации составляет в среднем 41-43 года, а уровень

гликемии в среднем 9,2-9,5 ммоль/л. По этим признакам не различались наследственно отягощённые и не отягощённые пробанды. Не выявлено прогностического значения индекса массы тела: у больных первой группы он составлял в среднем 31,3 кг/м<sup>2</sup>, второй – 29,4 кг/м<sup>2</sup>. Прогностически значимыми для эволюции сахарного диабета 2 типа, согласно полученным данным, являются пол пробанда и наличие больных среди родственников первой и второй степени родства.

Таблица 5

**Распределение больных сахарным диабетом 2 типа с абсолютной и относительной инсулиновой недостаточностью**

Родители	Количество пробандов с СД 2		% пробандов с СД 2	
	ОИН	АИН	ОИН	АИН
Здоровы	36	114	24,0	76,0
Больна мать	7	33	17,5	82,5
Болен отец	2	9	18,2	81,8
Один болен	9	42	17,6	82,4
Оба больны	0	4	0,0	100,0
В среднем	45	160	22,0	78,0

СД 2 – сахарный диабет 2 типа; ОИН – относительная инсулиновая недостаточность; АИН – абсолютная инсулиновая недостаточность.

Вероятность развития абсолютной инсулиновой недостаточности увеличивается в такой последовательности: наследственно не отягощённые мужчины (68%) < наследственно отягощённые мужчины (70%) < наследственно не отягощённые женщины (79%) < наследственно отягощённые женщины (86%). При повышении числа поражённых родственников риск развития инсулиновой зависимости увеличивается.

## ВЫВОДЫ

Клинические методы, позволяющие прогнозировать эволюцию сахарного диабета 2 типа, в настоящее время отсутствуют. Исходным ориентиром при оценке вероятности развития абсолютной инсулиновой недостаточности может служить родословная больного. К группе повышенного риска раннего развития абсолютной инсулиновой недостаточности относятся те больные, которые

имеют родственников первой и/или второй степени, также страдающих сахарным диабетом. Для наследственно отягощённого больного сахарным диабетом 2 типа относительный риск развития абсолютной инсулиновой недостаточности составляет 1,47 (для женщин 1,61, для мужчин 1,1). Подсчёт числа больных родственников диабетика позволяет уточнить этот риск: если больной имеет два и большее число поражённых родственников первой и/или второй степени, по сравнению с пациентами, имеющими одного поражённого родственника, относительный риск составляет 5,44 (для женщин 4,57, для мужчин 12,0). Объектом особого внимания клиницистов должна быть группа больных, имеющих двух больных родителей. Для уточнения прогноза необходимы исследования, направленные на поиск дополнительных предикторов абсолютной инсулиновой недостаточности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Конгресс EASD: новости мировой диабетологии // Здоров'я України. - 2007. - №22/1 (додатковий). - С. 4.
2. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: A progressive disease // Diabetes. - 1995. - Vol. 44. - № 11. - P. 1249-1258.
3. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension // J Hypertension. - 1999. - Vol. 17. - № 2. - P. 151-183.
4. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. // Лечащий врач. - 2005. - № 5. - С. 22-25.
5. Пузырёв В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. -Новосибирск: Наука. - 1997. - 224 с.
6. Методология семейных исследований генетических факторов // Доклад науч. группы ВОЗ: Серия техн. докл. ВОЗ. - 1972. - №466. - С. 5-8.
7. Armitage P., Berry G. // Cambridge, University Press, 3<sup>rd</sup> edition. - 1994. - 620 p.
8. Склад населення України за статтю і віком // Державний комітет статистики України. - К.: - 2000. - 416 с.
9. Динамика популяционных генофондов / Под ред. Ю.П.Алтухова. -М.:Наука. - 2004. - 619 с.
10. Мітченко О.І. // Нова медицина. - 2004. - № 4. - С. 20-24.
11. Великих Н.Є. // Проблеми ендокринної патології. - 2007. - № 2. - С. 13-17.

## СПАДКОВА ОБТЯЖЕНІСТЬ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З ВІДНОСНОЮ ТА АБСОЛЮТНОЮ ІНСУЛІНОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*Великих Н.Є., Атраментова Л.О., Караченцев Ю.І., Штандель С.А.*

Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського Академії медичних наук України», м. Харків

### РЕЗЮМЕ

У статті розглянуто питання прогнозування швидкості розвитку абсолютної інсулінової недостатності у хворих на цукровий діабет 2 типу на тлі вивчення генеалогічного анамнезу. Показано, що до групи підвищеного ризику раннього розвитку інсулінової залежності належать хворі, які мають двох та більше уражених родичів першого та/або другого ступеня. Найбільший ризик раннього розвитку абсолютної інсулінової недостатності мають пацієнти, в яких на цукровий діабет 2 типу хворіють обидва батьки.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цукровий діабет 2 типу, відносна інсулінова недостатність, абсолютна інсулінова недостатність, генеалогічний анамнез, спадкова обтяженість

## HEREDITARY OVERBURDEN OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH RELATIVE AND ABSOLUTE INSULIN INSUFFICIENCY

*N.E. Velykykh, L.A. Atramentova, Yu.I. Karachentsev, Shtandel S.A.*

State establishment «V.Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems at AMS of Ukraine», Kharkiv

### SUMMARY

The question of forecasting of absolute insulin insufficiency speed development in patients with type 2 diabetes mellitus based on study of genealogic anamnesis was considered in the article. It was shown, that patients which have two and more sick relatives of first and/or second degree were concerned to the group of the increasing risk of early absolute insulin insufficiency development. The greatest risk have patients with both parents suffer from type 2 diabetes mellitus.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes mellitus, relative insulin insufficiency, absolute insulin insufficiency, genealogic anamnesis, hereditary overburden

УДК: 616.33+616.342]\_002.44\_0:616.12\_005.4]-092 - 085

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*К.В. Вовк, Н.А. Бруев*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

При сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и пептической язвы (ПЯ) наблюдаются влияния одного заболевания на ход другого. Цель работы – определение особенностей течения сопутствующей ПЯ у больных ИБС и возможностей ее медикаментозной коррекции. В условиях кардиологического отделения Харьковской областной больницы были обследованы больные ИБС – 114 человек, у 38 из которых при проведении ФГДС были обнаружены ПЯ (33,3%), в возрасте от 30 до 65 (47,4±4,9) лет. Особенностью течения ПЯ при сочетании с ИБС является изменение клинико-лабораторных критериев, которые проявляются болевым синдромом в 50% случаев с монотонной умеренно выраженной интенсивностью, наличием диспептического синдрома (34%) в виде метеоризма и поносов (27%) или запоров (42%), повышением секреторной и кислотообразующей функции желудка (17,1%), обсеменением слизистой оболочки желудка хеликобактерной инфекцией (50%).

Нарушение функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) при ПЯ и ИБС сопровождалось тахикардией, умеренным повышением артериального давления (АД), депрессией сегмента ST, что приводило к повышению фактора агрессии в слизистой оболочке желудка (СОЖ) с нарушением микроциркуляции, трофическим процессам и развитию ПЯ (33%).

Комплексная терапия при ПЯ и ИБС, включающая назначение клацида, амоксициллина, париета в сочетании с актовегином способствует повышению лечебного эффекта с ускорением процессов заживления язвенного дефекта слизистой желудка.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пептическая язва, ишемическая болезнь сердца, актовегин

При сочетании ишемической болезни сердца (ИБС) и пептической язвы (ПЯ) наблюдаются взаимоотношающиеся влияния одного заболевания на течение другого [2]. Множественность сопутствующих заболеваний - важная особенность современного «кардиологического» больного [3]. В основе синтропий, или закономерно частых сочетаний определенных заболеваний лежит общность их факторов риска и механизмов развития [4].

Особое место занимает проблема наличия ПЯ у больных ИБС и коррекция терапевтических методов лечения этой сочетанной патологии [6]. Большинство авторов отмечают, что при сочетании хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и ИБС изменяется клиническая картина заболеваний, усугубляется течение, снижается лечебный эффект [2]. Среди сочетанных заболеваний внутренних органов у взрослого населения, по данным литературы около 52% приходится на сочетание ИБС и ПЯ [5].

Объяснить обнаружение язвенного дефекта в слизистой оболочке желудка (СОЖ) и слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки (СОДПК) у пациентов с сопутствующей ИБС не всегда удается ввиду недостаточно хорошо изученных механизмов развития этих заболеваний. Ряд исследователей считает, что язвы и эрозии у больных ИБС связаны с нарушением кровообращения в СОЖ, а основными факторами агрессии являются гипоксия и связанные с ней трофические нарушения в СОЖ и СОДПК, а также изменения в сосудистой системе.

Несмотря на предложенные программы по профилактике упомянутых заболеваний, появление новых лекарственных средств и методов лечения, в последние годы отмечается рост заболеваемости как ИБС, так и ПЯ.

Известно, что комплексное лечение ПЯЖ приводит к рубцеванию язвы в течение 4-6 недель. Однако у некоторых пациентов сроки рубцевания язвенных дефектов гораздо продолжительнее [1,8,13], это в первую очередь касается больных ИБС в сочетании с ПЯ. В настоящее время существует разнообразные схемы лечения как ИБС так и ПЯ. Продолжается поиск новых эффективных схем лечения комбинированной патологии внутренних органов. Использованный в работе препарат гемодериват из телячьей крови депротеинизированный (актовегин) обладает необходимыми свойствами для лечения данной сочетанной патологии, а именно, препарат способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым содействует повышению энергетического ме-

таболизма [7, 10]. При условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (гипоксия, недостаток субстрата), и при повышенном потреблении энергии (заживление, репарация) актовегин стимулирует энергетические процессы, что особенно важно при лечении больных ПЯ сочетанной с ИБС. [9, 11, 12].

Цель работы – определение особенностей течения сопутствующей ПЯ у больных ИБС и возможностей ее медикаментозной коррекции.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях кардиологического отделения Харьковской областной больницы были обследованы больные ИБС – 114 человек, у 38 из которых при проведении ФГДС были обнаружены ПЯ (33,3%), в возрасте от 30 до 65 (47,4±4,9) лет. Длительность заболевания составила (3,2±1,8) лет. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Для оценивания класса стенокардии использовали Канадскую классификацию, в основе которой лежит толерантность больного к физическим нагрузкам. У 14 человек наблюдалась стенокардия 2 функционального класса (ф.кл), у 24 – 3 ф.класса. Верификация ИБС включала ЭКГ, велоэргометрию (ВЭМ). Тест с физическим напряжением проводился методом парных велоэргометрических проб. В день исследования первую ВЭМ пробу выполняли не раньше, чем через 2 часа после легкого завтрака и не раньше, чем через 1-1,5 часа после последнего приема нитроглицерина. Исследования проводились в состоянии покоя и при выполнении больным ступенчато-возрастающего напряжения на велоэргометре „Велоэрготест - Ритм” в положении больного сидя, с постоянной скоростью 60 оборотов в 1 минуту, начиная с напряжения 25 Вт. Каждая последующая ступень превышала предыдущую на 25 Вт. Продолжительность ступени составила 4 минуты. ВЭМ проводили под постоянным клинико-электрокардиографическим контролем с помощью 6-канального аппарата ЭК-006, Ленинград «Гвардеец», 1994 год.

Верификация ПЯ включала проведение фиброгастодуоденоскопии (ФГДС) с последующим гистологическим исследованием язвенного дефекта. ФГДС проводилась с помощью зонда фирмы «Olympus-10». Для определения кислотообразующей функции желудка проводилась экспресс-РН-метрия, с регистрацией РН в кардии, теле и антральном отделе.

Определялись в сыворотке крови IgG методом иммуноферментного твердофазного анализа при помощи набора «EIA Premier

НР» производства Meridian Diagnostics Inc., USA. Помимо этого, у больных наличие НР определялось морфологическим методом после окраски по Гимзе в слизистой оболочке антрального отдела желудка с вычислением плотности обремененности и плотности адгезии НР. Оценивали результаты гистологического исследования СОЖ. Биопсийный материал брали из дна, краев язвы и различных отделов СОЖ.

Состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови и мембранах эритроцитов по методике М.С. Гончаренко и А.М. Латиновой, антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталазы в сыворотке крови по Баху.

Учитывая неопределенность в вопросе выбора наиболее рациональной схемы терапии при комбинации ИБС и ПЯ, наряду с традиционной терапией, было апробировано применение актовегина с целью уменьшения воспалительно-клеточной инфильтрации, усиления кровоснабжения в зоне язвы, быстрого заживления язвенного дефекта.

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной и описательной статистики с помощью стандартного пакета анализа данных программы Microsoft Excel на персональном компьютере Pentium 4 XP. Определяли показатели ПОЛ и АОЗ (МДА в сыворотке крови и мембранах эритроцитов, каталазу в сыворотке), определение в сыворотке крови IgG к *Helicobacter pylori*, НР определялся морфологическим методом после окраски по Гимзе в слизистой оболочке антрального отдела желудка, ВЭМ и ЭКГ в динамике лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ИБС болевой синдром проявлялся периодическими непродолжительными приступами стенокардии, купирующимися приемом нитроглицерина, развивающиеся при соответствующих физических нагрузках. У 12 больных 3 ф.кл. (50%) боль за грудиной сочеталась с умеренными болями в эпигастрии. Всем больным была проведена велоэргометрия (ВЭМ). Мощность пороговой нагрузки у больных 2 ф.кл. составила –  $93,7 \pm 9,4$  Вт, у больных 3 ф.кл. –  $74,6 \pm 7,4$  Вт. Частота сокращений сердца (ЧСС) на пороговой нагрузке у больных 2 ф.кл. с  $68,2 \pm 6,8$  до  $121,6 \pm 5,7$  за 1 мин, у больных 3 ф.кл. – с  $61,8 \pm 4,2$  до  $109,6 \pm 7,7$  за 1 мин. Систолическое артериальное давление повысилось у больных 2 ф.кл. – со  $118,7 \pm 6,5$  до  $160,9 \pm 3,8$  мм рт.ст., у больных 3 ф.кл. – со  $118,7 \pm 5,2$  до  $129,6 \pm 5,4$  мм рт.ст.

У 7 больных 3 ф.кл. нагрузка была оста-

новлена по причине сочетания депрессии сегмента ST и боли за грудиной. У одного больного нагрузка была остановлена при достижении субмаксимальной ЧСС, у двух больных – из-за появления чувства боли за грудиной без изменений на ЭКГ.

Клиническая картина больных ПЯ на фоне ИБС отличалась от типичной без сопутствующего заболевания сердца, а именно: боль была не интенсивной, отсутствовала четкая связь болевого синдрома с приемом пищи. Из диспепсических жалоб преобладали вздутие живота (у 34%), метеоризм и поносы (у 27%), запоры (у 42%).

У исследуемых больных при ФГДС наиболее часто язвы локализовались в желудке (46,7%), в основном на малой кривизне (31,4%) и в пилорическом отделе (15,3%). Язвы чаще (в 3,5 раза) выявлялись у мужчин (72%), отличались неинтенсивными болями в эпигастральной области и отсутствием сезонности обострений.

Повышение кислотно-пептической функции желудка выявлено всего у 17,1% больных, дебит-час соляной кислоты был снижен у 85,5% (как в базальных условиях, так и после стимуляции эуфиллином) и составил  $8,9 \pm 0,1$  мэкв/ч.

У здоровых лиц дебит-час соляной кислоты в базальных условиях составил  $1,7 \pm 0,5$  мэкв/ч, после стимуляции –  $7,4 \pm 0,4$ , мэкв/ч ( $p < 0,01$ ). В сыворотке крови IgG к НР были выявлены у 14 больных (36,8%).

Гистологическая картина биопсийного материала СОЖ у лиц с ИБС свидетельствовала о преобладании дистрофических изменений как в СОЖ, так и в подлежащей ткани собственной пластинки. Эпителиальные клетки были неоднородны, содержали вакуоли в цитоплазме, ядра были вакуолизированы, встречались участки, где эпителиальные клетки отделены от собственной пластинки. На месте отслойки выявлялась скапливающаяся жидкость, т.е. картина, свойственная дистрофическим изменениям разной степени выраженности в зависимости от удаленности от язвенного дефекта, но практически во всех отделах желудка.

Показатели ПОЛ и АОЗ крови свидетельствовали о синдроме оксидативного стресса. Так, у всех пациентов ИБС и ПЯ наблюдалось увеличение МДА в сыворотке крови  $1,37 \pm 0,06$  мкмоль/л, мембранах эритроцитов –  $20,32 \pm 0,2$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ); при контрольных показателях –  $0,82 \pm 0,08$  мкмоль/л,  $8,31 \pm 0,58$  мкмоль/л, соответственно. Снижался уровень каталазы в сыворотке крови до  $12,14 \pm 0,24$  мг, при норме –  $16,41 \pm 0,3$  мг ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, у больных ИБС в сочета-

нии с ПЯ основную роль в возникновении язвы играли преобладающие факторы агрессии: нарушение кислотообразующей функции желудка, обсемененность НР, нарушение микроциркуляции, снижение скорости кровотока в СОЖ, повышение показателей ПОЛ и снижение АОЗ.

Гемодериват из телячьей крови депротеинизированный (актовегин) активирует клеточный метаболизм путем увеличения транспорта и накопления глюкозы и кислорода, усиления внутриклеточной утилизации [11]. Эти процессы приводят к ускорению метаболизма аденозинтрифосфорной кислоты и повышению энергетических ресурсов клетки. При условиях, ограничивающих нормальные функции энергетического метаболизма (гипоксия, недостаток субстрата), и при повышенном потреблении энергии (заживление, репарация) актовегин стимулирует энергетические процессы, что особенно важно при лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с ишемической болезнью сердца при длительно рубцующемся и часто рецидивирующем течении [12, 13]. Лечебное действие актовегина на процесс заживления дуоденальных язв, сочетанных с ишемической болезнью сердца подтверждалось и гистоморфологическими методами.

Терапия ИБС была стандартной и включала: для больных ИБС 2 ф. класса назначение – кардикета 20 мг 3 раза в день, биспролола 10 мг в сутки, аториса 10 мг перед сном, метаболических препаратов – по показаниям; для больных ИБС 3 ф. класса – оликард ретард 60 мг утром, биспролол 10 мг однократно, аторис 10 мг – перед сном, метаболическая терапия.

Обязательным было назначение препаратов, направленных на лечение ПЯ. Для эрадикации НР у 7 больных (50%) схема лечения включала: клацид 500 мг дважды в день – 7 дней, амоксициллин 1000 мг дважды в день – 7 дней, париет 20 мг дважды в день – 14 дней; 12 больных (50%) при отсутствии НР получали терапию, включающую – дебол – 480 мг/сут на протяжении 21 дня, гастерин-гель по 1 п. 4 раза в день – 14 дней. Предложенная терапия наряду с традиционной была назначена 7 больным (50%) с обсеменением НР и 12 больным (50%) – без НР.

Дополнительно к схемам был назначен актовегин – 2,0 (80 мг) внутривенно № 10, в последующем – в драже (80 мг) внутрь 28 дней.

После традиционной терапии в двух группах больных отмечалось улучшение со-

стояния, проявляющееся снижением болевого синдрома (у 64%) больных, диспепсических жалоб (у 58%) пациентов. Предложенная схема лечения оказывала более выраженный терапевтический эффект: значительно уменьшался болевой (у 94%) и диспепсический (у 86%) синдромы у исследуемых пациентов двух групп.

Так, противоязвенная эрадикационная терапия, усиленная актовегином, оказывала также противовоспалительное действие. Об этом свидетельствовало уменьшение в 4 раза количества нейтрофильных гранулоцитов в строме слизистой оболочки у больных ПЯ, сочетанной с ИБС как с обычным течением, так и при часто рецидивирующем и длительно рубцующем течении при сочетанной терапии с актовегином по сравнению с лечением больных традиционными фармакологическими препаратами. Под воздействием актовегина у обследуемых больных снижалось также количество эозинофилов в периульцерозной зоне более чем в 3,5 раза по сравнению с этим показателем при использовании антисекреторной терапии, сочетанной с антибактериальной терапией без актовегина. При постановке ШИК-реакции отмечалось восстановление содержания нейтральных мукополисахаридов в покровно-ямочном эпителии слизистой желудка, получавших лечение актовегином при ПЯ, сочетанной с ИБС. Кроме того, под воздействием актовегина при гистоморфологическом исследовании выявлено восстановление микроциркуляции в СОЖ у больных ПЯ, сочетанной с ИБС.

Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что включение актовегина в комплекс противоязвенного лечения больных способствует улучшению биоэнергетических процессов в зоне язвенного дефекта. Лечебное влияние препарата на процесс заживления язв наглядно прослеживалось с помощью гистоморфологических методов. Использование актовегина вносило существенные изменения в динамику заживления язв. Назначение препарата не имело негативных последствий.

Актовегин эффективен при лечении больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, сочетанной с ишемической болезнью сердца. Терапия с использованием актовегина должна начинаться как можно раньше, на этапе прогноза неблагоприятного течения заболевания, что значительно сокращает длительность рубцевания язвенного дефекта, снижает частоту рецидивов заболевания.

**ВИВОДИ**

1. Особливістю течія ПЯ при поєднанні з ІБС являється зміна клініко-лабораторних критеріїв, проявляються у 50% випадків болівим синдромом з монотонною помірно вираженою інтенсивністю, наявністю диспепсического синдрому (у 34%) у вигляді метеоризму і поносів (у 27%) або запорів (у 42%), підвищенням секреторної і кислотоутворюючої функції шлунку (у 17,1%), обсіменінням СОЖ хелікобактерною інфекцією (у 50%).
2. Наруха функціонального стану ССС при ПЯ з ІБС супроводжувалися тахікардією, помірно підвищенням АД,

депресією сегменту ST, що передиспозало до підвищення фактора агресії в СОЖ з порушенням мікроциркуляції, трофіческих процесів і розвитком ПЯ (у 33%).

3. Комплексна терапія при ПЯ з ІБС, включаюча застосування клацида, амоксициліну, парієта у поєднанні з актовегіном сприяє підвищенню лікувального ефекту з прискоренням процесів загоєння дефекту СОЖ.

Цілесобразним являється вивчення впливу інших метаболіческих препаратів на ступінь зменшення язвенного дефекту, швидше рубцювання язвенного дефекту, покращення мікроциркуляції.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. -М.:Медпрактика. - 2003. - 412с.
2. Крылов А.А. // Клиническая медицина. - 2000. - №1. - С. 56-58.
3. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. // Клиническая геронтология. - 2001. - № 1-2. - С. 3-5.
4. Логинов А. С., Звенигородская Л. А., Потапова В. Б. и др. // Терапевт. архив. - 2001. - № 2. - С. 9-13.
5. Решетников О. В., Усов С. А., Куринович С. А. и др. // Терапевтический архив - 2000. - № 2 - С. 16-19.
6. Эльштейн Н.В. // Гастробюллетень. - 2001. - № 2-3. - С. 99.
7. Silverstein F. // New stand. arthr. care. - 2006. - №1. - P. 2-6.
8. Marshall B. NSAIDs and Helicobacter pylori: therapeutic options // Lancet. - 2004. - Vol. 352. - P. 1001-1003.
9. Bytzer P. // An interactive Symposium 10 UEGW Abstract boor Gentva. - 2005. - P. 6-7.
10. Birnie D.H., Holme E.R., McKay I.C. et al. // Europ. Heart J. - 2006. - Vol.19. - P. 387-394.
11. Befrits R., Sjostedt S., Odman B., et al. // Helicobacter. - 2005. - Vol.5. - № 4. - P.202-205.
12. Kowalski M., Konturek P.C., Piemazek P., et al. // Dig. Liver. Dis. - 2006. - Vol.33. - № 3. - P.222-9.
13. Pace F., Bianchi Porro G. // Dig. Liver. Dis. - 2006. - Vol.32 (Suppl 3). - P.202-206.

## **ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПЕПТИЧНОЇ ВИРАЗКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

*К.В. Вовк., М.О. Брусєв*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

**РЕЗЮМЕ**

При поєднанні ішемічної хвороби серця (ІХС) і пептичної виразки (ПВ) спостерігаються впливи одного захворювання на перебіг іншого.

Мета роботи – визначення особливостей перебігу супутньої ПВ у хворих ІХС і можливостей її медикаментозної корекції. В умовах кардіологічного відділення Харківської обласної лікарні були обстежені хворі ІХС – 114 чоловік, у 38 з яких при проведенні ФГДС були знайдені ПВ (33,3%), у віці від 30 до 65 (47,4±4,9) років. Особливістю течії ПВ при поєднанні з ІХС є зміна клініко-лабораторних критеріїв, що виявляються у 50% випадків болівим синдромом з монотонною помірно вираженою інтенсивністю, наявністю диспепсического синдрому (у 34%) у вигляді метеоризму і поносів (у 27%) або закріпів (у 42%), підвищенням секреторної і кислотоутворюючої функції шлунку (у 17,1%), обсіменінням слизової оболонки шлунку хелікобактерною інфекцією (у 50%).

Порушення функціонального стану ССС при ПВ з ІХС супроводжувалися тахікардією, помірно підвищенням АД, депресією сегменту ST, що привертало до підвищення чинника агресії в СО шлунку з порушенням мікроциркуляції, трофіческих процесів і розвитком ПВ (у 33%).

Комплексна терапія при ПВ з ІХС, яка включала вживання клацида, амоксициліну, парієта у поєднанні з актовегіном сприяє підвищенню лікувального ефекту з прискоренням процесів загоєння дефекту виразки СО шлунку.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** пептична виразка, ішемічна хвороба серця, актовегін

## COURSE FEATURES OF THE PEPTIC ULCER IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

K.V. Vovk, N.A. Bruev

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

The mutually aggravating influences of one disease on the clinical course of the other one are observed in the combination of ischemic heart-disease (IHD) and peptic ulcer (PU). The purpose of the present work is to determine the course features of the concomitant PU in the patients with IHD and possibilities of its drug correction. Examination of 114 patients was carried out under conditions of cardiological department of the Kharkov Regional Hospital; during the FGDS, PU (33,3%) was discovered in 38 of the patients with the IHD at the age of 30-65 (47,4±4,9). The course feature of the PU in combination with IHD is change of clinicolaboratory criteria, that shows up in 50% cases with pain syndrome with moderate monotonous intensity; presence of dyspeptic syndrome (in 34% cases) in the form of meteorism and diarrhea (in 27% cases) and constipation (in 42% cases); increase of secretory and acid-forming gastric function (17,1% cases); semination of mucous coat of stomach with helicobacterium infection (in 50% cases).

Abnormality of the cardiovascular fitness with PU and IHD was accompanied by tachycardia, moderate increase of blood pressure and ST segment depression, that was predisposing to the rise of aggression factor in the mucous coat of stomach with impaired microcirculation, trophic disturbances and development of the PU (in 33%). The complex therapy in PU with IHD, including the use of clacid, amoxicillin, pariet in combination with actovegin, results in improving of therapeutic effects and contributes to acceleration of healing of ulcerous defect of the mucous coat of stomach.

**KEY WORDS:** peptic ulcer, ischemic heart-disease, actovegin

УДК: 616.12-008.313.612.173.616.8

## ВИЖИВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ТА СИСТОЛІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДАНИХ НЕІНВАЗИВНИХ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ МЕТОДІВ ЇХ ОБСТЕЖЕННЯ (за даними трьохрічного проспективного спостереження)

Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач

Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» АМН України, м. Київ

### РЕЗЮМЕ

Метою даного дослідження стало вивчення залежності виживання хворих з клінічно маніфестованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) від даних неінвазивних клініко-інструментальних методів обстеження. В дослідження включено 267 пацієнтів з наявністю клінічних ознак ХСН та величиною фракції викиду (ФВ) менше 40%. Некоронарогенна ХСН (діляційна кардіоміопатія – ДКМП) спостерігалася у 63 пацієнтів (23,5%), з ішемічною хворобою серця (ІХС), у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 149 пацієнтів (56%) та 55 осіб (20,5%) з ізольованою ІХС. Постійна форма фібриляції передсердь спостерігалась у 73 обстежених хворих (27,3%), у 199 пацієнтів зберігався синусовий ритм (74,5%). Аналіз виживання проводився за допомогою програмного продукту «STATISTICA for Windows. Release 6.0» (розділ Survival Analysis). Для дослідження часу виживання використовувалася оцінка за методом Kaplan-Meier. Для оцінки ризику смерті по вибірці використовувався метод таблиць життя. Кумулятивне виживання протягом 3-х років хворих з ХСН та СД ЛШ виявляє залежність від вихідних величин іКСО, іКДО, передньо-заднього розміру ЛП, величина ФВ ЛШ, середньодобової ЧСС, величини систолічного АТ, дистанції ходьби при 6 хвилинному тесті і не залежить від кількості шлуночкових ектопічних скорочень за добу, наявності нестійкої шлуночкової тахікардії, а також від значень мінімальної та максимальної ЧСС за добу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність з систолічною дисфункцією лівого шлуночка, прогноз, виживання

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я багатьох розвинутих

країн світу, у зв'язку з високими поширеністю, рівнем госпіталізації та смертності. ХСН відноситься до числа найбільш затратних

для системи охорони здоров'я захворювань. Прогноз хворих з серцевою недостатністю як і раніше залишається одним з найгірших, хоча це не завжди усвідомлюється практикуючими лікарями. Шестимісячний показник смертності коливається за даними різних досліджень від 5% до 60% в залежності від вираженості серцевої недостатності [2]. Вживання пацієнтів після встановлення діагнозу ХСН в середньому становить 86% за найближчі 30 днів, 63% – протягом першого року, 51% – за 2 роки спостереження та 35% за п'ятирічний період [10]. З'ясування можливостей подовження його тривалості у хворих з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка залишається актуальною науковою проблемою [3, 11, 12]. Вирішення останньої неможливе без виділення показників стану хворих, найбільшим чином сполучених із тривалістю їх життя – предикторів довготривалого клінічного прогнозу. Виділення таких предикторів вбачається важливим тому, що модифікування певної частини з них дає потенційні шанси на збільшення тривалості життя таких пацієнтів [5, 6, 17]. З іншого боку, виділення таких предикторів може слугувати за базу для подальшого вдосконалення алгоритму індивідуального прогнозування виживання при ХСН.

Сучасні можливості неінвазивного інструментального обстеження пацієнтів з ХСН дозволяють отримати доволі широкий спектр показників, що характеризують стан внутрішньо серцевої та центральної гемодинаміки, біоелектричної активності міокарду, переносності фізичного навантаження тощо. Відбір найбільш інформативних, з позицій зв'язку із тривалістю життя таких хворих, параметрів, отриманих за допомогою даних методів (ЕХО КГ, навантажувальні тести, ЕКГ, Холтерівське моніторування (ХМ) ЕКГ) вбачається актуальним з зазначених вище причин.

Натепер існує обмежена кількість досліджень, в яких була б вивчена залежність термінів виживання хворих з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СД ЛШ) від зазначених клініко-інструментальних параметрів [5, 9].

Зважаючи на вищенаведене, метою роботи стало вивчення залежності виживання пацієнтів з ХСН та СД ЛШ від показників стандартної ЕХО КГ, переносності пацієнтами фізичного навантаження, показників ХМ ЕКГ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 267 пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та

систолічною дисфункцією лівого шлуночка віком від 18 до 75 років (середній вік  $53,76 \pm 0,77$ ), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні серцевої недостатності Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска АМНУ» протягом 2002-2005 років.

Кожен з пацієнтів спостерігався у амбулаторно-диспансерній групі протягом трьох років. За вихідну точку спостереження приймали дату першого загально-клінічного дослідження.

Серед досліджуваних було 79 жінок (29,5%) та 188 чоловіків (70,5%). Досліджувана група включала в себе, переважно, хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) було 149 (56%); з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) – 63 (23,5%), з ізольованою ІХС – 55 (20,5%). Інфаркт міокарда в минулому перенесли 90 пацієнтів (44,7%). У 49 хворих (18,4%) діагностована II А стадія ХСН, у – 193 хворих (72,2%) II Б стадія і у 25 пацієнтів (9,4%) – III стадія. Давність виникнення ознак серцевої недостатності менше одного року мала місце у 96 хворого (36%), більше року – у 171 пацієнта (64%) та в середньому складала ( $30,4 \pm 1,49$ ) місяців. Постійна форма фібриляції передсердь спостерігалась у 73 обстежених хворих (27,3%), у 199 пацієнтів зберігався синусовий ритм (74,5%). Всім пацієнтам з метою вивчення структурно-функціонального стану та уточнення діагнозу проводили ехокардіографічне дослідження в М- та В- режимах із застосуванням загальноприйнятих методів на апараті «SIEMENS Sonoline Omnia» (SA 9900) (Німеччина). Для визначення толерантності до фізичного навантаження (ТФН) та оцінки функціонального стану серцево-судинної системи досліджуваних пацієнтів використовували тест з 6-хвилинною ходою.

В дослідження не включали пацієнтів з ФВ ЛШ більше ніж 40%, ревматизмом, клапанными вадами серця, перенесеним менше 6 місяців гострим інфарктом міокарда (ГІМ), нестабільною стенокардією, вторинними артеріальними гіпертензіями, захворюваннями нирок з порушенням їх азот видільної функції, клапанными вадами та запальними ураженнями серця, ендокринними захворюваннями, наявністю онкологічних та інфекційних захворювань.

Діагноз основного захворювання встановлювали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних лабораторних та інструментальних методів. ХСН діагностували згідно до Рекомендацій з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейсь-

кого товариства кардіологів та відповідних рекомендацій Асоціації кардіологів України [2, 26].

Вихідне обстеження пацієнтів проводилося після початкового періоду лікування (1-3 тижні), спрямованого на усунення клінічних ознак декомпенсації.

Опрацювання даних дослідження проводили за допомогою програмних засобів – табличного процесора «Excel» та пакета прикладних програм «STATISTICA» v. 6.0, StatSoft, USA (розділи Descriptive Statistics, Nonparametric Statistics, Survival Analysis). Для визначення виду розподілу застосовували критерії Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл ознаки відрізнявся від нормального, для його описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (інтервал, що включає в себе 50% значень ознаки в вибірці). Гіпотезу про розходження значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Для дослідження кумулятивного виживання використовували метод Каплана-Мейєра, а для порівняння виживання в

групах – F-критерій Кокса, логарифмічний ранговий критерій, узагальнений критерій Вілкоксона-Гехана, критерій Кокса-Ментела [4]. Аналіз кумулятивного виживання хворих у двох групах, що порівнювалися, проводився за принципом «розподілу величини за медіаною, визначеної для всієї групи».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Кумулятивні криві виживання пацієнтів досліджуваної вибірки, в залежності від основних ехокардіографічних параметрів лівих відділів серця представлені на рис. 1. Як видно, величина індексу кінцево-систолического об'єму ЛШ (іКСО) та кінцево-діастолічного об'єму ЛШ (іКДО), асоційована з довгостроковим виживанням хворих з ХСН та СД ЛШ. За даними актуарних кривих, достовірно гірший прогноз тривалості життя мають пацієнти з іКСО більшим 93 мл/м<sup>2</sup> та зі значенням іКДО більш ніж 134 мл/м<sup>2</sup>. Таким чином, іКСО та іКДО є інформативними показниками, що сполучені з виживанням даної когорти пацієнтів, що збігається з даними літератури [1].

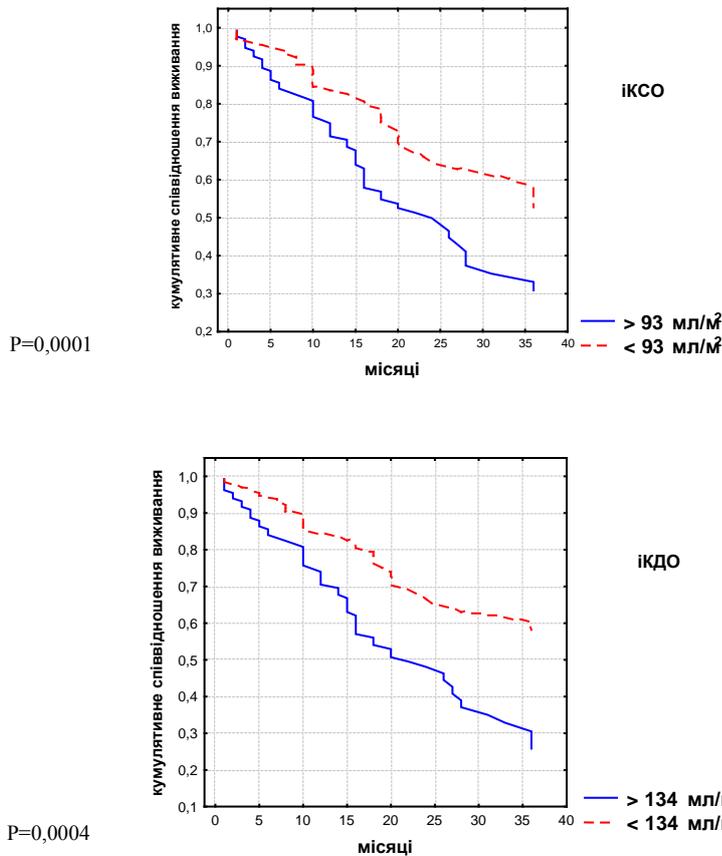


Рис. 1. Криві виживання хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від розподілення іКСО та іКДО за медіаною.

Більшість авторів розглядають розмір ЛП переважно з позицій оцінки його як маркера прогнозу виникнення ФП [20]. Отримані нами результати свідчать, що розмір ЛП є незалежним чинником, асоційованим із меншою тривалістю життя пацієнтів з ХСН та СД ЛШ. При оцінці кумулятивних кривих за методом Kaplan-Meier виявлено, що виживання хворих з ХСН та СД ЛШ, у перші три роки спостереження, знаходиться у зворот-

ній залежності від розміру ЛП. Різниця у тривалості життя спостерігається як при розподіленні груп за медіаною, так і за тертілями (рис.2). При цьому, достовірно гірший прогноз мають пацієнти з величиною передньо-заднього розміру ЛП більшою за 49 мм, а вірогідно більш сприятливий прогноз є у пацієнтів з величиною ЛП не більшою за 46 мм.

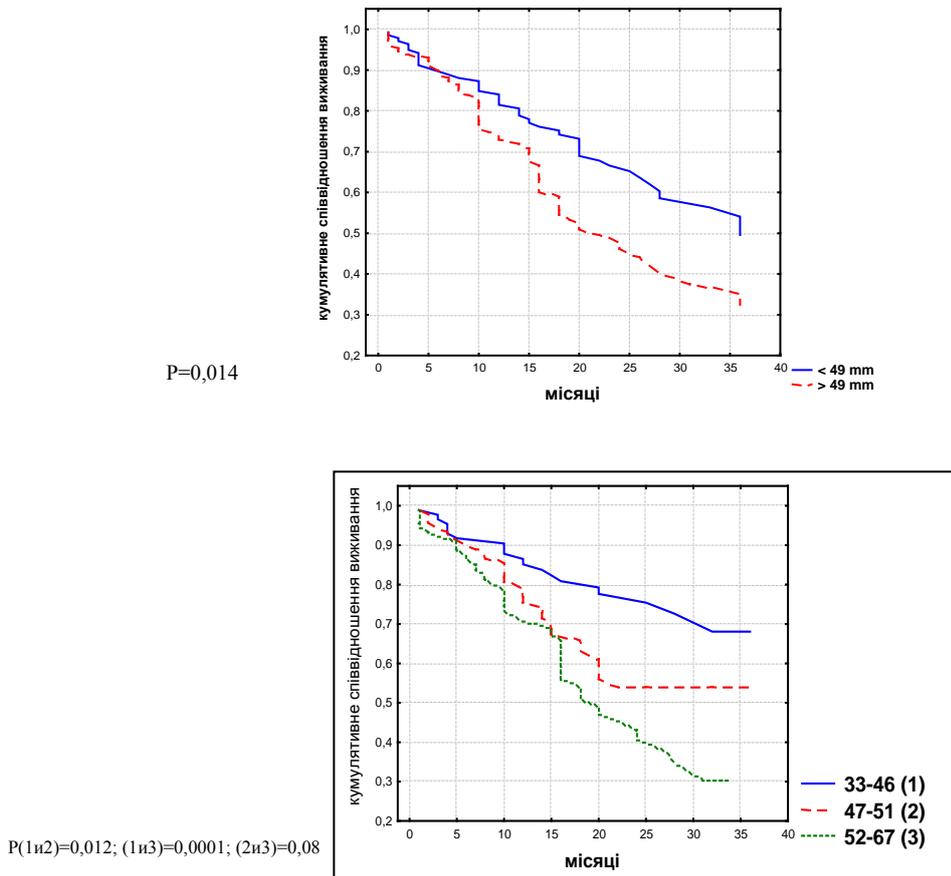


Рис. 2. Криві виживання хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від розподілення величини ЛП за медіаною та за тертілями.

Як відомо, величина фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) нижча за 40-45% розглядається, як кількісний критерій систолічної дисфункції ЛШ [13]. Вважається, що ФВ ЛШ є інтегральним показником внутрішньосерцевої гемодинаміки, який може визначати не тільки тяжкість декомпенсації та ефективність лікування, але й прогноз хворих з ХСН. Втім, роль ступеня зниження ФВ ЛШ як надійного предиктора виживання хворих з ХСН не підтвердилась у низці досліджень [19, 21, 23, 28]. Поки до кінця не з'ясовано, який рівень ФВ ЛШ є прогностично значущим для хворих з хронічною ІХС та ДКМП [5, 23]. Значення ФВ ЛШ нижче за

30% (тобто медіанного для усієї групи хворих), за нашими даними, сполучене з достовірно гіршим прогнозом виживання впродовж трьох років. Останній результат подібний до даних, отриманих деякими дослідниками [18] (рис. 3).

Аналіз кумулятивного виживання обстежених пацієнтів, розподілених за значенням середньодобової частоти серцевих скорочень (ЧСС) на дві групи (більше та менше медіани) показав, що істотно гірший прогноз трьох-річного виживання мають хворі з величиною ЧСС більшою за 75 ударів за 1 хвилину (рис. 4).

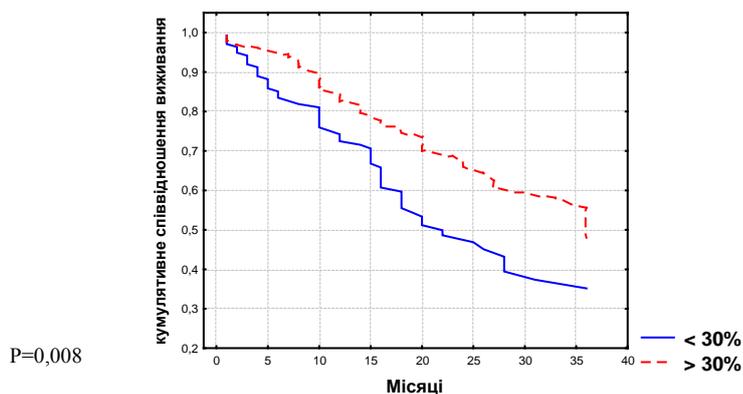


Рис. 3. Криві виживання хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від розподілення величини ФВ ЛШ за медіаною.

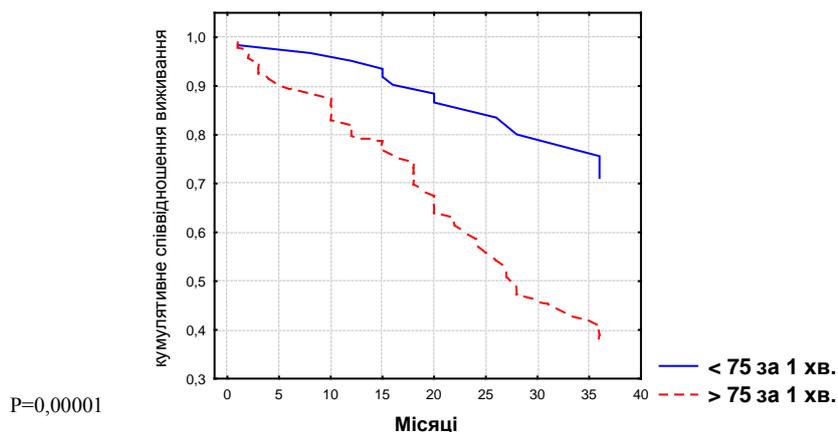


Рис. 4. Кумулятивні криві виживання хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від величини середньодобового значення ЧСС, розподіленого за медіаною.

Оскільки відсоток пацієнтів, які отримували β-адреноблокатори (β-АБ), у зазначених двох групах був співставним (відповідно 78% та 80%,  $p=0,21$ ) можна припустити, що застосування додаткової стратегії, спрямованої на уповільнення ЧСС у групі із значенням останньої більшої за 75 ударів за 1 хвилину, можуть сприяти поліпшенню виживання даної когорти хворих. Подібними потенційними можливостями у хворих з ХСН та СД ЛШ можуть бути подальше обережне збільшення дози β-АБ у напрямку цільової, а також, у пацієнтів із синусовим ритмом – застосування івабрадину [24]. Останній підхід, як відомо, нещодавно пройшов масштабну клінічну апробацію у багато центровому дослідженні BEAUTIFUL [27]. Водночас не було виявлено різниці у трьохрічному виживанні хворих даної вибірки в залежності від значень максимальної та мінімальної ЧСС впродовж доби, зареєстрованих під час ХМ ЕКГ.

За результатами аналізу деяких досліджень зниження систолічного АТ розцінюють, як предиктор прогнозу виживання незалежно від етіології ХСН [7]. Як витікає з

актуарних кривих виживання, істотно гірший прогноз останнього мають пацієнти з величиною систолічного артеріального тиску (АТ) меншою за 100 мм.рт.ст (рис. 5), що збігається з даними літератури [3, 7].

Нами було проаналізовано 155 холтеровських досліджень ЕКГ у нашої вибірки хворих. Шлуночкові порушення ритму різних градацій, були виявлені у кожного хворого. Шлуночкові екстрасистоли більш ніж 240 за добу мали 84 хворих (54,2%), парні екстрасистоли були виявлені у 100 хворих (64,5%), групові – у 52 хворих (33,5%), а наявність епізодів нестійкої шлуночкової екстрасистолії, з максимальною кількістю шлуночкових комплексів 24, у 50 хворих (32,2%). При аналізі кумулятивних кривих кількості шлуночкових порушень ритму за добу при розподілі груп за медіаною (рис. 6), так і за тертілями не було виявлено жодної достовірної різниці у тривалості життя між групами, що порівнювались. Більш того, наявність нестійкої шлуночкової тахікардії також не виявила впливу на тривалість життя даної когорти хворих.

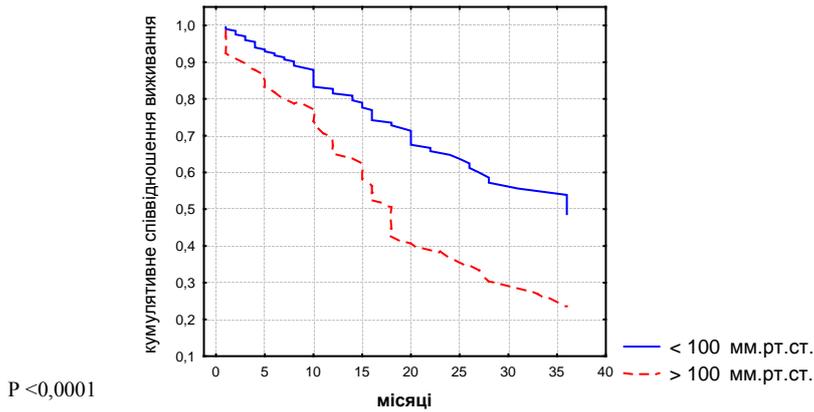


Рис. 5. Криві виживання хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від розподілення величини АТс за медіаною.

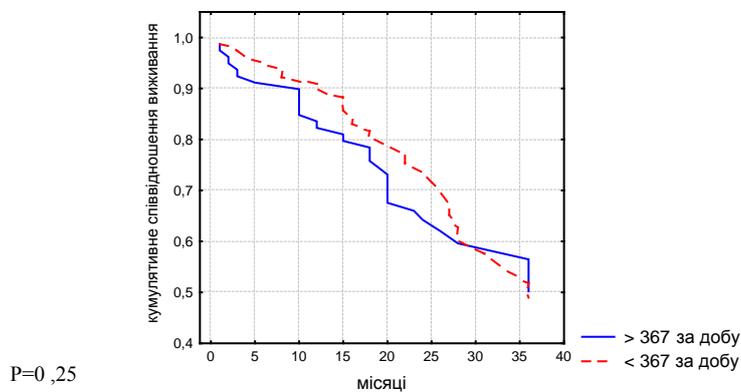


Рис. 6. Кумулятивні криві виживання в залежності від кількості шлуночкових екстрасистол за добу, при розподіленні груп за медіаною.

Зазначені дані, збігаються із подібними результатами досліджень CHF-STAT та PROMISE, при мультиваріантному аналізі яких, вираженість шлуночкових ектопічних порушень ритму не виявилася у хворих з ХСН предиктором гіршого прогнозу виживання [26]. Хоча у деяких дослідженнях частота шлуночкова ектопія (>10-30 скорочень за 1 годину) була асоційована із більшою смертністю таких хворих [14, 15], в сучасних рекомендаціях з лікування ХСН та шлуночковими порушеннями ритму, навіть високих градацій, не розглядаються як показ до антиаритмічної терапії [2, 25].

За даними низки досліджень, визначення толерантності до фізичного навантаження можна розглядати в якості предиктора виживання хворих з ХСН [16, 22]. З іншого боку, існують дані, що визначення дистанції 6 хвилинної ходи, за прогностичним значенням поступається ФК (NYHA) та максима-

льному споживанню кисню і придатний, в основному, для контролю ефективності лікування [29].

Наша оцінка розподілу виживання пацієнтів показала наявність вірогідних відмінностей у виживанні хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від дистанції ходьби при 6 хвилинному тесті. Різниця у тривалості життя спостерігається як при розподіленні груп за медіаною, так і за тертілями (рис. 7).

Основний результат виконаного дослідження полягає у визначенні орієнтовних значень показників стандартного інструментального дослідження хворих з ХСН та СД ЛШ, сполучених з їх виживанням впродовж трьох років. Врахування тієї частини з них, які є потенційно модифіковуваними, вбачається доцільним при здійсненні тривалого диспансерного нагляду пацієнтів з ХСН та СД ЛШ.

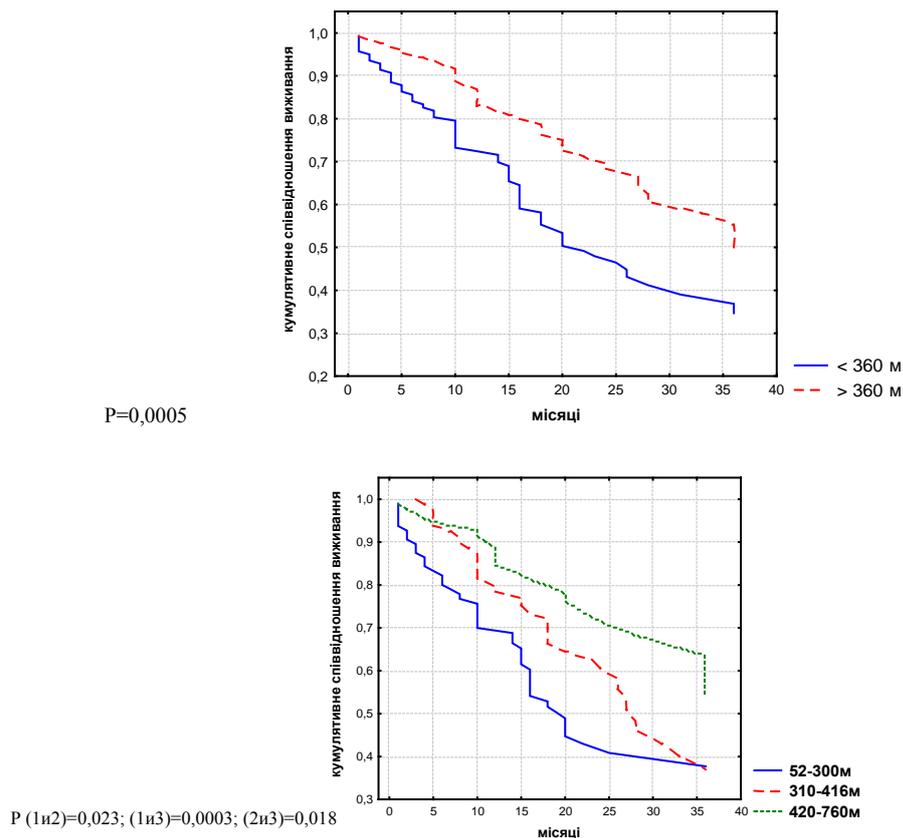


Рис. 7. Криві виживання хворих з ХСН та СД ЛШ в залежності від розподілення дистанції ходи, отриманою за допомогою 6-хвилинного тесту, за медіаною та за тертілями.

Викладені результати можуть бути використані при здійсненні наступного етапу роботи, а саме, розробці алгоритму індивідуального прогнозування виживання хворих з ХСН та СД ЛШ на основі визначення незалежних предикторів останнього.

## ВИСНОВКИ

1. Кумулятивне виживання хворих з ХСН та СД ЛШ, протягом перших трьох років спостереження виявляє залежність від вихідних величин іКСО, і КДО, передньо-заднього розміру ЛП, величина ФВ ЛШ, середньодобової ЧСС, величини систолічного АТ, дистанції ходьби при 6 хвилинному тесті. Виживаність даної гру-

пи пацієнтів є достовірно гіршою при величинах іКСО > 93 мл/м<sup>2</sup>, іКДО > 134 мл/м<sup>2</sup>, ЛП > 49мм, ФВ ЛШ < 30%, величини систолічного АТ < 100 мм.рт.ст, середньодобової ЧСС > 75 за 1 хв, дистанції ходьби при 6 хвилинному тесті < 300м.

2. Кумулятивне виживання хворих з ХСН та СД ЛШ, протягом трьох років спостереження не залежить від кількості шлуночкових ектопічних скорочень за добу, наявності нестійкої шлуночкової тахікардії, а також від значень мінімальної та максимальної ЧСС за добу.

Доцільним є вивчення кумулятивного виживання хворих з іншими варіантами ХСН.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воронков Л.Г., Яновский Г.В., Устименко О.В., ін. // Укр. кардіол. журн. - 2003. - № 5. - С. 84-87.
2. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. -К.:Четверта хвиля. - 2006. - 48 с.
3. Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. // Кардиология. - 1995. - № 11. - С. 4-12.
4. Кокс Д.Р., Оукс Д. Анализ данных типа времени жизни. -М.:Финансы и статистика. - 1988. - С. 19 - 52.
5. Степура О. Б., Томаева Ф. З., Будаев Э. Т. и др. // Сердечная недостаточность. - 2002. - Т. 3. - №2. - С. 76-78.
6. Яновский Г.В., Устименко Е.В., Семененко О.И., и др. // Укр. кардіол. журн. - 2004. - №4. - С. 21-25.

7. Aaronson R. D. et al. // *Circulation*. - 1997. - Vol. 95. - P. 266-267.
8. Berry C. and Clark A.L. // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 521-532.
9. Bettencourt P., Ferreira A., Dias P. et al. // *J. Card. Failure*. - 2000. - Vol. 6. - P. 306-313.
10. Bleumink G.S., Knetsch A.M., Sturkenboom M.C.J.M. et al. // *Europ. Heart J.* - 2004. - Vol. 25. - P. 1614-1619.
11. Cintron G., Johnson G., Francis G. et al. // *Circulation*. - 1993. - Vol.87. - P. 17-24.
12. Cowburn P., Cleland J., Coats A., et al. // *Europ. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 696-710.
13. Davies M., Hobbs F., Davis R., et al. // *Lancet*. - 2001. - Vol. 358. - P. 439-444.
14. Doval H. C., Nul D. R., Grancelli H. O. et al. // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P. 3198-3203.
15. Galinier M., Vialette J., Fourcade J. et al. // *Eur. Heart J.* - 1997. - Vol. 18. - P. 578.
16. Haas M., Zugck C., Kubler W. // *Zeitschrift fur Kardiologie*. - 2000. - Vol. 89. - № 2. - P. 72-80.
17. Keamy M. T., Nolan J., Lee A. J. et al. // *Eur. J. Heart Failure*. - 2003. - Vol. 5. - P. 489-497.
18. Madsen B., Hansen J., Stokholm K., et al. // *Eur. Heart J.* - 1994. - Vol. 15. - P. 303-310.
19. Morley D., Brozena S.C. // *Am. J. Cardiol.* - 1994. - Vol. 73. - P. 379-383.
20. Pai R., Silvert H., Amin J. // [Abstract]. *Circulation*. - 2000. - Vol. 102. (Suppl. II). - P. II480.
21. Pernenkil R., Vinson J. et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 79. - P. 216-219.
22. Poole-Wilson P.A. and Ferrari R. // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 2275-2285.
23. Saxon L., Stevenson W., Middlekauff H. et al. // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 72. - P. 62-65.
24. Tardif J. C., Berry C. // *Eur. Heart J.* - 2006. - Vol. 8 (Suppl. D). - P. D24-D29.
25. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure // *Europ. Heart J.* - 2006. - Vol. 22. - P. 1527-1562.
26. Teerlink J. R., Jalaluddin M., Anderson S. et al. // *Circulation*. - 2000. - Vol. 201. - P. 40-46.
27. The BEAUTIFUL Study Group. The BEAUTIFUL Study: Randomized Trial of Ivabradine Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction – Baseline Characteristics of the Study Population. // *Cardiology*. - 2008. - Vol. 110. - P. 271-282.
28. Traversi B., Pozzoli M., Ciolli G. et al. // *Am. Heart J.* - 1996. - Vol. 132. - P. 809-819.
29. Vinson J., Rich M., Sperry J. // *J. Amer. Soc.* - 1990. - Vol. 38. - P. 1290-1295.

## **ВЫЖИВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАННЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**(по данным трехлетнего проспективного наблюдения)**

**Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач**

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени акад. М.Д. Стражеско»  
АМН Украины, г. Киев

Целью данного исследования стало изучение зависимости выживания больных с клинически манифестированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией левого желудочка (СД ЛЖ) от данных неинвазивных клинико-инструментальных методов исследования. В исследование включено 267 пациентов с наличием клинических признаков ХСН и величиной фракции выброса (ФВ) ЛЖ меньше 40%. Некоронарогенная ХСН (дилатационная кардиомиопатия - ДКМП) наблюдалась у 63 пациентов (23,5%), с ишемической болезнью сердца (ИБС), в комбинации с гипертонической болезнью (ГБ) – 149 пациентов (56%) и 55 больных (20,5%) с изолированной ИБС. Постоянная форма фибрилляции предсердий наблюдалась у 73 обследованных больных (27,3%), у 199 пациентов сохранялся синусовый ритм (74,5%). Анализ выживания проводился при помощи программного продукта "STATISTICA for Windows. Release 6.0" (раздел Survival Analysis). Для исследования времени выживания использовалась оценка по методу Kaplan-Meier. Для оценки риска смерти по выборке использовался метод таблиц жизни. Кумулятивное выживание, в течение трех лет, больных с ХСН и СД ЛЖ зависит от исходных величин иКСО, иКДО, переднезаднего размера ЛП, величины ФВ ЛЖ, среднесуточной ЧСС, величины систолического АД, дистанции ходьбы при 6 минутном тесте и не зависит от количества желудочковых эктопических сокращений за сутки, наличия желудочковой тахикардии, а также от значений минимальной и максимальной ЧСС за сутки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность с систолической дисфункцией левого желудочка, прогноз, выживание

## **SURVIVAL OF PATIENTS WITH CHRONICLE HEART FAILURE AND LEFT VENTRICLE SYSTOLIC DYSFUNCTION DEPENDING ON CLINICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETRS (from data of three-year prospective supervision)**

*L.G. Voronkov, N.A. Tkach*

National Scientific Centre «M.D. Strazhesko Institute of cardiology, MAS of Ukraine» Kiev

### **SUMMARY**

The aim of present study was to investigate the dependence of survival from clinical and instrumental parameters in patients with chronicle heart failure (CHF) and left ventricle (LV) systolic dysfunction (SD). The database represents 267 CHF patients with impaired ejection fraction ( $EF \leq 40\%$ ) LV systolic function. NYHA status II-IV; ischemic or/and hypertensive – 149 patients (56%) / 55 patients (20,5%), non - ischemic - 63 patients (23,5%). Chronic atrial fibrillation had 73 patients (27,3%). Definition of survival was performed using Kaplan – Meier method and the method of life tables. All the calculations were made using the "STATISTICA for Windows. Release 6.0" (section of Survival Analysis). Cumulative survival in patients with CHF and LV SD during 36th months reflects dependence from iDV, iSV, extent of left atrium, EF of LV, daily heart rate, systolic blood arterial pressure, distance of 6 min walking test and does not depend daily on ventricular ectopy and ventricular tachycardia, daily minimum and maximum on heart rate.

**KEY WORDS:** chronic heart failure with left ventricle systolic dysfunction, prognosis, survival

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-07

## **СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ АМЛОДИПИНОМ, МЕТОПРОЛОЛОМ И ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ С ГИПОТЕНЗИВНОЙ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИЕЙ**

*П.А. Гарькавий*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### **РЕЗЮМЕ**

Обследовано 265 пациентов с АГ. 98 пациентов принимали АК, 85 – ББ, 82 – иАПФ. При недостаточном контроле АД к одному из препаратов добавляли гидрохлортиазид. Данные АД фиксировали исходно, через 1, 2 недели, 1,3 и 6 месяцев лечения. В ортостатической пробе выделены 2 группы: группа 1 – нормотензивная ортостатическая реакция (НОР), изменения АД от -5 мм.рт.ст. до +20 мм.рт.ст., и группа 2 – гипотензивная ортостатическая реакция (ГОР) – снижение САД на 20 мм.рт.ст. и/или ДАД на 10 мм.рт.ст. и более. На основании полученных нами данных все три препарата эффективно снижали АД, однако динамика и степень снижения отличались. АК обладал наиболее выраженным гипотензивным эффектом, снижая САД и ДАД уже на 1-ой неделе приема, особенно у пациентов с ГОР, как в клиностазе так и в ортостазе. При терапии АК частота ГОР по ДАД возрастала на 5%. ББ обладал менее выраженным гипотензивным эффектом и у пациентов с ГОР снижал как САД так и ДАД в клиностазе постепенно, а в ортостазе – резко. Через 6 месяцев лечения ББ в наименьшей степени снижал САД и ДАД у пациентов с ГОР в клиностазе, и в большей степени в ортостазе. При терапии ББ частота ГОР возрастала по САД на 5%, по ДАД на 8%. ИАПФ обладал плавным гипотензивным эффектом, проявляющимся после 1-ой недели приема. Максимальный темп снижения САД и ДАД отмечался у пациентов с ГОР в 1-ую – 2-ую недели лечения, как в клиностазе так и в ортостазе. В период первая-вторая неделя лечения иАПФ частота ГОР увеличивалась по САД с 17% до 24% и по ДАД с 14% до 17% с последующей тенденцией снижения частот ГОР до 21% по САД и 16% по ДАД спустя 6 месяцев. Из трех групп гипотензивных препаратов (АК, ББ, иАПФ) вероятность ГОР прогрессивно нарастала при использовании АК и ББ, и только при иАПФ увеличивалась временно.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** амлодипин, метопролол, эналаприла малеат, артериальная гипертензия, гипотензивная ортостатическая реакция

Артериальная гипертензия (АГ) занимает лидирующее место по заболеваемости и смертности среди лиц пожилого возраста. Связь с такими осложнениями как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть доказана и однозначна [6, 14, 15]. Целью лечения АГ является снижение и контроль артериального давления (АД), что

опосредованно становится и профилактикой осложнений, а также повышение качества жизни пациентов.

Данные об эффективности и безопасности препаратов группы антагонистов кальция (АК) [3, 9] порой противоречивы, однако АК третьего поколения амлодипин входит в стандартную схему терапии АГ и активно используется во всем мире [1]. Преимущество препарата – высокая гипотензивная и антиангинальная активность, безопасное использование у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с изолированной систолической гипертензией, отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмен [2], хорошая переносимость, удобный приём (1 раз в сутки и др.). Кроме того, амлодипин обладает антиагрегационным, антиатерогенным действием, хорошо переносится пациентами [12, 19, 20].

Бета блокаторы (ББ) известны как эффективный и распространенный класс гипотензивных препаратов не вызывающий нарушения физических и спиро-эргометрических параметров у пациентов с АГ а также не увеличивающий липолиз и гликолиз с последующим избыточным компенсаторным выделением адреналина и кортизола [18]. Гипотензивный эффект ББ напрямую зависит от дозы, а их комбинация с гидрохлортиазидом потенцирует эффект и признана более эффективной нежели монотерапия. ББ хорошо переносятся, безопасны, особенно показаны в группе риска коронарного синдрома [7]. При монотерапии ББ позволяют добиться значительного снижения АД примерно у 50–70% больных с мягкой и умеренной формами АГ. Антигипертензивное действие ББ значительно усиливается при комбинировании с тиазидными диуретиками, антагонистами кальция. При длительном применении ББ отмечено обратное развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у больных с АГ, что является одним из критериев эффективности антигипертензивного лечения. В то же время ББ менее эффективны, чем тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) и АК, по своему влиянию на гипертрофию ЛЖ. Опыт применение ББ свидетельствует о том, что, по крайней мере, некоторые из ББ способны улучшать отдаленный прогноз у больных с АГ. У пациентов с АГ терапия ББ приводит к значительному снижению риска развития мозгового инсульта и застойной сердечной недостаточности (СН). В то же время риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертность от сердечно-сосудистых причин лишь незначительно снижаются при лечении ББ. По данным исследования

MERIT-HF метопролол приводил к снижению общей смертности на 34%. Метопролол – эффективно снижал смертность больных в связи с прогрессированием СН. У пациентов с АГ и дисфункцией ЛЖ и СН для длительной терапии предпочтительно применение метопролола. Для длительной терапии АГ рекомендуется использовать средние дозы ББ без внутренней симпатической активности (ВСА), а при наличии выбора, очевидно, лучше использовать  $\beta_1$ -селективные препараты с липофильными свойствами, например, метопролол [4]. Мета-анализ результатов рандомизированных исследований по изучению эффектов ББ у больных с АГ 60 лет и старше выявил их низкую антигипертензивную эффективность у пожилых больных. Более того, у пожилых больных с АГ терапия ББ предупреждала развитие цереброваскулярных осложнений, однако не оказывала существенного влияния на риск развития ИБС и смертность [18].

По сравнению с плацебо ББ снижают АД, однако по сравнению с другими антигипертензивными препаратами их эффективность не является оптимальной. По сравнению с диуретиками, АК и иАПФ – ББ менее эффективны в снижении периферического АД и центрально аортального АД. Переносимость ББ хуже, по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Применение ББ влияет на инсулино-резистентность и связано с незначительным, но систематическим увеличением массы тела. ББ снижают физические кондиции пациента [8].

Данные исследований относительно эффективности и безопасности препаратов группы иАПФ [5, 10, 11] при АГ неоднозначны при том, что они являются неотъемлемой составляющей современных схем ее терапии и активно используется во всем мире [13, 19, 20]. Преимущества иАПФ – высокая антигипертензивная эффективность, безопасное использование у пациентов старшей возрастной группы, отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмен [16, 17].

По данным мировой литературы ортостатическая гипотензия (ОГ) наблюдается у 15–35% пациентов пожилого возраста [20]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований ОГ является независимым предиктором сосудистой смертности [6], фактором риска развития инсульта [14], коронарного синдрома [15], фактором с выраженным отрицательным прогностическим значением. Одной из причин ОГ является лечение антигипертензивными препаратами [14, 19, 20], что фактически увеличивает риск развития осложнений. Существует пря-

мая зависимость между степенью тяжести артериальной гипертензии, частотой ОГ, и показателями сердечно-сосудистой смертности [6]. Таким образом, образуется замкнутый круг – АГ нуждается в терапии, так как грозит сердечно-сосудистыми осложнениями, однако собственно антигипертензивная терапия увеличивает частоту ОГ, грозящую теми же осложнениями.

Цель исследования – оценить эффективность лечения АГ у пациентов пожилого возраста с помощью АК, ББ, иАПФ и определить риск развития гипотензивной ортостатической реакции АД, в рамках поиска наиболее оптимального алгоритма лечения АГ.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 265 пациентов с АГ. 98 пациентов (31 мужчина и 67 женщин) с АГ в возрасте ( $62,93 \pm 5,79$ ) лет принимали амлодипин в начальной суточной дозе 5 мг и при недостаточном гипотензивном эффекте постепенном ее увеличении до 10 мг. Средняя продолжительность заболевания составила ( $10,49 \pm 9,91$ ) лет. У 32 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 35 – умеренная, у 31 – тяжелая.

85 пациентов (37 мужчин и 48 женщин) с АГ в возрасте ( $64,74 \pm 4,52$ ) лет принимавших метопролол в начальной суточной дозе 20 мг и при недостаточном гипотензивном эффекте постепенном ее увеличении до 150 мг. Средняя продолжительность заболевания составила ( $9,85 \pm 7,63$ ) лет. У 28 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 32 – умеренная, у 25 – тяжелая.

82 пациента (38 мужчин и 44 женщин) с АГ в возрасте ( $62,84 \pm 5,36$ ) лет принимавших эналаприла малеат в начальной суточной дозе 2,5 мг и при недостаточном гипотензивном эффекте постепенном ее увеличении до 20 мг. Средняя продолжительность заболевания составила ( $10,26 \pm 6,92$ ) лет. У 26 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 31 – умеренная, у 25 – тяжелая.

При недостаточном контроле АД с помощью АК, ББ или иАПФ добавляли гидрохлортиазид. Ежедневно осуществлялся контроль АД в домашних условиях и занесением данных в специальный дневник, а также контроль АД 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время при одинаковых условиях.

В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), ожирением

III-IV степени, пациенты с вторичной АГ.

Период наблюдения составил 6 месяцев. Учитывали исходные данные АД и ЧСС, а также через 1 и 2 недели, 1,3 и 6 месяцев. Исследование проводилось утром, за 24 часа до него ограничивались кофе, алкоголь, лекарственные препараты, а за 30 минут и физическая нагрузка. АД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5 минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. По изменениям САД и ДАД в ортостатической пробе выделены 2 группы: группа 1 – нормотензивная ортостатическая реакция (НОР) (изменения АД в пределах нормы, то есть более -5 мм.рт.ст. и менее 20 мм.рт.ст.) и группа 2 – гипотензивная ортостатическая реакция (ГОР) (то есть снижение АД). Критериями повышения и понижения АД были изменения в объеме не менее 5 мм.рт.ст. Параллельно всем добровольцам регистрировали ЭКГ на компьютерном кардиографе «CardioLab 2000» для определения ЧСС на всех этапах измерения АД. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – М и стандартное отклонение – sd). Достоверность различий между группами пациентов определяли по критерию Пирсона, расчет показателей с помощью SPSS 10.0 для Windows.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В клиностазе во всех трех группах АК, ББ и иАПФ исходный уровень САД был выше у пациентов с ГОР и ниже с НОР (рис. 1). Спустя 6 месяцев лечения, в клиностазе: в группе АК САД у пациентов с ГОР снизилось на 30% (до 130 мм.рт.ст.), а у пациентов с НОР снизилось на 20% (до 128 мм.рт.ст.); в группе ББ САД у пациентов с ГОР снизилось на 24% (до 139 мм.рт.ст.), а в группе с НОР снизилось на 17% (до 131 мм.рт.ст.); в группе иАПФ САД у пациентов с НОР снизилось на 25% (до 131 мм.рт.ст.), а в группе с ГОР снизилось на 22% (до 126 мм.рт.ст.). В соответствии с этими данными АК обладают наиболее быстрым и выраженным гипотензивным эффектом, значительно снижая САД уже на первой неделе приема, особенно у пациентов с ГОР. ББ и иАПФ обладают менее быстрым гипотензивным эффектом и снижают САД постепенно, по мере накопления дозы, начиная после первой недели приема. Через 6 месяцев лечения в клиностазе, как у пациентов с ГОР так и с НОР – иАПФ и АК в большей степени снизили САД, чем ББ.

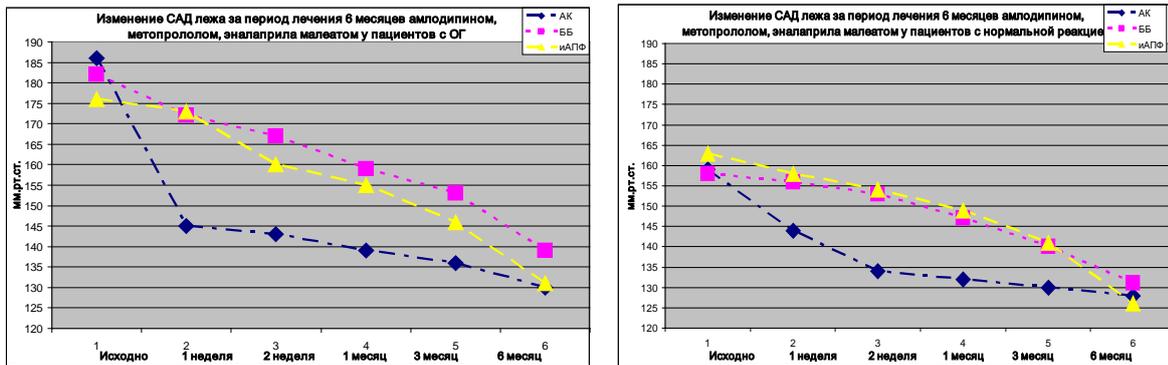


Рис. 1. Динамика снижения САД в клиностазе, за период 6 месяцев лечения амлодипином, метопрололом, эналаприла малеатом у пациентов с ГОР и НОР

В ортостазе во всех трех группах АК, ББ и иАПФ исходный уровень САД был приблизительно одинаковым у пациентов с ГОР и с НОР (158-163 мм.рт.ст.) (рис. 2). Спустя 6 месяцев лечения, в ортостазе: в группе АК САД у пациентов с ГОР снизилось на 21% (до 127 мм.рт.ст.), а у пациентов с НОР на 20% (до 129 мм.рт.ст.); в группе ББ САД у пациентов с ГОР снизилось на 24% (до 122 мм.рт.ст.), а в группе с НОР снизилось на 21% (до 128 мм.рт.ст.); в группе иАПФ САД у пациентов с ГОР снизилось на 21% (до 126 мм.рт.ст.), а в группе с НОР снизилось на 19% (до 128 мм.рт.ст.). В ортостазе у пациентов с ГОР – ББ и АК обладали быстрым гипотензивным эффектом в течение первых двух недель лечения. Далее степень снижения АД под влиянием ББ понижалась, тогда как под влиянием АК продолжала увеличи-

ваться в период со второй недели по 1 месяц лечения. Только после этого она замедлялась. У пациентов с ГОР иАПФ снижали САД более плавно по сравнению с АК и ББ. Максимальная скорость снижения САД от иАПФ отмечалась с первой по вторую неделю лечения, а затем САД снижалось постепенно. У пациентов с НОР резкое снижение САД вызвали только АК на первой неделе приема, затем САД снижалось постепенно. У пациентов с НОР – ББ и иАПФ не обладали быстрым гипотензивным эффектом и снижали САД постепенно. Через 6 месяцев лечения в ортостазе, у пациентов с ГОР – ББ обладали более выраженным гипотензивным эффектом, чем АК и иАПФ. У пациентов с НОР гипотензивный эффект был сопоставим вне зависимости от препарата.

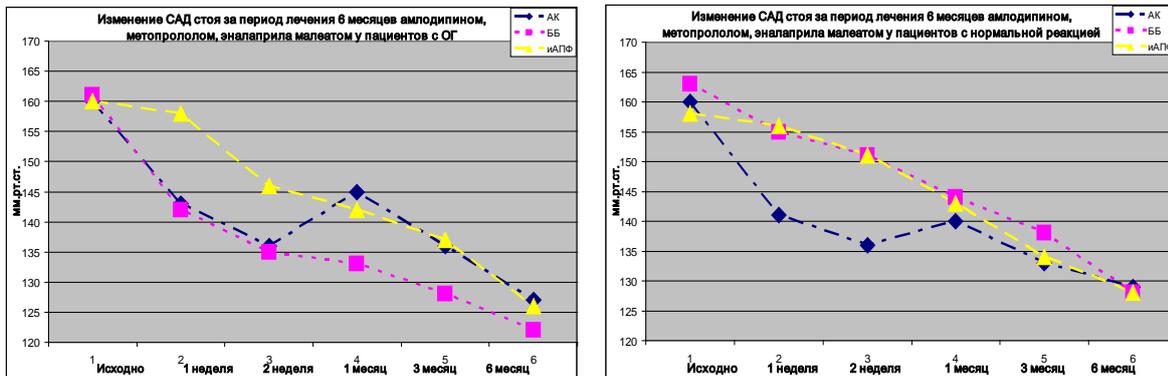


Рис. 2. Динамика снижения САД в ортостазе, за период 6 месяцев лечения амлодипином, метопрололом, эналаприла малеатом у пациентов с ГОР и НОР

В клиностазе во всех трех группах АК, ББ и иАПФ исходный уровень ДАД был выше у пациентов с ГОР и ниже с НОР (рис. 3). Спустя 6 месяцев лечения в клиностазе: в группе АК ДАД у пациентов с ГОР снизилось на 21% (до 81 мм.рт.ст.) и у пациентов с НОР – на 14% (до 79 мм.рт.ст.); в группе ББ ДАД у пациентов с ГОР снизилось на 14% (до 89 мм.рт.ст.) и с НОР – на 14% (82 мм.рт.ст.); в группе иАПФ ДАД у пациентов с ГОР снизилось на 20% (82 мм.рт.ст.) и с

НОР - на 18% (до 80 мм.рт.ст.). В целом динамика снижения ДАД была подобна динамике САД. У пациентов с ГОР быстрым гипотензивным эффектом обладает АК (резкое снижение ДАД в первую неделю приема), в то время как ББ и иАПФ снижают ДАД постепенно. У пациентов с НОР АК тоже обладают быстрым гипотензивным эффектом, однако в меньшей степени, чем у пациентов с ГОР. ББ и иАПФ снижают ДАД более плавно. Через 6 месяцев лечения в клиноста-

зе, как у пациентов с ГОР так и с НОР, иАПФ (до 82 мм. рт.ст.) и АК (до 81 мм.

рт.ст.) в большем степени снизили ДАД, чем ББ (до 89 мм.рт.ст.).

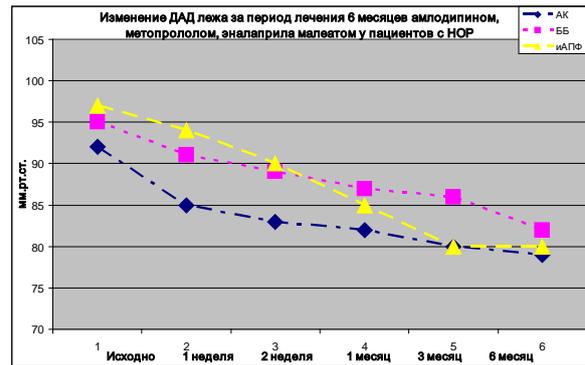
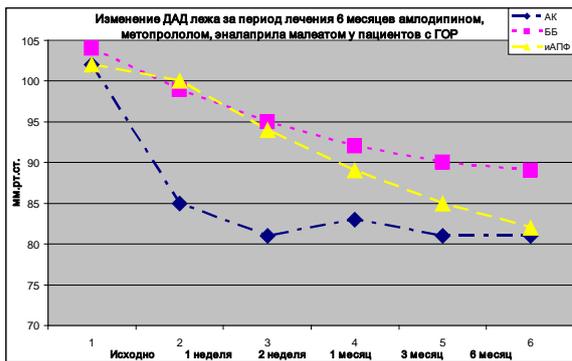


Рис. 3. Динамика снижения ДАД в клиностазе, за период 6 месяцев лечения амлодипином, метопрололом, эналаприла малеатом у пациентов с ГОР и НОР

В ортостазе во всех трех группах АК, ББ и иАПФ исходный уровень ДАД был ниже у пациентов с ГОР и выше с НОР (рис. 4). Спустя 6 месяцев лечения в ортостазе: в группе АК ДАД у пациентов с ГОР снизилось на 10% (80 мм.рт.ст.) и с НОР – на 16% (до 79 мм.рт.ст.); в группе ББ ДАД у пациентов с ГОР снизилось на 11% (до 78 мм.рт.ст.) и с НОР – на 13% (до 81 мм.рт.ст.); в группе иАПФ ДАД у пациентов с ГОР снизилось на 13% (до 78 мм.рт.ст.) и с НОР – на 17% (до 80 мм.рт.ст.). Характер снижения ДАД и его

динамика в ортостазе отличается от таковых в клиностазе и от поведения САД. АК, иАПФ и ББ не обладают быстрым гипотензивным эффектом и снижают ДАД постепенно. Только иАПФ у пациентов с ГОР обладали более резким гипотензивным эффектом в период с первой по вторую неделю лечения. Через 6 месяцев лечения ДАД в ортостазе был приблизительно на одном уровне при НОР и ГОР вне зависимости от принимаемой группы препарата.

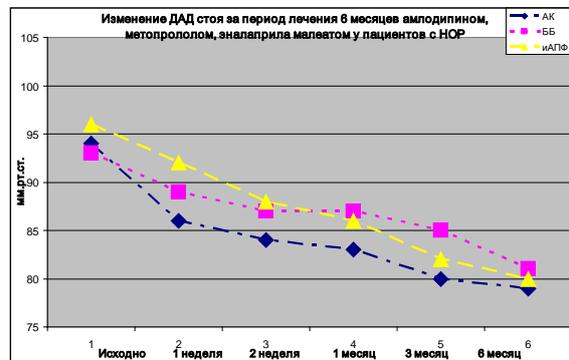
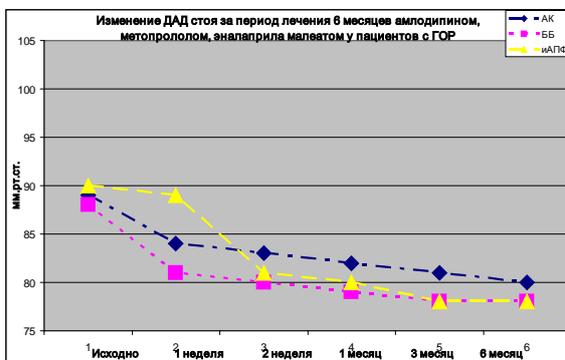


Рис. 4. Динамика снижения ДАД в ортостазе, за период 6 месяцев лечения амлодипином, метопрололом, эналаприла малеатом у пациентов с ГОР и НОР

Исходно ГОР в группе АК по САД была у 25%, по ДАД у 18% пациентов. Через 1 неделю лечения отмечалось увеличение частоты ГОР по САД до 27% и снижение ГОР по ДАД до 16%. За период 2 недели – 1 месяц лечения ГОР по САД снизилось с 27% до 18%, и до 6 месяца увеличилось до 24% (всего на 1% ниже исходного). Частота ГОР по ДАД имела ступенеобразное изменение, и к концу 6 месяцев лечения увеличилась до 23% (на 5% выше исходного).

Исходно ГОР в группе ББ по САД была у 21% и по ДАД у 17% пациентов. Через 1 неделю лечения частота ГОР по САД увеличилась до 28%, оставаясь таковой до конца

второй недели лечения, после чего постепенно снизилась до 25% на 3 месяце лечения и к 6 месяцу увеличилась до 26% (на 5% выше исходного). Частота ГОР по ДАД через 1 неделю лечения увеличилась до 22% и к концу второй недели – до 24%, оставаясь на этом уровне до конца 3 месяца лечения, после чего к концу 6 месяца лечения снова увеличилась до 25% (на 8% выше исходного).

В группе иАПФ ГОР по САД исходно была у 17% и по ДАД у 14% пациентов. Максимальное увеличение частоты ГОР по САД и ДАД отмечалось на второй неделе лечения, по САД – до 24% и по ДАД – до

17%, после чего наблюдалось постепенное снижение частоты ГОР как по САД, так и ДАД, которая к концу 6 месяцев лечения со-

ставляла по САД – 21% (на 4% больше исходной) и по ДАД – 16% (на 2% больше исходной) (рис. 5).

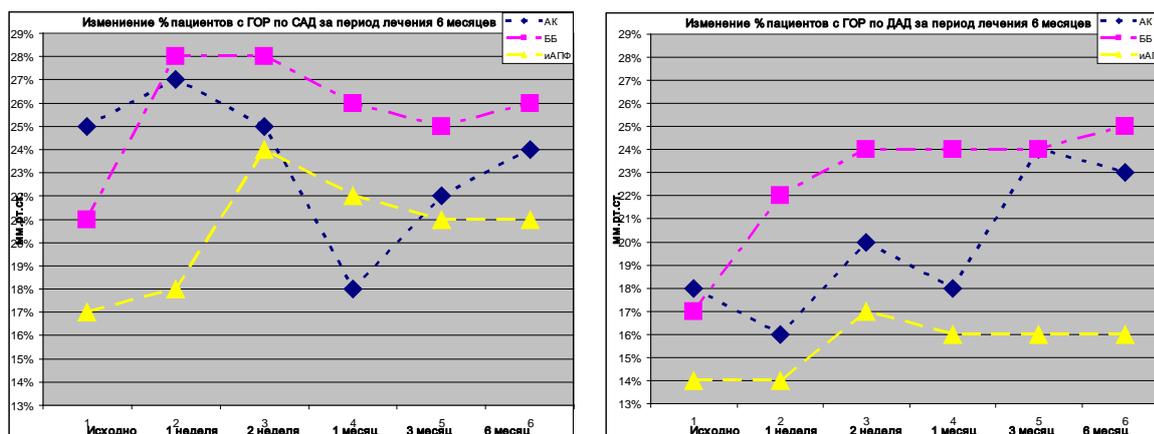


Рис. 5. Изменение частоты гипотензивной ортостатической реакции по САД и ДАД за период 6 месяцев лечения амлодипином, метопрололом, эналаприла малеатом у пациентов с АГ

В соответствии с полученными нами данными можно выделить три основных момента, имеющих значение в выборе препаратов при АГ с учетом наличия или отсутствия ГОР.

Лечение АК, с одной стороны, позволяет быстро снижать и эффективно контролировать АД, а значит уменьшать риски осложнений АГ. С другой, АК увеличивают частоту ГОР по ДАД, что повышает риск неблагоприятных сердечнососудистых событий ассоциированных с ОГ. Это означает, что их применение АК требует контроля ортостатических реакций АД.

Терапию ББ в соответствии с полученными данными не следует назначать пациентам с исходной ГОР или склонностью к ней, так как эти препараты в большей степени, чем другие, увеличивают частоту ГОР, как по САД, так и ДАД.

При использовании иАПФ на второй неделе – первом месяце терапии АГ у лиц старшей возрастной группы необходим более тщательный контроль АД, чтобы не пропустить возможные побочные реакции, связанные с транзиторной ортостатической гипотензией в эти сроки. Риск развития ГОР спустя 1 месяц от начала лечения снижается, что может положительно влиять на снижение риска сердечнососудистых событий.

По сравнению с ББ и АК, иАПФ в меньшей степени приводят к увеличению частоты ГОР, которая спустя месяц от начала лечения постепенно снижается.

Принимая во внимание, что ОГ у пациентов с АГ является дополнительным фактором риска развития инсульта [8], коронарных синдромов [9] и независимым предиктором сосудистой смертности [7], этим реак-

циям при лечении АК, ББ, иАПФ и, возможно, другими антигипертензивными препаратами, этим следует уделять специальное внимание.

## ВЫВОДЫ

1. Все три группы (АК, ББ, иАПФ) препаратов эффективно снижают АД, однако его динамика и степень снижения для каждой из них отличаются.
2. АК обладают наиболее быстрым и выраженным гипотензивным эффектом, значительно снижая САД и ДАД уже на первой неделе приема, особенно у пациентов с ГОР как в клиностазе так и в ортостаза. В последующем периоде АК обеспечивают постепенное снижение САД и ДАД. При терапии АК частота ГОР по ДАД возрастает на 5% (с 18% до 23%).
3. ББ обладают менее быстрым гипотензивным эффектом. У пациентов с ГОР они снижают САД в клиностазе постепенно и ортостаза – резко. У пациентов с ГОР ББ мало снижают ДАД в клиностазе и сильно – в ортостаза. Через 6 месяцев лечения у пациентов с ГОР они меньше других препаратов снижают САД и ДАД в клиностазе, но больше – в ортостаза. За период лечения БАБ частота ГОР увеличивается по САД на 5% (с 21% до 26%) и по ДАД на 8% (с 17% до 25%).
4. ИАПФ обладают плавным гипотензивным эффектом, четко проявляющимся после первой недели приема. Максимальная скорость снижения и САД и ДАД отмечается у пациентов с ГОР с первой по вторую недели лечения, как в клиностазе так и в ортостаза (более вы-

раженное снижение ДАД), после чего она понижается. В период первая-вторая неделя лечения иАПФ частота ГОР увеличивается как по САД (с 17% до 24%) и по ДАД (с 14% до 17%) с последующей тенденцией снижения частот ГОР до 21% по САД и 16% по ДАД спустя 6 месяцев.

5. Из трех групп гипотензивных лекарств-

венных препаратов (АК, ББ, иАПФ) вероятность ГОР прогрессивно нарастает при использовании АК и ББ, и только на время повышается при использовании иАПФ.

Представляется целесообразным изучение отдаленных последствий гипотензивной терапии артериальной гипертензии в сравнимых группах препаратов с учетом ГОР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жарінов О.Й. // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 1 (додаток). - С. 45-54.
2. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Забияка Л.К. и др. // Укр. кардіол. журн. - 2001. - №4. - С. 43-48.
3. Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д., Миронова О.В., ін. // Укр. кардіол. журн. - 2003. - №1. - С. 41-44.
4. Шилькова Н.А. // Вестник киевской медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины. - 2007. - №2. - С. 54-61.
5. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., et al. // JAMA. - 2003. - № 289. - P. 2554-2560.
6. Eigenbrodt M.L. et al. // Stroke. - 2000. - Vol. 10. - №3. - P. 307-313.
7. James W. // Vasc Health Risk Manag. - 2007. - №3. - P. 279-288
8. John S. Schroeder., Peter C. Block. // Am J Hypertens. - 2007. - №14. - P. 376-382.
9. Leenen F.H. et al. // Brit. J. Clin. Pharmacology. - 1996. - Vol. 41. - P. 83-88.
10. Matchar D, McCrory D, Orlando L, et al. // Ann Intern Med. - 2008. - №148. - P. 12-16.
11. Materson B.J., Preston R.A. // Arch Intern Med. - 1994. - №154. - P. 507-513.
12. Pahor M. et al. // Lancet. - 2000. - Vol. 356. - P. 1949-1954.
13. Richard E. Klabunde, Ph.D. // Cardiovascular Pharmacology Concepts. - 2005. - Vol.21. - №3. - P. 172-179.
14. Rose K.M. et al. // Am. J. Hypertens. - 2000. - Vol. 3. - P. 571-578.
15. Rose K.M. et al. // Circulation. - 2006. - Vol. 114. - P. 630-638.
16. Salvetti A., Arzilli F. // Am J Hypertens. - 1999. - №2. - P. 352-358.
17. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P, et al. // New England Journal of Medicine. - 2003. - №348. - P. 583-592.
18. Wittke R., Kemmler W. // Clinical Drug Investigation. - 1999. - Vol. 17. - №4. - P. 255-263.
19. European Society of Hypertension 2003 - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. - 2003. - №21. - P. 1011-1053.
20. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. - 2002. - Vol. 288. - P. 2981-2997.

## ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ АМЛОДІПІНОМ, МЕТОПРОЛОЛОМ ТА ЕНАЛАПРІЛА МАЛЕАТОМ У ПАЦІЄНТІВ СТАРШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ З ГІПОТЕНЗИВНОЮ ОРТОСТАТИЧНОЮ РЕАКЦІЄЮ

*П.О. Гарькавий*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

Обстежено 265 пацієнтів з АГ. 98 пацієнтів приймали АК, 85 – ББ, 82 – іАПФ. При недостатньому контролі АТ до одного з препаратів додавали гідрохлортiazид. Дані АТ фіксували до початку, через 1, 2 тижні, 1,3 та 6 місяців лікування. В ортостатичній пробі виділено 2 групи: група 1 – нормотензивна ортостатична реакція (НОР), зміни АД від -5 мм.рт.ст. до +20 мм.рт.ст., та група 2 – гіпотензивна ортостатична реакція (ГОР) – зниження САТ на 20 мм.рт.ст. та/або ДАТ на 10 мм.рт.ст. та більше. Спираючись на отримані нами дані усі три препарати ефективно знижували АТ, проте динаміка та ступінь зниження відрізнялися. АК мав найбільш виражений гіпотензивний ефект, знижуючи САТ та ДАТ вже на 1-ому тижні прийому, особливо у пацієнтів з ГОР, як у кліностазі так і в ортостазі. При терапії АК частота ГОР за ДАТ збільшувалася на 5%. ББ мав менш виражений гіпотензивний ефект та у пацієнтів з ГОР знижував як САТ так і ДАТ у кліностазі поступово, а в ортостазі – різко. Через 6 місяців лікування ББ у найменшому ступені знижував САТ та ДАТ у пацієнтів з ГОР у кліностазі, та у більшому ступені в ортостазі. При терапії ББ частота ГОР збільшувалася за САТ на 5%, за ДАТ на 8%. ІАПФ мав плавний гіпотензивний ефект, що проявлявся після 1-ого тижня прийому. Максимальний темп зниження САТ та ДАТ був у пацієнтів з ГОР у 1-ий – 2-ий тиждень лікування, як у кліностазі так і в ортостазі. За період перший-другий тиждень лікування іАПФ частота ГОР збільшилась за САТ з 17% до 24% та за ДАД з 14% до 17% з наступною тенденцією зниження частот ГОР до 21% за САТ та 16% за ДАТ через 6 місяців. Із трьох груп гіпотензивних препаратів (АК, ББ, іАПФ) вірогідність ГОР прогресивно збільшувалась при використанні АК та ББ, і тільки при іАПФ збільшувалась тимчасово.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** амлодіпін, метопролол, еналапріла малеат, артеріальна гіпертензія, гіпотензивна ортостатична реакція

## COMPARE OF ARTERIAL HYPERTENSION THERAPY WITH AMLODIPIN, METOPROLOL AND ENALAPRIL MALEATI IN PATIENTS OF OLDER AGE GROUP WITH HYPOTENSION ORTHOSTATIC REACTION

*P.A. Garkaviy*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

265 AH patients investigated. 98 patients were taking CA, 85 – BB, 82 – ACE. Hydrochlorothiazide was added to one of the drugs if hypotensive effect was insufficient. BP was measured before, within 1, 2 weeks, 1,3 and 6 months after treatment. Two groups were identified during the tilt test: group 1 – normotensive orthostatic reaction (NOR), BP changes from -5 mmHg to +20 mmHg, and group 2 – hypotensive orthostatic reaction (HOR) – 20 mmHg and more SBP decrease and/or 10 mmHg and more DBP decrease. According to our data all three drugs effectively decreased BP, but the dynamics and grade of decrease varied. CA had the most powerful hypotensive effect, decreasing SBP and DBP already on the 1-st week of drug intake, especially in patients with HOR, both in clinostasis and orthostasis. CA therapy increased frequency of HOR on DBP on 5%. BB had less powerful hypotensive effect and in patients with HOR gradually decreased both SBP and DBP in clinostasis, and markedly in orthostasis. Within 6 months of treatment BB decreased SBP and DBP in patients with HOR in clinostasis in the lowest extent, and in larger extent in orthostasis. BB therapy increased frequency of HOR on SBP on 5%, and on DBP on 8%. ACE inhibitors had smooth hypotensive effect, seen after 1-st week of intake. Maximal temps of SBP and DBP decrease was seen in patients with HOR during 1-st – 2-nd weeks of treatment, both in clinostasis and orthostasis. During the first-second week period of treatment with ACE frequency of HOR increased on SBP from 17% to 24% and on DBP from 14% to 17% with further tendency of HOR frequency decrease to 21% on SBP and to 16% on DBP within 6 months. Out of three groups of hypotensive drugs (CA, BB, ACE) probability of HOR progressively increased when using CA and BB, and only when using ACE inhibitors increased temporarily.

**KEY WORDS:** amlodipin, metoprolol, enalapril maleati, arterial hypertension, hypotensive orthostatic reaction

УДК: 616.12-008.31.1:616.13

## ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ И ЛИЗИНОПРИЛОМ

*Е.В. Дановская*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Изучены изменения структуры сонных и бедренных артерий у 100 пациентов (36 женщин и 64 мужчин) с артериальной гипертензией (АГ) I-II стадии с мягкой, умеренной, тяжелой степенями повышения артериального давления (АД) в возрасте 49,69±13,15 лет под влиянием антигипертензивной терапии амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией. Амлодипин, лизиноприл и их комбинация позволяют достичь контроля АД и регресса структурных изменений сонных и бедренных артерий. Наиболее эффективной в контроле АД и регрессе структурных изменений артерий и стабилизации атеросклеротических изменений сонных и бедренных артерий является комбинация амлодипина и лизиноприла.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, сонные артерии, бедренная артерия, толщина интимы-меди, атеросклеротические бляшки, амлодипин, лизиноприл

В ряде крупных международных исследований показано, что контроль артериального давления (АД) при артериальной гипертензии (АГ) является необходимым условием уменьшения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1, 2, 3].

При этом более эффективными оказываются препараты, не только предотвращающие повреждение органов мишеней, но и

нормализующие структуру сосудов [4].

К препаратам такого типа, прежде всего, относятся амлодипин и лизиноприл [5, 6].

Основным неинвазивным методом исследования структуры сосудов является ультразвуковое определение толщины интимы-меди (ТИМ) с идентификацией и классификацией атеросклеротических бляшек, диаметра просвета крупных артерий, наиболее

часто сонных и бедренных [7, 8].

Проведенные исследования влияния амлодипина и лизиноприла на ТИМ и диаметр сонных и бедренных артерий у пациентов с АГ касались только общих сонных и бедренных артерий, всего на одной из фаз сердечного цикла, при этом ТИМ измерялась только по задней стенке, а атеросклеротические бляшки вообще не оценивались [5, 6].

В исследовании ELVERA изучалось влияние амлодипина и лизиноприла лишь на пациентах старшей возрастной группы, при этом было доказано, что амлодипин превосходил по действию лизиноприл в уменьшении ТИМ сонных артерий, а эффект на ТИМ бедренных артерий был одинаковый для обоих препаратов [5]. Исследователи объяснили найденные ими различия в эффективности амлодипина и лизиноприла особенностями строения стенок исследуемых сосудов.

В исследовании [9] у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа также было показано значительное уменьшение ТИМ сонных артерий при полугодовом лечении амлодипином против такого же по срокам лечения лизиноприлом. В этом исследовании амлодипин назначался в минимальной дозировке, при этом изучались только сонные артерии.

Кроме того, в известных работах исследовались влияние одного или другого препарата в отдельности, а комбинация не изучалась [5, 6].

Публикаций, в которых бы оценивались изменения структуры сонных и бедренных артерий в комплексе с учетом ТИМ по передней и задней стенках сосудов, их диаметра в систолу и диастолу, количества и размещения атеросклеротических бляшек до, и по результатам терапии амлодипином и лизиноприлом, а так же их комбинацией нам найти не удалось.

Целью данной работы явилось исследование изменений структуры сонных и бедренных артерий у пациентов с АГ под влиянием антигипертензивной терапии амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией для разработки предложений по повышению ее эффективности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В стационарных условиях на базе Центральной клинической больницы Укр. железной дороги обследовано 100 пациентов (36 женщин и 64 мужчин), страдающих АГ со средним возрастом  $49,69 \pm 13,15$  лет. В исследование включали лиц как мужского так и женского пола, страдающих АГ I-II стадии с мягкой, умеренной, тяжелой степенями АД

[10].

В исследование не включались лица, страдающие АГ III стадии, перенесшие острые инфаркт миокарда и нарушение мозгового кровообращения, страдающие хронической сердечной недостаточностью (ХСН) IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты со вторичной АГ.

Группу контроля составили 30 нормотензивных пациента, средний возраст  $40,35 \pm 3,01$  лет.

Пациенты рандомизировались для получения амлодипина, лизиноприла, или их комбинации. Амлодипин назначался в дозе (5-10 мг) однократно в сутки, лизиноприл (5-20 мг) однократно в сутки, комбинация амлодипина и лизиноприла в соответствующих дозировках до достижения целевого уровня АД (мм рт.ст.).

Период титрования дозы составил 3 месяца, после чего к терапии мог быть добавлен гидрохлоротиазид 12,5 мг однократно в сутки, доза которого при необходимости увеличивалась до 25 мг однократно в сутки. Критерием увеличения дозы и/или дополнительного назначения гидрохлоротиазида служило недостижение целевого АД.

Всем пациентам была выполнена доплероскопия правых и левых сонных и бедренных артерий с необходимыми измерениями до и после 12 месяцев терапии на эхокамере Esaote Technos MP фирмы Biomedica в соответствии с методикой [11]. Бляшки определялась как фокальное утолщение стенки сосуда более чем  $\geq 1,2$  мм [12], измерение диаметров проводили в соответствии с методикой [13].

Статистический анализ производился при помощи программных пакетов Microsoft Excel2002, Statistica 6 с вычислением среднего арифметического (M) и его стандартного отклонения (SD). Достоверность различий в значениях показателей для разных сосудов против контрольных значений оценивали с использованием непараметрических методов статистики Т-критерия Вилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты определения ТИМ сонных и бедренных артерий в группах пациентов с АГ до и по результатам лечения амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией.

Во всех сосудах до терапии наибольшая ТИМ отмечалась по задней стенке, кроме общей сонной артерии (ОСА) справа и внутренней сонной артерии (ВСА) слева в группе лизиноприла. Там наибольшая ТИМ отмечалась по передней стенке. Это объясняется

тем, что один пациент имел неравномерное утолщение стенки ОСА до 3,1 мм, что предположительно связано с фибромышечной дисплазией его сонной артерии.

Исходно в группе пациентов, которых лечили амлодипином, наибольшей ТИМ сонных артерий была справа в ОСА по задней стенке. ТИМ ВСА была больше справа, чем ТИМ ВСА слева. Наибольшая ТИМ бедренной артерии (БА), как и сонных, наблюдалась справа по задней стенке.

Терапия амлодипином позитивно сказывалась на ТИМ сонных и БА. При этом достоверная степень уменьшения ТИМ была большей для сонных артерий, и составила здесь в среднем 0,06 мм. Достоверных различий в ТИМ для ВСА и ОСА не найдено. ТИМ БА в среднем уменьшилась только на 0,02 мм. В группе пациентов, получавших лизиноприл, до лечения ТИМ в ОСА справа превосходила ТИМ ОСА слева. В ВСА таких различий не отмечалось. В БА ТИМ как слева так и справа была приблизительно одинаковой. После терапии лизиноприлом отмеча-

лось уменьшение ТИМ сонных артерий в среднем на 0,04 мм. В БА это уменьшение составило в среднем 0,02 мм.

Пациенты, получавшие комбинацию амлодипина и лизиноприла, исходно имели наибольшую ТИМ сонных артерий справа в ОСА по задней стенке, и наименьшую – справа в ВСА по передней стенке. В БА артериях ТИМ справа и слева существенно не отличались. ТИМ по задней стенке во всех случаях была больше ТИМ передней стенке. Как и при раздельном применении лизиноприла и амлодипина, при применении их комбинации отмечалось достоверное уменьшение ТИМ по сравнению с исходными значениями. В среднем ТИМ сонных артерий уменьшилась на 0,09 мм. При этом достоверных различий в уменьшении ТИМ ОСА и ВСА не найдено. В БА также наблюдалось позитивное влияние комбинации указанных препаратов на ТИМ, которая здесь в среднем уменьшилась на 0,02 мм.

Таблица 1

**Толщина интимы-меди сонных(мм) и бедренных артерий до и по результатам лечения амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией в группах пациентов с АГ (M±SD)**

Исследуемый сосуд	Стенки сосуда	Группы наблюдений					
		Амлодипин		Лизиноприл		Амлодипин + Лизиноприл	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Сонные артерии</b>							
ОСА справа	передняя	0,80±0,15	0,74±0,03*	0,86±0,70	0,82±0,70	0,78±0,13	0,69±0,10*
	задняя	0,81±0,15	0,75±0,12*	0,71±0,22	0,67±0,19	0,79±0,11	0,69±0,10*
ВСА справа	передняя	0,70±0,12	0,64±0,10*	0,63±0,21	0,59±0,18	0,69±0,16	0,60±0,13*
	задняя	0,71±0,12	0,65±0,08*	0,66±0,19	0,62±0,16	0,74±0,25	0,65±0,03*
ОСА слева	передняя	0,76±0,13	0,70±0,10*	0,67±0,22	0,63±0,20	0,77±0,15	0,67±0,13*
	задняя	0,78±0,12	0,72±0,09*	0,71±0,18	0,67±0,16	0,78±0,14	0,68±0,12*
ВСА слева	передняя	0,68±0,11	0,62±0,09*	0,66±0,18	0,61±0,15	0,70±0,18	0,61±0,15*
	задняя	0,70±0,10	0,64±0,08*	0,65±0,18	0,61±0,16	0,72±0,16	0,63±0,13*
<b>Бедренные артерии</b>							
БА справа	передняя	0,85±0,12	0,83±0,12	0,80±0,26	0,79±0,27	0,87±0,16	0,85±0,16
	задняя	0,92±0,13	0,90±0,13	0,86±0,30	0,85±0,28	0,91±0,20	0,89±0,20
БА слева	передняя	0,85±0,13	0,83±0,12	0,80±0,28	0,79±0,26	0,84±0,18	0,82±0,18
	задняя	0,89±0,12	0,87±0,12	0,84±0,30	0,83±0,29	0,91±0,18	0,89±0,16

\*р - достоверность различия показателей в исследуемых группах, р<0,05

Наибольшая степень регрессии ТИМ сонных артерий отмечалась в группе пациентов, принимавших лизиноприл и амлодипин, промежуточная – в группе пациентов, принимавших амлодипин, и наименьшая - в группе пациентов, принимавших лизиноприл. В БА степень регрессии ТИМ во всех трех группах пациентов достоверно не отличалась. В табл. 2. представлены результаты фазовых (систола-диастола) изменений диаметра сонных и бедренных артерий до и по результатам лечения амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией в группах пациентов с АГ.

До начала терапии в группе пациентов, которых лечили амлодипином, диаметр БА

больше диаметра ОСА и ВСА. Диаметр бифуркации ОСА больше диаметра БА. В сонных и БА диаметр был больше справа, чем слева, но эти различия не были статистически достоверными. По результатам терапии амлодипином наблюдалось уменьшение диаметров сонных артерий в среднем на 0,04 мм. Однако в БА наблюдалось незначимое увеличение диаметров в среднем на 0,1 мм. При первичном исследовании сосудов, у пациентов получавших лизиноприл, значимых различий между диаметрами левых и правых сонных сосудов обнаружено не было. Диаметр БА больше диаметра сонных артерий. Диаметр бифуркации ОСА больше диа-

метра БА. Как и в другой сравниваемой группировке артерий. Так же наблюдалось незначительное преобладание диаметров правой БА над левой БА.

Применение лизиноприла привело к достоверному уменьшению диаметров всех исследуемых сосудов. Как справа, так и слева,

диаметр БА превышал диаметр сонных артерий отмечено уменьшение диаметров в среднем на 0,30 мм в обе фазы сердечной деятельности. В БА диаметры, как в систолу так и диастолу, уменьшились в среднем на 0,24 мм.

Таблица 2

**Фазовые изменения диаметра (мм) сонных и бедренных артерий до и по результатам лечения амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией в группах пациентов с АГ (M±SD)**

Исследуемый сосуд	Фаза сердечной деятельности	Группы наблюдений					
		Амлодипин		Лизиноприл		Амлодипин + Лизиноприл	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Сонные артерии</b>							
ОСА справа	диастола	5,95±0,53	5,91±0,51	5,42±0,65	5,11±0,50*	6,32±0,86	6,01±0,80*
	систола	7,00±0,92	6,95±0,85	6,26±0,71	5,96±0,69*	7,36±0,90	7,06±0,89*
Бифуркация ОСА справа		7,91±0,75	7,87±0,72	7,87±0,72	7,83±0,57*	7,52±0,57	8,85±1,20
ВСА справа	диастола	4,51±0,68	4,47±0,65	4,57±0,49	4,29±0,48*	4,62±0,77	4,34±0,75*
	систола	5,30±0,73	5,26±0,78	5,06±0,50	4,76±0,49*	5,43±0,73	5,12±0,71*
ОСА слева	диастола	5,91±0,51	5,87±0,50	5,39±0,44	5,10±0,45*	6,04±0,99	5,40±0,90*
	систола	6,88±0,82	6,83±0,83	6,13±0,46	5,83±0,45*	7,04±0,81	6,72±0,80*
Бифуркация ОСА слева		8,04±0,89	8,00±0,87	8,00±0,87	7,85±0,72*	7,55±0,71	8,35±1,42
ВСА слева	диастола	4,71±0,62	4,68±0,64	4,50±0,43	4,22±0,42*	4,71±0,50	4,42±0,48*
	систола	5,36±0,62	5,32±0,63	5,00±0,40	4,70±0,41*	5,33±0,43	5,03±0,42*
<b>Бедренные артерии</b>							
БА справа	диастола	7,41±0,90	7,51±0,93	6,70±1,10	6,46±1,00*	7,22±0,79	7,08±0,77
	систола	8,13±0,83	8,25±0,85	7,50±1,00	7,25±1,00*	7,95±0,96	7,80±0,95
БА слева	диастола	6,96±0,80	7,06±0,81	6,48±0,87	6,23±0,88*	7,05±0,66	6,91±0,67
	систола	7,76±0,84	7,88±0,85	7,29±0,89	7,04±0,87*	7,75±0,81	7,59±0,80

\*р – достоверность различия показателей в исследуемых группах, р<0,05

В группе пациентов, получавших амлодипин и лизиноприл, исходно наблюдалось преобладание диаметров правых сосудов над левыми. Диаметры БА были больше диаметров сонных артерий, а диаметры бифуркаций ОСА были больше по размеру диаметров БА. Уменьшение диаметров сонных артерий так же наблюдалось в этой группе пациентов. В ОСА и во ВСА как справа, так и слева отмечался регресс в среднем на 0,30 мм. В БА отмечался регресс в среднем на 0,15мм.

Одинаково значительное уменьшение диаметров сонных артерий было отмечено в группах пациентов, получавших амлодипин и его комбинацию с лизиноприлом, тогда

как в группе пациентов, принимавших лизиноприл, оно было незначительным. Наибольший регресс диаметров БА отмечался в группе пациентов, принимавших амлодипин, промежуточная регрессия - в группе пациентов, принимавших комбинацию препаратов, и на третьем месте – группа пациентов, получавших лизиноприл. При этом диаметр БА у них увеличился.

Табл. 3. демонстрирует размеры атеросклеротических бляшек сонных и БА до и по результатам лечения амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией в группах пациентов с АГ.

Таблица 3

**Размеры атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий до и по результатам лечения амлодипином, лизиноприлом и их комбинацией в группах пациентов с АГ (M±SD)**

Исследуемый сосуд	Группы наблюдений					
	Амлодипин		Лизиноприл		Амлодипин + Лизиноприл	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Сонные артерии</b>						
ОСА справа	1,86±0,98	1,99±0,20	1,80±0,43	1,99±0,46	1,48±0,65	1,62±0,61
Бифуркация ОСА справа	2,41±1,53	2,56±0,16	2,05±1,12	2,25±0,91	1,65±0,71	1,80±0,65
ВСА справа	1,22±0,26	1,36±0,19	1,37±0,29	1,55±0,53	1,45±0,65	1,60±0,73
ОСА слева	1,25±0,32	1,39±0,31	1,50±0,52	1,69±0,48	1,44±0,46	1,59±0,53
Бифуркация ОСА слева	1,89±0,94	2,03±0,92	1,81±0,78	2,00±0,67	2,76±2,13	2,92±1,91
ВСА слева	1,44±0,25	1,57±0,26	1,50±0,82	1,68±0,78	1,59±0,62	1,74±0,58
<b>Бедренные артерии</b>						
БА справа	2,17±1,10	2,31±1,11	3,27±2,43	3,47±1,93	2,21±1,15	2,36±1,14
БА слева	2,18±2,14	2,32±2,14	2,26±0,85	2,45±0,79	3,30±1,36	3,45±1,24

\*р – достоверность различия показателей в исследуемых группах, р<0,05

До начала терапии в группе пациентов, принимавших амлодипин, самые крупные по размеру атеросклеротические бляшки наблюдались в бифуркации ОСА справа, а самые мелкие – в ВСА справа. В БА более крупные атеросклеротические бляшки располагались слева. В группе пациентов, принимавших амлодипин, размеры атеросклеротических бляшек увеличились в среднем на 0,13 мм как в сонных, так и в БА. Исходно в группе пациентов, принимавших лизиноприл, наиболее крупные бляшки так же регистрировались в бифуркации ОСА справа, и наименьшие – в ВСА справа. В БА наибольшие по размеру атеросклеротические бляшки были справа.

По результатам лечения лизиноприлом увеличение размеров атеросклеротических бляшек в сонных артериях составило 0,19 мм, и в БА – 0,19 мм. Исходно, в группе пациентов, принимавших комбинацию амлодипина и лизиноприла, самые крупные по размеру атеросклеротические бляшки в сонных артериях наблюдались слева в бифуркации ОСА, а самые мелкие в ОСА – слева.

В БА до лечения комбинацией препаратов самые крупные бляшки локализовались слева. После лечения комбинацией амлодипина и лизиноприла наблюдалось увеличение атеросклеротических бляшек в среднем на 0,15 мм в сонных артериях, и на 0,15 мм в БА. Как и планировалось, значительное снижение АД было достигнуто в трех группах. Снижение АД сопровождалось регрессом ТИМ, уменьшением диаметра сонных артерий и бедренных, лишь в группе амлодипина наблюдалось незначительное увеличение диаметров БА, но эти данные не были достоверными, что находится в соответствии с данными [5, 6]. Наибольшая степень регрессии ТИМ сонных артерий отмечалась в группе пациентов, принимавших лизиноприл и амлодипин, промежуточная – в группе пациентов, принимавших амлодипин, и наименьшая – в группе пациентов, принимавших лизиноприл. В БА степень регресса ТИМ во всех трех группах пациентов достоверно не отличалась.

Так же установлено, что антигипертензивная терапия имела различное влияние на артерии эластического (сонные) и мышечного (бедренные) типа. В большей степени влияние на ТИМ было продемонстрировано в артериях эластического типа, и в меньшей – в артериях мышечного типа. В соответствии с этим можно сделать предположение, что амлодипин и лизиноприл вызывали больший регресс в ТИМ артерий эластического и меньший – в ТИМ артерий мышеч-

ного типа. Эти результаты хорошо соотносятся с данными [15], показавшими, что одним из эффектов этих препаратов в дополнение к обратному развитию гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов является также торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток и фибробластов с уменьшением синтеза компонентов мезангиального матрикса.

Одинаково большее уменьшение диаметров сонных артерий было отмечено в группах пациентов, получавших лизиноприл и его комбинацию с амлодипином, против группы пациентов, принимавших один амлодипин, что находится в соответствии с последними рекомендациями Европейского Общества Кардиологов по лечению АГ, когда предпочтение отдается комбинированной терапии [3].

Большой регресс диаметра БА отмечался в группе пациентов, принимавших лизиноприл, и меньший – принимавших комбинацию препаратов. В группе пациентов, принимавших амлодипин, диаметр БА увеличился. В соответствии с этими данными назначение лизиноприла является необходимым для регресса диаметра БА. Это находит объяснение в данных [16,17], описывающих эффект амлодипина на торможение атеросклероза, но не на обратное развитие ремоделирования как у группы ингибиторов АПФ.

Наблюдавшееся отсутствие достоверных изменений размеров атеросклеротических бляшек во всех трех группах пациентов находит объяснение в данных [5,6], которые показали и противоатеросклеротическое действие блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ. Хотя известно, среди антигипертензивных препаратов лидерами в замедлении прогрессирования атеросклероза являются дигидропиридиновые антагонисты кальция длительного действия [5,6].

В целом полученные нами результаты продемонстрировали преимущества комбинированной антигипертензивной терапии амлодипином и лизиноприлом в отношении контроля АД, изменений ТИМ и диаметра, а также стабилизации атеросклеротических бляшек сонных и бедренных артерий у пациентов с АГ.

## ВЫВОДЫ

1. Амлодипин, лизиноприл и их комбинация позволяют достичь контроля АД и регресса структурных изменений сонных и бедренных артерий.
2. Большая степень регресса структурных изменений наблюдалась в артериях эла-

- стического (сонные и меньшая – мышечного (бедренные) артериях.
3. Наиболее эффективной в плане контроля АД, регресса структурных изменений артерий и стабилизации артеросклеротических изменений сонных и бедренных артерий является комбинация амлодипина и лизиноприла.
- Проведенное исследование показывает целесообразность комплексной оценки сонных и бедренных артерий в контроле АД и обосновывает необходимость дальнейших исследований антигипертензивных препаратов и их комбинаций на этой основе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines committee. // J Hypertens. - 2003. - № 21. - P. 1011-1053.
2. Chobanian A., Bakris G., Black H. et al. // Hypertension. - 2003. - №42. - P. 1206 - 1252.
3. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of hypertension and of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. - 2007. - №28. - P. 1462-1536.
4. Oparil S, Zaman A, Calhoun D. // Annals of internal medicine. - 2003. - Vol.139. - № 9. - P. 761-776.
5. Terpstra W., May J., Smit A. et al. // J Hypertens. - 2004. - Vol.22. - №7. - P. 1309-1316.
6. Stanton A., Chapman J., Mayet J. et al. // Clinical Science. - 2001. - Vol 101. - № 5. - P. 455-464.
7. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y et al. // J Hum Hypertens. - 2004. - Vol.18. - №1. - P. 17-23.
8. Bortel V. // Journal of Hypertension. - 2005. - № 23. - Vol.1. - P. 37-39.
9. Koshiyama H., Tanaka S., Minamikawa J. // J Cardiovasc Pharmacol. - 1999. -Vol.33. - №6. - P.894-896.
10. Рек. Укр. асоціації кардіологів з проф. та лікування артеріальної гіпертензії. -К.: - 2004. – 85 с.
11. Дановська Є.В., Бояршин С.В., Яблучанський М.І., та ін // Мед. сег. и завтра.-2007. -№1.- С. 28-31.
12. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P. et al. // Stroke. - 1999. - № 30. - P. 841-850.
13. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery //J Am Coll Cardiol. - 2002. - №39. - P. 257-265
14. Пальцев М.А. Аничков Н.М. Пат. анатомия. Учебник в 2-х т. Т.2, ч.І. -М.:Медицина. -2001.- 736 с.
15. Mason R., Marche P., Hintze T. // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vasc. Biol.- 2003.-№23.-P.2155-63.
16. Долженко М.Н. // Здоров'я України. - 2006. - №23-24(156-157). - С. 10-11.
17. Маколкин В.И. // Здоров'я України. - 2006. - №22(155). - С. 26-27.

## ЗМІНИ СТРУКТУРИ СОННИХ І СТЕГНОВИХ АРТЕРІЙ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ АМЛОДИПІНОМ І ЛІЗИНОПРИЛОМ

*Є.В. Дановська*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

#### РЕЗЮМЕ

Вивчені зміни структури сонних і стегнових артерій у 100 пацієнтів (36 жінок та 64 чоловіки) з артеріальною гіпертензією (АГ) I-II стадії з м'яким, помірним, тяжким ступенем підвищення артеріального тиску (АТ) у віці 49,69±13,15 років під впливом антигіпертензивної терапії амлодипіном, лизиноприлом та їх комбінацією. Амлодипін, лизиноприл та їх комбінація дозволяють досягти контролю АТ і регресу структурних змін сонних і стегнових артерій. Найефективнішою в контролі АТ і регресу структурних змін артерій та стабілізації атеросклеротичного процесу є комбінація амлодипіна та лизиноприла.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, сонні артерії, стегнова артерія, товщина інтим-меді, атеросклерозні бляшки, амлодипін, лизиноприл

## STRUCTURAL CHANGES IN CAROTID AND FEMORAL ARTERIES IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION DURING ANTIHYPERTENSIVE THERAPY WITH AMLODIPIN AND LIZINOPRIL

*E.V. Danovskaya*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

#### SUMMARY

Changes in carotid and femoral arteries' structure were studied in 100 patients (36 females and 64 males) with arterial hypertension (AH) of I-II stages with mild, moderate and severe increase in arterial pressure

(AP) in the age  $49,69 \pm 13,15$  under the effect of antihypertensive therapy with amlodipin, lizinopril and their combinations. Amlodipin, lizinopril and their combinations allow to control AP and regres in structural changes of carotid and femoral arteries. The most effective in AP control, in regression of structural changes of carotid and femoral arteries and in stabilization of atherosclerotic changes in carotid and femoral arteries IS the combination of amlodipin and lizinoprol

**KEY WORDS:** arterial hypertension, carotid arteries, femoral arteries, thickness of intima-media, atherosclerotic plates, amlodipin, lizinopril

УДК: 616.12-005.4-008.46:616.12-008.331.1:616.379

## **ОСОБЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПРИЗНАКАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, НАЛИЧИЕМ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ЛЕЧЕНИЯ**

*Е.И. Залюбовская*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

### **РЕЗЮМЕ**

Для изучения эффективности использования различных доз ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) лизиноприла в том числе и в сочетании с  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом в составе комплексного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) и сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2 типа и метаболическим синдромом (МС), было обследовано 91 пациент. Сделано вывод, что использование лизиноприла и карведилола в составе комплексной терапии больных с признаками ХСН и наличием СД 2 типа и МС, имеет выраженный позитивный эффект по отношению к нормализации уровня общего (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Нарращивание дозы лизиноприла позволяет дополнительно достоверно улучшить уровень ХС-ЛПНП и холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), а использование наряду с лизиноприлом карведилола – снизить уровни общего ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП. Комбинация 2,5-5,0 мг/сут лизиноприла с карведилолом в дозе 37,5-50,0 мг/сут позволяет достоверно увеличить ХС в липопротеидах высокой плотности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, метаболический синдром, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -адреноблокатор, общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, холестерин липопротеидов очень низкой плотности, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности

Сегодня для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) обязательным считается использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), в том числе в комплексе с  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ). Эффективность применения различных доз и-АПФ лизиноприла и  $\beta$ -адреноблокатора карведилола у больных ИБС с признаками ХСН была изучена М.А. Тучинской [1]. Этим автором при проведении исследования не выделялась группа больных ХСН с наличием СД и МС. Однако, опираясь на результаты, полученные М.А. Тучинской, можно с достаточной высокой вероятностью предположить, что схема лечения, включающая применение и-АПФ в комплексе с  $\beta$ -АБ, будет положительно влиять на один из основных патогенетических аспектов ИБС у больных СД 2 типа при наличии МС: состояние липидного

обмена. Однако, сообщений о детальном исследовании влияния различных доз лизиноприла и карведилола на баланс в липидном обмене пациентов ИБС с признаками ХСН и наличием СД и МС не найдено. Это указывает на актуальность исследований в этом направлении.

Исследование выполнено на базе ГКБ №27 г. Харькова в соответствии с планом темы научно-исследовательской работы Харьковского национального медицинского университета: «Роль клеточных, иммуновоспалительных и нейрогуморальных механизмов хронической сердечной недостаточности в реализации эффектов нейромодулирующей терапии» (гос.рег. № 01054002753) на кафедре госпитальной терапии, клинической иммунологии и аллергологии по проблеме «Патология сердечно-сосудистой системы».

Целью данного исследования стало изучение особенностей динамики параметров

липидного обмена при использовании различных доз и-АПФ лизиноприла, в том числе и в сочетании с  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом, у больных ИБС с наличием ХСН и сопутствующим СД 2 типа и МС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения работы было отобрано по методу рандомизации 91 больного с проявлениями ХСН II – III функционального класса, находившихся на лечении в ГКБ №27 по поводу ИБС. Наличие ИБС диагностировано согласно Рекомендациям Европейской организации кардиологов [2]. Клиническая стадия ХСН и ФК больных установлены по клиническим критериям и объективизирована инструментальными исследованиями согласно классификации, принятой Национальным Конгрессом кардиологов Украины в сентябре 2000г. и утвержденной Приказом МОЗ Украины № 54 от 14.12.2002 г.

Наличие СД 2 типа и МС диагностировалось согласно Рекомендациям ВООЗ [3].

Определение общего холестерина (ХС) проводилось ферментативным методом с помощью реагентов фирмы «НОВОХОЛ» (Россия).

Содержание ТГ исследовалось ферментативным методом с помощью реагентов фирмы «Lachema» (Чешская Республика), содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) определялся с помощью набора реагентов производства ОАО «Вектор – Бест» (Россия).

Уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывался по формуле:

$$\text{ХС-ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ХС-ЛПВП} - \text{ТГ} \times 2,29/5$$

Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) также определялся по формуле:

$$\text{ХС-ЛПОНП} = \text{ТГ} \times 2,29/5$$

Кроме того, оценивался атерогенный коэффициент, который рассчитывался по формуле:

$$\text{Коэффициент атерогенности} = \frac{\text{ХС} - \text{ХС-ЛПВП}}{\text{ХС-ЛПВП}}$$

Комплексное лечение ИБС с проявлениями ХСН при наличии СД 2 типа и МС включало: и-АПФ-лизиноприл, аспирин (100 мг в сутки), диуретики (фуросемид, гипотиазид), изосорбита динитрат (20-40 мг в сутки), метформин (500-850 мг в сутки), аторвастатин (10 мг в сутки) кроме того 40 больным назначался  $\beta$ -адреноблокатор карведилол. В

зависимости от назначенной дозы лизиноприла и карведилола больные были распределены на 5 групп: 1) 18 больных получали лизиноприл в суточной дозе 2,5-5 мг в сутки; 2) 20 больных – 7,5-10 мг лизиноприла в сутки; 3) 17 пациентов – 15-20 мг лизиноприла в сутки; 4) 18 больных наряду с 2,5-5 мг лизиноприла получали карведилол в суточной дозе 12,5-25 мг; 5) 18 больным карведилол назначался в дозе 37,5-50 мг на фоне приема 2,5-5 мг лизиноприла. Подбор дозы лизиноприла проводили методом титрования, начиная из 2,5 мг с постепенным увеличением дозы до максимально переносимой для каждого пациента индивидуально. Стартовая доза карведилола была 3,125 мг 2 раза в сутки, дозу препарата увеличивали каждые 7 дней при удовлетворительной переносимости предыдущего этапа титрования до дозы максимально приближенной к целевой.

Группы были аналогичны по возрасту, соответственно, (56,1 $\pm$ 1,09), (58,8 $\pm$ 1,04), (63,3 $\pm$ 1,06), (55,9 $\pm$ 1,09) и (54,3 $\pm$ 1,07) лет; полу – все мужчины, длительностью заболевания ИБС, которая была свыше 2,8, 3,0, 2,7, 2,8 и 3,3 лет, соответственно. Все больные имели впервые обнаруженный СД 2 типа средней тяжести.

Группы были аналогичны по функциональному классу ХСН. II ФК ХСН имели 2 (11,1 %) человека группы 1; 4 (20,0 %) человека группы 2; 2 (11,76 %) человека группы 3; 2 (11,11 %) человека группы 4; и 3 (16,67 %) человека группы 5.

III ФК ХСН диагностирован у 16 (88,89 %) лиц группы 1; 16 (80,0 %) лиц группы 2; 15 (88,24 %) лиц группы 3; 16 (88,89 %) лиц группы 4; и 15 (83,33 %) лиц группы 5.

Все больные имели впервые обнаруженный СД 2 типа средней тяжести с наличием МС.

Обследование больных проводили до и после 12 недель лечения, включая период титрования. Дизайн исследования выбран как информативный относительно определения дозозависимых эффектов лизиноприла и карведилола, что доказано предыдущими исследователями [1].

Результаты обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2000. Высчитывалось ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ ). Статистическая достоверность полученных результатов определялась с помощью параметрического критерия дисперсионного анализа (Стъ юдента) [5]. Достоверной считалась разница при достижении уровня  $P < 0,05$  [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что уровень общего ХС достоверно ( $P < 0,05$ ) снизил-

ся уже при применении минимальных доз лизиноприла (табл.).

В дальнейшем, у больных всех пяти групп его уровень был достоверно ниже исходного значения. Причем, у пациентов, принимавших лизиноприл в средних и при-

ближенных к целевым дозах уровень общего ХС в сыворотке крови был достоверно меньшим, чем в предыдущих группах (в группах больных, получавших минимальные и средние дозы лизиноприла, соответственно).

Таблица

**Динамика показателей, характеризующих липидный обмен больных, леченных различными дозами лизиноприла и карведилола ( $\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$ )**

Группа наблюдения и количество больных	Стат. показатель	Общий ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	Коэффициент атерогенности	ХС-ЛПНП, ммоль/л	ХС-ЛПОНП, ммоль/л	ХС-ЛПВП, ммоль/л
Группа 1 до лечения, n=18		7,09±0,21	3,45±0,16	6,39±0,38	4,74±0,33	1,32±0,10	0,96±0,02
Группа 1 после лечения n=18	P <sub>1-2</sub>	6,70±0,11 <0,05	3,10±0,15 <0,05	5,77±0,19 <0,05	4,09±0,30 <0,05	1,31±0,11 >0,05	0,99±0,04 >0,05
Группа 2 до лечения n=20		7,07±0,20	3,44±0,17	6,38±0,36	4,74±0,31	1,32±0,10	0,96±0,01
Группа 2 после лечения n=20	P <sub>3-4</sub> P <sub>2-4</sub>	6,28±0,30 <0,001 <0,05	3,18±0,09 <0,001 >0,05	5,34±0,12 <0,001 <0,05	4,03±0,12 <0,001 >0,05	1,31±0,12 >0,05 >0,05	0,99±0,03 >0,05 >0,05
Группа 3 до лечения n=17		7,10±0,22	3,44±0,14	6,40±0,18	4,73±0,18	1,32±0,09	0,98±0,01
Группа 3 после лечения n=22	P <sub>5-6</sub> P <sub>2-6</sub> P <sub>4-6</sub>	5,73±0,24 <0,001 <0,001 <0,05	2,80±0,12 <0,001 <0,05 <0,05	4,74±0,15 <0,001 <0,001 <0,05	3,79±0,10 <0,001 <0,05 <0,05	1,07±0,10 <0,05 <0,05 <0,05	1,00±0,02 >0,05 >0,05 >0,05
Группа 4 до лечения n=18		7,09±0,21	3,46±0,16	6,39±0,44	4,74±0,17	1,33±0,09	0,95±0,02
Группа 4 после лечения n=18	P <sub>7-8</sub> P <sub>2-8</sub> P <sub>4-8</sub> P <sub>6-8</sub>	5,37±0,10 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05	2,90±0,19 <0,001 >0,05 >0,05 >0,05	4,42±0,10 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05	4,08±0,12 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05	1,06±0,08 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05	0,99±0,04 >0,05 >0,05 >0,05 >0,05
Группа 5 до лечения n=18		7,08±0,20	3,45±0,15	6,39±0,35	4,73±0,29	1,31±0,08	0,96±0,03
Группа 5 после лечения n=18	P <sub>9-10</sub> P <sub>2-10</sub> P <sub>4-10</sub> P <sub>6-10</sub> P <sub>8-10</sub>	5,14±0,10 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05	2,62±0,09 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05	3,67±0,16 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001	3,80±0,16 <0,001 <0,05 >0,05 <0,05 <0,001	0,80±0,09 <0,001 <0,001 <0,001 <0,05 <0,001	1,10±0,02 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001 <0,001

Примечание. P – достоверность разницы показателей между сравниваемыми группами

При добавлении к комплексу лечебных средств β-адреноблокатора карведилола общий ХС достоверно (P<0,05) снижался даже по сравнению с больными, принимавшими только лизиноприл в дозах, приближенных к целевым. Позитивная статистически значимая динамика этого параметра углублялась при увеличении дозы карведилола: уровень общего ХС у больных группы 5 был на 4,28% ниже, чем у пациентов группы 4.

То есть, наилучшие результаты в ходе данного исследования относительно уровня общего ХС получены при применении лизиноприла в дозе 2,5-5,0 мг/сут совместно с карведилолом в дозе 37,5-50 мг/сут.

Такой показатель как ТГ на протяжении всего исследования у больных всех 5 групп при использовании предложенной терапии был достоверно меньшим, в сравнении с исходными значениями. У больных, получавших лизиноприл в дозах, приближенных к целевым, достоверно ниже, чем у пациентов,

принимавших его в минимальных и средних дозах, а у лиц, принимавших и карведилол (37,5-50 мг в сутки), и лизиноприл (2,5-5 мг в сутки) – чем у больных всех остальных групп. Максимальный позитивный эффект относительно уровня ТГ зарегистрирован у больных, получавших в сутки наряду с 37,5-50 мг карведилола 2,5-5 мг лизиноприла. У обследованных этой группы уровень ТГ снижался в сравнении с группой 1 на 15,48%, с группой 3 – на 9,66 %, с группой 4 – на 6,42 %. При наращивании дозы лизиноприла достоверных изменений получено не было.

Достоверное (P<0,05) снижение ХС-ЛПНП по отношению к исходному значению у больных, получавших лизиноприл, выявлено уже при назначении минимальных доз данного препарата (больные группы 1). Однако, при дальнейшем наращивании дозы лизиноприла до 7,5-10 мг в сутки достоверных изменений по сравнению с больными

группы 1 не отмечено.

У больных, получавших лизиноприл в дозах, приближенных к максимальным, зарегистрировано достоверное уменьшение в сравнении с аналогичными показателями групп 1 и 2 как уровня ХС-ЛПНП соответственно ( $P < 0,05$ ), ( $P < 0,05$ ), так и ХС-ЛПОНП соответственно ( $P < 0,05$ ), ( $P < 0,05$ ). Это, вероятно, объясняется улучшением на данном этапе метаболизма липидов, в том числе и за счет повышения чувствительности к инсулину периферических тканей.

У больных, принимавших наряду с 2,5-5 мг лизиноприла карведилол в суточной дозе 12,5-25 мг, зарегистрировано достоверное уменьшение уровня ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП по сравнению с пациентами группы 1. При увеличении дозы карведилола данные параметры дополнительно изменялись в сторону нормализации по сравнению с аналогичными показателями представителей группы лиц, принимавших наряду с 2,5-5 мг лизиноприла карведилол в суточной дозе 12,5-25 мг, на 6,86 % и 24,53 %, соответственно.

Отличительной особенностью изменений в балансе липидов у пациентов, которым карведилол назначался в дозе 37,5-50 мг на фоне приема 2,5-5 мг лизиноприла явился достоверный ( $P < 0,05$ ) рост на 14,58 % по сравнению с исходным уровнем ХС-ЛПВП. Аналогичных сдвигов не зарегистрировано ни в одной из обследованных групп. Данный факт еще раз подтверждает антиатерогенную эффективность карведилола.

На это указывает не только рост уровня ХС-ЛПВП, снижение уровня ТГ, содержания ХС в атерогенных фракциях липопротеидов, а в первую очередь падение уровня общего ХС, за счет чего в этой группе произошло уменьшение значения комплексного показателя – коэффициента атерогенности.

Следовательно, исходя из результатов исследования можно констатировать, что прием лизиноприла в минимальной и средней дозе в составе комплекса предложенных средств дает возможность достоверно уменьшить такие параметры как общий ХС, ТГ, ХС-ЛПНП. Однако добиться достоверного падения уровня ХС-ЛПОНП, как и нормализовать содержание ХС-ЛПВП при данной терапии не представляется возможным. Несмотря на последний факт при использовании минимальных и средних доз лизиноприла возможно добиться достоверного снижения такого интегрального показателя как атерогенный коэффициент, что указывает на эффективность использования данного препарата с целью нормализации дислипидемии даже у пациентов, у которых

по разным причинам нет возможности наращивать дозы и-АПФ до целевых. Причем использование средних доз лизиноприла эффективнее минимальных только по отношению к уменьшению уровня общего ХС.

Прием лизиноприла в дозах, приближенных к целевой, позволяет статистически значимо уменьшить концентрацию общего ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, коэффициента атерогенности по сравнению как с больными, лечеными минимальными, так и средними дозами данного препарата. Только прием целевых доз лизиноприла способен понизить уровень ХС-ЛПОНП в сыворотке крови больных ИБС с признаками ХСН и наличием СД 2 типа. Однако, терапевтическая эффективность лизиноприла по отношению к нормализации содержания ХС-ЛПВП в ходе данного исследования не доказана.

В группе больных, которые наряду с 2,5-5 мг лизиноприла получали карведилол в суточной дозе 12,5-25 мг, получено достоверное улучшение по сравнению с исходным уровнем общего ХС, ТГ, ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП, коэффициента атерогенности. Причем данная схема более эффективна по отношению к нормализации уровня ХС и ТГ, чем атерогенных фракций липопротеидов. По отношению к нормализации таких параметров как ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП и ХС-ЛПОНП эта схема не обладает большей эффективностью, чем прием лизиноприла без карведилола.

В группе больных, получавших в сутки наряду с 37,5-50 мг карведилола 2,5-5 мг лизиноприла, имело место достоверное улучшение всех исследованных показателей по сравнению как с исходными, так и с аналогичными параметрами остальных четырех групп, за исключением содержания ХС-ЛПНП, концентрация которого у пациентов группы 5 после лечения достоверно не отличается от таковой у лиц, получавших лизиноприл в средних дозах.

Таким образом, проведенное исследование показало, что предложенный терапевтический комплекс дает возможность дифференцированного подхода к назначению различных доз лизиноприла и карведилола в зависимости от состояния липидного обмена, обуславливающего прогрессирование ХСН и СД 2 типа с МС у больных ИБС в отдаленном постинфарктном периоде.

Приведенные данные могут свидетельствовать о способности лизиноприла и карведилола улучшать катаболизм липопротеидов низкой плотности в периферических тканях, возможно за счет угнетения их рецепторопосредованного распада.

Однако, вопрос о механизме данного по-

зитивного ефекта потребує дальшого експериментального обґрунтування, що свідчить про перспективність досліджень в цьому напрямку.

## ВИВОДИ

1. Комбінація 2,5-5,0 мг/сут лізиноприлу з карведилолом в дозі 37,5-50,0 мг/сут дозволяє достовірно збільшити ХС в антиатерогенних фракціях ліпопротеїдів (ЛПВП).
2. При нарощуванні доз лізиноприлу до максимально наближених до цільових поряд з зменшенням рівня загального ХС, ТГ, ХС-ЛПНП достовірно покращується рівень ХС-ЛПНП і ХС-ЛПОНП.
3. Використання спільно з 2,5-5,0 мг/сут лізиноприлу карведилолу в суточній дозі 12,5-25 мг дозволяє допов

нительно статистично значимо знизити рівні загального ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП.

4. Прийом карведилолу в комплексі запропонованих засобів призводить до достовірного зменшення рівня загального ХС, ТГ, ХС-ЛПНП.

Дальші дослідження в цьому напрямку, що дають можливість уточнити біохімічний, морфологічний механізм регуляції ліпідного гомеостазу під дією різних доз лізиноприлу і карведилолу, є перспективними, оскільки дозволять розробити оптимальні схеми медикаментозної корекції всього спектра дисліпидемій диференційовано для кожної з можливих патологій, здатних викликати порушення обміну ліпідів.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тучинська М.А. Дозозалежний вплив інгібіторів АПФ та бета-блокаторів на функцію ендотелію та процеси ремоделювання міокарда у хворих, що перенесли інфаркт міокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.11 / Харківський Державний медичний університет. - Харків. - 2004. - 20 с.
2. Pyorala R., De Backer G., Graham J. // *Europ. Heart J.* - 1994. - Vol. 15. - № 1. - P. 1300-1331.
3. WHO Report: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. - 1999. - 27 p.
4. Чайло П.П. Порушення обміну ліпопротеїдів. -К:Здоров'я. - 1990. - 184 с.
5. Гланц С. Медико-біологічна статистика / Пер. з англ. -М.:Практика. - 1998. - 459с.

# ОСОБЛИВОСТІ ЛІПІДНОГО ГОМЕОСТАЗУ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ОЗНАКАМИ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ Й НАЯВНІСТЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗАЛЕЖНО ВІД ОСОБЛИВОСТЕЙ ЛІКУВАННЯ

*О.І. Залюбовська*

Харківський національний медичний університет, Україна

## РЕЗЮМЕ

Для вивчення ефективності використання різних доз інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) лізиноприлу, в тому числі й у сполученні з β-адреноблокатором карведилолом у складі комплексного лікування хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) з проявами хронічної серцевої недостатності (ХСН) й супровідним цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та метаболічним синдромом (МС), було обстежено 91 хворого. Зроблено висновок, що використання лізиноприлу і карведилолу у складі комплексної терапії хворих з ознаками ХСН та наявністю ЦД 2 типу та МС має виражений позитивний ефект щодо нормалізації рівня загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС-ЛПНП). Нарощування дози лізиноприлу дозволяє додатково достовірно покращити рівень ХС-ЛПНП та холестерину ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ), а використання поряд з лізиноприлом карведилолу – знизити рівень загального ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ЛПДНГ. Комбінація 2,5-5,0 доз лізиноприлу з карведилолом у дозі 37,5-50,0 мг/доб. дозволяє достовірно збільшити ХС у ліпопротеїдах високої густини.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, цукровий діабет, метаболічний синдром, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту β-адреноблокатор, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької густини, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності

## LIPID HOMEOSTASIS PECULARITIES IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH HEART FAILURE SYMPTOMS, DIABETES MELLITUS 2 TYPE AND METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON MEDICATION PECULIARITIES

*E.I. Zalyubovskaya*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

### SUMMARY

91 patients have been examined to study the effectiveness of (ACE inhibitor) lisinopril in various doses including its combination with carvedilol  $\beta$ -blocker as a complex treatment in ischemic heart disease patients with heart failure symptoms, diabetes mellitus 2 type (D) and metabolic syndrome (MS).

The conclusion has been made that doses of lisinopril and carvedilol as a complex therapy in ischemic heart disease patients with heart failure symptoms, diabetes mellitus 2 type (D) and metabolic syndrome (MS) has a definitely positive effect concerning normalization of general cholesterol level (CH), triglycerids (TG), cholesterol lipoprotein of low density (CH-LPLD). Increasing lisinopril dose allows to improve the level of CH-LPLD and lipoproteids of very low density (CH-LPVLD), and carvedilol promotes the reduction of CH, TG, CH-LPLD, CH-LPVLD levels. Combination of lisinopril 2,5-5,0 mg with carvedilol 37,5-50,0 mg permits to increase the level of CH lipoproteids of high density.

**KEY WORDS:** ischemic heart disease, heart failure, diabetes mellitus, metabolic syndrome, ACE inhibitors,  $\beta$ -blockers, general cholesterol, lipoproteids of low density, lipoproteids of very low density, lipoproteids of high density, atherogeneity

УДК:616-022.7+616.153.96:577.1

## ПОКАЗНИКИ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

*Я.І. Копійченко*

Харківський національний медичний університет, Україна

### РЕЗЮМЕ

Визначення вмісту білків гострої фази (БГФ): С-реактивного білку (СРБ), церулоплазміну (ЦП), гаптоглобіну (ГГ) проведене у 96 хворих на вірусний гепатит А (ВГА) в різні періоди хвороби. Виявлені взаємозв'язки між рівнями БГФ та тяжкістю хвороби і ступенем дисбактеріозу товстої кишки. Показано, що динаміка показників БГФ відображає морфофункціональний стан печінки. Отримані результати дослідження дозволили запропонувати застосування даних показників в якості додаткових прогностичних критеріїв перебігу ВГА.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вірусний гепатит А, білки гострої фази, С-реактивний білок, церулоплазмін, гаптоглобін, дисбактеріоз товстої кишки

Перебіг та виходи ВГА багато в чому залежать від виразності симптомів інтоксикації, запалення та цитолізу. В розвитку цих процесів як прямо, так і опосередковано, приймають участь ліпополісахариди клітинної стінки умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), рівень яких значно зростає при розвитку дисбактеріозу кишків [1, 2].

На тлі змін мікрофлори кишків посилюються метаболічні і структурні зміни у гепатоцитах, зменшується бар'єрна функція печінки, що збільшує запальні та деструктивні реакції в ній [3, 4, 5].

В обмеженні вогнища ушкодження та ліквідації патогенних факторів важлива роль належить БГФ, насамперед СРБ, ЦП та ГГ, значення яких при ВГА встановлено недо-

статньо. Відомо, що БГФ входять до так званого другого ешелону захисту організму від патогенних агентів – ранньої індукційної відповіді [6, 7]. Вони являються біологічно активними молекулами, асоційованими з гепатоцитами, відіграють важливу роль в процесах запалення.

Загальною характеристикою БГФ є їх виражена опсонізуюча, антипротейолітична, бактеріостатична активність, а також здібність до зв'язування вільних радикалів, посилення коагуляції крові і активації системи комплемента [8, 9].

Все вище вказане дозволяє нам вважати за доцільне визначення рівнів СРБ, ГГ та ЦП як факторів, що підвищуються у різні періоди ВГА.

Мета – визначення вмісту БГФ у хворих на ВГА в залежності від тяжкості хвороби та стану мікробного пейзажу товстої кишки.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження рівнів БГФ (СРБ, ГГ, ЦП) проведено у 96 хворих на ВГА у гострий період хвороби, у періоді ранньої реконвалесценції та у 32 осіб контрольної групи.

Діагноз верифіковували на основі клініко-епідеміологічних даних, результатів лабораторних та інструментальних досліджень.

Усі хворі в залежності від тяжкості перебігу ВГА були поділені на 2 групи. В першу групу увійшло 56 пацієнтів (58,33%), у яких діагностовано легкий перебіг хвороби, в другу – 40 (41,67%) з середньою тяжкістю ВГА. Затяжна реконвалесценція хвороби (до 54-62 днів) відмічалася у 16 хворих (14,81%).

Рівень СРБ в сироватці крові ми досліджували методом ІФА з застосуванням тест-системи для кількісного визначення СРБ (Тов. Укрмедсервіс, м. Донецьк). ГГ визначали по гемоглобінзв'язуючій здібності сироватки крові фотометричним методом. Визначення активності ЦП в сироватці проводили модифікованим методом Ревіна (С.В. Бестужева, В.Г. Колб).

Статистичний аналіз даних, що було отримані, проводили методом варіаційної статистики: розраховували середню арифметичну величину ряду (M), помилку середньої арифметичної величини (m), середнє квадратичне відхилення  $\sigma$ . Вірогідність розходжень між середніми величинами визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Визначення СРБ як одного із самих чуйних і ранніх індикаторів запалення показало, що у розпал ВГА рівень його значно підвищувався у порівнянні з групою здорових осіб як в 1-й, так і в 2-й групах (табл. 1.). Однак у хворих з середньотяжким перебігом хвороби вміст СРБ в крові збільшувався в 13,90 раз, а при легкій в 6,75. Середня концентрація його складала у пацієнтів 1-ої групи  $19,57 \pm 0,45$  г/л, а 2-ої –  $40,30 \pm 1,35$  г/л.

Підвищення рівню СРБ в розпал хвороби свідчить про включення неспецифічних імунологічних реакцій та регуляцію запального процесу в організмі хворого у відповідь на дію патогенних агентів. При розвитку ВГА на тлі дисбактеріозу кишечника такими агентами являються як самі віруси гепатиту А, так і токсини УПІМ, рівень яких залежить від глибини порушень біоценозу.

Виходячи з цього, нам здалося важливим проаналізувати результати дослідження СРБ у хворих на ВГА в залежності від ступеня дисбактеріозу товстої кишки (табл. 2).

Найбільш суттєве підвищення СРБ (в 14,57 раз) відзначалося при дисбактеріозі 3-го ступеня. При нормобіоценозі показники його мали найменше зростання (в 3,06 раз). Ці дані свідчать про наявність взаємозв'язку між станом мікробіоценозу кишечника та тими імунологічними реакціями, які виникають при попаданні вірусу гепатиту А на слизову оболонку кишечника.

У періоді ранньої реконвалесценції показники СРБ значно знижувались (табл.1.). При легкій формі хвороби рівень його знизився в 5,20 рази і практично дорівнював нормі, а при середньотяжкій – в 5,45 рази.

Дослідження рівню ГГ як представника БГФ другої групи, що продукується в гепатоцитах через 24 години від початку появи запалення в організмі, виявило підвищення показників при легкому перебігу ВГА в 2,08 рази, середній рівень склав  $1,98 \pm 0,09$  г/л. При середньотяжкому перебігу хвороби зростання ГГ було в 2,33 рази, значення його складало  $2,21 \pm 0,07$  г/л (табл. 1). Функцією залізозалежного ферменту ГГ є ізоляція вільного гемоглобіну, який звільняється в циркуляцію з еритроцитів при ушкодженні органів або запаленні. Створюється комплексна сполука, яка володіє пероксидазною активністю [10-12]. Приймаючи до уваги, що коливання рівнів ГГ найбільш повно відображають морфофункціональний стан печінки, ми провели аналіз результатів дослідження ГГ в залежності від ступеня дисбактеріозу товстої кишки (табл. 2)

Таблиця 1

Показники БГФ у хворих на ВГА в залежності від тяжкості перебігу

Групи обстеження	n	Період	Статистичні показники $M \pm m$		
			СРБ (г/л)	ГГ (г/л)	ЦП (мг/л)
Загальна група	96	1	$28,20 \pm 1,20^*$	$2,08 \pm 0,04^*$	$601,19 \pm 12,70^*$
		2	$5,32 \pm 0,33$	$1,20 \pm 0,05$	$357,74 \pm 8,75$
1 група	56	1	$19,57 \pm 0,45^*$	$1,98 \pm 0,09^*$	$556,38 \pm 16,70^*$
		2	$3,76 \pm 0,13$	$0,99 \pm 0,07$	$335,20 \pm 10,99$
2 група	40	1	$40,30 \pm 1,35^{*o}$	$2,21 \pm 0,07^{*o}$	$663,93 \pm 15,02^{*o}$
		2	$7,40 \pm 0,31^{*o}$	$1,52 \pm 0,09^{*o}$	$389,30 \pm 12,85^o$
Контрольна група	32		$2,90 \pm 0,27$	$0,95 \pm 0,45$	$340,00 \pm 40,00$

Примітка: \* - достовірність відмінностей хворих на ВГА та контрольної групи;  $^o$  - достовірність відмінностей хворих на ВГА 1-ї та 2-ї груп. Періоди: 1 – гострий період; 2 – рання реконвалесценція.

Кількісний рівень БГФ в залежності від ступеня дисбактеріозу товстої кишки

Ступень дисбактеріозу	n	СРБ (г/л)	ГГ (г/л)	ЦП (мг/л)
Нормобіоценоз	9	8,87±0,86*	1,81±0,10*	520,15±19,52*
Дисбактеріоз 1-го ступеня	21	21,24±0,94*	2,02±0,09*	582,36±18,60*
Дисбактеріоз 2-го ступеня	46	30,15±1,28*	2,1±0,08*	635,62±14,94*
Дисбактеріоз 3-го ступеня	16	42,26±1,04*	2,32±0,12*	682,48±20,56*
Контрольна група	32	2,90±0,27	0,95±0,45	340±40

Примітка: \* - достовірність відмінностей хворих на ВГА та контрольної групи

Аналіз результатів дослідження показав, що найбільш значне підвищення рівню ГГ зареєстроване у хворих на ВГА, який перебігав на тлі дисбактеріозу 3-го ступеня (2,32±0,12 г/л), і найменші показники були у пацієнтів з нормобіоценозом (1,81±0,10 г/л). Характер цих змін пов'язаний з наявністю ендотоксемії, обумовленої токсинами УПМ, які поступають в кровообіг при порушеннях функцій гепатоцитів в результаті розвитку ВГА.

Зниження ГГ відмічалось в періоді ранньої реконвалесценції загалом в 1,71 рази. У хворих 1-ої групи ГГ знижався найбільш суттєво (в 2,00 рази) і дорівнював нормі. У хворих 2-ої групи рівень ГГ зменшився в 1,45 рази і достовірно відрізнявся від осіб здорової групи.

Вивчення мідзалежного металопротеїну ЦП виявило його статистично достовірне підвищення у хворих як 1-ої, так і 2-ої груп ( $P < 0,01$ ). ЦП має значну оксидазну активність, включаючись в автооксидацию шляхом усунення в цьому процесі каталітичної дії заліза [8]. Крім того ЦП здібний посилювати імунні реакції, насамперед антитілоутворення та активацію макрофагів [4]. В експерименті доведено, що ЦП пригнічує реплікацію вірусу, активує синтез противірусних факторів, впливає на реактивність лімфоцитів [9]. Підвищення ЦП у хворих на ВГА в гострому періоді хвороби перш за все пов'язане з вище указаними функціями цього БГФ.

Рівень зростання ЦП залежав від тяжкості хвороби. У хворих 1-ої групи він збільшувався у порівнянні з контрольною групою в 1,64 рази і досягав рівня 556,38±16,70 мг/л, 2-ої – в 1,95 раз, рівень був 663,93±15,02 мг/л (табл. 1). Збільшення секреції печінкою ЦП, напевно, має компенсаторне значення, оскільки ЦП захищає мембрани гепатоцитів від дії токсинів УПМ, діючи як швидкий антиоксидант.

Дослідження ЦП в залежності від стану мікрофлори товстої кишки показало (табл. 2), що найбільш високі показники його були у хворих з дисбактеріозом 3-го ступеня (682,48±20,56 мг/л), найменші – при нормо-

біоценозі (520,15±19,52 мг/л).

В періоді ранньої реконвалесценції зменшення показників ЦП було в 1,68 рази (табл.1). При легкій формі показники знижались в 1,60 рази, при середньотяжкій – в 1,72. В обох групах вони майже дорівнювали показникам осіб контрольної групи.

Аналізуючи результати нагляду за хворими, у яких ВГА перебігав з затяжною реконвалесценцією, ми виявили, що в усіх пацієнтів на 3-4 тижні хвороби в патологічний процес утягувалися інші органи дигестивної системи. У 4 хворих реєструвався гастродуоденіт, у 5 – гастрит, у 3 – холецистопанкреатит, у 4 – холецистит. В усіх пацієнтів цієї групи в гострий період хвороби на тлі максимального підвищення загального білірубіну та АлАТ зареєстровані низькі показники всіх БГФ. Середній рівень СРБ склав 6,25±0,90 г/л, ГГ – 1,12±0,24 г/л, ЦП – 470,12±38,92 мг/л.

Певно, причиною затяжної реконвалесценції та нашарувань ускладнень зі сторони інших органів шлунково-кишкового тракту у цих хворих є розлади імунорегуляторної та антиоксидантної функцій організму на тлі зменшення резервних можливостей печінки.

## ВИСНОВКИ

1. Вміст БГФ в сироватці хворих на ВГА залежить від тяжкості хвороби і ступеня дисбактеріозу товстої кишки.
2. В періоді реконвалесценції відмічалась нормалізація показників БГФ у хворих з легким перебігом хвороби і достовірно зниження їх при середньотяжкому перебігу ВГА, що відображає морфофункціональний стан печінки.
3. У хворих з затяжною реконвалесценцією в гострий період хвороби відмічались мінімальні показники БГФ, що дозволяє нам запропонувати їх в якості додаткових прогностичних критеріїв перебігу ВГА.

Встановлений взаємозв'язок між станом мікробіоценозу кишок, рівнями БГФ та тяжкістю хвороби у хворих на ВГА. Це дозволить в подальшому застосувати ці показники для оцінки ефективності лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Барштейн Ю.А., Кононенко В.В., Федорченко С.В. // Інфекційні хвороби. - 2000. - № 1. - С. 56-60.
2. Волчкова Е.В., Пак С.Г., Малов В.А., и др. // Терапевтический архив. - 2000. - № 11. - С. 18-21
3. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз и дисбиоз кишечника. – 2-е изд., испр. -СПб.: Питер. - 2002. - 209 с.
4. Білоусов Ю.В. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2005. - № 5. - С. 1- 4.
5. Chuang Jin-Haur, Chen WeJen, Lo Sinq-Kai. // J. Parent Enter. Nutrition. - 2000. - Vol. 21. - № 1. - P. 36-40.
6. Володин Н.Н., Долгов В.В., Дегтярев Д.Н. и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2000. - № 1. - С. 10-13.
7. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия / Пер. с англ. -Москва-СПб: Издательство БИНОМ-Невский Диалект. - 2002. - 368 с.
8. Darling J.C., Filteau S.M // Acta Paediatr. - 1999. - Vol. 88. - № 3. - P. 259-264.
9. McGuire W., D'Alessandro U., Olaleye B.O. // Trans. R. Trop. Med. Hyg. - 1996. - Vol. 90. - № 4. - P. 10-14.
10. Нилова Т.В., Кондрашова З.Д. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - № 4. - С. 51-53.
11. Арцимович Н.Г., Ломакин М.С., Казанский Д.Б., и др. // Успехи современной биологии. - 1991. - Т. 3. - № 6. - С. 932-947.
12. Arthington J.D., Corah L.R., Dlecha F. // J. anim. Sci. - 1999. - Vol. 74. - № 1. - P. 211-217.

## ПОКАЗАТЕЛИ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

*Я.И. Копейченко*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

---

### РЕЗЮМЕ

Определение содержания белков острой фазы (БОФ): С-реактивного белка, церулоплазмينا, гаптоглобина проведено у 96 больных ВГА в разные периоды болезни. Выявлены взаимосвязи между уровнями БОФ, тяжестью болезни и степенью дисбактериоза толстой кишки. Показано, что динамика показателей БОФ отражает морфофункциональное состояние печени. Полученные результаты исследования позволяют предложить использовать данные показатели в качестве дополнительных прогностических критериев течения ВГА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вирусный гепатит А, белки острой фазы, С-реактивный белок, церулоплазмин, гаптоглобин, дисбактериоз толстой кишки

## INDICES OF ACUTE PHASE PROTEINS IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A

*Ya.I. Kopychenko*

Kharkov national medical university, Ukraine

---

### SUMMARY

Research of the level of acute phase proteins (C-reactive protein, ceruloplasmin, haptoglobin) in 96 patients with viral hepatitis A was conducted in different disease periods. Correlation between the level of acute phase proteins, degree of dysbacteriosis of the large intestine, severity of disease was discovered. It was showed that dynamics of acute phase proteins indices reflects morphofunctional liver state. Obtained results of investigation allow using the present indices as ancillary forecasting criterions of viral hepatitis A course.

**KEY WORDS:** viral hepatitis A, acute phase proteins, C-reactive protein, ceruloplasmin, haptoglobin, dysbacteriosis of the large intestine

## ТОЛЕРАНТНІСТЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПІДЛІТКІВ 16-18 РОКІВ, НАРОДЖЕНИХ ВІД БАТЬКІВ-ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

М.М. Коренєв, Г.О. Бориско, Т.О. Костенко, О.О. Афанасьєва

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

### РЕЗЮМЕ

Проведено визначення адаптаційних можливостей 98 підлітків 16-18 років, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС (1986-87 рр.), та 53 їх однолітків із сімей без радіаційного ризику з урахуванням толерантності серцево-судинної системи до фізичного навантаження (шляхом вимірювання пульсу, артеріального тиску та ЕхоКГ-параметрів у стані спокою, на першій, третій та п'ятій хвилинах після фізичного навантаження). У підлітків, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, в 2 рази частіше, ніж у підлітків із сімей без радіаційного ризику реєструється зниження показників гемодинаміки, що свідчить про недостатність компенсаторних механізмів серцево-судинної системи у відповідь на фізичне навантаження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** підлітки, ліквідатори аварії на ЧАЕС, стан здоров'я, показники гемодинаміки, фізична працездатність

Проблема дії іонізуючого випромінювання низької інтенсивності серед багатьох напрямків включає вирішення питань здоров'я нащадків опромінених батьків (внаслідок радіаційних катастроф, професійного контакту) [4, 6]. Сучасні спостереження за цією когортою поповнюються даними щодо стану здоров'я дітей, які народилися в сім'ях ліквідаторів аварії на ЧАЕС. У дітей із сімей ліквідаторів діагностується значно більше функціональних відхилень серцево-судинної та системи травлення, хронічних вогнищ інфекції, спадкової патології, вроджених вад на фоні порушення імунорегуляторних систем, дестабілізації генетичного апарату, зниження психоадаптивних можливостей порівняно з дітьми із сімей без радіаційного ризику [1, 3, 5]. Все це може суттєво зазначитися на рівні фізичної працездатності цього контингенту. Тому, виявлення характеру реагування серцево-судинної системи підлітків, народжених в сім'ях батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, на фізичне навантаження сприятиме своєчасному виявленню функціональних можливостей системи кровообігу та корекції порушень.

Метою нашого дослідження є визначення адаптаційних реакцій серцево-судинної системи підлітків із сімей радіаційного ризику до фізичного навантаження.

Робота являється фрагментом НДР «Вивчити стан здоров'я дітей із сімей ліквідаторів аварії на ЧАЕС, які досягли підліткового віку (16-18 років)» (0106U001175).

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 151 підлітків віком 16-18 років. З них 98 – народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС (основна група) та 53 їх однолітків –

із сімей без радіаційного ризику (група порівняння). За віком і статтю склад виділених груп не відрізнявся.

Морфофункціональний стан серця вивчався за допомогою ехокардіоскопії (ЕХО-КС) на ультразвуковому діагностичному приладі SLE-101 РС (Литва) конвексним датчиком з частотою 3,5 мГц у В- та М-режимах за стандартною методикою. Структури серця реєстрували у стандартних проєкціях, рекомендованих Американською асоціацією ехокардіографістів (Y.Talano, U.Yardini, 1982).

Морфологічні параметри серця досліджувалися шляхом вимірювання основних показників: систолічного і діастолічного діаметрів та об'ємів лівого шлуночка (КСР – систолічний розмір лівого шлуночка, КДР – діастолічний розмір лівого шлуночка, КСО – кінцево-систолічний об'єм лівого шлуночка, КДО – кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка). Дані про скоротливу і насосну функції міокарда простежувалися такими показниками ЕХО-КГ: ФВ – фракція викиду, % $\Delta S$  – фракції скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка, СІ – серцевий індекс, УО – ударний та хвилинний (ХО) об'єми лівого шлуночка.

Для визначення адаптаційних можливостей організму та напруги регуляторних систем використовувалася проба Мартине (з вимірюванням частоти пульсу та артеріального тиску).

При її проведенні в положенні сидячи визначався пульс за 10 секунд і артеріальний тиск. З манжетю на руці пацієнт виконує 20 глибоких присідань за 30 секунд. Після виконаного навантаження обстежуваний відразу сів, протягом трьох хвилин рахували пульс і вимірювали тиск. На першій хвилині перші 10 сік – вимірювався пульс, подальші

40 сік – артеріальний тиск, в останні 10 сік – пульс. На другій і третій хвилинах вимірювання повторювалося. Були виділені основні типи реакцій: нормотонічний тип (почастішання пульсу на 60-80%, підвищення тиску систоли на 10-30 мм.рт.ст., діастола змінювалася трохи), гіпотонічний тип (характеризувався значним збільшенням ЧСС при незначному збільшенні чи зменшенні пульсового тиску), гіпертонічний тип (почастішання пульсу на 100%, підвищення артеріального тиску систоли), а також дистонічний тип (характеризувався зниженням ДАТ, мінімальним підвищенням чи зниженням систолічного тиску).

Статистична обробка отриманих результатів (середнє значення (М), середня частота (F) його помилка (m), достовірність (p) різниць між групами за критерієм Стьюдента) проводили за допомогою пакетів програм Microsoft Excel 2005 для Microsoft XP Professional.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати УЗД серця свідчили про значну частість ознак малих структурних анома-

лій у підлітків основної групи, ніж у групі порівняння, у вигляді пролапсу мітрального клапану I ступеню у 77,5±4,2% підлітків (52,8±6,5% у групі порівняння, p<0,05), потовщення стулок мітрального клапану – у 67,2±4,7% та 24,5±5,9% у групі порівняння, p<0,05), наявності у лівому шлуночку косих аберагантних хорд – у 78,6±4,1%, які за своєю характеристикою були множинними з гіпертрофією у місцях прикріплення, тоді як у групі порівняння реєструвалися в основному поодинокі хорди у 64,1±6,5%.

Середні значення показників кардіогемодинаміки, АТ та ЧСС у підлітків основної та порівняльної групи представлені у таблиці (табл. 1).

Показники ЧСС, систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) були у межах фізіологічної норми у більшості дітей, але у 18,4±3,9% підлітків основної групи реєструвалося підвищення АТ більше 130 мм рт.ст., а в групі порівняння – лише у одного підлітка. У дітей ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС частіше (p<0,05), ніж у групі порівняння, була виявлена дилатація лівого шлуночка (табл. 2).

Таблиця 1

Характеристика показників кардіогемодинаміки, АТ та ЧСС у дітей основної та порівняльної групи (М±m)

ЕхоКГ-показники	Основна група (n=98)	Порівняльна група (n=53)	P
ЧСС, за 1 хвил.	69,2±1,5	71,8±0,6	>0,05
САТ, мм рт.ст.	118,0±1,3	119,8±0,5	>0,05
ДАТ, мм рт.ст.	68,8±0,9	70,6±1,2	>0,05
КСО, мл	43,0±2,02	40,8±0,7	>0,05
КДО, мл	109,4±3,7	94,9±1,9	<0,05
УО, мл	65,8±2,2	56,8±1,8	>0,05
ХО, л/хв.	4,8±0,2	4,1±0,4	>0,05
СІ, л/хв/м <sup>2</sup>	2,7±0,1	2,5±0,2	>0,05
ФВ, %	60,1±0,9	60,0±0,7	>0,05
%ΔS, %	32,3±0,6	31,7±0,5	>0,05

P – вірогідність різниці між показниками дітей основної та порівняльної груп.

Таблиця 2

Частота порушень функціональної здатності та морфології серця у дітей основної та порівняльної групи (F±m,%)

Признак	Основна група (n=98)	Порівняльна група (n=53)	P
Дилатація лівого шлуночка	22,5±4,2	5,6±3,1	<0,01
Порушення насосної функції (ФВ<60%)	46,9±5,04	41,5±6,7	>0,05
у т.ч. ФВ<55%	28,6±4,5	24,5±5,9	>0,05
Порушення скоротливої функції (%ΔS<30%)	31,6±4,6	30,1±6,3	>0,05
Збільшення УО	18,03±4,9	6,2±4,2	<0,1
Зменшення УО	4,9±2,7	3,1±3,08	>0,05
Збільшення ХО	50,8±6,4	21,8±7,3	<0,01
Зменшення ХО	6,5±3,1	12,5±5,8	>0,05
Збільшення СІ	4,9±2,7	–	–
Зменшення СІ	9,8±3,8	18,7±6,8	>0,05

P – вірогідність різниці між показниками дітей основної та контрольної груп.

Признаки систолічної дисфункції міокарда лівого шлуночка (зниження фракції викиду нижче 60%, систолічного скорочення передньо-заднього розміру нижче 30%) реєструвалося майже у половини підлітків з одна-

ковою частотою в досліджуваних групах.

Показники ударного об'єму лівого шлуночка, серцевого індексу в стані спокою коливались в межах нормальних значень у більшості досліджуваних дітей. Збільшення

хвилинного об'єму лівого шлуночка у  $50,8 \pm 6,4\%$  підлітків основної групи відбувалося за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень.

У стані спокою в основній групі, враховуючи зниження значень загального периферичного опору судин у сполученні зі збільшенням значень УО та ХО, мало місце пере-

важання гіперкінетичного типу гемодинаміки. Гіпокінетичний тип – найбільш несприятливий, що обумовлено збільшенням периферичного опору кровотоку та зниженням венозного повернення крові к серцю як реакція на зменшення серцевого викиду реєструвався з однаковою частотою в обох групах (рис.).

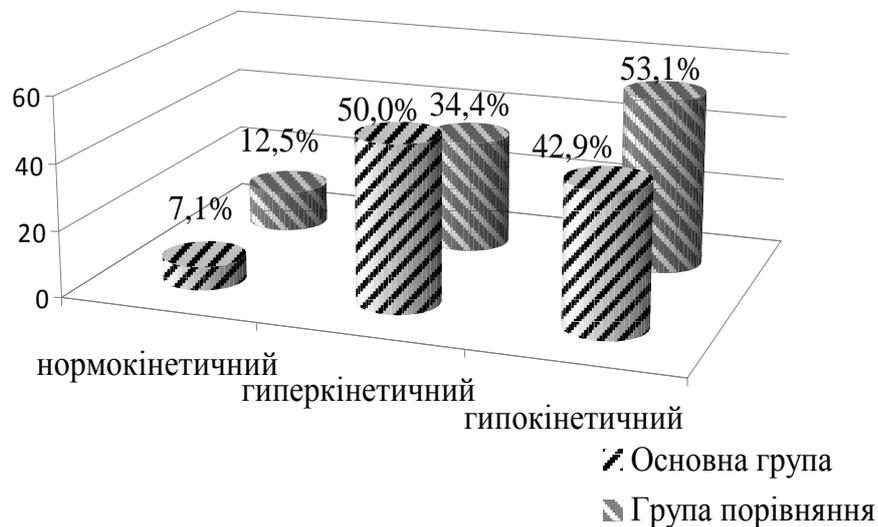


Рис. Характеристика типів гемодинаміки у дітей ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та групи порівняння.

На першій хвилині після навантаження у більшості підлітків відбувалося адекватне підвищення ЧСС у  $94,5 \pm 2,3\%$ , САТ у  $91,9 \pm 2,7\%$ , ХО та СІ у  $64,3 \pm 4,8\%$ . Але у порівнянні з підлітками із сімей без радіаційного ризику, у  $57,7 \pm 5,0\%$  дітей основної групи відмічалася виражена хронотропна реакція серцево-судинної системи на навантаження (приріст більше, ніж на 20 ударів за хвилину) проти  $20,9 \pm 4,3\%$  підлітків групи порівняння. При цьому підвищення ЧСС у підлітків основної групи супроводжувалося помірним (на 5-20 мм рт.ст.) підйомом САТ у  $58,3\%$ , у той час як у групі порівняння, навпроти, приріст САТ у  $44,5 \pm 8,7\%$  підлітків переви-

щував 20 мм рт. ст. Більш виражена динаміка ДАТ (підвищення у межах 10-30 мм рт.ст.) частіше ( $p < 0,05$ ) відмічалася у дітей ліквідаторів ( $20,7\%$  проти  $9,5\%$  в групі порівняння).

За результатами проби з 20-ю присіданнями нормотонічний тип реакції на навантаження, для котрого є характерним адекватне підвищення ЧСС, САД (на 15-30%), зниження ДАД (на 10-35%) та відновний період 3 хвилини, в основній групі відмічено у  $40,9 \pm 4,9\%$  дітей, а в порівняльній – є переважаючим у  $71,9 \pm 6,1\%$  дітей. Цей тип реакції характерний для гарно тренуваних людей (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика типів реакції на фізичне навантаження у дітей ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС та групи порівняння ( $F \pm m, \%$ )

Тип реакції	Основна група (n=98)	Порівняльна група (n=53)	P
Нормотонічний	$40,9 \pm 4,9$	$71,9 \pm 6,1$	$< 0,05$
Гіпертонічний	$22,9 \pm 4,2$	$21,9 \pm 5,6$	$> 0,05$
Гіпотонічний	$21,3 \pm 4,1$	$6,2 \pm 3,3$	$< 0,05$
Дистонічний	$9,8 \pm 3,0$	–	$< 0,05$

Гіпертонічний тип реакції, який характеризується значним підвищенням систолічного АТ і високою пульсовою реакцією, реєструвався приблизно у чверті дітей обох груп. Цей тип реакції зустрічається при перевтомі, перетренірованості, а також предгіпертонічних станах. Однак, у більшості дітей основної групи цей тип реакції поєднався з уповільненням відновлення АТ та ЧСС. При цьому, у  $4,9 \pm 2,1\%$  дітей основної групи при зна-

чному підвищенні АТ після навантаження не відбувалося його нормалізації к п'ятій хвилині.

Гіпотонічний тип реакції, який характеризується значним збільшенням ЧСС при незначному збільшенні чи зменшенні пульсового тиску, та також свідчить о неадекватній реакції на навантаження, в три рази частіше ( $p < 0,05$ ) реєструвався у дітей з сімей ліквідаторів.

Дистонічний тип реакції, який характеризується зниженням ДАТ, мінімальним підвищенням чи зниженням систолічного, в поодиноких випадках зустрічався лише у дітей основної групи, що є найбільш дезадаптивним типом реакції серцево-судинної системи на навантаження.

Реституція ЧСС і АТ к третій хвилині наступала у більшості незалежно від групи нагляду у 77,1±4,2% дітей основної групи та 81,3±5,3% – порівняльної). Відновлення показників кардіогемодинаміки (УО, ХО та СІ) в обох групах до третьої хвилині відмічалось у 1/3 підлітків (30%). До п'ятої хвилини після фізичного навантаження частіше не відбувалося відновлювання показників гемодинаміки в основній групі (у 19,7% підлітків основної групи і лише у одного підлітка групи порівняння). З них у 11,5% не відбувалося відновлення пульсу, у 9,8% – САД, у 6,6% – ДАД. Реституція у 14,8% дітей наступала к сьомій хвилині, у 4,9% – к десятій.

Аналіз показників гемодинаміки за статтю виявив, що реституція основних гемодинамічних показників у хлопчиків відбувалося пізніше, ніж у дівчаток. Так, на третій хвилині після фізичного навантаження УО у дівчаток був відновлений у 55,6±12,1%, а у хлопчиків – у 9,7±5,3% ( $p < 0,01$ ), ХО – у 19,4±7,1% хлопчиків і у 61,1±11,8% дівчаток, СІ – у 19,4±7,1% хлопчиків та у 50,0±12,1% дівчаток.

Нами було виділено наступні типи реагування кардіогемодинамічних показників на фізичне навантаження: задовільний – у 52,1±5,0% підлітків основної групи та 66,0±6,5% – групи порівняння ( $p > 0,05$ ), який характеризувався підвищенням показників УО, ФВ, ХО, ЧСС. К незадовільному типу реагування серцево-судинної системи на навантаження ми віднесли перебудову кардіогемодинаміки, при якій відбувалося зниження УО, ФВ, ХО на фоні підвищення ЧСС, тому що включався неекономний тип забезпечення кровопостачання внаслідок підвищення ЧСС при неадекватній зниженій скорочувальній функції лівого шлуночка. Такий тип реакції гемодинамічних показників відмічено у 44,9±5,0% підлітків основної групи та у 24,5±5,9% – порівняльної ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що незадовільний тип реагування гемодинаміки поєднувався з найбільш дезадаптивними варіантами реакцій АТ та ЧСС – гіпотонічним у (21,3±4,1% підлітків) та дистонічним (у 9,8±3,0% підлітків).

При аналізі структури захворюваності підлітків з незадовільним та задовільним типами реагування серцево-судинної системи вірогідної різниці не отримано. На першому

місці реєструвалися захворювання нервово-психічної сфери (вегето-судинні дисфункції, астено-невротичний синдром, ангіоцеребральні кризи, пароксизми мігрені), на другому – захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастродуоденіт, дискінезії жовчовивідних шляхів, хронічні холециститу); рідше – захворювання щитоподібної залози (дифузний зоб І-ІІ ступеня був виявлений у 15,4±7,2% підлітків основної групи та 8,3±5,8% – порівняльної,  $p > 0,05$ ); в поодиноких випадках – гіпоталамічний синдром, анемія, ожиріння, патологія сечовивідних шляхів, порушення зору. Особливості нейрогормонального забезпечення незадовільного типу реакції гемодинаміки стосувалися лише зниження рівня адреналіну у 87,5±8,5% підлітків та норадреналіну – у 50,0±12,9 %, що свідчить про пригнічення симпатoadреналової системи.

Проведене дослідження показало, що у підлітків 16-18 років, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС (1986-87 рр.), встановлені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки (зниження насосної, скоротливої функцій, переважання гіпокінетичного типу гемоциркуляції), що свідчить про гіподинамічні зміни серцевого м'яза. Це підтверджується існуючими науковими розробками з проблем кардіальних та судинних порушень у підлітків, що зазнали радіаційного впливу [6, 7], які відзначають, що у населення, постраждалого від радіаційного випромінювання, відзначається збільшення частоти і «омолодження» різних відхилень із боку серцево-судинної системи.

Іваницька Н.Ф., та О.Г. Гуркін [8] підкреслюють, що аварія на ЧАЕС зробила великий негативний вплив на організм, що зростає, шляхом прямого впливу та через центральну нервову систему (ЦНС). Несприятлива трансформація порушень у системі кровообігу, що виникли в дитячому і підлітковому віці, може обумовити негативний вплив на подальший розвиток організму і стан здоров'я в цілому. Але у літературі недостатньо освітлені питання, що стосуються кардіо-васкулярної патології на тлі малих структурних аномалій серця та вивчення толерантності серцево-судинної системи на фізичне навантаження у підлітків 16-18 років, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС (1986-87 рр.), а також відсутній комплексний підхід до аналізу стану серцево-судинної системи, а також чіткі рекомендації щодо фармакокорекції функціональних відхилень в міокарді у контингенту, постраждалого внаслідок аварії на ЧАЕС.

Отже, вивчення особливостей функціональної активності серцево-судинної систе-

ми під впливом негативних чинників навколишнього середовища, зростання частоти захворювань серця серед дорослого населення на контрольованих територіях з джерелами їх формування в дитячому віці, невирішені питання ранньої діагностики й адекватної терапії придбаних поразок міокарда у дітей та підлітків, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, обумовили вибір напряду даного дослідження.

Встановлено, що більш виражені порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки відзначені у підлітків основної групи. Встановлена висока поширеність малих структурних аномалій розвитку серця у підлітків із радіаційного ризику, які є несприятливими чинниками для розвитку та прогресування серцево-судинної патології.

Виявлені ознаки детренованості серцево-судинної системи у нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС, що обумовлені, на наш погляд, наступними причинами: високою патологічною ураженістю, значною поширеністю синдрому дисплазії сполучної тканини серця та гіподинамією (за даними анкетування більшість дітей цієї групи не роблять утрішню гімнастику, часто неаргументовано звільняються від занять фізичною культурою, в режимі дня переважають зорово-статичні навантаження – перегляд телевізора, відеофільмів, комп'ютерні ігри) [2].

При відсутності проведення УЗД серця для уточнення його стану при диспансерному спостереженні цього контингенту та впровадження адекватних лікувально-профілактичних заходів виявлені кардіоваскулярні зміни стануть фактором прогресування серцево-судинних порушень у підлітків, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС.

## ВИСНОВКИ

1. У підлітків 16-18 років, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, в 2 рази частіше, ніж у підлітків із сімей без радіаційного ризику реєструються типи реакцій: гіпотонічний та дистонічний – у 31,1±4,6% проти 6,2±3,3% у групі порів-

няння, показників гемодинаміки – у 44,9±5,0% проти 24,5±5,9%, що свідчать про недостатність компенсаторних механізмів серцево-судинної системи у відповідь на фізичне навантаження

2. Виявленим змінам кардіогемодинаміки у підлітків із сімей радіаційного ризику сприяють множинні поєднані аномалії розвитку серця у 67,2±4,7% підлітків (пролапс мітрального клапану, потовщення його стулок, наявність у лівому шлуночку множинних косих аберантних хорд з гіпертрофією у місцях прикріплення), гіподинамія та гіпокінезія.
3. Встановлені зміни в системі кровообігу у підлітків, народжених від батьків-ліквідаторів 1986-1987 рр., обґрунтовують необхідність більш ретельної організації лікарсько-педагогічного контролю за рівнем рухової активності і фізичним вихованням цих підлітків.

Питання біологічної дії іонізуючого випромінювання низької інтенсивності залишається актуальним і донині. Особливо цікавим на сьогодні є вивчення ефектів і механізмів дії іонізуючого випромінювання низької інтенсивності на стан здоров'я дітей, які народилися в сім'ях ліквідаторів аварії на ЧАЕС. Враховуючи основні ланки патогенезу функціональних відхилень серцево-судинної системи у дітей та підлітків, що постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, вважається доцільним уточнити реагування серцево-судинної системи у цих підлітків на фізичне навантаження, що сприятиме своєчасному виявленню функціональних можливостей системи кровообігу та корекції порушень.

Нами проводяться дослідження стосовно визначення ролі систем регуляції, взаємодіючих між нейрогуморальними факторами регуляції та показниками кардіогемодинаміки, в формуванні відхилень з боку кардіогемодинаміки у дітей та підлітків, які народилися в сім'ях ліквідаторів аварії на ЧАЕС, результати яких будуть висвітлені в наступних повідомленнях.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Арабська Л.П., Антипкін Ю.Г., Толкач С.І. // Перинатологія та педіатрія. - 2004. - № 4. - С. 27-30.
2. Бориско Г.О., Даниленко Г.М., Костенко Т.О. // Здорова дитина: здоров'я дитини та її сім'ї. Матер. III междунар. наук.-практ. конф. -Чернівці/ - 2005. - С. 53-54.
3. Боярская О.Я., Копылова О.В., Афанасьев Д.Е.//Меж. журн. рад. мед.- 2002. -№ 4(1-4). -С.260-272.
4. Туков А.П., Дзагоева Л.Г. // Междунар. журн. радиационной медицины. - 2003. -Т.5.- №3. - С. 117.
5. Цыб А.Ф. // Междунар. журн. радиационной мед. - 2004. - № 6(1-4). - С. 616-621.
6. Волосовец О.П. // Укр.молод. журн. - 1996. - № 1. - С. 53-54.
7. Колпаков Е.И., Колесников Ю.А., Гудков В.А. // Тез. докл.межд. науч.-практ.конф. «Радиационно-экологические медицинские аспекты последствий аварии на ЧАЭС.» -Киев. - 1993. - С. 109.
8. Іваницька Н.Ф., та О.Г.Гуркін // Врачебное дело. - 1992. - № 1. - С.35-37
9. Slebos R.J., Little R.E., Umbach D.M et al. // Mutat Res. - 2004. - № 1-2. - P. 143-151.

## ТОЛЕРАНТНОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ 16-18 ЛЕТ, РОЖДЕННЫХ ОТ РОДИТЕЛЕЙ-ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

*Н.Н. Корнев, Г.А. Бориско, Т.А. Костенко, О.А. Афанасьева*

Государственное учреждение «Институт здравоохранения детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

### РЕЗЮМЕ

Проведено определение адаптационных возможностей 98 подростков 16-18 лет, рожденных от родителей-ликвидаторов аварии на ЧАЭС (1986-87 гг.), и 53 их одногодков из семей без радиационного риска с учетом толерантности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке (путем измерения пульса, артериального давления, и ЭхоКГ-параметров в состоянии покоя, на первой, третьей и пятой минутах после физической нагрузки).

У подростков, рождённых от отцов-ликвидаторов аварии на ЧАЭС, в 2 раза чаще, чем у подростков из семей без радиационного риска регистрируется снижение показателей гемодинамики, что свидетельствует о недостаточности компенсаторных механизмов сердечно-сосудистой системы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** подростки, ликвидаторы аварии на ЧАЭС, состояние здоровья, показатели гемодинамики, физическая работоспособность

## TOLERANCE OF CARDIOVASCULAR SYSTEM TO PHYSICAL LOAD IN ADOLESCENTS, AGED 16-18, BORN FROM FATHERS-LIQUIDATORS OF THE CHERNOBYL DISASTER

*N.M. Korenev, G.A. Borisko., T.A. Kostenko, O.A. Aphanasyeva.*

State establishment «Institute of Children and Adolescents Health Care of AMS of Ukraine», Kharkov

### SUMMARY

The adaptation capabilities (reaction to physical stress load) of 98 children, aged 16-18, born from fathers, who took part in liquidation of the Chernobyl nuclear disaster, as compared with adaptability of 53 children from the families with no radiation risk have been studied. Heart rate, blood pressure and echocardiodynamic indices were registered at rest, on the first, the third and the fifth minutes after physical stress load. The adolescents born from the father-liquidators revealed a reduced reaction level to physical load. We recommend careful organization of physical training for such children.

**KEY WORDS:** adolescents, liquidators of ChNPS accident, health, gemodynamic indexes, reaction to the physical loading

УДК: 616.127-092:[616.12-008.46-036.12+616.379-008.64]

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КЛАСС ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

*П.Г. Кравчун, Н.Г. Рындина*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 78 пациентов с I-III функциональным классом хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA с клинико-лабораторными признаками синдрома инсулинорезистентности (СИ). Уровень глюкозы определяли глюкозооксидационным методом в капиллярной крови, взятой натощак. Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуно-ферментным методом. Содержание глюкозы, инсулина, значение индекса НОМА увеличивались по мере нарастания клинических симптомов ХСН у больных с СИ. Максимальные уровни гликемии, инсулинемии, индекса НОМА определены у пациентов III функционального класса ХСН. У пациентов с избыточной массой тела содержание инсулина сохранялось в пределах нормы. У больных с ожирением I-III степени была выявлена гиперинсулинемия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, инсулинорезистентность, инсулин, углеводный обмен

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее распространенных и тяжелых синдромов, требующих значительных финансовых затрат на лечение [1, 2]. Несмотря на значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, достигая 15-25% в течение года [3, 4]. В Украине не менее 1,5 млн. пациентов с данной патологией [5, 6]. В связи с этим ХСН представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

Вовлечение нейро-гормональных систем – симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой – в формирование и прогрессирование ХСН не вызывает сомнений [7, 8, 9]. Однако в последнее время определенная роль при изучении патогенетических аспектов отводится метаболическим нарушениям. Наиболее часто встречающимся нарушением метаболизма у больных ХСН является синдром инсулинорезистентности – кластер факторов кардио-васкулярного риска. В исследовании NHANES III наличие ХСН существенным образом ассоциировалось с синдромом инсулинорезистентности (СИ) [10]. Ряд авторов описывают инсулинорезистентность как независимый от ранее установленных факторов риска ХСН [11].

Для инсулинорезистентности характерна гиперинсулинемия, которая рассматривается как адаптационная реакция, призванная преодолеть тканевую нечувствительность к инсулину. Компенсаторно возникающая гиперинсулинемия обладает рядом отрицательных последствий: ведет к снижению активности фермента липопротеидлипазы, что способствует гипертриглицеридемии, повышению образования липопротеинов очень низкой плотности и снижению холестерина липопротеинов высокой плотности. Результатом инсулинорезистентности в периферических тканях, в основном в скелетной мускулатуре, является сниженная утилизация глюкозы, которая в дальнейшем может проявляться как нарушение толерантности к глюкозе или, в стадии декомпенсации, как инсулиннезависимый сахарный диабет. В литературе существует указание на то, что высокие уровни инсулина имеют отношение к гипертрофии левого желудочка, неадекватной уровню артериального давления. Гипертрофия левого желудочка рассматривается как независимый фактор риска внезапной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях, играет важную роль среди механизмов формирования дисфункции левого желудочка. Есть указания на то, что инсулинорези-

стентность обладает прямыми эффектами на миокард, имеет отношение как к систолической, так и к диастолической дисфункции миокарда левого желудочка [12]. Однако остается недостаточно изученным влияние изменений углеводного обмена на развитие ХСН.

Целью настоящего исследования является изучение состояния углеводного обмена у больных ХСН с СИ для изучения его возможной роли в прогрессировании ХСН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 78 пациентов (42 мужчины и 36 женщин) в возрасте от 31 до 80 лет (средний возраст  $60 \pm 1,083$  лет) с I-III функциональным классом (ФК) ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), имеющие клинико-лабораторные признаки синдрома инсулинорезистентности. У всех больных была диагностирована гипертоническая болезнь II-III стадии. Среди обследованных больных у 25,6% выявлен постинфарктный кардиосклероз, у 48,7% стабильная стенокардия II-III функционального класса. Избыточная масса тела определена у 15,4% больных, ожирение I-III степени – у 42,3% больных. При изучении показателей углеводного обмена больные с СИ были разделены на 3 группы согласно ФК ХСН. Пациенты в нашем исследовании также были разделены в зависимости от уровня ИМТ. В I группу вошли 12 пациентов с избыточной массой тела, во 2 – 33 больных с ожирением I-III степени. У всех больных определен абдоминальный тип распределения жировой ткани.

Для верификации СИ в данной работе использованы критерии Экспертной комиссии национальной (США) образовательной программы по выявлению, оценке и лечению гиперхолестеринемии у взрослых (NCEP ATP III). Для определения инсулинорезистентности использовали индекс НОМА (homeostasis model assessment). Данный критерий был предложен на основании определения уровня верхнего квартиля распределения данных в исследовании NHANES III [13]. Мерой инсулинорезистентности считалось значение индекса НОМА более 2,68. Для характеристики массы тела использовали индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела (кг) к росту ( $m^2$ ). Диагноз ожирения ставили при величине  $ИМТ > 30,0 \text{ кг}/m^2$ , при  $ИМТ 25,0-29,9 \text{ кг}/m^2$  состояние расценивалось как избыточная масса тела. Тип распределения жировой ткани определяли в соответствии со

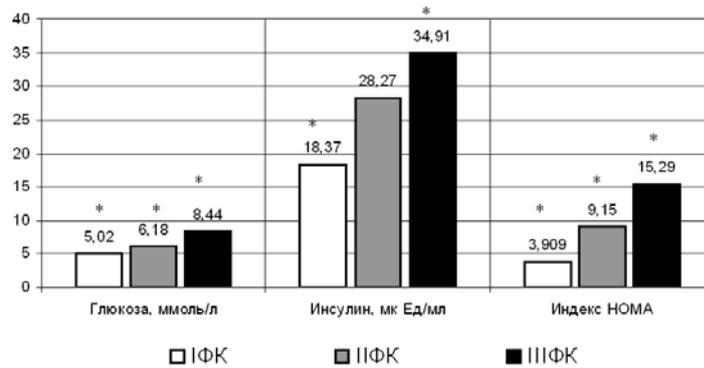
значением индекса талия/бедра (ИТБ), который рассчитывается как отношение объема талии (ОТ) (см) к объему бедер (ОБ) (см). При ИТБ>0,9 у мужчин, ИТБ>0,85 у женщин диагностировали абдоминальный тип распределения жировой ткани. Также для определения абдоминального ожирения использовали значение ОТ>102 см для мужчин и >88 см для женщин.

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидантным методом в капиллярной крови, взятой натощак. Нормальным считался уровень глюкозы 3,3-5,5 ммоль/л. При значении данного показателя более 5,6 ммоль/л, выявленном после двукратного измерения в течение 2-3 дней, назначалась консультация эндокринолога. Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуно-ферментным методом с использованием набора «DRG Insulin ELISA EIA-2935». Ожидаемый диапазон значений инсулина в норме 2,0-25,0 мкЕд/мл.

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием средних величин, ошибки среднего. Статистическая значимость средних определена по критерию F-Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХСН II и III ФК уровень глюкозы достоверно повышался по сравнению с пациентами I ФК (6,18±0,5 ммоль/л и 8,44±1,78 ммоль/л по сравнению с 5,02±0,29 ммоль/л) (p<0,05). Содержание глюкозы в крови у больных III ФК достоверно превышал уровень данного показателя у лиц II ФК (6,18±0,5 ммоль/л по сравнению с 8,44±1,78 ммоль/л) (p<0,05) (рис.). У пациентов II и III ФК ХСН определена гипергликемия, в то время как у больных I ФК содержание глюкозы крови оставалось в пределах нормальных значений. Самый высокий уровень глюкозы диагностирован у лиц III ФК ХСН.



\* - различия достоверны между ФК ХСН p<0,05  
Рис. Показатели углеводного обмена у больных с СИ в зависимости от ФК ХСН.

Рассматривая содержание инсулина в сыворотке крови обращает на себя внимание достоверное повышение уровня данного показателя у лиц II и III ФК по сравнению с I ФК (28,27±7,632 мкЕд/мл и 34,91±11,84 мкЕд/мл по сравнению с 18,37±1,64 мкЕд/мл) (p<0,05). Среди пациентов II и III ФК прослеживается тенденция к увеличению содержания инсулина у больных III ФК, однако достоверных различий между группами выявлено не было (p>0,05) (рис. 1). В нашем исследовании у лиц II и III ФК выявлена гиперинсулинемия (28,27±7,632 мкЕд/мл и 34,91±11,84 мкЕд/мл соответственно). У пациентов I ФК уровень инсулина оставался в пределах нормы. У больных III ФК обнару-

жено самое высокое содержание инсулина по сравнению с пациентами I и II ФК.

При изучении индекса НОМА определено достоверное повышение данного показателя у больных ХСН II и III ФК с СИ по сравнению с I ФК (9,15±3,83 и 15,29±6,88 по сравнению с 3,909±0,27) (p<0,05). Индекс НОМА у пациентов III ФК был достоверно выше, чем у лиц II ФК (p<0,05) (рис.). У больных всех трех ФК индекс НОМА превышал уровень нормальных значений. Максимальный уровень данного показателя зафиксирован у пациентов III ФК ХСН.

В таблице представлены показатели углеводного обмена у пациентов с избыточной массой тела и ожирением I-III степени.

Таблица  
Показатели углеводного обмена у больных ХСН с СИ в зависимости от уровня ИМТ (M±m)

Показатель	ХСН+СИ	
	Избыточная масса тела ИМТ 25,0-29,9 кг/м <sup>2</sup> N=12	Ожирение ИМТ>30,0 кг/м <sup>2</sup> N=33
Глюкоза, ммоль/л	6,142±0,51	5,867±0,45
Инсулин, мкЕд/мл	20,8±5,10*	26,29±4,96

\*- различия между группами достоверны (p<0,05)

Статистически значимых различий среди пациентов обеих групп по уровню гликемии выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Уровень инсулина у пациентов 2 группы достоверно превышал уровень данного показателя у больных 1 группы ( $26,29 \pm 4,96$  мкЕд/мл по сравнению с  $20,8 \pm 5,10$  мкЕд/мл) ( $p < 0,05$ ). Также у больных 2 группы выявлена гиперинсулинемия ( $26,29 \pm 4,96$  мкЕд/мл), в то время как среди лиц с избыточной массой тела уровень вышеуказанного показателя сохранялся в пределах нормы ( $20,8 \pm 5,10$  мкЕд/мл). Уровень индекса НОМА у пациентов обеих групп превышал нормальные значения (в 1 группе –  $6,7 \pm 2,75$ , во 2 –  $7,94 \pm 2,52$ ). При сравнении двух групп достоверных различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Установлено, что показатели ИМТ имели корреляционную связь с инсулином ( $r = 0,52$ ), индексом НОМА ( $r = 0,497$ ).

В нашем исследовании уровень глюкозы повышался по мере прогрессирования функционального класса ХСН. Самый высокий уровень гликемии обнаружен у пациентов III ФК ХСН. Такие данные сходны с результатами Suskin et al., который указывает, что среди больных III-IV ФК определяется достоверно более высокий уровень глюкозы крови по сравнению с пациентами I-II ФК [14].

Рассматривая результаты нашего исследования, обращает на себя внимание появление гиперинсулинемии у лиц II и III ФК, в то время как у пациентов I ФК уровень инсулина не превышает нормальных значений. У больных зафиксировано увеличение содержания инсулина с возрастанием функционального класса ХСН. Точные механизмы воздействия СИ на развитие ХСН не установлены. Однако существует указание на то, что повышение содержания инсулина путем активации симпатической нервной системы или, действуя как фактор роста, увеличивает массу миокарда левого желудочка, снижает сердечный выброс [15], приводя к декомпенсации сердечной деятельности. Такие данные сходны с результатами нашего исследования, в ходе которого определена максимальная гиперинсулинемия у пациентов III ФК.

По результатам нашего исследования у пациентов I-III ФК ХСН уровень индекса НОМА превышал нормальные значения данного показателя. Инсулинорезистентность увеличивалась по мере нарастания клинических симптомов ХСН, достигая максимума среди больных III ФК. Полученные нами данные не противоречат результатам

других исследователей. По данным литературы [14] инсулинорезистентность ассоциируется с более тяжелым заболеванием и прогнозом для пациентов с ХСН.

Наши результаты позволяют предположить, что механизмы, лежащие в основе прогрессирования данного заболевания у больных с нарушением метаболизма, связаны с инсулинорезистентностью. Диастолические нарушения могут быть связаны с изменениями метаболизма глюкозы и инсулина, которые приводят к повышению образования коллагена и увеличению миокардиальной жесткости.

По результатам нашего исследования у пациентов с ожирением I-III степени выявлена гиперинсулинемия по сравнению с пациентами с избыточной массой тела, у которых уровень инсулина оставался в пределах нормы. В то же время уровень инсулинорезистентности с учетом индекса НОМА достоверно не отличался у пациентов с различным уровнем ИМТ ( $p > 0,05$ ). Такие результаты не противоречат данным Ferranini et al. [16], который указывает, что инсулинорезистентность для пациентов с ожирением менее характерна, чем гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия рассматривается как результат двух действующих механизмов: компенсаторная - в ответ на инсулинорезистентность и первичная (центральная) гиперсекреция инсулина. По-видимому, инсулинорезистентность является не единственным механизмом, посредством которого регулируется секреция инсулина у больных с ожирением.

## ВЫВОДЫ

1. Уровни глюкозы, инсулина, индекса НОМА увеличивались по мере нарастания функционального класса ХСН.
2. Максимальные уровни гликемии, инсулинемии, индекса НОМА были определены у пациентов с ХСН III ФК, что, возможно, объясняется участием метаболических нарушений в развитии сердечной декомпенсации.
3. У больных с ожирением I-III степени гиперинсулинемия по сравнению с больными избыточной массой тела была больше, у которых уровень инсулинорезистентности достоверно не отличался от нормального уровня.
4. Выявлена прямая корреляционная связь между повышением уровня ИМТ и содержанием инсулина, индексом НОМА.
5. Полученные результаты должны учитываться в лечении больных с ХСН.

Результаты показывают целесообразность исследований, направленных на разработку оптимальных схем лечения больных с данной патологией, когда учитываются одновременно ФК ХСН и тяжесть СИ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. // Лікування та діагностика. - 2000. - №2. - С. 7-12.
2. Дядик О.І., Багрій А.Е. Хронічна серцева недостатність у сучасній клінічній практиці. Науково-медичне видання. -Донецьк: видавництво КП "Region". - 2005. - 552 с.
3. Воронков Л.Г., Богачова Н.В. // Український кардіологічний журнал. - 2004. - №2. - С. 49-52.
4. Факторы, определяющие выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью / Г.В. Яновский, О.В. Устименко, О.И. Семененко, и др. // Укр. Кардіол. ж. - 2004. - №3. - С.21-24.
5. Стан здоров'я народу України у зв'язку із хворобами системи кровообігу та можливі шляхи його покращення (Аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленко. - К. - 2004. - 124 с.
6. Робоча група Українського наукового товариства кардіологів. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. -Київ:Четверта хвиля. - 2006. - 44 с.
7. Кравчун П.Г., Лапшина Л.А. // Ваше здоров'я. - 2007. - №16. - С. 24-25.
8. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. -Х.:Торсинг. - 2002. - 768 с.
9. Целуйко В.И., Кравченко Н.А. // Украинский терапевтический журнал. - 2004. - №4. - С. 70-76.
10. Ford E.S., Giles W.H. // Diabetes Care. - 2003. - № 26. - P. 575-581.
11. Ingelsson E., Sundstrom J., Arnlov J., et al. // JAMA. - 2005. - № 294. - P. 334-341.
12. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicos M., et al. // Circulation. - 2000. - №101. - P. 2271-2276.
13. Ford E.S., Giles W.H. // Diabetes Care. - 2003. - № 26. - P. 575-581.
14. Suskin et al. // Eur Heart J. - 2000. - № 21. - P. 1368-1375.
15. Holmang A. et al. // Eur J Clin Invest. - 1996. - № 26. - P. 973-978.
16. Ferrannini E. et al. // J Clin Invest. - 1997. - № 100. - P. 1166-1173.

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ КЛАС ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНІСТІ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ

*П.Г. Кравчун, Н.Г. Риндіна*

Харківський національний медичний університет, Україна

### РЕЗЮМЕ

Обстежено 78 пацієнтів із I-III функціональним класом хронічної серцевої недостатності (ХСН) по NYNA із клініко-лабораторними ознаками синдрому інсулінорезистентності. Рівень глюкози встановлювали глюкозооксидантним методом, для визначення інсуліну у сироватці крові використовували іммуно-ферментний метод. Вміст глюкози, інсуліну, значення індексу НОМА підвищувалось при зростанні клінічних симптомів ХСН у хворих з синдромом інсулінорезистентності. Максимальні рівні вищезазначених показників визначались у пацієнтів III функціонального класу ХСН. У пацієнтів з передожирінням рівень інсуліну залишався в межах норми. У хворих з ожирінням I-III ступеня визначили гіперінсулінемію.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, інсулінорезистентність, інсулін, вуглеводний обмін

## CHRONIC HEART FAILURE FUNCTIONAL CLASS AND INSULINRESISTANCE

*P.G. Kravchun, N.G. Ryndina*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

### SUMMARY

78 patients with chronic heart failure I-III functional class on NYNA with attributes of insulin resistance syndrome were studied. Insulin was analyzed using DRG Insulin Enzyme Immunoassay Kit in serum. Glucose, insulin, index HOMA levels were related to worse symptomatic status in patients with chronic heart failure coupled with insulin resistance syndrome. Maximal glucose, insulin, index HOMA levels had patients in NYNA III functional class. Patients with body mass index >30,0 kg/m<sup>2</sup> had insulin hypersecretion compared to patients with body mass index 25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>, who had normal insulin levels.

**KEY WORDS:** a chronic heart failure, insulin resistance syndrome, the insulin, carbohydrate metabolism

## ТИПИ ІМУННОГО РЕАГУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ В

*Т.І. Лядова*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

### РЕЗЮМЕ

У хворих на ГГВ виявлено три типи імунного реагування, що визначаються характером відповіді основних регуляторних цитокінів: нормореактивний, дисоціативний і гіпореактивний, які перебувають у тісному взаємозв'язку зі ступенем тяжкості, клінічними проявами та наслідками захворювання. Одержані результати дозволяють рекомендувати необхідність комплексного обстеження хворих на ГГВ із визначенням маркерів активної вірусної реплікації (а саме ДНК HBV) та рівня основних регуляторних цитокінів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий вірусний гепатит В, цитокіни, типи імунного реагування

У структурі інфекційних захворювань проблема вірусних гепатитів (ВГ) є однією з найбільш актуальних [1, 5, 8, 15, 17]. Крім самостійного клінічного значення ГВ є однією з основних причин формування хронічних захворювань печінки. Не можна не брати до уваги той факт, що високий рівень захворюваності, тривалий перебіг хвороби із затяжним періодом реконвалесценції і серйозними залишковими явищами зумовлює істотні матеріальні збитки через витрати на лікування даного захворювання [3, 5, 6].

Попри успіхи, досягнуті в удосконаленні діагностики ГВ, значна кількість питань і дотепер залишаються невирішеними. Зокрема, незважаючи на дослідження, які присвячені вивченню етіології, патогенезу, особливостей імунітету при ГВ, фактори, що зумовлюють запуск каскаду імунологічних реакцій, які призводять до повноцінної санації організму від гепатотропних вірусів, залишаються недостатньо вивченими. Крім того, не до кінця встановлені істинні механізми цитолізу гепатоцитів [7, 9, 13].

Провідну роль в ініціації реакцій клітинної і гуморальної ланок імунітету, як відомо, відіграє викид активованими макрофагами регуляторних цитокінів – фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну- $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ). ІЛ- $1\beta$  належить роль в активації Т-лімфоцитів, які можуть запускати клітинну і гуморальну імунну відповідь. Від збалансованості цих двох основних компонентів залежить перебіг і результат інфекційного процесу [7, 9, 13].

Відомо, що завершення імунної відповіді при вірусних інфекціях також залежить від формування в остаточному результаті повноцінної антитільної відповіді, яка визначається диференціюванням В-лімфоцитів, прямо активованих ІЛ-6. Незважаючи на те, що більшість патогенетичних механізмів дії ІЛ- $1\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ,

ІЛ-2 та ІЛ-4 добре вивчені, роль та вплив цих регуляторних цитокінів на перебіг та наслідки гострого вірусного ГВ (ГГВ) вивчена недостатньо [7, 10, 11, 22].

У зв'язку з вищезазначеним, метою дослідження було прогнозування клінічного перебігу, тяжкості та наслідків ГГВ на підставі вивчення динаміки прозапальних і протизапальних цитокінів: ІЛ- $1\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-4.

Схарактеризувати динаміку рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих на ГГВ і виявити зв'язок із клінічними проявами і наслідками хвороби.

На підставі отриманих даних виявити типи імунного реагування у хворих на ГГВ і дати рекомендації щодо їх практичного використання.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати даної роботи базуються на клінічному спостереженні і обстеженні 127 хворих на ГГВ віком від 16 до 60 років. З них жінок було 55, чоловіків – 72. В основному переважали особи молодого та середнього віку – 116 (91,3%) і лише 11 осіб були старші 51 року (8,7%). Відповідно до тяжкості перебігу хвороби пацієнти були розподілені наступним чином: хворі з легким перебігом – 67 осіб (52,7%), із середньотяжким – 60 (47,3%). На підставі детально зібраного анамнезу життя та хвороби, клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у обстежених хворих на ГГВ була виключена супутня патологія, яка б могла суттєво вплинути на результати досліджень. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб – донорів крові, віком від 18 до 34 років. З них чоловіків – 16, жінок – 4, в анамнезі яких були відсутні супутні та хронічні захворювання.

Діагноз ГГВ було підтверджено шляхом виявлення у сироватці специфічних серологічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBc IgM,

HBeAg, анти-HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем НВО "Диагностические системы" (Росія). Виключення мікст-гепатитів здійснювалося на підставі негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів А і С (анти-HAV Ig M, анти-HCV (сум.)).

Для дослідження сироваткового рівня ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4 використовували тест-системи ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург, Росія), користуючись інструкцією виробника.

Забір крові для дослідження проводили двічі у процесі хвороби: у періоді розпалу та в періоді реконвалесценції.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми STATISTIKA for Windows (Stat Soft Inc, США) на комп'ютері із процесором Pentium II Celeron 850 PPGA. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної (m). Оцінка вірогідності різниць середніх величин у порівнювальних групах (p) проводилася за допомогою критерію Стюдента-Фішера (t). Розходження вважалися вірогідними при значенні  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У ході аналізу отриманих даних динаміки вмісту основних регуляторних цитокінів у 122 хворих із генотипом D вірусу ГВ і 5 хворих з генотипом А було виявлено три типи імунного реагування: нормореактивний тип (помірне підвищення прозапальних цитокінів та цитокінів T $\alpha$ 1 і T $\alpha$ 2 типу) – I тип; ди-

соціативний тип (високі показники прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів T $\alpha$ 1 і T $\alpha$ 2) – II тип; гіпореактивний тип (низькі концентрації як прозапальних, так цитокінів T $\alpha$ 1 і T $\alpha$ 2) – III тип. Відповідно до типу імунного реагування виділялись окремі групи хворих із різним ступенем тяжкості ГВ. Хворих із нормореактивним типом імунної відповіді з легким перебігом ГВ (1 група) було 51 (41,8%), із середньотяжким перебігом (2 група) – 50 (41%). Хворих із дисоціативним типом реагування з легким перебігом (3 група) було 12 (9,8%), із середньотяжким (4 група) – 9 (7,4%). У 5-ти хворих із гіпореактивним типом реагування імунної відповіді (5 група) перебіг ГВ був легким у 3-ьох пацієнтів і у 2-ох хворих було діагностовано субклінічний перебіг захворювання.

Результати динаміки вмісту основних регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом реагування імунної відповіді у розпалі захворювання представлені у табл. 1.

При вивченні вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді виявлені розбіжності всіх показників у досліджуваних групах порівняно з нормою. Так, у розпалі ГВ відзначено вірогідне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  у хворих з легким перебігом у 3,8 рази –  $136,37 \pm 12,4$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих із середньотяжким перебігом рівень ІЛ-1 $\beta$  перевищував у 5,7 рази і складав  $202,83 \pm 15,4$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Показники рівнів ІЛ-1 $\beta$  між групами із різним перебігом ГВ також відрізнялися статистичною вірогідністю.

Таблиця 1

**Рівні регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у розпалі ГВ (M $\pm$ m)**

Групи	ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	ФНП- $\alpha$ (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=51)	$136,37 \pm 12,4^*$	$59,01 \pm 5,4^*$	$20,08 \pm 2,3^*$	$131,1 \pm 10,5^*$	$83,18 \pm 4,9^*$
Середньотяжкий перебіг (n=50)	$202,83 \pm 15,4^{*1}$	$74,4 \pm 6,2^{*1}$	$21,15 \pm 2,3^*$	$205,7 \pm 13,7^{*1}$	$111,8 \pm 7,6^{*1}$
Контроль (n=20)	$35,49 \pm 3,1$	$37,83 \pm 2,7$	$4,85 \pm 1,1$	$38,26 \pm 1,5$	$18,73 \pm 1,5$

\* –  $p < 0,05$  стосовно контрольної групи; <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  між показниками порівнюваних груп.

Рівень ФНП- $\alpha$  у цей період також підвищувався до  $59,01 \pm 5,4$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих із легким перебігом, тоді як у хворих із середньотяжким перебігом рівень даного показника складав  $74,4 \pm 6,2$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) відносно контрольної групи. Показники концентрації ФНП- $\alpha$  у хворих із різним перебігом ГВ відрізнялися статистичною вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Середні рівні ІЛ-6 у хворих 1-ї групи у розпалі хвороби також підвищувалися до  $20,08 \pm 2,3$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), що у 4 рази перевищувало такі у контрольній групі, тоді як у хворих 2-ї групи рівень ІЛ-6 у 4,4 рази пере-

вищував аналогічні показники і складав  $21,15 \pm 2,3$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Але при порівнянні результатів дослідження між групами статистичної вірогідності не отримано ( $p > 0,05$ ).

При аналізі сироваткових рівнів цитокінів T $\alpha$ 1 і T $\alpha$ 2 спостерігалась аналогічна динаміка. Рівень ІЛ-2 у хворих із легким перебігом у розпалі захворювання перевищував показники групи контролю у 3,4 ( $20,08 \pm 2,3$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ), а у хворих із середньотяжким перебігом – у 5,4 ( $205,7 \pm 13,7$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ) рази. Рівні ІЛ-2 у групах із різним перебігом ГВ також відрізнялися статисти-

чною вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Аналогічна динаміка мала місце стосовно протизапального цитокіна ІЛ-4, рівні якого у розпалі хвороби підвищувалися як у хворих 1-ої, так і 2-ої групи –  $83,18 \pm 4,9$  і  $111,8 \pm 7,6$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), що перевищувало показники контрольної групи у 4,4 і майже у 6 раз, відповідно. Статистична вірогідність отрима-

них результатів відзначалася при їх порівнянні у хворих із різним ступенем тяжкості ГГВ.

Динаміка сироваткових рівнів основних регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції представлена у табл. 2.

Таблиця 2

**Рівні регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції ( $M \pm m$ )**

Групи	ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	ФНП- $\alpha$ (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=51)	$117,18 \pm 11,1^*$	$55,97 \pm 4,9^*$	$15,95 \pm 1,7^*$	$83,95 \pm 5,9^*$	$69,96 \pm 4,9^*$
Середньотяжкий перебіг (n=50)	$143,76 \pm 10,5^{*1}$	$65,1 \pm 5,1^{*1}$	$17,02 \pm 2,0^*$	$153,15 \pm 8,2^{*1}$	$93,13 \pm 5,5^{*1}$
Контроль (n=20)	$35,49 \pm 3,1$	$37,83 \pm 2,7$	$4,85 \pm 1,1$	$38,26 \pm 1,5$	$18,73 \pm 1,5$

\* –  $p < 0,05$  стосовно контрольної групи; 1 –  $p < 0,05$  між показниками порівнюваних груп.

При оцінці отриманих результатів прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції виявлено їхнє помірне зниження відносно періоду розпалу, проте досліджувані показники були ще досить високими і значно відрізнялися від таких у контрольній групі. Так, рівень ІЛ-1 $\beta$  у хворих із легким перебігом складав  $117,18 \pm 11,1$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), тоді як у хворих із середньотяжким перебігом –  $143,76 \pm 10,5$  пкг/мл ( $p < 0,05$  по відношенню до аналогічних показників контрольної групи). Причому у хворих із середньотяжким перебігом концентрація ІЛ-1 $\beta$ , на відміну від легкого, була досить високою ( $p < 0,05$ ).

Аналогічною динамікою характеризувалися показники і ФНП- $\alpha$ , які мали тенденцію до зниження в періоді реконвалесценції, але все ще перевищували показники контролю – у 1,5 рази у хворих 1-ої групи –  $55,97 \pm 4,9$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), та у 1,7 рази у хворих 2-ої групи –  $65,1 \pm 5,1$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Статистична вірогідність спостерігалась також між показниками у хворих із легким та середньотяжким перебігом хвороби.

Подібна тенденція відзначалася і при дослідженні динаміки ІЛ-6. Сироваткова концентрація даного цитокіну складала  $15,95 \pm 1,7$  пкг/мл у хворих із легким перебігом і  $17,02 \pm 2,0$  пкг/мл у хворих із середньотяжким перебігом ГГВ ( $p < 0,05$  порівняно з показниками групи контролю).

Рівні ІЛ-2 та ІЛ-4 у періоді реконвалесценції також мали тенденцію до зниження відносно аналогічних показників у періоді розпалу ГГВ, однак також ще значно перевищували показники контрольної групи. Так, рівень ІЛ-2 у хворих 1-ої групи складав  $83,95 \pm 5,9$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), що у 2,2 рази перевищувало показники групи контролю, тоді як у хворих 2-ої групи –  $153,15 \pm 8,2$  пкг/мл, ( $p < 0,05$ ), що у 4 рази перевищувало показни-

ки контролю. Відрізнялися вони статистичною вірогідністю ( $p < 0,05$ ) і при порівнянні в групах із різним ступенем тяжкості.

Концентрація ІЛ-4 знижувалася як у хворих з легким ( $69,96 \pm 4,9$  пкг/мл  $p < 0,05$ ), так і у хворих із середньотяжким перебігом ( $93,13 \pm 5,5$  пкг/мл,  $p < 0,05$ ). Не була виключенням статистична вірогідність показників у групах із різним ступенем тяжкості ГГВ ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, при дослідженні динаміки основних регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді спостерігалось підвищення сироваткової концентрації усіх досліджуваних показників пропорційно до тяжкості перебігу захворювання у розпалі ГГВ із тенденцією до зниження у періоді реконвалесценції.

Динаміка рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді представлена у табл.3.

Аналізуючи дані, які згруповані у таблиці, можна відмітити, що у хворих із даним типом імунного реагування спостерігалася низька продукція цитокінів Тх1 і Тх2 типу, а саме ІЛ-2 та протизапального ІЛ-4, тоді як рівні прозапальних цитокінів підвищувалися пропорційно до тяжкості перебігу процесу. Так, сироваткова концентрація ІЛ-1 $\beta$  у хворих із легким перебігом у розпалі ГГВ підвищувалася і складала  $143,36 \pm 11,1$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), що у 4 рази перевищувало показники контрольної групи, тоді як у хворих із середньотяжким перебігом –  $208,28 \pm 16,8$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), що у 5,9 рази перевищувало аналогічні показники у контролі. Відзначалася статистична вірогідність показників у групах із різним перебігом хвороби ( $p < 0,05$ ).

Рівні ФНП- $\alpha$  у періоді розпалу також підвищувалися і складала  $62,71 \pm 5,1$  і  $75,9 \pm 5,4$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ої і 4-ої групи, відповідно. Досліджувані рівні відрізнялися

вірогідністю як із показниками контрольної групи, так і між собою ( $p < 0,05$ ).

Динаміка іншого прозапального цитокіну – ІЛ-6 також була стереотипною. У гострому періоді відзначалося підвищення показників до  $21,31 \pm 2,6$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), у хворих із лег-

ким і до  $23,12 \pm 2,8$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих із середньотяжким перебігом ГВГВ, що перевищувало показники контрольної групи у 4,4 і 4,8 рази, відповідно. Але слід зазначити, що показники ІЛ-6 при порівнянні груп не відрізнялися статистичною вірогідністю ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у розпалі ГВГВ ( $M \pm m$ )

Групи	ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	ФНП- $\alpha$ (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=12)	143,36 $\pm$ 11,1*	62,71 $\pm$ 5,1*	21,31 $\pm$ 2,6*	49,7 $\pm$ 3,6*	37,4 $\pm$ 3,6*
Середньотяжкий перебіг (n=9)	208,28 $\pm$ 16,8* <sup>1</sup>	75,9 $\pm$ 5,4* <sup>1</sup>	23,12 $\pm$ 2,8*	51,1 $\pm$ 4,8*	41,8 $\pm$ 4,1*
Контроль (n=20)	35,49 $\pm$ 3,1	37,83 $\pm$ 2,7	4,85 $\pm$ 1,1	38,26 $\pm$ 1,5	18,73 $\pm$ 1,5

\* –  $p < 0,05$  стосовно контрольної групи; <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  між показниками порівнюваних груп.

Показники рівнів Тх1 і Тх2 типу у хворих із дисоціативним типом реагування у розпалі хвороби також підвищувалися, але порівняно із аналогічними показниками у хворих із нормореактивним типом імунного реагування їх концентрація була досить низькою. Так рівень ІЛ-2 у хворих з легким перебігом у розпалі ГВГВ складав  $49,7 \pm 3,6$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), у хворих із середньотяжким перебігом –  $51,1 \pm 4,8$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ). Причому рівні ІЛ-2 не відрізнялися статистичною вірогідністю між порівнюваними групами ( $p > 0,05$ ), тоді як у хворих із нормореактивним типом ці показники перевищували аналогічні із дисоціативним в 2,6 рази при легкому і у 4 рази при середньотяжкому перебігу ГВГВ і були статистично вірогідними ( $p < 0,05$ ).

Рівні ІЛ-4 у хворих із даним типом імунної відповіді також не відрізнялися вірогідністю між показниками порівнюваних груп у хворих із різним перебігом ГВГВ ( $p > 0,05$ ). Порівняно з контрольними показниками при легкому перебігу рівень ІЛ-4 складав  $37,4 \pm 3,6$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) і  $41,8 \pm 4,1$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) – при середньотяжкому перебігу. Тоді як у хворих із нормореактивним типом імунного реагування дані показники відрізнялися статистично і перевищували аналогічні показники у хворих із дисоціативним типом у 2,2 рази у хворих із легким і у 2,7 рази – із середньотяжким перебігом ГВГВ.

Результати досліджень основних регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції згруповані у табл. 4.

Таблиця 4

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції ( $M \pm m$ )

Групи	ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	ФНП- $\alpha$ (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2 (пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=12)	112,32 $\pm$ 10,4*	54,21 $\pm$ 5,5*	15,27 $\pm$ 1,7*	41,2 $\pm$ 4,2	27,83 $\pm$ 2,5*
Середньотяжкий перебіг (n=9)	140,98 $\pm$ 10,2* <sup>1</sup>	66,12 $\pm$ 5,8*	18,54 $\pm$ 1,8* <sup>1</sup>	45,7 $\pm$ 4,4	32,1 $\pm$ 3,3*
Контроль (n=20)	35,49 $\pm$ 3,1	37,83 $\pm$ 2,7	4,85 $\pm$ 1,1	38,26 $\pm$ 1,5	18,73 $\pm$ 1,5

\* –  $p < 0,05$  стосовно контрольної групи; <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  між показниками порівнюваних груп.

Так, середні показники прозапальних цитокінів у хворих із зазначеним типом імунного реагування мали тенденцію до зниження. Рівень ІЛ-1 $\beta$  у хворих із легким перебігом складав  $112,32 \pm 10,4$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), із середньотяжким –  $140,98 \pm 10,2$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ), що перевищувало показники контрольної групи у 3,2 і майже у 4 рази. Отримані результати відзначалися статистичною вірогідністю ( $p < 0,05$ ) стосовно контрольної групи і між собою.

Рівень ФНП- $\alpha$  також знижувався до  $54,21 \pm 5,5$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ої і до  $66,12 \pm 5,8$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 4-ої групи, але він все ще залишався підвищеним порівняно з таким у контрольній групі. Слід зазначити, що між собою рівні ФНП- $\alpha$  також були статистично вірогідні.

Рівень ІЛ-6 у хворих із різним перебігом ГВГВ знижувався, але перевищував показники контрольної групи утричі у хворих із легким перебігом ГВГВ та у 3,8 рази – із середньотяжким. Не відзначалося статистичної вірогідності і в показниках, отриманих в групах з різним ступенем тяжкості ( $p > 0,05$ ).

При вивченні рівня ІЛ-2 у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді реконвалесценції було виявлено його незначне зниження стосовно показників періоду розпаду. Про це свідчить те, що у хворих із легким перебігом ГВГВ його рівень складав  $41,2 \pm 4,2$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ), а у хворих із середньотяжким перебігом  $45,7 \pm 4,4$  пкг/мл ( $p > 0,05$ ). Слід зазначити, що отримані показники не відрізнялися статистичною вірогідністю ні від показників контрольної групи, ні

між собою ( $p > 0,05$ ). Тоді як у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді рівень ІЛ-2 перевищував аналогічні показники у хворих із дисоціативним типом удвічі при легкому і у 3,4 рази при середньотяжкому перебігу, причому порівнювані рівні відзначалися статистичною вірогідністю ( $p < 0,05$ ).

Протизапальний ІЛ-4 також мав тенденцію до незначного зниження і складав  $27,83 \pm 2,5$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ої групи і  $32,1 \pm 3,3$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 4-ої групи, порівняно з контролем. Але при порівнянні груп рівні ІЛ-4 також не відрізнялися статистичною вірогідністю ( $p > 0,05$ ). У хворих із нормореактивним типом імунного реагування аналогічні показники склали  $69,96 \pm 4,9$  пкг/мл у хворих 1-ої групи і  $93,13 \pm 5,5$  пкг/мл у 2-ої групі, що перевищувало показники 3-ої і 4-ої групи у 2,5 і 2,9 рази відповідно.

Таким чином, при дослідженні рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунного

реагування було виявлено низькі концентрації регуляторного ІЛ-2 та протизапального ІЛ-4 на фоні підвищених показників прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6).

Рівень ФНП- $\alpha$  також знижувався до  $54,21 \pm 5,5$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 3-ої і до  $66,12 \pm 5,8$  пкг/мл ( $p < 0,05$ ) у хворих 4-ої групи, але він все ще залишався підвищеним порівняно з таким у контрольній групі. Слід зазначити, що між собою рівні ФНП- $\alpha$  також були статистично вірогідні.

Рівень ІЛ-6 у хворих із різним перебігом ГТВ знижувався, але перевищував показники контрольної групи утричі у хворих із легким перебігом ГТВ та у 3,8 рази – із середньотяжким. Не відзначалося статистичної вірогідності і в показниках, отриманих в групах з різним ступенем тяжкості ( $p > 0,05$ ).

Слід зазначити, що у хворих із різними типами імунного реагування встановлені властиві їм особливості клінічних проявів ГТВ, які згруповані у табл. 5.

Таблиця 5

Тривалість основних клінічних симптомів у хворих на ГТВ із різними типами імунного реагування (M $\pm$ m)

Клінічні симптоми	Тривалість симптомів, днів			
	Нормореактивний тип		Дисоціативний тип	
	Легкий перебіг (1 група)	Середньотяжкий перебіг (2 група)	Легкий перебіг (3 група)	Середньотяжкий перебіг (4 група)
Загальна слабкість	3,0 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,6*	3,4 $\pm$ 0,4	5,9 $\pm$ 1,3* <sup>2</sup>
Зниження апетиту	2,9 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,8*	4,3 $\pm$ 0,5 <sup>1</sup>	5,3 $\pm$ 0,8* <sup>2</sup>
Нудота	1,0 $\pm$ 0,1	4,6 $\pm$ 1,1*	1,4 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,7* <sup>2</sup>
Тяжкість у правому підребер'ї	2,8 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,4*	3,3 $\pm$ 0,2	8,7 $\pm$ 0,7* <sup>2</sup>
Біль при пальпації у правому підребер'ї	2,4 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 1,9*	2,6 $\pm$ 0,2	5,7 $\pm$ 1,3*
Свербіж шкіри	3,8 $\pm$ 1,1	10,8 $\pm$ 2,1*	4,2 $\pm$ 0,9	11,7 $\pm$ 2,2*
Жовтяниця	12,4 $\pm$ 1,9	22,3 $\pm$ 2,2*	18,5 $\pm$ 2,1 <sup>1</sup>	28,4 $\pm$ 3,9* <sup>2</sup>
Гепатомегалія	6,8 $\pm$ 1,8	12,8 $\pm$ 1,9*	10,5 $\pm$ 2,0 <sup>1</sup>	19,2 $\pm$ 2,1* <sup>2</sup>
Ліжко-день	16,1 $\pm$ 2,5	27,6 $\pm$ 0,9*	22,2 $\pm$ 2,4 <sup>1</sup>	33,4 $\pm$ 2,3* <sup>2</sup>

\* –  $p < 0,05$  між показниками порівнюваних груп в середині типу;

<sup>1</sup> – між показниками 1-ої та 3-ої груп; <sup>2</sup> – між показниками 2-ої та 4-ої груп.

Встановлено, що у хворих на ГТВ із нормореактивним типом імунної відповіді відзначалася менша тривалість основних клінічних симптомів ( $p < 0,05$ ), на відміну від дисоціативного типу. Зокрема, загальна слабкість у хворих із легким перебігом нормореактивного типу реагування зберігалася протягом  $3,0 \pm 0,5$  днів, у хворих дисоціативним типом –  $3,4 \pm 0,4$  дні ( $p > 0,05$ ). У той же час при середньотяжкому перебігу її тривалість складала  $3,8 \pm 0,6$  дні у хворих із нормореактивним і  $5,9 \pm 1,3$  дні з дисоціативним типом імунної відповіді ( $p < 0,05$ ).

Тривалість диспепсичних проявів захворювання у вигляді зниження апетиту у хворих 1-ої групи склали відповідно  $2,9 \pm 0,3$  та  $4,3 \pm 0,5$  дні ( $p < 0,05$ ) – у хворих 3-ої групи. Нудота при легкому перебігу нормореактивного типу складала  $1,0 \pm 0,1$  дні, тоді як у

хворих із дисоціативним типом –  $1,4 \pm 0,3$  дні ( $p > 0,05$ ). Тривалість диспепсичних порушень у 2-ій і 4-ій групах мала тенденцію до збільшення і складала  $4,5 \pm 0,8$  та  $4,6 \pm 1,1$  днів і  $5,3 \pm 0,8$  та  $5,1 \pm 0,7$  дні відповідно ( $p < 0,05$ ).

У хворих із різним перебігом ГТВ при встановленому II типі імунного реагування більш достроково зберігалися скарги на відчуття тяжкості в епігастральній ділянці та правому підребер'ї –  $3,3 \pm 0,2$  дні ( $p > 0,05$ ) при легкому перебігу і  $8,7 \pm 0,7$  днів при середньотяжкому перебігу ( $p < 0,05$ ), тоді як при I типі тривалість цього симптому складала  $2,8 \pm 0,3$  дні ( $p > 0,05$ ) у хворих із легким і  $5,1 \pm 0,4$  дні – із середньотяжким перебігом ( $p < 0,05$ ).

Так, показники тривалості болю при пальпації у правому підребер'ї у хворих із різним перебігом захворювання і II типом імун-

ного реагування незначно перевищували аналогічні показники у хворих із I типом і не відрізнялися статистичною вірогідністю при порівнянні ( $p>0,05$ ).

Довшою була і тривалість шкірної сверблячки у хворих з II типом імунної відповіді –  $11,7\pm 2,2$  дні при середньотяжкому перебігу і  $4,2\pm 0,9$  дні – при легкому, у хворих з I типом вона складала  $10,8\pm 2,1$  і  $3,8\pm 1,1$  дні відповідно ( $p>0,05$ ).

Тривалість жовтяниці була вірогідно коротшою у хворих із I типом імунного реагування, порівняно з такою, яка зареєстрована з показниками у хворих із II типом. У першому випадку при легкому перебігу тривалість цього періоду складала  $12,4\pm 1,9$  дні, при середньотяжкому –  $22,3\pm 2,2$  дні ( $p<0,05$ ), у другому випадку дані показники склали  $18,5\pm 2,1$  і  $28,4\pm 3,9$  дні ( $p<0,05$ ).

Важливо також відзначити, що у хворих із нормореактивним типом імунного реагування зменшення розмірів печінки відбувалося значно раніше від початку госпіталізації –  $6,8\pm 1,8$  і  $12,8\pm 1,9$  дні ( $p<0,05$ ), порівняно із даними показниками у хворих із дисоціативним типом імунного реагування –  $10,5\pm 2,0$  і  $19,2\pm 2,1$  дні ( $p<0,05$ ) відповідно.

Строки стаціонарного лікування у хворих з I типом склали  $16,1\pm 2,5$  дні при легкому і  $27,6\pm 0,9$  – при середньотяжкому перебігу, у хворих же з II типом тривалість стаціонарного лікування перевищувала такі відповідно майже в 1,4 і 1,2 рази і складала  $22,2\pm 2,4$  і  $33,4\pm 2,3$  дні ( $p<0,05$ ).

При порівнянні біохімічних показників у хворих із різними типами імунного реагування (табл. 6) встановлено, що рівень загального білірубину у хворих із I типом досягав у середньому  $76,5\pm 4,3$  мкмоль/л при легкому і  $168,8\pm 7,0$  мкмоль/л – при середньотяжкому перебігу ( $p<0,05$ , між показниками). У хворих із II типом цей показник досягав  $93,2\pm 5,9$  мкмоль/л при легкому і  $185,4\pm 8,8$  мкмоль/л у хворих при середньотяжкому перебігу ГТВ ( $p<0,05$  між показниками). Статистична вірогідність відзначалася між рівнями загального і прямого білірубину у хворих із різними типами імунного реагування при легкому перебігу ГТВ ( $p<0,05$ ). Але при середньотяжкому перебігу ГТВ між рівнями загального і прямого білірубину, АлАТ у хворих із різними типами імунного реагування статистичної вірогідності не відзначалося.

Таблиця 6

Біохімічні показники у хворих на ГТВ залежно від типу імунної відповіді (M±m)

Показники	Нормореактивний тип		Дисоціативний тип	
	Легкий перебіг (1 група) n=51	Середньотяжкий перебіг (2 група) n=50	Легкий перебіг (3 група) n=12	Середньотяжкий перебіг (4 група) n=9
Білірубін загальний, мкмоль/л	76,5±4,3	178,8±7,0*	97,2±5,9 <sup>1</sup>	185,4±8,8*
Білірубін прямий, мкмоль/л	38,8±4,7	78,4±6,5*	45,7±3,7 <sup>1</sup>	93,1±8,3*
АлАТ, ммоль/л·год	6,12±1,2	14,0±2,3*	7,21±2,1	16,4±2,2*

\* –  $p<0,05$  між показниками порівнюваних груп у середині типу;

<sup>1</sup> –  $p<0,05$  між показниками 1-ої та 3-ої групи; <sup>2</sup> –  $p<0,05$  між показниками 2-ої та 4-ої групи.

Таким чином, проведений нами аналіз динаміки основних клінічних симптомів та біохімічних показників у хворих із різними типами імунного реагування показав, що у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді значно менша тривалість інтоксикаційного, астеновегетативного та диспепсичного синдромів, жовтяничного періоду та, відповідно, строків стаціонарного перебування порівняно з аналогічними показниками у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді.

З метою вивчення впливу динаміки цитокінового статусу на наслідки ГТВ проведено диспансерне спостереження за пацієнтами протягом 12 місяців. В цей час здійснювався динамічний контроль показників рівня АлАТ, загального білірубину. При цьому ДНК HBV в сироватці крові хворих із нормореактивним типом імунного реагування не виявлялася, тоді як у хворих із дисоціативним типом у 14-ти осіб (66,6%) протягом

перших 3-ох місяців диспансерного нагляду спостерігалось підвищення рівня АлАТ, у 4 осіб (19%) до 6 місяців диспансерного нагляду відзначалася підвищена активність АлАТ, що свідчило про затяжну реконвалесценцію, а у 1 особи (4,7%) відзначалася трансформація у хронічний перебіг ВГ.

У 5-ти хворих із встановленим генотипом А рівні регуляторних цитокінів і гострофазових показників запалення коливались у межах значень, які відповідали показникам контрольної групи (рівень ІЛ-1β коливався від 28,91 до 40,18 пкг/мл; ФНП-α – від 26,16 до 39,4 пкг/мл; ІЛ-6 – від 4,1 до 5,12 пкг/мл; ІЛ-2 від 33,34 до 42,32 пкг/мл; ІЛ-4 – від 14,54 до 20,8 пкг/мл), що свідчить про гіпореактивний тип реагування імунної системи і дає підстави прогнозувати можливу хронізацію процесу, оскільки у 3 пацієнтів даної групи спостерігалась трансформація у хронічний перебіг ВГ. Але оскільки кількість хворих із встановленим генотипом А складала лише

3,1% від загальної кількості обстежених пацієнтів, тому необхідна більша кількість спостережень з метою встановлення можливого впливу генотипу вірусу на імунну відповідь і наслідки захворювання.

Аналізуючи результати спостереження за 127 пацієнтами із визначеним типом імунного реагування встановлено, що хронізація процесу спостерігалася у 4 хворих, що складало 3,15% від загальної кількості обстежених, із них у хворих із дисоціативним та гіпореактивним типами імунного ця група складала – 15,4%.

Таким чином при ГВВ уже на початковому етапі інфекційного процесу у хворих із легким і середньотяжким перебігом виявлено три типи імунного реагування, обумовлені характером відповіді основних регуляторних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-4). Виявлений тип імунного реагування у хворих із різною тяжкістю ГВВ дозволяють судити про перебіг і наслідки хвороби. Визначення нормореактивного типу імунного реагування свідчить про гладкий перебіг хвороби з відсутністю затримки одужання та хронізації, дисоціативний і гіпореактивний типи дають підстави прогнозувати затяжний перебіг та можливу хронізацію захворювання. Це дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих із легким і середньотяжким перебігом ГВВ виявлено три типи імунного реагування, що визначаються ха-

рактером відповіді основних регуляторних цитокінів: нормореактивний, дисоціативний і гіпореактивний, які знаходяться у тісному взаємозв'язку зі ступенем тяжкості, клінічними проявами і наслідками хвороби.

2. Цитокіновий профіль при нормореактивному типі імунного реагування характеризується рівномірним підвищенням регуляторних цитокінів відповідно до ступеню тяжкості захворювання, тоді як при дисоціативному типі виявляється низький рівень ІЛ-2 і ІЛ-4 на фоні підвищеного вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-6). При гіпореактивному типі, рівні регуляторних цитокінів коливалися у межах контрольних значень.
3. Виявлені типи імунного реагування у хворих із різною тяжкістю ГВВ дозволяють судити про перебіг і наслідки хвороби. Визначення нормореактивного типу імунного реагування свідчить про гладкий перебіг хвороби, дисоціативний і гіпореактивний типи дають підстави прогнозувати затяжний перебіг та можливу хронізацію процесу. Це дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності та своєчасно провести її корекцію.

Цікавим є дослідження рівнів основних регуляторних цитокінів та виявлення типів імунного реагування у хворих із інгапаратним, субклінічним, тяжким та фульмінантним перебігом ГВВ, що стане предметом нашого подальшого дослідження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Байда М.А. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - Приложение №9. - Том X. - №1. - С. 21.
2. Герасун О.Б. // Сучасні інфекції. - 2003. - №3. - С. 22-24.
3. Дружинин А.В., Аникушина А.К., Сотникова Н.Ю. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. - Приложение №9. - Том X. - №1. - С. 21.
4. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Аксенов О.А. и др. // Иммунология. - 1996. - №5. - С. 48-52.
5. Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Буеверов А.О. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2000. - №5. - С.7-12.
6. Кетлинский С.А. // Иммунология. - 2002. - №2. - С.77-79.
7. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В. и др. // Система цитокинов комплемента и современные методы иммунного анализа. - М. - 2001. - С. 5-82.
8. Курамшин Д.Х. Цитокины и показатели иммунного статуса больных вирусным гепатитом С и сочетанным вариантом гепатита В+С: Автореф. дис. канд. биол. наук. - Новосибирск. - 2002. - 28 с.
9. Маммаев С.Н., Шульпекова Ю.О., Левина А.А. и др. // Российский журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2000. - Т.10. - №5. - С. 30-34.
10. Носик Н.Н. // Вопросы иммунологии. - 2000. - № 1. - С. 4-10.
11. Пахалкова Е.В. // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. - С.-Пб. - 2003. - С. 293-294.
12. Приймаги Л.С., Тэфанова В.Т., Талло Т.Г. и др. // Вопр. вирусол. - 2002. - №3. - С. 23-27.
13. Свиридова М.Б. Роль регуляторных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в патогенезе острых вирусных гепатитов различной этиологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М. - 2003. - 24 с.
14. Сучков С.В., Москалец О.В., Черепихина Н.Е. и др. // Тер. арх. - 2004. - №4. - С.78-83.
15. Шапиро И.Л., Сек Ок Сун. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2001. - Приложение № 1. - Т.ХІ. - С.20.

16. Balkwill F. // J.Viral Hepatitis. - 1997. - № 4. - suppl. 2. - P. 6-15.
17. Galun E., Nahor O., Eid A., Jurim O. et al // Virology. - 2000. - May 10. - 270(2).- P. 299-309.
18. Guo J.-T., Zhou H., Liu C., et al // J. Virol. - 2000. Feb. - №.74 (3). - P. 1495-1505.
19. Gutmacher A.E., Collins F.S. // N. Engl. J. Med. - 2003. - №.349 (10). - P. 996-998.
20. Maher J.J. // Seminars in Liver Deseas. - 1999. - Vol.19. - № 2. - P. 109-115.
21. Mc Clay N., Kooch R., Chizari F. et al // J. Virol. - 2000 Mar. - №74 (5). - P. 2255-2264.
22. Ohta A., Sekimoto M., Sato M et al // J-Immunol. - 2000. - Jul. Vol.15. -№ 165(2). - P. 956-961.

## ТИПЫ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В

*Т.И. Лядова*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

---

### РЕЗЮМЕ

У больных ОГВ выявлено три типа иммунного реагирования, определяемые характером ответа основных регуляторных цитокинов: нормореактивный, диссоциативный и гипореактивный, которые находятся в тесной взаимозависимости со степенью тяжести, клиническими проявлениями и исходами заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать необходимость комплексного обследования больных с ОГВ с определением маркеров активной вирусной репликации (ДНК HBV) и уровня основных регуляторных цитокинов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый вирусный гепатит В, цитокины, типы иммунного реагирования

## TYPES OF IMMUNE REACTION AT PATIENTS WITH ACUTE VIRAL HEPATITIS B

*T.I. Lyadova*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

At patient with acute viral hepatitis B three types of immune reactions were established, determined by the character of answer of principal regulators cytokines: normally reactive, dissociative, and hyporeactive, which are found in close correlation with the severity degree of weight, clinical signs and outcomes of disease. The got results allow to recommend the necessity of complex investigation of patients with acute viral hepatitis B with determination of markers of active viral replikation (DNA HBV) and level of principal regulators cytokine.

**KEY WORDS:** acute viral hepatitis B, cytokines, types of immune reaction

УДК: 616.25-089.87-72

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИПОЛЯРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ С РЕЖИМОМ АВТОМАТИЧЕСКОГО ПРЕРЫВАНИЯ ПРИ ДЕКОРТИКАЦИИ ЛЕГКИХ

*В.В. Макаров*

Харьковский государственный медицинский университет, Украина

---

### РЕЗЮМЕ

Применение биполярной коагуляции с использованием режима автоматического прерывания при выполнении декортикации легкого позволяет избежать осложнений связанных с воздействием электрического тока на прилегающие ткани и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** декортикации лёгких, биполярная коагуляция

Гнойные заболевания плевры сохраняют лидирующие позиции среди заболеваний торакального профиля. Несмотря на накопленный опыт консервативного лечения острой эмпиемы плевры, применения методик

малой хирургии количество развития ригидных процессов в плевральной полости, переход заболевания в хроническую форму не имеет тенденции к уменьшению [3, 7].

Выше приведенное, обуславливает сохра-

нение декорткации легкого в арсенале хирургического лечения неспецифической эмпиемы плевры. На современном этапе данное оперативное пособие, возможно, выполнять с применением электрокоагуляционных методик, использование которых позволяет разделять соединительнотканые сращения, достигая гемостаз [6].

При воздействии высокочастотного (ВЧ) тока с целью гемостаза или пересечения тканей более предпочтительным является биполярный режим, поскольку коагуляция происходит строго локально между браншами инструмента (пинцета или зажима) [5].

Но, несмотря на локальность действия, на захваченной инструментом ткани, нежелательное воздействие распространяется и на близлежащие тканевые структуры в зоне 5-8 мм. Таким образом, было бы оптимальным прерывать процесс коагуляции при его завершении между браншами инструмента, когда воздействие на прилежащую зону минимально. В то же время в «ручном режиме» работы выключение ВЧ воздействия осуществляется при визуальной регистрации ВЧ тока на окружающую зону: появление дыма, деформация и сморщивание тканевых структур [1].

Режим «автоматического прерывания» является таким, когда обезвоживание и высушивание (коагуляция) тканей уже произошли (что сопровождается ростом электрического сопротивления ткани в 3-5 раз), а заметных повреждений окружающих тканей ещё нет. Поскольку этот момент невозможно зарегистрировать визуально, отключение ВЧ тока выполнялось устройством «Кедр-1», при увеличении электрического сопротивления коагулируемой ткани в 3-5 раз (обычно от 300-500 Ом до 900- 2500 Ом) [1].

По данным ряда авторов наиболее высокая вероятность повреждения при электрокоагуляции близлежащих органов при выполнении декорткации легкого в ранние сроки заболевания (до 30 суток от начала возникновения сращений), что обуславливается строением соединительной ткани [7].

**Целью работы** явилось изучение клинической эффективности применения биполярной коагуляции в режиме «резание» с применением автоматического её прерывания при выполнении декорткации легкого в ранние сроки до 30 суток заболевания.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Под нашим наблюдением находилось 46 больных с неспецифической эмпиемой плевры с развитием ригидного процесса. Мужчин было 39, женщин – 7. У всех больных отмечался односторонний характер поражения.

Правосторонний у 28, левосторонний – у 18.

Пациенты были оперированы в ранние сроки – 21-30 суток с момента развития ригидного процесса. Первую группу составили 22 больных, при разделении плевральных сращений, у которых применялась биполярная коагуляция с автоматическим прерыванием. У 24 пациентов применялась биполярная коагуляция в обычном режиме работы, они составили вторую группу. В послеоперационном периоде все больные получали комплексную консервативную терапию.

При разработке режима необходимой управляемой коагуляции нами использовались:

- Электрокоагулятор (ВЧ генератор) фирмы Karl Storz (860021В/С/Д).

- Комплекс аппаратуры «Кедр-1» для дозирования времени воздействия ВЧ энергии на свариваемые ткани, разработанный НТ СКБ «ПОЛИСВИТ» ГНПП «Объединение Коммунар».

Полученные данные, обработанные методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента-Фишера [4].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализируя осложнения, развившиеся в послеоперационном периоде, отмечаем, что у 4 (18,2%) больных первой группы и 5 (20,8%) пациентов второй группы наблюдали развитие реактивного плеврита. Развитие данного осложнения не связано с выбором режима коагуляции плевральных сращений, а обусловлено площадью коагуляционного воздействия на плевру. Во всех наблюдениях была распространенная эмпиема плевры с многочисленными сращениями в плевральной полости. Данное осложнение ликвидировалось либо изменением положения дренажной трубки в плевральной полости с последующим переходом на вакуум – дренирование, либо пункционным методом. Положительный результат был достигнут во всех наблюдениях.

У 5 (20,8%) больных второй группы в первые же сутки послеоперационного периода наблюдалась инфильтрация легочной ткани на стороне выполнения оперативного вмешательства. Выполненные исследования трахеобронхиального дерева исключили наличие ателектазов, гнойных пробок бронхов в данных наблюдениях. Проведенные ранее экспериментальные исследования подтверждают возможность поражения легочной ткани электрическим током при данном режиме коагуляции [2]. В комплекс послеоперационной консервативной терапии включали антибактериальную терапию (превентивно широкого спектра действия, далее с уче-

том чувствительности), антикоагулянты, препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологию крови.

У пациентов первой группы инфильтративных изменений легочной ткани, обусловленных режимом коагуляции плевральных сращений, вне зависимости от объема коллапса легкого не наблюдалось.

В данные наблюдения не включались пациенты с наличием ателектазов легких после декорткации, подтвержденные фибробронхоскопией. Больные, у которых присоединялась вторичная инфекция при неэффективности консервативной терапии в послеоперационном периоде. Однако в этих случаях инфильтрация легочной ткани наблюдалась на 3-5 сутки послеоперационного периода с выраженным повышением температуры тела до 38, 3-40°C, что не наблюдалось в приведенных наблюдениях.

Клинические примеры демонстрируют эффективность различных методик биполярной коагуляции.

Пациентка Я., 51 года поступила в клинику переводом из ЦРБ по месту жительства, куда поступила с клиникой острой правосторонней эмпиемы плевры. В где ургентном порядке выполнено дренирование правой плевральной полости по Бюлау. Выделилось до 700 мл мутной жидкости. Состояние больной за время нахождения в ЦРБ без существенной динамики. Переведена в Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины на 17 сутки от начала заболевания.

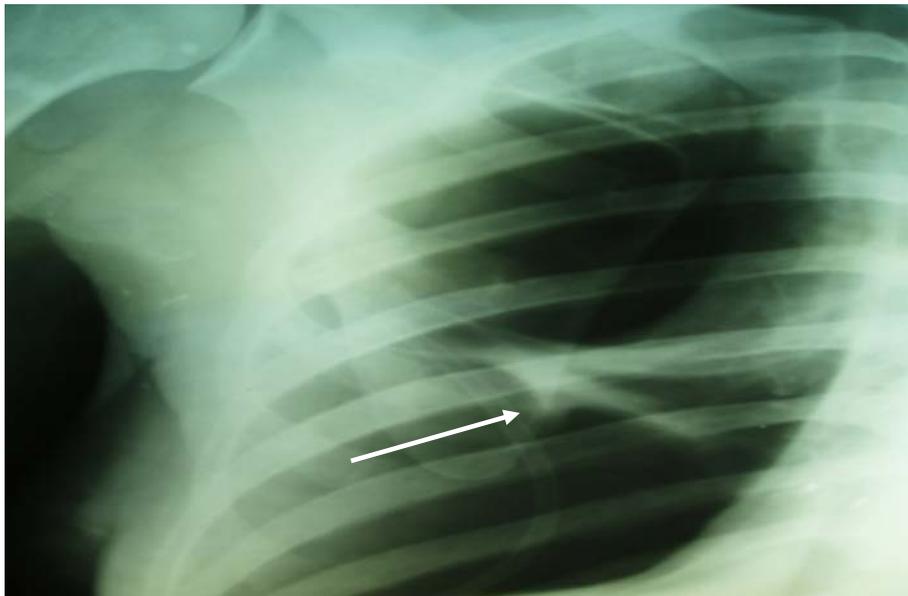
При рентгенологическом исследовании на момент поступления отмечается коллапс легкого на  $\frac{3}{4}$  справа, в плевральной полости массивные плевральные сращения – представлено на рис. 1. Пациентки была выпол-

нена торакокопическая декорткация правого лёгкого с использованием биполярной коагуляции с применением автоматического прерывания в ургентном порядке.

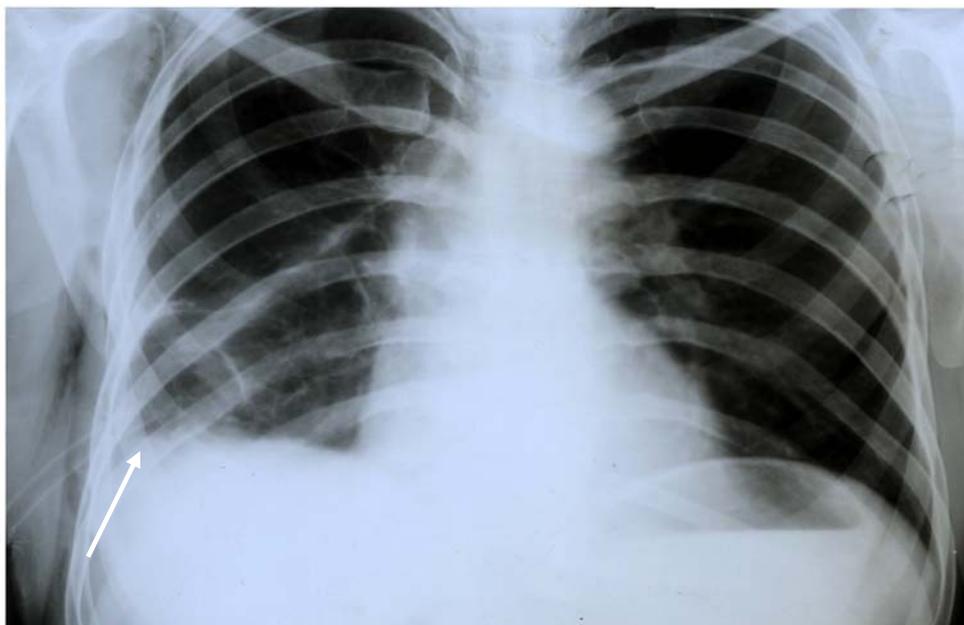
В послеоперационном периоде активный сброс воздуха по дренажу отсутствовал, инфильтрация легочной ткани не отмечена. Рентгенологические данные органов грудной клетки пациентки на 3 послеоперационные сутки представлены на рис. 2. Легкое справа расправлено, в синусе и над диафрагмой небольшое количество жидкости. Выполнена пункция правой плевральной полости. Удалено 300 мл жидкости светло - соломенного цвета на третьи сутки послеоперационного периода, который далее протекал без осложнений. Пациентка выписана на 10 послеоперационные сутки.

Пациент К., 30 лет поступил в клинику переводом из ЦРБ по месту жительства, куда поступила с клиникой острой левосторонней эмпиемы плевры. В где ургентном порядке выполнено дренирование левой плевральной полости по Бюлау. Состояние больного за время нахождения в ЦРБ без существенной динамики. Переведен в Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины на 14 сутки от начала заболевания.

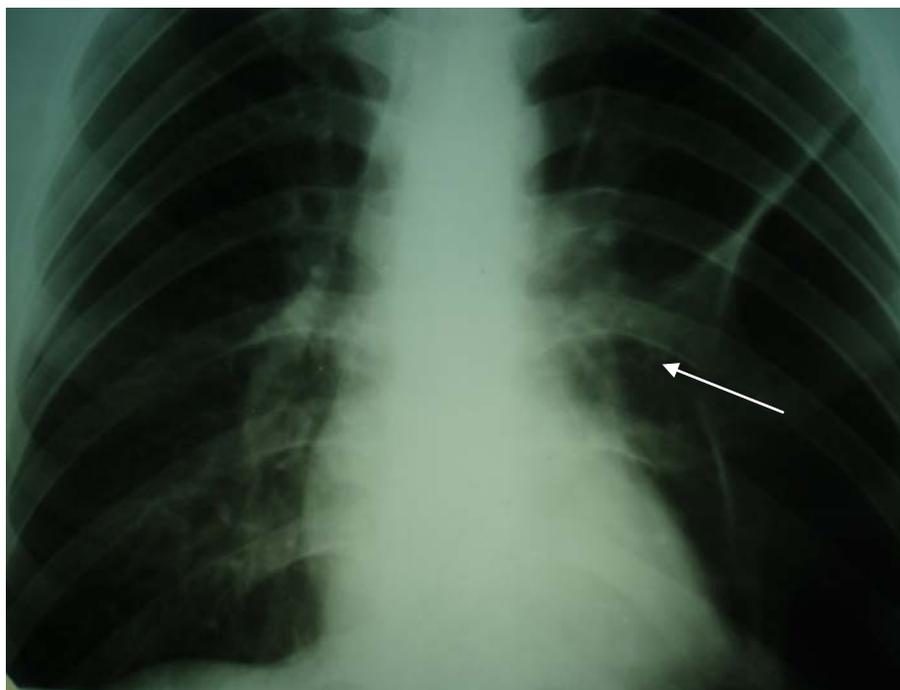
При рентгенологическом исследовании на момент поступления отмечается коллапс легкого на  $\frac{3}{4}$  слева, в плевральной полости массивные плевральные сращения – представлено на рис. 3. Пациенту на вторые сутки пребывания в клинике была выполнена торакокопическая декорткация лёгкого с использованием биполярной коагуляции.



**Рис. 1.** Рентгенограмма пациентки Я., 51 года, в день поступления. Отмечается коллапс легкого на  $\frac{3}{4}$  справа, в плевральной полости массивные плевральные сращения.



**Рис. 2.** Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Я., 51 года. Третьи сутки послеоперационного периода. Легкое справа расправлено, в синусе и над диафрагмой небольшое количество жидкости.



**Рис. 3.** Рентгенограмма пациента К., 30 лет, в день поступления. Отмечается коллапс легкого на  $\frac{3}{4}$  слева, в плевральной полости массивные плевральные сращения.

В послеоперационном периоде инфильтрация легочной ткани не отмечена. Рентгенологические данные органов грудной клетки пациентки на 2 послеоперационные сутки представлены на рис. 4. Легкое слева расправлено, отмечается инфильтрация легочной паренхимы нижней доли слева, бронхоскопическое исследование – ателектазов, гнойных пробок бронхов не выявлено. В послеоперационном периоде проводилась комплексная консервативная терапия с применением антибиотиков согласно чувствительности,

препаратов, улучшающих микроциркуляцию и реологию крови. Пациент выписан на 17 послеоперационные сутки.

У 4 (16,7 %) больных второй группы отмечался активный сброс воздуха, возникший на 2-3 сутки послеоперационного периода. У анализируемых больных интраоперационно отмечено расправление легкого, в данный период выполнялось пассивное дренирование плевральной полости по Бюлау. Развитие описанных осложнений не связано с физическим напряжением, развитием гнойно – деструк-

тивных процессов в лёгком. Возникновение легочных фистул объясняется дугообразованием при прохождении тока и повреждением близлежащих тканей [2]. Был отмечен небольшой коллапс легкого на стороне операции. Данным больным проводилась комплексная консервативная терапия.

При отсутствии герметизма, когда не удается создать отрицательных давлений плевральной полости, целесообразно переходить на подводный дренаж по Бюлау. Дренаж по Бюлау удерживают до тех пор, пока альвеолярные фистулы самостоятельно закрываются и в плевральной полости создавались отрицательные давления. Затем дренажи подключались к вакуумной системе и после равномерного и полного расправления легкого, они удалялись. Дренажи у таких больных в среднем удерживались в течении 5-6 дней. В течении этого времени, через дренаж вводили ежедневно антибиотики согласно чувствительности. Такая методика позволила при отсутствии герметизма легочной ткани добиться полного расправления легкого и

заполнения все плевральной полости и упредить развитие гнойных осложнений. Другим важным мероприятием для расправления оставшихся частей легкого является активное ведение больных, занятия лечебной гимнастикой. Ранее вставание, активные движения способствуют улучшению циркуляции крови, урегулированию функции дыхания, кровообращения. Определенную роль в раннем расправлении легкого играет и создание положительных давлений в бронхиальном дереве. Вначале в присутствии врача, а затем и самостоятельно в течение 5-10 минут несколько раз в зависимости от общего состояния, больной надувает резиновую камеру, детские игрушки. Занятие лечебной гимнастикой начинаются на 2-3 сутки прекращения активного сброса воздуха по дренажам под руководством врача по специально разработанному комплексу упражнений.

Средний койко-день после операции составил у больных первой группы  $11,2 \pm 1,1$  суток, а у пациентов второй группы –  $18,2 \pm 2,3$  суток.

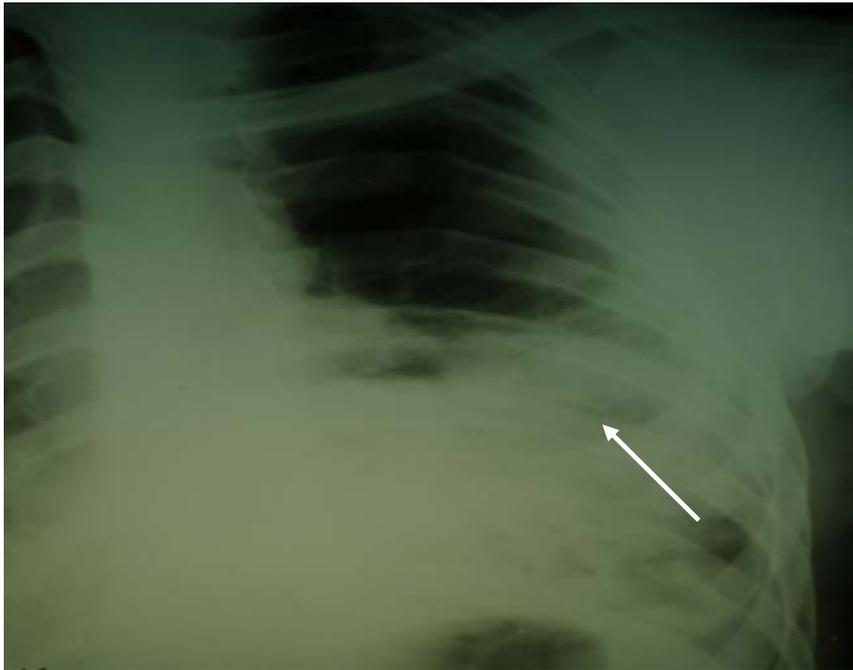


Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки К., 30 лет. Вторые сутки послеоперационного периода. Легкое слева расправлено, отмечается инфильтрация легочной паренхимы нижней доли.

## ВЫВОДЫ

Применение биполярной коагуляции с использованием режима автоматического прерывания при выполнении декорткации легкого в ранние сроки (до 30 суток) заболевания, позволяет избежать осложнений свя-

занных с воздействием электрического тока на прилегающие ткани, сократить послеоперационный койко-день на 7 суток в среднем, и является перспективным направлением в хирургическом лечении эмпиемы плевры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В.В., Макаров В. В., Малоштан А. В., и др. // Запорожский мед. ж. - 2008. - № 2. - С. 14-18.
2. Бойко В.В., Макаров В. В., Малоштан А. В., и др. // Патологія. - 2008. - № 1. - С. 23-28

3. Гнойные заболевания лёгких и плевры / под ред. проф. В.В. Бойко и А.К. Флорикяна. -Харьков: «Прапор». - 2007 - 576 с.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. -К.:МОРИОН. - 2001. - 408 с.
5. Малоштан А.В., Бойко В.В., Тищенко А.М., Криворучко И.А. Лапароскопические технологии и их интеграция в билиарную хирургию. -Х.: СИМ. - 2005. - 367 с.
6. Cowen M.E., Johnston M.R. // Compr. Ther. - 1998. - № 10. - P. 40-45.
7. Wąsowski Dariusz, Kuźdzał Jarosław, Reifland Agnieszka, et al // Pol. prz. chir. - 2002. -№ 1. - С. 54-60/

## **КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ БІПОЛЯРНОЇ КОАГУЛЯЦІЇ В РЕЖИМІ АВТОМАТИЧНОГО ПЕРЕРИВАННЯ ПРИ ДЕКОРТИКАЦІЇ ЛЕГЕНІ**

*V.V. Makarov*

Харківський державний медичний університет, Україна

---

### **РЕЗЮМЕ**

Використання біполярної коагуляції в режимі автоматичного переривання при декортикації легені дозволяє уникнути ускладнень пов'язаних з впливом електричного струміння на оточуючі тканини та скоротити термін перебування в стаціонарі.

**КЛЮЧЕВІ СЛОВА:** декортикації легені, біполярна коагуляція

## **CLINICAL ASPECTS OF APPLICATION OF BIPOLAR COAGULATION WITH AUTOMATIC INTERRUPTION REGIME AT DECORTICATIONS OF LANG**

*V.V. Makarov*

Kharkiv State Medical University, Ukraine

---

### **SUMMARY**

Application of bipolar coagulation with using automatic interruption regime at decortications of lang allows to avoid the complication connected adjoining tissues and reduce the terms of clinical treatment of patents in permanent hospital.

**KEY WORDS:** decortications of lang, bipolar coagulation.

УДК: 616.216.1: 616.379-008.64

## **СОСТОЯНИЕ АНТИМИКРОБНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ**

*Е.В. Огнивенко<sup>1</sup>, Н.Н. Попов<sup>1</sup>, Е.А. Романова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>1</sup>Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков

---

### **РЕЗЮМЕ**

Состояние антимикробного иммунитета было изучено у 26 больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом в фазе обострения при сопутствующем инсулинзависимом сахарном диабете (1 группа) и 28 больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, не страдающих эндокринопатиями – 2 группа. Развитие гнойного верхнечелюстного синусита у лиц с ИЗСД протекает на фоне снижения активности основных противомикробных факторов иммунитета, аффинности продуцируемых антител, опсонизирующих свойств сыворотки, фагоцитарной и биоцидной активности нейтрофилов.

Снижение биоцидности нейтрофилов ассоциируется с нарушениями как кислородзависимых, так и кислороднезависимых антимикробных механизмов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** антимикробный иммунитет, нейтрофилы

В возникновении и развитии хронических риносинуситов наряду с особенностями возбудителя, его патогенными, вирулентными и инвазивными свойствами большую роль играют иммунные нарушения как системного, так и местного характера, расстройства во взаимодействии различных звеньев иммунной системы [1, 3].

Известно, что ведущую роль в элиминации инфекционных агентов из организма играют клетки с фагоцитарными свойствами. Фагоциты поглощают и переваривают микробы. Антитела и комплемент выступают в качестве опсонин, способствуя этому процессу. Комплемент также обладает прямым механизмом лизиса микробных клеток.

Учитывая, что разработка оптимального алгоритма терапии невозможно без учета характера изменений в иммунореактивности организма, целью настоящей работы явилось изучение активности факторов антимикробного иммунитета у больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом (ХГВС), страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД).

Исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы «Разработка эффективных технологий реабилитации иммунной системы детей и взрослых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов», № госрегистрации 015U002857.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состояние антимикробного иммунитета было изучено у 29 больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом в фазе обострения при сопутствующем ИЗСД – 1 группа (основная) и 29 больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, не страдающих эндокринопатиями – 2 группа (сравнения). Возраст больных составил от 18 до 50 лет. Степень тяжести ИЗСД определялась как среднетяжелая. Контрольная группа была сформирована из 30 здоровых лиц.

Все больные проходили комплекс общеклинических исследований.

Программа иммунологических исследований включала определение фагоцитарной активности нейтрофилов, эффективности внутриклеточного киллинга бактерий, состояния микробицидных систем клеток, опсонизирующих свойств сыворотки, титра антител к этиологическим инфекционным возбудителям, аффинности вырабатываемых антител, содержания основных классов иммуноглобулинов и комплемента в сыворотке крови.

Нейтрофилы из периферической крови выделяли на градиенте двойной плотности

фиколла-верографина (1,093:1,077).

Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали по их способности поглощать бактерии *S. aureus* (штамма 209). Для этого смешивали 1 мл суспензии нейтрофилов ( $10^7$  клеток) и 1 мл взвеси бактерий ( $10^9$ ) в растворе Хенкса. Смесь инкубировали 30 мин при температуре 37°C при постоянном помешивании. По окончании процедуры на стеклах готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому-Гимзе. Определяли фагоцитарное число (ФЧ – число фагоцитирующих клеток) и фагоцитарный индекс (ФИ – число бактерий, поглощенных одной клеткой). Эффективность фагоцитоза опсонизированных бактерий изучали аналогичным способом. Опсонизацию бактерий проводили в растворе Хенкса, содержащем 20% термоинактивированной сыворотки больных (ауто сыворотки) или сыворотки здоровых доноров (пул от 5 доноров) в течение 30 мин при 37°C.

Эффективность внутриклеточного киллинга (ВК) оценивали по методу S.Nielsen [10]. Число поглощенных, но живых стафилококков определяли по высеву лизата лейкоцитов по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов вызывали путем добавления 3-кратного объема воды.

Кислородзависимую метаболическую активность фагоцитов изучали в спонтанном и индуцированном НСТ-тесте, результаты учитывали морфологически и выражали в процентах формазанположительных клеток. В качестве стимулятора использовали взвесь убитых бактерий *S. aureus* (штамм 209) в дозе  $10^9$ /мл.

Активность миелопероксидазы (МПО) и катионных белков (КБ) в нейтрофилах оценивали цитохимически (Э. Пирс, 1962; В.Е. Пигачевский и соавт., 1981). Об активности МПО и катионных белков судили по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК), которые вычисляли в соответствии с рекомендациями авторов.

Титр антител к этиологическим инфекционным возбудителям и общей антигенной детерминанте (ОАД) бактерий определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [5]. Оптическую плотность (ОП) исследуемых образцов учитывали на аппарате «Star Fax 303 Plus». Ставили два контроля: контроль сыворотки (лунки не сенсibilizировали антигеном) и контроль антител (в лунки не вносили сыворотку). В качестве отрицательного стандарта использовали пул сывороток 10 здоровых доноров. Титр антител выражали в относительных единицах (ОЕ), вычисляя по формуле  $OE = OP_{450-630} \text{ cbl-}$

воротки больного/ОП<sub>450-630</sub> здоровых лиц.

В качестве бактериальных антигенов использовали ультразвуковые дезинтегранты, приготовленные из односуточной культуры микробных тел, убитых нагреванием в течение 2 часов на кипящей водяной бане [7].

Аффинность антител (IgG) оценивали с помощью относительной величины по методике R. Luxton и E. Tompson [9], Я.И. Тельнюк с соавт. [4]. Значения аффинности вычисляли по формуле и выражали в относительных единицах (OE):

$$OE = A_5 \times 12 + A_{4,5} \times 11 + A_4 \times 10 + A_{3,5} \times 9,$$

где A<sub>5</sub>, A<sub>4,5</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>3,5</sub> - относительное содержание антител, оставшихся в лунках планшета после внесения раствора тиоцианата натрия соответствующей концентрации по отношению к исходному уровню антител.

Концентрацию иммуноглобулинов определяли спектрофотометрическим методом [8].

Активность комплемента оценивали по

50% гемолизу [6].

Активность лизоцима в клетках определяли турбодиметрически [2].

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости p<0,05. Определяли среднее арифметического значения M и его среднеквадратичное отклонение σ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проведенные исследования показали, что у лиц при сопутствующем ИЗСД обострение ХГВС протекает на фоне повышения концентрации IgG и активности комплемента и сниженных значений IgA. Подобная тенденция прослеживается и у больных группы сравнения, однако в меньшей степени выраженности (табл. 1).

Таблица 1

Содержание иммуноглобулинов и комплемента в сыворотке крови больных ХГВС (M±σ)

Показатели	Здоровые лица	Больные ХГВС+ИЗСД	Больные ХГВС без ИЗСД
IgA г/л	1,7±0,16	1,4±0,17	1,5±0,16
IgM г/л	1,8±0,16	1,6±0,19	1,7±0,18
IgG г/л	12,6±1,14	15,2±1,17	13,2±1,14
Комплектмент, у.е	1,4±0,12	2,1±0,21*	1,7±0,16

\* - p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц

У всех обследованных больных основной группы и группы сравнения обнаружилось достоверное повышение титра антител к бактериальным этиологическим факторам. Высокие титры антител были выявлены практически ко всем изученным микробам (табл. 2). Однако более высокий их уровень определялся у лиц не страдающих ИЗСД.

В сыворотке больных также определялось

повышение титра антител к общей антигенной детерминате (ОАД) бактерий.

Дальнейшие исследования показали, что вырабатываемые антитела у больных хроническим верхнечелюстным синуситом при сопутствующем ИЗСД проявляют сниженную аффинность, по сравнению со здоровыми лицами и больными ХГВС без ИЗСД (табл. 3).

Таблица 2

Содержание антител (OE) к инфекционным возбудителям в сыворотке крови больных ХГВС (M±σ)

Микробы	Больные ХГВС+ИЗСД	Больные ХГВС без ИЗСД
S. pneumoniae	1,7±0,2	1,9±0,2
M. catarrhalis	1,7±0,2	1,9±0,2
H. influenza	1,6±0,2	1,8±0,2
S. aureus	1,6±0,2	1,8±0,2
S. pyogenes	1,6±0,2	1,8±0,2
ОАД бактерий	1,6±0,2	1,8±0,2

Таблица 3

Аффинность антител (у.е) к ОАД микробов больных ХГВС (M±σ)

Здоровые лица	Больные ХГВС+ИЗСД	Больные ХГВС без ИЗСД
> 1000	417±92,7***	> 1000

\* - p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц

\*\* - p<0,05 достоверность различий между показателями больных 1 и 2 группы

Изучение фагоцитарной активности нейтрофилов показало, что поглощение бактериальных частиц и переваривающая способность нейтрофилов больных 1 группы значи-

тельно ниже, чем больных 2 группы и здоровых лиц (табл. 5). Эффективность нейтрофильного внутриклеточного киллинга у больных 1 группы в 3,6 раза, а у больных 2

группы в 1,9 раза уступала этому показатель клеток лиц контрольной группы.

Низкая фагоцитарная способность клеток больных ХГВС при сопутствующем ИЗСД наблюдалась и в отношении опсонизированных аутосывороткой бактерий (табл. 6).

Исследование биоцидных систем нейтрофилов показало, что как кислородзависимые так и кислороднезависимые механизмы в гранулоцитах больных ХГВС при сопутствующем ИЗСД существенно подавлены по сравнению с больными ХГВС не страдающих эндокринопатиями и здоровыми лицами

(табл 7). Активность продукции супероксидных радикалов, изученная в индуцированном НСТ-тесте, была снижена на 20,3%, активность МПО – на 27,7% по сравнению с нормой (табл 7). Система МПО в азурофильных гранулах нейтрофилов является основным фактором бактерицидности, участвует в образовании гипохлорит-аниона, который играет важную роль в биоцидности клетки. Исследование содержания катионных белков и активности лизоцима показало более их низкое содержание, чем у здоровых лиц и больных ХГВС без ИЗСД (табл 7).

Таблица 5

**Фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофилов больных ХГВС (M±σ)**

Показатели	Здоровые лица	Больные ХГВС+ИЗСД	Больные ХГВС без ИЗСД
ФЧ, %	75,6±7,2	56,1±6,2*	64,2±6,2
ФИ	5,7±0,6	3,2±0,4* **	4,4±0,4*
Процент выживших бактерий после фагоцитоза (ВК)	5,0±0,5	17,3±1,8* **	8,5±1,1*

\* p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц,

\*\* p<0,05 между показателями больных хроническим синуситом с СД и больных хроническим синуситом без СД

Таблица 6

**Фагоцитарная и бактерицидная активность нейтрофилов больных ХГВС в отношении опсонизированных бактерий (M±σ)**

Показатели	Сыворотка здоровых доноров	Повышение показателя, %	Сыворотка больных синуситом	Повышение показателя, %
<b>Больные ХГВС+ИЗСД</b>				
ФЧ, %	$\frac{64,7 \pm 7,2}{91,5 \pm 8,3}^{***}$	$\frac{115,3}{121}$	$\frac{58,8 \pm 6,7}{81,9 \pm 6,7}^{***}$	$\frac{104,8}{108,3}$
ФИ	$\frac{5,3 \pm 0,6}{9,6 \pm 0,6}^{***}$	$\frac{165,6}{168,4}$	$\frac{3,2 \pm 0,3}{6,2 \pm 0,6}^{***}$	$\frac{0}{108,7}$
<b>Больные ХГВС без ИЗСД</b>				
ФЧ, %	$\frac{80,4 \pm 7,9}{91,5 \pm 8,3}^*$	$\frac{125,2}{121}$	$\frac{76,9 \pm 7,9}{89,4 \pm 8,3}^*$	$\frac{124,8}{118,2}$
ФИ	$\frac{7,6 \pm 0,7}{9,6 \pm 0,6}^{***}$	$\frac{172,7}{168,4}$	$\frac{7,10 \pm 0,7}{8,6 \pm 0,6}^{***}$	$\frac{154,3}{150,8}$

Примечание:

1. В числителе приведены показатели больных ГВС, в знаменателе – здоровых лиц;

2. Повышение (%) фагоцитоза опсонизированных бактерий по сравнению с неопсонизированными бактериями.

\* p<0,05 по сравнению с показателями фагоцитоза неопсонизированных бактерий в соответствующей группе обследованных

\*\* p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц

\*\*\* p<0,05 между показателями больных 1 и 2 групп

Таблица 7

**Показатели микробицидности нейтрофилов больных ХГВС (M±σ)**

Показатели	Здоровые лица	Больные ХГВС+ИЗСД	Больные ХГВС без ИЗСД
Инд НСТ-тест, %	28,1±2,05	22,4±2,01*	25,1±2,2
Инд МПО, 0,01Ед ВМ/мг	19,2±3,7	13,9±2,8*	15,7±2,8
КБ, СЦК	1,49±0,08	0,91±0,09***	1,21±0,08
Лизоцим, мкг/мг	147,9±22,6	87,6±15,4***	108,7±16,3

\* p<0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц

\*\* p<0,05 между показателями больных 1 и 2 групп

Полученные данные свидетельствуют о том, что развитие хронического гнойного верхнечелюстного синусита у лиц, страдающих ИЗСД, тесно связано с изменениями активности как гуморального так и фагоцитарного звена иммунитета. У больных хроническим верхнечелюстным синуситом, страдающих ИЗСД, в несколько большей степени, чем у больных ХГВС без ИЗСД угнетена фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов, нарушены процессы захвата и киллинга бактерий. У больных

ХГВС при сопутствующем ИЗСД в отличие от больных без ИЗСД достоверно снижены опсонизирующие свойства сыворотки и аффинность вырабатываемых антимикробных антител. В свою очередь, снижение иммунореактивности организма способствует хронизации процесса и персистенции инфекции. инфекционные возбудители индуцируют и поддерживают воспаление, затрудняющее формирование полноценной местной иммунной реакции.

## ВЫВОДЫ

Развитие гнойного верхнечелюстного синусита у лиц при сопутствующем ИЗСД протекает на фоне снижения активности основных противомикробных факторов иммунитета, аффинности продуцируемых антител, опсонизирующих свойств сыворотки, фагоцитарной и биоцидной активности нейтрофилов.

Снижение биоцидности нейтрофилов ассоциируется с нарушениями как кислородзависимых, так и кислороднезависимых антимикробных систем.

В дальнейшем является перспективным подбор и изучение эффективности иммунотерапии на состояние антимикробного иммунитета у больных ХГВС при сопутствующем ИЗСД.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Антонив В.Ф., Кравченко Д.В., Кравченко А.В. и др. // Вестник оториноларингологии. - 1998. - №3. - С. 28-30.
2. Бухарин И.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине. -Томск. - 1974. - 208 с.
3. Заболотный Д.И., Луценко В.И., Розкладка А.И. // Ринология. - 2003. - №2. - С. 26-29.
4. Тельнюк Я.И., Сетдикова Н.Х., Карсонова М.М. // Иммунология. - 2003. - №1. - С. 20-23.
5. Филатова С.В. // Иммунология. - 2001. - №2. - С. 37-42.
6. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. -К.:Здоровье. - 1978. - С. 22-23.
7. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Там же. - С. 28.
8. Чиркин В.В., Веников Ю.Ю., Кожевников Г.И. // Иммунология. - 1990. - №3. - С. 75-77.
9. Luxton R.W., Tompson E.J. // J. Immunol. Meth. - 1990. - № 131. - P.277-282.
10. Nielsen S.L., Blak F.T., Storgaard V. et al. // APMIS. - 1995. - № 103. - P.460-468.

## СТАН АНТИМІКРОБНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИЙ СИНУСИТ

*О.В. Огнівенко<sup>1</sup>, М.М. Попов<sup>1</sup>, О.А. Романова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України», Харків

## РЕЗЮМЕ

Стан антимікробного імунітету було вивчено у 29 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит у фазі загострення при супутньому інсулінзалежному цукровому діабеті (1 група) та 29 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, які не страждають на ендокринопатії (2 група). Розвиток гнійного верхньощелепного синусита у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит при супутньому інсулінзалежному цукровому діабеті пліне на тлі зниження активності основних протимікробних факторів імунітету, афінності антитіл, що продукуюються, опсонуючих властивостей сироватки, фагоцитарної та біоцидної активності нейтрофілів. Зниження біоцидності нейтрофілів асоціюється з порушеннями як киснезалежних, так і кисненезалежних антимікробних механізмів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** антимікробний імунітет, нейтрофіли

## ANTIMICROBIAL IMMUNITY CONDITION IN PATIENTS WITH PURULENT MAXILLARY SINUSITIS

*E.V. Ognivenko<sup>1</sup>, N.N. Popov<sup>1</sup>, E.A. Romanova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

## SUMMARY

Antimicrobial immunity condition has been examined in 29 patients with purulent maxillary sinusitis in the exacerbation phase under insulin-dependent diabetes mellitus (group 1) and 29 chronic purulent maxillary sinusitis patients not suffering from endocrinopathies of any kind (group 2)/ Development of purulent maxillary sinusitis in persons insulin-dependent diabetes mellitus progresses against the background of the significant decrease of the main antimicrobial immunity factors activity, affinity of the produced antibodies, opsonizing properties of serum, and phagocytic biocidal activity of neutrophils.

Neutrophil biocidity decrease is associated with malfunctions occurring in both oxygen-dependent and oxygen-independent antimicrobial mechanisms.

**KEY WORDS:** antimicrobial immunity, neutrophils

УДК: [616.12-008.46:616.126]-053.2/.5

## СТАН СУДИННОГО КОМПОНЕНТУ ГЕМОДИНАМІКИ ДІТЕЙ ІЗ ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА

Л.І. Рак

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

### РЕЗЮМЕ

Вивчено особливості гемодинамічних взаємовідносин та функціональний стан судинного ендотелію в дітей із патологією міокарда. Ендотеліальна функція оцінювалася за допомогою проб із оклюзією плечової артерії та з нітрогліцериним. Встановлено, що при патології міокарда знижується насосна й скорочувальна функція серця, та в половини хворих відзначається ендотеліальна дисфункція. Стан ендотеліальної функції периферичних судин залежить від стану загальної гемодинаміки в дітей із патологією міокарда.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** патологія міокарда, діти, гемодинаміка, ендотеліальна функція, судини, серцева недостатність

Судинний ендотелій є важливим ендокринним органом, який здійснює продукцію й екскрецію ряду нейрогуморальних медіаторів, що впливають на функціонування судин, міокарда та серцево-судинної системи в цілому. Відомо, що стан ендотеліальної функції суттєво визначає компенсаційні можливості організму при різних патологічних станах, особливо, перебіг кардіальної патології та успішність терапевтичних заходів у літніх осіб [1-5]. У останні роки з'явилися повідомлення щодо особливостей ендотеліальної дисфункції при різноманітних гострих і хронічних захворюваннях у дітей, проте вони висвітлюють лише окремі питання патогенетичної значущості функції ендотелію судин [6, 7].

При патології міокарда внаслідок зменшення кількості здорових кардіоміоцитів або при неадекватному навантаженні на них відбувається перебудова гемодинамічних співвідношень, у якій значну роль як фактора компенсації відіграє судинний компонент [8]. Поступово компенсаційні можливості погіршуються й виснажуються на тлі гіперактивації систем регуляції (симпато-адреналової, ренін-ангіотензин-альдостеронової, ендотелін-оксид азоту, цитокінів тощо), що доведено й широко висвітлено в багатьох дослідженнях. Показано, що ефективність ряду патогенетичних засобів, що позитивно впливали на стан ендотеліальної функції, визначає успішність терапії хронічної серцевої недостатності в дорослих [3, 9-11].

Мета дослідження – вивчення стану ендотеліальної функції судин у дітей із патологією міокарда на рінних етапах формування серцевої недостатності.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 52 дитини віком від 10 до 18 років (середній вік  $14,98 \pm 0,26$  років) із

патологією міокарда: 29 – із постревматичним або постміокардитичним міокардіофіброзом (МФ); 13 – із диспластичною кардіоміопатією (ДКП); 10 – із аритмогенною кардіоміопатією. Діагноз встановлювався на підставі клініко-анамнестичного й інструментального дослідження: стандартної ЕКГ та ЕХОКГ на апараті ультразвукової діагностики SA-8000 Live (фірми «Medison», Корея). У дітей із МФ гострий період міокардиту мав місце від 2 до 10 років тому. Діти, які перенесли гостру ревматичну лихоманку, набутих вад серця не мали. Діти із ДКП мали множинні малі структурні аномалії розвитку серця: пролабування клапанів I-II ступеня з регургітацією та без, міксоматоз ступок, розширення кореня аорти чи порожнини серця, аномалії хордального апарату. У цих дітей спостерігалися також прояви сполучно-тканинної дисплазії з боку опорно-рухового апарату, шкіри, нирок, жовчного міхура, тобто ознаки системної дисплазії сполучної тканини. Аритмогенна кардіоміопатія була діагностована на тлі синдрому WPW та екстрасистолічного варіанту аритмії. Групу контролю склали 17 практично здорових школярів-однолітків.

За даними ЕХОКГ оцінювали стандартні морфометричні параметри серця та визначали такі показники загальної гемодинаміки: фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ); ударний (УО) і хвилинний об'єм крові (ХОК). За загальноприйнятою формулою [12] розраховували загальний периферичний опір судин (ЗПОС).

Ультразвукове сканування плечової артерії проводили лінійним датчиком частотою 9 МГц. Діаметр плечової артерії вимірювався на правій руці на рівні 10-15 см вище ліктьового сгибу після 10-хвилинного відпочинку пацієнта. Оцінювали максимальну систолічну швидкість кровотоку ( $V_s$ , см/с); кінцеву діастолічну швидкість кровотоку

току ( $Vd$ , см/с); діаметр артерії ( $\varnothing$ , см); показники пружності та еластичності судин – за формулами (1, 2):

$$Ri = \frac{Vs - Vd}{Vs}, \quad (1)$$

$$Ratio = \frac{Vd}{Vs}, \quad (2)$$

де

$Ri$  – індекс резистентності або індекс Пуарцелота;

$Ratio$  – систоло-діастолічне співвідношення.

Для оцінки функціональної здатності ендотелію судин проводилися проби з реактивною гіперемією та з нітрогліцерином [1, 4, 5]. Після вимірювання показників плечової артерії в спокої проводилося вимірювання таких самих показників після оклюзії плечової артерії манжетю тонометра упродовж двох хвилин при стисканні манжети на 50 мм рт.ст. вище за систолічний артеріальний тиск. Таким чином визначалася ендотеліозалежна реактивність плечової артерії. Через 10 хвилин після цього визначалася ендотелінезалежна реактивність в пробі з нітрогліцерином. Досліджуваний приймав 0,25 мг нітрогліцерина під язик, потім вимі-

рювалися судинні показники через дві й п'ять хвилин. Приріст діаметру артерії оцінювався за різницею відносно вихідного діаметру та приведений в %.

Статистичне опрацювання отриманих даних проводилося на IBM PC/Pentium 4 за допомогою пакета прикладних програм Excell і Statgrafics-5. Розбіжності між середніми оцінювалися параметричними (критерій t Стьюдента) й непараметричними (Вілкоксона-Манна-Уїтні) методами математичної статистики. Проводився кореляційний аналіз.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що при патології міокарда у дітей спостерігається зниження функціональної здатності серця, про що свідчать суттєво знижені порівняно зі здоровими дітьми показники ФВ, УО та ХОК (табл.1). При цьому майже у половини пацієнтів (45,45±11,13%) відбувається формування гіпокінетичного типу гемодинаміки. У третини хворих (28,85± 11,69 %) значення ФВ коливалися від 42 до 55%, в той час, як у здорових дітей ці коливання знаходилися у межах від 62 до 72-75% [13]. У 4 випадках (7,69%) була констатована серцева недостатність I й II-A ступеня (ФВ< 50%).

Таблиця 1

Показники загальної гемодинаміки у дітей із патологією міокарда (M±m)

Показник	МФ	ДКП	Аритмії	Контроль
ФВ, %	60,12±1,31****	66,73±1,33	64,15±5,48	68,15±0,51
УО, мл	58,04±3,28*	66,05±6,61	58,56±3,13	63,04±1,91
ХОК, л/хв.	4,12±0,24*	4,50±0,45	4,51±0,52	4,65±0,16
ЗПОС	1712,4±84,47**	1579,4±108,2	1613,2±112,9	1451,5±62,1

Примітка: порівняно з контролем \*  $p_w < 0,04$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,0001$ ; \*  $p_w < 0,06$

Виявлено деякі статеві особливості гемодинамічних параметрів. Так, у дівчаток достовірно нижчими були показники УО, ХОК і значно вищими – ЗПОС (1826±87,6 проти 1430±84,1 дин.с.см<sup>5</sup> у хлопчиків,  $p < 0,002$ ). Аналогічні гемодинамічні взаємовідносини спостерігаються в групі контролю, тобто в здорових дівчаток показник ЗПОС достовірно вище, ніж в хлопчиків (1603,46±108,55 проти 1298±64,41 дин.с.см<sup>5</sup>;  $p < 0,05$ ), проте

їх співвідношення відповідає нормокінетичному варіанту кровообігу ( $p < 0,05$ ).

Середні показники ендотеліальної функції в пробі з реактивною гіперемією суттєво не відрізнялися в дітей із патологією міокарда та в групі контролю, але коливання значень цих показників були більшими в хворих дітей, а приріст діаметру судини меншим (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ендотеліальної функції в дітей із патологією міокарда (M±m)

Показник	Патологія міокарда (n=52)	Контроль (n=17)
$\varnothing$ , см	0,35±0,008	0,36±0,01
$Vs$ , см/с	32,49±2,21	32,37±5,24
$Vd$ , см/с	12,30±0,96	14,72±4,16
$Ri$	0,62±0,01	0,65±0,01
$Ratio$	2,84±0,11	2,97±0,14
Приріст діаметру артерії в пробі з реактивною гіперемією, %	9,59±2,07	12,46±2,45

У половини дітей із патологією міокарда (53,85±9,42) % спостерігалася неадекватна судинна реакція в пробі з реактивною гіпере-

мією. Так, у 10 дітей (19,23±10,46) % відбувалася парадоксальна реакція судини, яка характеризувалася зменшенням діаметру

плечової артерії на 5-15%, у 18 (34,62±7,41) % був лише незначний його приріст (від 2 до 9%). У 24 (46,15±10,17) % хворих відмічена нормальна реакція на пробу з реактивною гіперемією, діаметр артерії збільшувався на 10-30%, що в середньому склало 10,45%. У тому числі в трьох підлітків спостерігалася навіть надмірна вазодилатація – на 42-44% від початкового діаметру артерії, що може свідчити як про значні адаптаційні можливості судинного ендотелію, так і про дисфункцію його.

При ендотелійнезалежній дилатації, у пробі з нітрогліцериним, спостерігалася збільшення діаметру плечової артерії в середньому на (20,76±3,05) % на другій хвилині дослідження та на (27,7±1,86) % на п'ятій хвилині, як у хворих, так і в здорових дітей, що перевищувало в два і більше рази значення проби з реактивною гіперемією ( $p<0,01$ ). Це свідчить про істотний функціональний резерв судин у дітей. Максимальний приріст діаметру (на 33-45%) спостерігався у 8 хворих (15,38±10,75 %) на 5 хвилині після прийому нітрогліцерину.

Слід відокремити 4 підлітків (14,29±6,61%) із недостатньою судинною реактивністю за пробою з окклюзією, у яких прийом нітрогліцерину індукував вазодилатацію лише на 10% від вихідних показників. У трьох із них насосна функція серця була істотно знижена, ФВ складала 49-53%.

Серед спостережуваних було 7 дітей молодшого віку (від 10 до 12 років). Незважаючи на менший діаметр плечової артерії (0,33±0,01 см,  $p<0,01$ ), швидкісні показники периферичного кровотоку й еластичності судин в них, а також результати проби з реактивною гіперемією не відрізнялися від старших підлітків.

Діаметр плечової артерії в дівчаток був достовірно меншим, ніж у хлопців (0,33±0,01 см проти 0,37±0,01 см,  $p<0,005$ ), хоча швидкість систолічного й діастолічного кровотоку залежно від статі не відрізнялася. Проте ендотелійзалежна вазодилатація в них була дещо більш виражена: приріст діаметру склав 11,66±2,57% проти 6,27±3,28% у хлопчиків ( $p<0,08$ ). Ураховуючи переважно гіпокінетичний тип кровообігу в дівчат і істотну ендотелійзалежну вазодилатацію, можна вважати задовільним функціональний резерв їх серцево-судинної системи.

Виявлено тісний кореляційний зв'язок між показниками судинної реактивності та загальної гемодинаміки. Діаметр плечової артерії в стані спокою залежить не тільки від віку й статі пацієнта, але й від УО серця та ХОК ( $r=0,701$ ,  $p<0,02$ ;  $r=0,713$ ,  $p<0,001$  відповідно). Приріст діаметру артерії в пробі

з реактивною гіперемією має зворотний кореляційний зв'язок із УО ( $r=-0,615$ ,  $p<0,05$ ) і ХОК ( $r=-0,664$ ,  $p<0,02$ ), та прямий – із ЗПОС ( $r=0,568$ ,  $p<0,05$ ). Це закономірно: при погіршенні функціональної здатності міокарда відбувається централізація кровообігу з периферичною вазоконстрикцією, проте судинний ендотелій дітей при відсутності ангіопатії має значні адаптаційні резерви. Однак при хронізації процесу компенсаторні механізми поступово знижуються та поряд із ознаками хронічної серцевої недостатності розвивається ендотеліальна дисфункція.

Показники ендотелійнезалежної вазодилатації (приріст діаметру артерії) також корелюють з УО ( $r=0,670$ ,  $p<0,02$ ), ХОК ( $r=0,702$ ,  $p<0,02$ ) та з діастолічним артеріальним тиском ( $r=0,601$ ,  $p<0,05$ ).

Таким чином, при патології міокарда у дітей відбувається перебудова гемодинамічних взаємовідносин у бік гіпокінетичного варіанту кровообігу. При цьому спостерігається формування в частини дітей ендотеліальної дисфункції. Це свідчить про зниження компенсаторних можливостей судинної системи організму та водночас поглиблює умови для розвитку хронічної серцевої недостатності.

Проведене дослідження показало, що при патології міокарда у дітей відбуваються процеси формування серцевої недостатності, які характеризуються систолічною дисфункцією міокарда та ендотеліальною дисфункцією судин. Ці процеси не залежать від етіології вивчаємої патології, на них також суттєво не впливають статево-вікові особливості хворих. Проте відомі факти сімейного характеру розвитку ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії та атеросклерозі. Описано також дисфункцію ендотелію у дітей, батьки яких страждали на дисліпідемії [2, 4], що, вірогідно, пов'язане з генетичними особливостями структури судинної стінки та обміну речовин. Виявлена нами, за анамнестичними даними, в деяких пацієнтів обтяжена спадковість на хвороби серця істотно не впливала на показники функції ендотелію.

Результати нашого дослідження суттєво відрізняються від показників ендотеліальної функції в хворих на ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність тощо зрілого й похилого віку, перш за все, значним приростом діаметру плечової артерії в пробах [1, 8, 11]. Вважається також, що, крім саме показника ендотелійзалежної дилатації, достовірна різниця між значеннями ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної реакції судин свідчить про ендотеліальну дисфункцію [2]. Нами було відзначено таку

різницю в 4 хворих і 5 здорових дітей із нормальною ендотеліязалежною вазодилатацією. Однозначно констатувати в даному випадку дисфункцію ендотелію неможливо. У існуючих дослідженнях у дітей ендотеліальна дисфункція діагностувалася на підставі вивчення біохімічних маркерів у крові – ендотеліну-1 та оксиду азоту, без проведення функціональних проб [7]. Припускаємо, що у дітей, які не мають ознак захворювань судин, великий функціональний резерв судин. Не виключено, на це впливає особливість пубертатного періоду, який характеризується значною активацією нейрогормональних структур. Таким чином, вивчення стану систем нейрогуморальної регуляції паралельно з оцінкою функції ендотелію дозволить пояснити ці розбіжності.

Показники судинної реактивності щільно залежать від показників загальної гемодинаміки, що підкреслює їх спільну регулюючу роль у адекватному функціонуванні центральної та периферичної ланок серцево-судинної діяльності [8]. Виявлена дисфункція ендотелію судин у дітей із патологією міокарда в певній мірі свідчить про поступове втрачання компенсаторних можливостей їх судинного компоненту гемодинаміки. При відсутності адекватних лікувально-профілактичних заходів недостатня функція ендотелію на тлі периферичної вазоконстрикції стане фактором прогресування хронічної серцевої недостатності.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Денисов Е.Н., Коц Я.И., Бахтияров Р.З. // Кардиология. - 2007. - №8. - С. 69.
2. Д.А.Затейщиков, Л.О.Минушкина, О.Ю. Кудряшова и др. // Кардиология. - 2000. - №6. - С.14-17.
3. Карпов Ю.А. // Кардиология. - 2003. - №5. - С. 82-86.
4. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. // Lancet. - 1992. - №340. - P. 1111-1115.
5. Vita J., Keaney J. // Circulation. - 2002. - Vol.106. - P. 640-643.
6. Шилкина Н.П., Виноградов А.А. // Тер.архив. - 2007. - №5. - С. 24-29.
7. Одинец Ю.В., Ищенко Т.Б. // Врачебная практика. - 2000. - №4. - С. 30-36.
8. Воронков Л.Г., Шкурат И.А. // Кровообіг та гемостаз. - 2003. - №1. - С. 93-97.
9. Ушкварок Л.Б., Крахмалова Е.О. // Кровообіг та гемостаз. - 2005. - №3-4. - С.10-14.
10. Schafer A., Fracarollo D., Tas P. et al. // Eur. J. Heart Failure. - 2004. - 6. - P. 151-159.
11. Лутай М.І., Мхітарян Л.С., Слободский В.А. // Укр.кардіологічний журн. - 2004. - С. 34-38.
12. Богмат Л.Ф., Рак Л.И., Введенская Т.С. // Современная педиатрия. - 2006. - №1. - С. 126-128.
13. Богмат Л.Ф., Рак Л.И., Толмачова С.Р. та ін. // Метод. рек. -Харків. - 2006. - 21 с.

## ВИСНОВКИ

1. У частини дітей із патологією міокарда, незалежно від статі й віку, розвивається дисфункція судинного ендотелію, що погіршує умови функціонування серцево-судинної системи в цілому.
  2. Існує щільний взаємозв'язок між станом ендотеліальної функції та функціональними показниками серця й гемодинаміки.
  3. У дівчаток із патологією міокарда переважає гіпокінетичний варіант гемодинаміки та більший, ніж у хлопчиків, діапазон реактивності периферичних судин.
- Сьогодні широко доведено, що роль функції судинного ендотелію в патогенезі різноманітних серцево-судинних порушень і, особливо, хронічної серцевої недостатності значна, і визначає прогноз захворювання. У дитячому віці ці дослідження майже не проводяться. Ураховуючи основні ланки патогенезу серцевої недостатності, вважається доцільним уточнити взаємовідношення між нейрогуморальними факторами регуляції та показниками ендотеліальної функції, а також визначити прогностичну значущість ендотелію судин щодо розвитку й прогресування серцевої недостатності в дитячому віці. Ними проводяться дослідження стосовно визначення ролі систем регуляції в формуванні серцевої недостатності в дітей, результати яких будуть висвітлені в наступних повідомленнях.

## СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТОГО КОМПОНЕНТА ГЕМОДИНАМИКИ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ МИОКАРДА

**Л.И. Рак**

Государственное учреждение «Институт здравоохранения детей и подростков АМН Украины»,  
г. Харьков

## РЕЗЮМЕ

Изучены особенности гемодинамических взаимоотношений и функциональное состояние сосудистого эндотелия у детей с патологией миокарда. Эндотелиальная функция оценивалась с помощью проб с реактивной гиперемией та с нитроглицерином. Установлено, что при патологии миокарда снижается насосная и сократительная функция сердца, а у половины больных наблюдается эндотелиаль

ная дисфункция. Состояние эндотелиальной функции периферических сосудов зависит от состояния общей гемодинамики у детей с патологией миокарда.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** патология миокарда, дети, гемодинамика, эндотелиальная функция, сосуды, сердечная недостаточность

## THE STATE OF VASCULAR COMPONENT IN HEMODYNAMICS OF CHILDREN WITH MYOCARDIAL PATHOLOGY

*L.I. Rak*

State establishment «Institute of Children and Adolescents Health Care of AMS of Ukraine», Kharkov

### SUMMARY

Hemodynamic interrelationships and functional state of vascular epithelium have been studied in children with myocardial pathology. The endothelial function was estimated by the tests with brachial artery occlusion and with nitroglycerin. It has been established that in patients with myocardial pathology the pumping and contractile functions of the heart go down, and in 50 per cent of patients an insufficient endothelium related dilatation of vessels has been registered. The character of endothelial function in peripheric vessels depends upon the condition of general hemodynamics in children with myocardial pathology.

**KEY WORDS:** myocardial pathology, children, hemodynamic, endothelial function, vessels, heart failure

УДК: 616.155.194-06:616.12-008.46-036.12-036.12]-008.9

## ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ $\alpha$ , ИНТЕРЛЕЙКИН $1\beta$ И ПОКАЗАТЕЛИ ЭРИТРОПОЭЗА ПРИ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

*П.И. Рыначак*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина  
Городская клиническая больница № 27 г. Харьков.

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 120 больных ХСН с анемией. ХСН II ФК диагностирована у 49 пациентов, III ФК – у 42 и IV ФК у 29 больных. Все больные получали стандартное лечение. Определяли уровень гемоглобина, МКВ, МСН, МСНС, гематокрита, сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина  $\beta$ . Выявлено снижение гемоглобина и сывороточного железа у больных ХСН ишемического генеза, которое имело прямую связь с нарастанием уровня провоспалительных цитокинов параллельно нарастанию уровня эритропоэтина, что отражало цитокининдуцированное возникновение анемии у больных ХСН, вследствие ингибирования эритропоэза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая сердечная недостаточность, анемия, эритропоэтин, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин  $1\beta$

Распространенность анемии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) по данным многоцентровых (ELITE II, ValHeFT, COPERNICUS, VEST, COMET и др.) и клинических исследований колеблется от 10 до 55%, при этом однозначно анемия рассматривается фактором, негативно влияющим на течение, прогноз и исход ХСН [1, 5, 10, 11, 12, 18, 20, 27, 33]. Так, обследование более 7,5 тысяч больных в исследовании SHARM показало, что больные ХСН с анемией имеют значительно более высокие показатели общей смертности и смертности из-за ухудшения течения ХСН, при этом сопутствующая анемия свидетельствовала о неблагоприятном прогнозе ХСН, независимо

от значений фракции выброса [34]. Наиболее частой причиной анемии при ХСН являются нарушения метаболизма железа, возникающие либо вследствие мальабсорбции, потерь железа, кахексии (истинная железodefицитная анемия (ЖДА)), либо нарушений перераспределения железа, что характерно для анемии хронического заболевания (АХЗ) [1, 5, 9, 10, 20]. Ранее было показано, что в патогенезе АХЗ, наиболее часто возникающей на фоне инфекционных, воспалительных онкологических заболеваний, ведущее место занимает активация иммунной системы с повышением концентрации провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИФ- $\gamma$ , вызывающих цитокининдуцированное нарушение

ключевых звеньев эритропоэза [4, 12, 13, 17, 22, 24, 31]. С другой стороны, в последние годы получены неоспоримые доказательства роли иммуновоспалительных механизмов в патогенезе ХСН, показана положительная корреляционная связь между провоспалительными цитокинами (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и степенью тяжести ХСН, установлено значение цитокинов, как маркеров прогноза и исхода ХСН. Механизмы реализации неблагоприятного иммунологического влияния провоспалительных цитокинов на структуру и функцию миокарда при ХСН осуществляются посредством отрицательного инотропного действия, участия в ремоделировании миокарда (необратимой дилатации полостей и гипертрофии кардиомиоцитов), нарушения эндотелий-зависимой дилатации артериол, усиления апоптоза кардиомиоцитов и клеток периферической мускулатуры [7]. Несмотря на существование теоретических предпосылок, роль цитокинов, в частности – ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , в механизмах возникновения анемии при ХСН изучена недостаточно.

Целью исследования явилось исследовать связь между показателями эритропоэза (гемоглобин, железо, ферритин, эритропоэтин) и провоспалительными цитокинами – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  у больных с анемией, развившейся вследствие ХСН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического и инфарктного отделений городской клинической больницы № 27 г. Харькова обследовано 120 больных ХСН с анемией, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС). Из исследования были исключены больные с острым коронарным синдромом, острым инфарктом миокарда, заболеваниями, которые могли стать причиной анемии: патологией желудочно-кишечного тракта, хронической болезнью почек, онкологическими заболеваниями, диагностированными накануне госпитализации или в стационаре кровотечениями.

Хроническая сердечная недостаточность соответствовала II – IV функциональному классу по NYHA. Диагноз анемии устанавливался в соответствии с критериями Медицинского комитета по стандартам гематологии (ICST, 1989): снижение концентрации гемоглобина в венозной крови менее 120 г/л для женщин и менее 130 г/л для мужчин [3, 4]. Из числа обследованных было 53 (44,1%) мужчины и 67 женщин (55,9%), средний возраст которых составил  $66,7 \pm 15,7$  лет. ХСН II ФК диагностирована у 49 пациентов, III ФК – у 42 и IV ФК у 29 больных. Длительность анамнеза ХСН на фоне ИБС коле-

балась от 3 до 18 лет, в среднем составив 11,7 лет, 45 больных (37,5%) ранее перенесли острый инфаркт миокарда, который у 3-х пациентов (6,67%) осложнился хронической аневризмой сердца. Гипертоническая болезнь наблюдалась у 107 (89,17%) обследованных. Стабильная стенокардия II – III ФК была диагностирована у 53 (44,17%) больных. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 31 (25,83%) больного (постоянная форма у 19 (15,83%) пациентов, персистирующая у 12 (10%) больных). Сахарным диабетом страдали 19 (15,83%) больных.

Контрольную группу составили 14 больных с ХСН I – II ФК ишемического генеза без признаков анемии.

Больным были выполнены следующие методы обследования: клинический анализ крови, определение гематокрита, уровня креатинина сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которую рассчитывали по формуле Cockcroft-Gault. Из инструментальных методов обследования проводилась электрокардиография, рентгеноисследование органов грудной клетки, эхокардиография, УЗИ печени и почек, при необходимости выполнялась фиброгастродуоденоскопия.

Средний объем эритроцитов (фл или  $\text{мкм}^3$ ) рассчитывался по формуле:  $\text{MCV} = ((\text{гематокрит, \%}) / (\text{количество эритроцитов, (в млн)})) \times 10$ . Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (пг) рассчитывалось по формуле:  $\text{MCH} = (\text{гемоглобин, г/100 мл}) / (\text{количество эритроцитов, (в млн)})$ . Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (г/дл) рассчитывался по формуле:  $\text{MCHC} = ((\text{гемоглобин, г/100 мл}) / \text{гематокрит}) \times 100$ . Определение концентрации железа в сыворотке крови проводилось с использованием теста «Железо Хромазуrol В СР Моно» («Биофарма», Киев) колориметрическим методом на фотометре медицинском аналитическом «Мефан 8001». Концентрацию ферритина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ИФА-ферритин» (ЗАО Алкор Био, Санкт-Петербург), эритропоэтина – иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ProCon EPO-HS» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург), фактора некроза опухоли  $\alpha$  – иммуноферментным методом с использованием набора реагентов «ProCon TNF alpha» (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург) и интерлейкина-1 $\beta$  – иммуноферментным методом с использованием набора реагентов №ProCon IL-1 $\beta$ № (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Иммуноферментный анализ проводился на приборе «Stat Fax 303

Plus».

Больные получали ингибиторы АПФ и/или АРА II, бета-адреноблокаторы, диуретики, сердечные гликозиды, нитраты, статины, антиагреганты, метаболическую терапию, по дополнительным показаниям – антиаритмические средства. Больные с анемией средней степени тяжести и тяжелой степени получали в течение 1 месяца препарат ранферон-12 в капсулах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ «MathCAD» и «Microsoft Excel». Данные представлены в виде средних величин, стандартного отклонения. Статистическая значимость различных средних определена по

критерию F-Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов определения показателей эритропоэза (уровней гемоглобина, сывороточного железа, ферритина, эритропоэтина) и значений провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) у больных ХСН проведен в зависимости от степени тяжести анемии (табл.). Степень тяжести анемии оценивали по величине показателя гемоглобина: легкой степенью анемии считали снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л (у женщин) или 130 г/л (у мужчин) до 90 г/л, средней степенью – от 89 г/л до 70 г/л и тяжелой – 69 г/л и менее [3, 4].

Таблица

Показатели эритропоэза, ФНО  $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  у больных ХСН в зависимости от степени тяжести анемии (M $\pm$ m)

Показатель, единицы измерения	Легкая степень	Средней тяжести	Тяжелая степень	Контрольная группа
	(n=52)	(n=44)	(n=24)	(n=14)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,2 $\pm$ 1,43	4,0 $\pm$ 0,26*	3,5 $\pm$ 1,14*	4,4 $\pm$ 0,12
Гемоглобин, г/л	112,2 $\pm$ 6,6	81,7 $\pm$ 5,4*	63,3 $\pm$ 5,1**	126,4 $\pm$ 10,2
Гематокрит, %	43,4 $\pm$ 3,5	39,3 $\pm$ 3,3*	33,2 $\pm$ 5,4*	45,1 $\pm$ 4,2
ЦП, Ед	0,80 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,04*	0,70 $\pm$ 0,03*	0,91 $\pm$ 0,04
MCV, фл	84,6 $\pm$ 1,4	76,2 $\pm$ 1,4	68,4 $\pm$ 2,7*	86,5 $\pm$ 1,3
MCH, пг/эр.	29,6 $\pm$ 1,3	29,3 $\pm$ 1,4	28,4 $\pm$ 1,4*	29,8 $\pm$ 2,2
MCHC, г/дл	30,1 $\pm$ 1,6	29,4 $\pm$ 1,3	28,1 $\pm$ 1,3*	32,7 $\pm$ 1,8
Креатинин, ммоль/л	0,09 $\pm$ 0,02	0,11 $\pm$ 0,04*	0,14 $\pm$ 0,07*	0,07 $\pm$ 0,03
СКФ, (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	97,62 $\pm$ 7,3	92,42 $\pm$ 4,4	77,91 $\pm$ 2,6*	98,23 $\pm$ 2,5
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,4 $\pm$ 2,6*	8,1 $\pm$ 1,7*	5,5 $\pm$ 2,6**	17,8 $\pm$ 4,3
Ферритин сыворотки крови, нг/мл	264,3 $\pm$ 22,8**	214,4 $\pm$ 34,6*	202,1 $\pm$ 41,1*	118,7 $\pm$ 36,3
Эритропоэтин, mIU/мл	27,9 $\pm$ 3,7*	49,4 $\pm$ 4,5**	58,2 $\pm$ 5,6**	14,5 $\pm$ 3,2
Фактор некроза опухоли $\alpha$ , пкг/мл	246,2 $\pm$ 23,6**	275,5 $\pm$ 33,5**	340,4 $\pm$ 44,5**	55,4 $\pm$ 14,6
Интерлейкин 1 $\beta$ , пкг/мл	104,6 $\pm$ 25,6**	145,3 $\pm$ 9,8**	210,1 $\pm$ 15,2**	52,2 $\pm$ 9,2
Суммарный ФК ХСН	2,21 $\pm$ 0,13	2,63 $\pm$ 0,56	3,56 $\pm$ 0,42	1,52 $\pm$ 0,24

Примечание: \* – p < 0,05 при сравнении с контрольной группой, \*\* – p < 0,01 при сравнении с контрольной группой

Снижение уровня гемоглобина, соответствующее степени тяжести анемии, было сопряжено с уменьшением количества эритроцитов, гематокрита, цветного показателя, которые при анемии средней и тяжелой степени достоверно отличались от контроля (табл.). Показатели цветности анемии (ЦП, MCH, MCHC) при легкой и средней ее степени указывали на нормохромный характер, при тяжелой степени достоверно нарастала гипохромия. Величина среднего объема эритроцита (MKV) у больных ХСН с легкой и средней степенью тяжести анемии свидетельствовала о нормоцитозе, при тяжелой анемии снижение MKV у большинства больных было менее 80 фл, что указывало на микроанизоцитоз. Сочетание указанных изменений со снижением значений сывороточного железа, происходящего пропорционально утяжелению степени анемии, свидетельствуют о нарушении метаболизма желе-

за как основной патогенетической составляющей анемии при ХСН. Наиболее частыми причинами нарушений метаболизма железа являются железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия при хронических заболеваниях (АХЗ), в дифференциальной диагностике которых ключевую позицию занимает определение уровня ферритина [3, 4, 22, 24]. Концентрация ферритина в плазме характеризует объем депонированного железа. При истинном дефиците железа характерен низкий уровень ферритина, что свидетельствует об абсолютном уменьшении пула железа в организме. При АХЗ значения ферритина нормальные или повышены, что происходит в результате блокирования освобождения железа из макрофагов [4, 9]. У больных ХСН при легкой, средней и тяжелой степени анемии уровень ферритина достоверно превышал норму, что наряду со снижением сывороточного железа можно обозначить как

преобладание механизмов АХЗ. Вместе с тем, при тяжелой степени анемии наряду со снижением уровня железа и высоким ферритином определены гипохромия и микроцитоз, которые указывают на вклад истинного дефицита железа в структуру анемии. (Табл. 1). Таким образом, у больных ХСН с анемией тяжелой степени найдено снижение уровня железа, увеличение значения ферритина, гипохромия, микроцитоз, нормоцитоз, что позволяет диагностировать сочетание ЖДА и АХЗ.

Эритропоэтин является гемопозитическим ростовым фактором, регулирующим выживаемость, пролиферацию и дифференцировку клеток эритроидного ряда. Вырабатывается главным образом в почках, в меньшей степени (5 – 15%) в печени, поэтому образование и поступление его в кровь связаны преимущественно с функцией почек [2, 4, 6, 13, 14, 19]. Анализ полученных данных показал увеличение уровня эритропоэтина при ХСН с анемией, которое было значительным у пациентов с легкой степенью анемии с последующим пропорциональным нарастанием при средней и тяжелой ее степени, изменения достоверны при сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Следует отметить, что динамика сывороточного креатинина и СКФ у больных ХСН с анемией свидетельствовала о незначительном изменении функции почек, нарастающим параллельно утяжелению степени анемии, однако не выходящими за границы общепринятых норм. Следует обратить внимание, что пациенты с сопутствующей болезнью почек не включались в исследование. Увеличение уровня эритропоэтина при ХСН, значения которых пропорционально зависели от ФК ХСН, а также у пациентов ХСН с анемией было показано в ряде исследований [1, 10, 21].

Определение уровня ФНО $\alpha$  у больных ХСН с анемией позволило выявить достоверное и значительное его увеличение, которое при легкой степени анемии в 4,5 раз превысило норму, при средней степени тяжести в 5,2 раза, при тяжелой анемии в 6,3 раза было выше нормы. Уровень интерлейкина-1 $\beta$  изменялся параллельно, превысив контрольное значение при легкой степени анемии в 2,3 раза, средней степени тяжести в 2,8 раза, при тяжелой анемии – в 3,9 раза. Полученные результаты свидетельствуют о нарастании активности иммуномедиаторов у больных ХСН с анемией пропорционально степени тяжести анемии.

Проведение корреляционного анализа показало отрицательную связь между ФНО $\alpha$  и гемоглобином (-0,724), гематокри-

том (-0,524), уровнем сывороточного железа (-0,658); уровня ИЛ-1 $\beta$  – с гемоглобином (-0,737), гематокритом (-0,548), сывороточным железом (-0,636), что подтверждает участие этих цитокинов в патогенезе анемии у больных ХСН. В работах А. Volger et al [14], А. Deswal [18] у больных с тяжелой ХСН продемонстрирована тесная связь между ФНО $\alpha$ , рецепторам и ФНО-1 и ФНО-2, другими цитокинами с уровнем гемоглобина, что подтверждает значение активации иммуновоспалительных процессов при анемии у пациентов с ХСН. Положительные достоверные корреляционные связи между ФНО $\alpha$  и ферритином (0,725), эритропоэтином (0,784), ИЛ-1 $\beta$  с ферритином (0,733) и эритропоэтином (0,768) указывает на участие этих цитокинов в механизмах нарушения метаболизма железа и ингибирования эритропоэза. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано влияние цитокинов на обмен ферритина. Так ФНО $\alpha$  вызывает увеличение концентрации ферритина в плазме, изолируя железо в пуле хранения в макрофагах, в связи с этим макрофаги, транспортирующие железо, не в состоянии высвободить его в тканях, которые в нем нуждаются [9, 14]. ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 способствуют увеличению белка острой фазы –  $\alpha_1$ -антитрипсина, который ингибирует эритропоэз путем связывания ферритина с рецепторами к трансферрину [9, 17]. ИЛ-1 $\beta$  способен повышать запасы ферритина, который в последствии выступает в роли ловушки для железа [15]. В результате влияния ИФН $\gamma$  ферритин, находящийся в активированных интерфероном макрофагах и моноцитах, способен быстро захватывать и относительно медленно высвобождать железо [17]. Таким образом, цитокининдуцированные влияния на обмен ферритина разнообразны, конечным результатом является нарушение высвобождения железа из ферритина, характерные для АХЗ, в том числе – анемии при ХСН.

Положительная корреляция между ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  с эритропоэтином свидетельствует о наличии прямой связи между позитивными (ЭПО) и негативными (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ ) регуляторами эритропоэтина при ХСН с анемией. Так как теоретически связь между цитокинами и эритропоэтином должна быть отрицательной, требуется дополнительный анализ и объяснение этого факта. ФНО $\alpha$  вызывает ингибирование синтеза эритропоэтина в почках на уровне эритропоэтиновых мРНК [20, 26], что должно повлечь снижение циркулирующего ЭПО. Однако при наличии нормального ЭПО-образующего аппарата в почках уровень сывороточного

ЭПО повышается экспотенциально уменьшению концентрации гемоглобина, в этих случаях, почечная продукция ЭПО в ответ на гипоксию является адекватной. В условиях гипоксии количество циркулирующего ЭПО возрастает примерно в 1000 раз [1, 6, 8, 21], в ответ на снижение напряжения кислорода фактор индукции гипоксии (HIF-1 $\alpha$ ) активирует выработку ЭПО [21]. Более того, по данным E. Rankin et al [32] в условиях гипоксии фактор HIF-1 $\alpha$  вызывает значительное усиление синтеза ЭПО в печени, в результате соотношение почечного и печеночного его фракции составляет 2:1. Увеличение циркулирующего ЭПО при ХСН с анемией можно рассматривать как компенсаторно-приспособительную реакцию в ответ на гипоксию, в которой участвуют как гемопозитические свойства ЭПО, так и плеiotропные, не зависящие от влияния на эритропоз: противовосталительные, антиапоптотические, а также кардиопротекторные, нефропротекторные, нейропротекторные качества [2, 36].

С другой стороны, ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  оказывают супрессивное влияние на колониеобразование эритроидных предшественников в костном мозге человека [29], индуцируют апоптоз в эритроидных клетках-предшественниках [31], блокируя, таким образом, продукцию эритроцитов костным мозгом и снижая жизнеспособность эритроцитов [4, 10, 23]. Таким образом, при ХСН с анемией высокий уровень ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  делает недоступными гемопозитические факторы для клеток-предшественников, в результате развивается эритропозинрезистентность, которая характеризуется угнетением эритроидного роста кровообращения при высоком уровне ЭПО в сыворотке крови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П. // Журнал Сердечная Недостаточность. - 2003 - Т. 4. - № 5. - С. 224-228.
2. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. // Клиническая медицина. - 2007. - № 9. - С. 27-30.
3. Гайдукова С., Выдыборец С. // Ліки України. - 2004 - № 7-8. - С. 33-36.
4. Гусева С.А., Гончаров Я.П. Анемии. -К.:«Логос». - 2004. - 408 с.
5. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. -Донецк. КП «Регион». - 2005. - 552 с.
6. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. // Тер. арх. - 1990. - № 62(11). - С.141-145.
7. Насонов Е. Л., Самсонов М. Ю. // Сердечная недостаточность. - 2000. - № 4. - Том 1.
8. Павлов А. Д., Моршакова Е. Ф. // Гематол. и трансфузиол. - 1999. - № 3. - Т. 44. - С. 30-32.
9. Петухов В.И., Быкова Е.Я., Бондарев Д.К. и др. // Гематол. и трансфузиол. - 2003. - №2. - Т. 48. - С. 36-41.
10. Терещенко С.Н. и др. // Кардиология. - 2004. - №7. - С. 73-76
11. Anand I., Florea V., Fisher L. et al. // J. Card. Failure, 2002; 8 (suppl.): 046 (abstr.).
12. Anker S.D. Mohacsi P., Coats A.J.S. et al. // Europ. Heart J., 2003; 24 (suppl.): 487 (abstr. 2592).
13. Barosi G. // Ann Hematol. - 1994. - № 68. - P. 215-223.
14. Bolger A.P., Doehner W., Sharma R. et al. // Circulation. - 2002; 106: Suppl: II570 – II571.
15. Byrd T. F., Horwitz M. F // Clin. Invest. - 1999. - № 91. - P. 969.
16. Chatterjee B., Nydegger U.E., Mohacsi P. // Eur. J. Heart Fail. - 2000. - Vol. 2. - № 4. - P. 393-398.
17. Denz H., Fuchs D., Huber H. et al. // Eur. J. Haematol. - 1990. - № 44. - P. 186.
18. Deswal A., Petersen N.J., Feldman A.M. et al. // Circulation. - 2001. - № 103. - P. 2055-2059.
19. Engert A. J. Erythropoietin // N. Engl. J. Med. - 1991. - № 324. - P. 1339.

В заключение следует представить уровни корреляционной зависимости между суммарным ФК ХСН, показателями гемопоза, цитокинов: суммарный ФК ХСН и гемоглобин (-0,514), сывороточное железо (-0,613), ферритин (0,651), эритропозин (0,523), ФНО  $\alpha$  (0,635), ИЛ-1 $\beta$  (0,628).

Таким образом, цитокиновая активация выполняет бинарную роль в патогенезе анемии у больных ХСН ишемического генеза, сочетая отрицательные влияния на структуру и функцию миокарда, метаболизм периферических тканей с ингибированием эритропоза и взаимопотенцированием этих негативных эффектов.

## ВЫВОДЫ

1. Снижение гемоглобина и сывороточного железа у больных ХСН ишемического генеза имеет прямую связь с нарастанием степени тяжести сердечной недостаточности.
2. Нарастанием уровня провоспалительных цитокинов происходит параллельно с нарастанием уровня эритропозина, что отражает цитокининдуцированное возникновение анемии у больных ХСН, вследствие ингибирования эритропоза.
3. Увеличение уровня эритропозина и провоспалительных цитокинов пропорционально нарастанию функционального класса ХСН, что отражает состояние цитокининдуцированной эритропозинрезистентности, свойственной анемии при ХСН.

Результаты проведенного исследования показывают целесообразность изучения значения оценки провоспалительных цитокинов и показателей эритропоза в контроле терапии ХСН.

20. Ezekowitz J.A., McAlister F.A., Armstrong P.W. // *Circulation*. - 2003. - Vol. 107. - P. 223-225.
21. Fantacci M., Bianciardi P., Caretti A. // *Proc Natl Acad Sci USA*. - 2006. - №103(46). - P. 17531-17536.
22. Fitzsimons E. J., Brock J. H. // *British Med. J.* - 2001. - Vol. 322. - P. 811-815.
23. George J., Patal S., Wexler D. et al., // *Arch Intern Med.* - 2005. - №165. - P. 1304-1309.
24. Guenter Weiss, M.D., and Lawrence T. Goodnough, M.D.// *N Engl J Med.* - 2005. - №352. - P. 1011-1023.
25. Iversen P.O., Woldbaek P.R., Tonnessen T., et al. // *Am J. Physiol Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2002. - № 282. - P. 166-172
26. Jelkmann W. // *J Interferon Cytokine Res.* - 1998. - № 18. - P. 555-559.
27. Komajda M., Cleland J., Di Lenarda A. et al. // *European Heart Journal.* - 2004. - Vol. 25 (Abstract Supplement). - P. 651.
28. Manolis A.S., Tzeis S., Triantafyllou K. et al. // *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* - 2005. - № 5(5). - P. 355-375.
29. Means R. T., Krantz S. B. // *Clin. Res.* - 1992. - 40. - P. 210a.
30. Mishra T., Mishra S., Mohanty N. et al. // *Indian Heart J.* - 2005 (NovDec). - 57(6). - P. 670-674.
31. Papadaki H. A. et al. // *Blood.* - 2002. - Vol. 100. - P. 474-476.
32. Rankin E. B., Biju M. P., Liu Q. et al. // *J. Clin. Invest.* - 2007. - № 117. - P. 1068-1077.
33. Sharma R., Francis D.P., Pitt B. et al. // *Europ. Heart J.* 2004. - № 25. - P. 1021-1028.
34. Yusuf S., Pfeffer M., Swedberg K. et al. // *Lancet.* - 2003. - Vol. 362. - P. 777-781.

## **ФАКТОР НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ $\alpha$ , ІНТЕРЛЕЙКІН 1 $\beta$ ТА ПОКАЗНИКИ ЕРИТРОПОЕЗУ ПРИ АНЕМІЇ У ХВОРИХ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ**

*П.І. Ринчак*

Харківський національний медичний університет, Україна  
Міська клінічна лікарня № 27 м. Харкова

---

### **РЕЗЮМЕ**

Обстежено 120 хворих ХСН із анемією. ХСН II ФК діагностовано у 49 пацієнтів, III ФК – у 42 та IV ФК у 29 хворих. Всі хворі одержували стандартне лікування. Визначали рівень гемоглобіну, МКV, МСН, МСНС, гематокрита, сироваткового заліза, феритину, еритропоетину, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкіна 1 $\beta$ . Виявлено зниження гемоглобіну й сироваткового заліза у хворих ХСН ішемічного генезу, що мало прямий зв'язок з наростанням рівня прозапальних цитокінів паралельно наростанню рівня еритропоетину, що відображало цитокініндуковане виникнення анемії у хворих ХСН, як наслідок інгібування еритропоезу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, анемія, еритропоетин, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін 1 $\beta$

## **TUMOR NECROSIS FACTOR $\alpha$ , INTERLEUKIN 1 $\beta$ AND DATAS OF ERYTHROPOESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS AND ANEMIA**

*P.I. Rynchak*

Kharkov national medical university, Ukraine  
City clinical hospital N27 Kharkov

---

### **SUMMARY**

120 patients with CHF and anemia were examined. CHF of II FC was found in 49 patients, III FC – in 42 and IV FC in 29 patients. All patients had standart treatment. The level of hemoglobin, MKV, MCH, MCHC, hematocrite, serum iron, ferritine, erythropoetin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$ . It was found that the level of hemoglobin and serum iron in patients with CHF of ischemic genesis was decreased and it has direct relation to increased level of proinflammatory cytokines, which increases in parallel to incerement of erythropoetin, which reflects cytokineinducted appearance of anemia in patients with CHF as a result of erythropoesis inhibition.

**KEY WORDS:** chronic heart failure, anemia, erythropoetin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1 $\beta$

УДК: 616-08.615.03

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

О.А. Власенко<sup>1</sup>, М.А. Власенко<sup>2</sup>, Н.А. Бруев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

### РЕЗЮМЕ

Рассмотрены методические и клинические аспекты восстановительного лечения, необходимость системных подходов к лечению больных разнообразной патологией. Обоснована важность медикаментозной терапии, как одного из элементов обновительного лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** восстановительное лечение, реабилитация

Необходимость системного подхода к процессу восстановительного лечения после перенесенного заболевания определяется клиническими проявлениями и объемом проявлений болезней. Конечной целью любого лечения является восстановление соматического и психического здоровья больного, его личностного и социального статуса, высокого уровня адаптации в семье и обществе, и в конечном счете – улучшение качества жизни. В соответствии с этим оптимизация каждого из компонентов здоровья – медико-биологического, психологического, социально-психологического и социального представляет интеграцию всех восстановительных мероприятий, так как здоровье – это не просто отсутствие болезней, а состояние полного физического, психического и социального благополучия, что соответствует критериям ВОЗ [3, 4, 6].

Из изложенного вытекает необходимость разработки нового подхода к процессу лечения и включение в него медикаментозных средств. Значение лечебных аспектов восстановительного лечения для достижения предполагаемой цели чрезвычайно велико [1, 5, 27]. Качество жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями зависит, прежде всего, от адекватности восстановления здоровья посредством лечебных мероприятий и реабилитации в целом и их клинической эффективности. Это определяет степень их психологической реадaptации больного, в том числе и к самому факту болезни, ее медицинским, микросоциальным и социальным последствиям [2, 4]. Выделение ведущих синдромов заболевания, их устранение и использование современных патогенетических подходов к терапии в целом с оптимально проведенным лечением улучшает эмоциональное состояние больного, в том числе и в ситуациях угрожающих благополучию, физическому здоровью или даже жизни больного. Это улучшает течение основного заболевания и способствует выбору последующих восстановительных реабили-

тационных мероприятий [7]. Следовательно, восстановительное лечение должно включать адекватное поставленным задачам лечебную программу с обязательным включением в процесс восстановления медикаментозной терапии.

Так, инфаркт миокарда и последующий период восстановления нарушенных функций, наиболее часто требует лечения и профилактики сердечной недостаточности и аритмий [8, 27], существующих во взаимосвязи и взаимообусловленности. Улучшение физического состояния больного приводит к восстановлению психологического здоровья больного, его характерологических особенностей, оптимизации реакции на болезнь и отношения к проводимым реабилитационным мероприятиям. Возвращение к труду в значительной степени зависит от медицинских аспектов восстановления нарушенных функций и физического состояния, а также и социальной реадaptации: повышения социальной активности пациента, восстановления его работоспособности, семейных отношений [9]. Это подтверждается тем, что среди больных, перенесших инфаркт миокарда, возвращаются к труду в ранние сроки и без ограничений в основном лица с успешной медицинской и психологической реабилитацией, которые составляют один из аспектов восстановительной медицины.

Понятие восстановительной медицины (ВМ) как самостоятельного научного направления сформировалось в середине 90-х годов прошлого столетия. Основываясь на современных достижениях клинической медицины ВМ использовала проверенные временем традиции лечения и профилактики в здравоохранении, особенно в части курортологии, физиотерапии и системы восстановительного лечения в травматологии [1, 2].

Изначально основу ВМ составили профилактические принципы охраны здоровья и восстановления нарушенных функций больного человека [1, 5]. В сферу ВМ вошло восстановление важнейших функций организма

на всех этапах профилактики и медицинской реабилитации больных людей и инвалидов. Восстановительные технологии использовались и используются в целях долечивания, увеличения функциональных резервов, компенсации нарушенных функций, вторичной профилактики заболеваний и их осложнений, восстановления сниженных трудовых функций и даже для достижения высоких спортивных результатов.

В настоящее время под ВМ объединяет систему знаний и основанной на ней практической деятельности по восстановлению преимущественно немедикаментозными методами функциональных резервов человека, повышению уровня его здоровья и качества жизни, сниженных в результате неблагоприятного воздействия факторов среды и деятельности или в результате болезни на этапе выздоровления или ремиссии [10, 12]. Однако для полноценного восстановления здоровья применение медикаментозных методов имеет немаловажное значение.

Социальное значение ВМ состоит в реализации усилий по созданию нового направления в медицине, которое ориентировано на создание стройной системы лечения человека и воспроизводства его здоровья. Комплексные лечебные, профилактические и медико-социальные мероприятия, предусматриваемые ВМ, должны направляться на обеспечение поддержания оптимальной работоспособности и качества жизни [17]. Из составляющих ВМ наиболее разработаны комплексы рефлексотерапии, мануальной терапии при вертеброгенных и нейровисцеральных нарушениях, эффективные акупунктурные технологии с применением различных физических воздействий, гомеопатии и музыкотерапии. Однако методы восстановительного медикаментозного лечения остаются вне поля зрения специалистов и очень трудно входят в практику этого лечения.

В методологическом плане выделяют основные типы технологий ВМ: прежде всего диагностические, а затем корригирующие и информационно-обучающие.

**К диагностическим технологиям относятся:** паспортизация здоровья; его сертификация с определением соответствия изучаемых показателей, связанных с конкретными видами деятельности; мониторинг и диспансерное наблюдение за состоянием здоровья, диагностика болезней и исследования по выявлению факторов риска и прогноза развития заболеваний. Целью этих исследований является оценка резервов организма, его регуляторных адаптивных возможностей и наличием потенциальных ме-

ханизмов их реализации в саморегулирующихся функциональных системах [18].

ВМ, учитывая патогенетические механизмы развития заболеваний, рассматривает организм человека вне так называемого нозологического похода, что с одной стороны оправдано, но с другой стороны ограничивает возможности восстановительного лечения. Устранение этих ограничений требует использования специфических технологий оценка здоровья и учета их данных при разработке индивидуальных восстановительных программ. Основываясь на диагностических критериях она должна концентрировать внимание специалистов на оценке и восстановлении способности к саморегуляции и адаптации [16], но использовать для восстановления здоровья все возможности, в том числе и медикаментозное лечение.

**Корригирующие технологии ВМ** включают обширный арсенал средств в виде природных и преформированных физических факторов, физические упражнения, лечебное и оздоровительное питание, гомеопатические средства, ароматерапию, традиционные методы лечения, психотерапевтические, био- и энергоинформационные методы. Среди этих факторов свое важное место должна занять медикаментозная терапия.

**Внедрение информационно-обучающих технологий** преследует своей целью воспитание у больных знаний критериев самооценки и самокоррекции состояния здоровья, выявление факторов риска развития заболеваний и тяжести функциональных нарушений и направлены на самооздоровление.

Спектр задач, решаемых в рамках ВМ, включает:

- анализ медико-биологических и эколого-социальных проблем формирования, активного сохранения и восстановления индивидуального и популяционного здоровья человека с преимущественным применением физических факторов;
- разработка средств и способов восстановления профессионального здоровья и медицинской реабилитации в медицине труда;
- создание новых технологий ВМ на базе комплексных и автоматизированных методов коррекции состояния здоровья; формирование реестра технологий ВМ;
- разработка ресурсосберегающих и высокотехнологичных методов применения лечебных физических факторов;
- создание программных средств формирования индивидуальных программ оздоровительных мероприятий, медицинской реабилитации и санаторно-курортной помощи, в том числе самоконтроля и самокоррекции

состояния здоровья;

- разработка курсов санаторно-курортного оздоровления и профилактического лечения, показаний и организационных форм, их применения в практике санаторно-курортных учреждений;

- определение научно обоснованных критериев эффективности оздоровительно-реабилитационных мероприятий; создание методик реабилитации в санаториях лиц с наиболее распространенными и профессиональными заболеваниями, бытовым и производственным травматизмом, научно обоснованной инфраструктуры службы ВМ (управление, организационно-штатная структура, оснащение, стандартизация и сертификация медицинских и сервисных услуг, требования к подготовке кадров).

Необходимость выделения ВМ и формирования как самостоятельного направления науки и системы здравоохранения в целом определяется потребностью практики для реального и существенного повышения эффективности медицинской профилактики и реабилитации. В основе ВМ, как и других наук, лежит интеграция всех знаний и достижений различных областей науки. ВМ призвана на практике объединить и реализовать все преимущества оптимального сочетания немедикаментозных и медикаментозных методов лечения и оздоровления медицинской реабилитации, рассматривая эти направления в единстве [19].

В настоящее время в медицинской науке и системе практического здравоохранения накоплен опыт работы по применению восстановительных методов во многих специальных направлениях медицины, созданы весомые предпосылки для создания единого мощного оздоровительно-реабилитационного направления. И в нем реабилитация, профилактика и лечение, являются одной из основных составляющих современной медицины, неотъемлемой частью корректирующих воздействий на больного человека [20]. И хотя различия между реабилитацией и лечением условны, так как уже с самого начала лечение одновременно представляет собой процесс реабилитации, т.е. движение к достижению оптимального состояния здоровья, возникает настоятельная необходимость в разработке медикаментозных подходов и программ в системе восстановительного лечения.

По определению ВОЗ, реабилитация есть «комбинированное и координированное применение медицинских, психологических, социальных, педагогических и профессиональных мероприятий с целью подготовки и переподготовки (переквалификации) индиви-

дуума на оптимум его трудоспособности».

В целом восстановительное лечение представляет это медико-социально-психологическую проблему, поскольку она направлена на восстановление физического, психологического и социального статуса [21]. Она касается нарушенных межличностных отношений людей, утративших способность к адаптации на указанных уровнях в результате заболевания или травмы. Восстановительное лечение должно обеспечить приобщение их к нормальной личной, семейной и общественной жизни. В этой шкале ценностей ликвидация заболевания или уменьшение его проявлений создает основу для восстановительной терапии. Целью последней является возрождение больного как личности, восстановление его трудовой деятельности в максимально возможном объеме, достижение социальной и экономической независимости, интеграции в обществе.

Многокомпонентность реабилитационного процесса, основанного на сложном конкретном нарушении здоровья диктует необходимость системного подхода к его проведению с учетом состояния медико-биологического, социального, психологического и социально-психологического компонентов здоровья. Это определяет системность реабилитации, как основной ее принцип и требует соблюдения комплексности, дифференцированности, последовательности, этапности, индивидуализации, достаточной продолжительности, преемственности, строгой и повседневной согласованности действий лечащего врача с другими специалистами [22, 24].

Система восстановительного лечения должна иметь характер непрерывной последовательности лечебных воздействий, направленных на здоровье и на личность больного и осуществляться при помощи разнообразных форм и способов с учетом этапа лечения.

При такой направленности реабилитационные воздействия позволяют оказывать влияние на психосоматические корреляции больного, что особенно важно при хронически протекающих заболеваниях [3, 4]. Таким образом, через личность больного происходит коррекция состояния всех компонентов и составляющих здоровья с целью повышения адаптации больного на биологическом, социальном, психологическом и социально-психологическом уровне.

Комплексность системы реабилитации должна предусматривать ее индивидуализацию [7]. Индивидуальные планы и схемы реабилитации должны основываться на данных детального общего и специального обследования больного и предусматривать ле-

чение не только основного заболевания, но и всех других патологических изменений в организме. Вместе с тем генетические факторы, влияющие на нарушения здоровья и оказывающие влияние на клинику и течение основного заболевания должны быть также объектом реабилитационных воздействий.

Особенно важным является первый этап – адекватное (этиологическое, пато-генетическое, симптоматическое) лечение основного заболевания пациента, что позволяет использовать другие методы реабилитационных воздействий.

Клинический опыт показывает, что для достижения выраженного стойкого реабилитационного эффекта необходима продолжительная и всесторонняя система реабилитации, в которой важное значение занимает медикаментозная терапия и физические тренировки. Особенно это характерно для восстановительного лечения при сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз и артериальная гипертензия [14, 23, 25].

Сердечная реабилитация и программы вторичной профилактики заболеваний сердца рассматриваются как интегральная структура всесторонней помощи пациентам с сердечно-сосудистыми болезнями. В 1994 г. Американская сердечная ассоциация (АНА) заявила, что сердечные реабилитационные программы должны состоять из многогранного и мультидисциплинарного подхода, направленного на возможное полное сокращение риска сердечно-сосудистых заболеваний, и что программы, которые состоят только из физических тренировок, нельзя рассматривать как полноценные реабилитационные программы [11].

Эта концепция была в дальнейшем развита как руководство в клинической практике по сердечному восстановлению [13]. Она основывается на всестороннем использовании научных рекомендаций и данных литературы в соответствии со всеми аспектами дисциплины. Весь комплекс сердечного восстановления и вторичных реабилитационных программ должны содержать основные составляющие, целью которых является уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний, формирование здорового образа жизни

и содержать концепции, реализация которых направлена на уменьшение влияния отрицательных факторов и внедрение активного образа жизни для пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями.

Концепция этих задач основывается на представлении определенной информации относительно оценки состояния больных, характера вмешательства и ожидаемых результатов по каждому из основных компонентов сердечной реабилитации и вторичных превентивных программ. Оно должно включать оценку исходного состояния пациента, лечебные программы, рекомендации по питанию, управлению факторами риска (липиды, гипертензия, избыточный вес, сахарный диабет и курение и т.д.); психосоциальное поведение, обучение методам физической активности и программа физических тренировок [26]. Эти рекомендации должны касаться медицинских работников по сердечной реабилитации при их выполнении и совершенствовании, помочь организаторам здравоохранения, страховым компаниям и врачам. Что касается больных, то они должны усвоить всестороннюю природу и важность таких программ. Это, однако, не свидетельствует о механическом подходе к реализации этих программ или однородному их характеру, а скорее призвано способствовать их индивидуализации для приемлемости и эффективности, что в свою очередь направлено на достижение положительного результата в целевых группах населения [18, 20].

Всесторонние и детальные руководящие принципы относительно восстановительного лечения при заболеваниях сердца (вторичной реабилитации) [8] должны строиться с учетом влияния на клинические проявления заболевания и специфические факторы риска и в настоящее время широко используются [13, 15, 16]. На очереди стоят проблемы восстановления пациентов с сердечной недостаточностью, аритмиями и другими осложнениями при сердечно-сосудистых заболеваниях, внедрение которых невозможно без медикаментозных методов лечения, на что и необходимо обратить внимание и на основе полученного опыта создавать программы восстановительного лечения, где медикаментозная терапия займет необходимое место.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов Н.М., Бендет Я.А. Физическая активность и сердце. -К.: Здоров'я. - 1989. - 216 с.
2. Дроздова И.В. // Междунар. мед. журнал. - 2004. - № 4. - С. 21-23.
3. Дроздова И.В. // Междунар. мед. журнал. - 2002. - № 4. - С. 50-54.
4. Зайцев В.П. Психологическая реабилитация больных. Медицинская реабилитация / Под редакцией акад. В.М. Боголюбова. -Пермь: Звезда. - 1998. - Т. 1. - С. 531-567.
5. Кассирский Г.И. // Рос. мед. журнал. - 2001. - № 3. - С. 73-75.
6. Николаева Л.Ф. Основы медико-социальной реабилитации. Медицинская реабилитация / Под редакцией акад. В.М. Боголюбова. -Пермь: Звезда. - 1998. - Т. 1. - С. 6-34.

7. Следзевская И.К., Кравцова Л.А., Фисенко Л.И. // Врачебное дело. - 1992. - № 3. - С. 62-65.
8. Фисенко Л.И. // Атеросклероз, ишемична хвороба серця. - 2000. - № 4. - С. 21-22.
9. Ades P.A. // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 345(12). - P. 892-902.
10. Balady G.J., Ades P.A., Comoss P., et al. // Circulation. - 2000. - Vol. 102. - P. 1009.
11. Benjamin I.J., Amett D.K., Loscaizo J. // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 120-123.
12. Brubaker P.H., Rejeski W.J., Smith M.J., et al. // J. Cardiopulm. Rehabil. - 2000. - Vol. 20. - P. 50-56.
13. Carlson J.J., Johnson J.A., Franklin B.A., et al. // Am. J. Cardiol. - 2000. - Vol. 86. - P. 17-23.
14. Fogarty J.A., Muller-Delp J.M., Delp M.D., et al // Circulation. - 2004. - Vol. 109(5). - P. 664-670.
15. Gielen S., Schuler G., Hambrecht R. // Circulation. - 2001. - Vol. 103. - P. e1.
16. Kreuter M.W., Lukwago S.N., Bucholtz R.D., et al. // Health Educ Behav. - 2003. - Vol. 30. - P. 133-146.
17. Lavie C.J., Milani R. // Chest. - October 1. - 2004. - Vol. 126(4). - P. 1010-1012.
18. Leon A.S., Franklin B.A., Costa F., et al. // Circulation. - January 25. - 2005. - Vol. 111(3). - P. 369-376.
19. Philis-Tsimikas A., Walker C., Rivard L., et al // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27. - P. 110-115.
20. Pollock M.L., Franklin B.A., Balady G.J., et al. // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 828-833.
21. Schattner A. // QJM. - 2003. - Vol. 96(9). - P. 617-621.
22. Smedley B.D., Stith A.Y., Nelson A.R., et al. // National Academies Press. - 2003. - P. 1-28.
23. Smith S.C., Clark L.T., Cooper R.S., et al. // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. 134-139.
24. Stewart K.J., Bactenhop D., Brubaker P.H., et al. // Chest. - 2003. - Vol 123(6). - P. 2104-2111.
25. Thompson P.D. // Arterioscler. Thromb. Vase. Biol. - 2003. - Vol. 23(8). - P. 1319-1321.
26. Williams A.M., Fleg J.L., Ades A.P., et al. // Circulation. - 2002. - Vol. 105. - P. 1735.
27. Yancey A.K., Robinson R.G., Ross R.K., et al. // Circulation. - 2005. - Vol. 111. - P. e140-e149.

## ОСНОВНІ НАПРЯМКИ СЕРЦЕВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ НА СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

*О.О. Власенко<sup>1</sup>, М.А. Власенко<sup>2</sup>, М.О. Бруєв<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

### РЕЗЮМЕ

Розглянуті методичні та клінічні аспекти відновлювального лікування, необхідність системних підходів до лікування хворих на різноманітну патологію. Обґрунтовано важливість медикаментозної терапії, як однієї із елементів відновлювального лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** відновлювальне лікування, реабілітація

## THE BASIC DIRECTIONS OF CARDIAC REHABILITATION OF PATIENTS WITH CARDIAC DISEASES

*O.A. Vlasenko<sup>1</sup>, M.A. Vlasenko<sup>2</sup>, N.A. Brujev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

### SUMMARY

The methodical and clinical aspects of restoration treatment, necessity of approaches of the systems, are considered to treatment of patients various pathology. In this article is proved (founded) the importance of medicine therapy like the one of the elements of recovery treatment.

**KEY WORDS:** recovery treatment, rehabilitation

УДК: 616.33+616.342

## ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: СМЕНА ПРЕДСТАВЛЕНИЙ И ПОДХОДОВ, АКЦЕНТЫ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

*Е.Е. Томина, Н.И. Яблчанский*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы по этиологии, патогенезу и лечению язвенной болезни. С возвратом интереса к значению вегетативной нервной системы в образовании язвенного дефекта, возникла потребность в изучении регуляторных процессов путем анализа вариабельности сердечного ритма

(ВСР). Приведены публикации последних лет, в которых встречаются отдельные исследования, посвященные анализу ВСР у больных с язвенной болезнью.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вариабельность сердечного ритма, регуляторный процесс, вегетативная нервная система, язвенная болезнь

Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки занимает одно из первых мест в структуре заболеваний органов пищеварения и широко распространена во всех странах мира. В экономически развитых странах ЯБ наблюдается у 4-10% взрослого населения. В Украине этот показатель составляет около 8-10% и увеличивается с каждым годом. Так за период с 1997 по 2002 г. распространенность язвенной болезни в Украине увеличилась на 12,0% – с 2239,7 до 2509,9 на 100 000 населения, достигая в ряде областей 3000-3020 на 100 000 [6,10]. Лица мужского пола заболевают в 4 раза чаще, чем женского, но в последнее время наметилась четкая тенденция к уменьшению половых различий в частотах встречаемости ЯБ. По локализации в большинстве районов планеты преобладают язвы двенадцатиперстной кишки [7]. Соотношение дуоденальных и желудочных язв зависит от возраста пациента и региона проживания. У лиц молодого возраста это соотношение достигает 16:1, а у лиц старше 60 лет – 2:1. В Западной популяции доминируют язвы двенадцатиперстной кишки (1:4), а желудочные язвы чаще встречаются в Азии, особенно в Японии (2:1), где наблюдается наибольшая частота их малигнизации [6]. Значительная распространенность, частые рецидивы, осложнения, длительная нетрудоспособность больных, а так же материальные затраты обуславливают актуальность проблемы ЯБ.

История данного заболевания уходит в глубокое прошлое. Впервые язву желудка описал античный врач Гален во II веке н.э. Следующее упоминание о язвах в желудке появилось лишь спустя несколько веков. Арабский лекарь Ибн-Сина (Авиценна, 980-1037 гг.) в своем трактате «Канон врачебной науки» упоминает заболевание, при котором возникают язвы в желудке.

Признанию язвы как «болезни» медицина обязана профессору Петербургской медико-хирургической академии Федору (Фридриху) Удену, который в 1816 г. издал первый в истории медицины фундаментальный труд о язвенных поражениях желудка и двенадцатиперстной кишки [6]. В 1825 году французский врач Жан Крювелье, основываясь на монографии Удена, выделил язвенную болезнь в отдельную нозологическую форму и дал классическое описание болезни, оставшееся неизменным до настоящего времени. В своей книге «О простой хронической язве

желудка» Крювелье писал: «История причин возникновения простой язвы окутана глубоким мраком...». С тех пор умы ученых и врачей были заняты поиском причины возникновения язвенной болезни, возникали десятки теорий этиологии и патогенеза данного заболевания.

В развитии концепции этиопатогенеза ЯБ можно условно выделить несколько периодов (табл. 1).

Первый период соответствовал концу XIX – середине XX века, когда ЯБ рассматривалась с позиции местного патологического процесса в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Среди теорий, отображающих локальную концепцию ЯБ, следует выделить сосудистую, пептическую, воспалительную, ацидозную, а так же теорию слизистого барьера [6].

Таблица 1

**Развитие представления об этиопатогенезе язвенной болезни**

Этап	Год	Теория
I	1852	сосудистая, Virchow R.
	1856	кислотно-пептическая, Bernard C.
	1912	механическая, Aschoff L.
	1926	воспалительная, Palmer E.
	1930	ацидозная, Балинта-Зимницкого
	1954	слизистого барьера, Hollander F.
II	1913	неврогенная, Bergman G.
	1934	психо-соматическая, Alexander F.
	1935	нервно-трофическая, Сперанский А.Д.
	1937	«вегетативной болезни», Hetenij P.
	1949	кортико-висцеральная, Быков К.М. и Курцин И.Т.
	1953	нервно-вегетативная, Katsch G. и Pickert U.
III	1963	нервно-гормональная, Рысс С.М., Рысс Е.С., Радбиль О.С., Боянович К.Д.
	1968	гиперсекреции адренокортикоидов, Katz R., Siegel C.
III	1983	инфекционная (Helicobacter pylori), Warren J. и Marshall B.

Предпосылкой к новому пониманию этиопатогенеза ЯБ послужили работы великого русского физиолога Павлова И.П. (1849-1936). К моменту начала работ Павлова И.П. существовали весьма неточные фрагментарные сведения о функционировании пищеварительной системы. Одна из важнейших научных заслуг Павлова И.П. – создание учения о ведущей роли нервной системы в регуляции деятельности органов и систем организма. Это учение получило название нервизма. Научные труды И.П. Павлова создали фундамент для дальнейшего

исследования заболеваний пищеварительного тракта. На язвенную болезнь начинают смотреть с нового ракурса – второй период учения о ЯБ, где наряду с местными факторами ульцерогенеза значительное внимание стали уделять и нарушению общих регуляторных механизмов: неврогенная, психосоматическая, теория вегетативной болезни, нервно-трофическая, кортико-висцеральная и нервно-гормональная теории.

Основоположником неврогенной концепции развития ЯБ был Bergman G., который считал, что в ульцерогенезе главную роль играет функциональное нарушение вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса блуждающего нерва. Гиперваготония вызывает спазм мускулатуры и кровеносных сосудов, в результате возникает ишемия, понижение сопротивляемости тканей и последующее переваривание участка слизистой оболочки желудочным соком [11].

Признание решающей роли нервно-психических факторов в этиологии язвенной болезни нашло отражение в кортико-висцеральной теории Курцина-Быкова. Согласно

которой пусковым механизмом ульцерогенеза являются сдвиги в высшей нервной деятельности, возникающие вследствие отрицательных эмоций, умственного перенапряжения и т.д. При этом наблюдают ослабление тормозного процесса в коре головного мозга и возбуждение (растормаживание) подкорки, в которой возникает очаг застойного возбуждения, что сопровождается повышением тонуса блуждающего и симпатического нервов. Дисфункция вегетативной нервной системы приводит к увеличению желудочной секреции, усилению моторики, спастическим сокращениям сосудов и трофическим изменениям слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и, в конечном итоге, к язвообразованию [6, 11].

Открытие в 1983 г. Warren J. и Marshall B. *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) ознаменовало начало третьего периода в понимании этиопатогенеза, когда ЯБ вновь стали рассматривать с позиции местного патологического процесса. Однако предположения об инфекционной причине ЯБ выдвигались и ранее (табл. 2) [2].

Таблица 2

**H. pylori и язвенная болезнь**

Год	Авторы	Суть работы
1852	Bidder F., Schmidt C.	Впервые обнаружили уреазу в желудке животных
1874	Bottcher G., Lettulle M.	Предположили, что причиной ЯБ может быть бактерия, первыми описали бактерии в желудке собак
1893	Bizzozero G.	Описали спиральные микроорганизмы, располагающиеся в толще слизи и на поверхности слизистой оболочки желудка кошек и собак, которых они назвали «желудочными спиралилами»
1896	Salomon H.	Описал спиралевидные бактерии в язвах желудка и тонкой кишки у кошек и собак
1906	Krienitz W.	Впервые описал спирохеты на изъязвившейся карциноме желудка человека.
1913	Fibiger J.	Впервые создал экспериментальную модель рака желудка у мышей при введении в их пищу <i>Spiroptera carcinoma</i> , за что в 1927 году получил Нобелевскую премию
1916	Kassi K., Kabayashi R.	Описали спирохеты в желудке у млекопитающих
1924	Luck J.M., Seth T.N.	Обнаружили активную уреазу в желудке человека
1938	Doenges J.	Описал спирохеты в желудке человека
1940	Freedberg S., Barron L.	Впервые описали спирохеты в прижизненном материале слизистой резецированного желудка больных с язвой и карциномой
1951	Allende J.	Опубликовал монографию по успешному лечению язвы желудка пенициллином
1955	Kornberg H.L., Davis R.E.	Выдвинули предположение о бактериальной природе уреазы желудка человека
1975	Steer H.W., Colin-Jones D.G.	Описали спиралевидные бактерии на эпителии желудка, открыли их муколитические свойства и предположили их связь с язвообразованием
1983	Warren J.R., Marshall B.J.	Описали неидентифицированные изогнутые бактерии на эпителии желудка и доказал их связь с активным хроническим антральным гастритом
1984	Skirrow M.	Воспроизвел работу B.J. Marshall и J.R. Warren
1984	Marshall B.J., Goodwin S.	Получили культуру спиралевидных бактерий и назвали их <i>Campilobacter pyloridis</i>

Так еще в 1874 году Bottcher G. и Lettulle M., обнаружившие колонии неизвестных бактерий на дне язвы, предложили теорию инфекционного происхождения ЯБ. В 1893 году итальянский исследователь Bizzozero

G., а спустя 3 года немецкий ученый Salomon H. описали похожую спиралевидную бактерию, живущую в кислом содержимом желудка собак. В 1899 году польский профессор Яворский В.И. из Ягеллонского

университета в Кракове, исследуя осадок из промывных вод желудка человека, обнаружил некоторое количество бактерий характерной спиралеобразной формы. Он назвал обнаруженную им бактерию *Vibrio rugula*. Его работа на эту тему была включена в польское «Руководство по заболеваниям желудка». Однако эта работа не имела большого влияния на остальной врачебный и научный мир, поскольку была написана на польском языке. А в прошлом тысячелетии в 1975 году Steer H.W. описал спиралевидные бактерии, найденные в биоптатах слизистой оболочки желудка больных язвенной болезнью [2].

Культура же микроорганизма не была выделена до 1982 года, когда Barri Marshall и Robin Warren первыми в мире добились успеха, получив чистую культуру микроорганизма *H. pylori*. Первоначально микроб был описан как кампилобактер-подобный микроорганизм, в последующем кампилобактер пилоридис, затем кампилобактер пилори и окончательно – геликобактер пилори, и была доказана его связь с гастритом и пептической язвой [14, 24].

Патогенетическая роль *H. pylori* в ульцерогенезе обусловлена их способностью колонизировать пилороантральный отдел слизистой оболочки желудка и луковицу двенадцатиперстной кишки. Закрепившись на поверхности слизистой, бактерия начинает вырабатывать уреазу – фермент, расщепляющий мочевину с образованием аммиака. Аммиак нейтрализует соляную кислоту желудка и обеспечивает бактерии локальное поддержание комфортного pH (около 6-7). По механизму отрицательной обратной связи это вызывает повышение секреции гастрин клетками слизистой желудка и компенсаторное повышение секреции соляной кислоты и пепсина, с одновременным снижением секреции бикарбонатов. Одновременно с этим, аммиак вызывает химическое раздражение и воспаление, а впоследствии и гибель, клеток слизистой желудка. Секретируемые бактерией во внешнюю среду литические ферменты – муциназа, протеаза, липаза – вызывают деполимеризацию и растворение защитной слизи, повреждение слизистой желудка, в результате чего соляная кислота и пепсин получают непосредственный доступ к «оголенной» слизистой, вызывая химический ожог, воспаление и изъязвление слизистой оболочки. Продукция *H. pylori* различных экзотоксинов, в частности, вакуолизирующего экзотоксина (продукта гена *vacA*), также вызывает вакуолизацию, повреждение и гибель клеток слизистой желудка. Привлечённые воспалением (в частности, секретией

интерлейкина-8 клетками слизистой желудка) лейкоциты вырабатывают различные медиаторы воспаления и химически агрессивные вещества (в частности, перекись водорода), что приводит к прогрессированию воспаления и изъязвления слизистой [2, 9].

Несмотря на очевидность инфекционной теории ЯБ, неразрешенным остался ряд принципиальных вопросов. Почему при ЯБ возникает, как правило, одиночный язвенный дефект? Почему язва рубцуется, несмотря на продолжающуюся контаминацию слизистой оболочки желудка и ДПК *H. pylori*? Как можно объяснить циклическое течение ЯБ (рецидив-ремиссия-рецидив.) и др. [9].

Для понимания места *H. pylori* в этиопатогенезе ЯБ представляет определенный клинический интерес эпидемиология хеликобактерной инфекции. *H. pylori* имеет широкое распространение: около 60% населения планеты инфицировано этим микроорганизмом, преимущественно в странах Азии, Африки, и Латинской Америки, где уже к 10-летнему возрасту у 80% детей имеет место контаминация слизистой оболочки желудка *H. pylori*, а у взрослого населения она достигает 90-95%. В странах Западной Европы, США и Японии распространенность *H. pylori* не превышает 35-50%. В России инфицирование *H. pylori* выявлено у 44-50% детей и 73-91% взрослых, в зависимости от региона. Однако более 70% инфицированных *H. pylori* остаются здоровыми бактерионосителями, причем гистологически слизистая оболочка желудка у них оставалась в норме. Только у 30% рано или поздно развиваются различные НР-ассоциированные гастродуоденальные заболевания, чаще всего ХГ, значительно реже ЯБ, еще реже рак желудка и MALT-лимфома. По данным доказательных исследований *H. pylori*-независимые формы ЯБ составляют: 8% (Fennerty M. и соавт., Meucci G. и соавт., 1998), не менее 12% (Bytzer P. и соавт., 2001) и как минимум 20% (Laine L. и соавт., 1998). Барановская Е.К. (2000) полагает, что на долю *H. pylori*-негативных форм ЯБ приходится 20-30% дуоденальных язв и 40-50% – желудочных. В связи с этим Tytgat G. предложил замену постулату Cra-ham D. («Нет *H. pylori* – нет ЯБ») – «Нет *H. pylori* – нет *H. pylori*-ассоциированной ЯБ» [9].

Накопленные материалы по изучению *H. pylori*, в которых отображено количество здоровых лиц с *H. pylori*, число лиц с *H. pylori*-неассоциированной ЯБ, случаи рецидива после эрадикационной терапии с использованием современных протоколов лечения в группах с высокой комплаентностью, неудовлетворенность от эрадикацион-

ной терапии, свидетельствуют о неоднозначной роли *H.pylori*-инфекции в развитии ЯБ. В современном понимании ЯБ – системное заболевание с многофакторным патогенезом, в котором помимо *H.pylori*, действующего преимущественно местно, принимают участие наследственно-конституционные и нервно-психические факторы, кислото-пептический фактор, иммунные и нейроэндокринные факторы и др. Для возникновения ЯБ необходимо суммирование ряда факторов и включение в определенной последовательности сложной и многокомпонентной системы патогенетических звеньев, что в конечном итоге приводит к образованию язв в гастродуоденальной зоне.

С возвратом интереса к системному подходу в изучении этиопатогенеза ЯБ, исследование вегетативного статуса пациентов с ЯБ явилось новым актуальным направлением. На каждом уровне структурно-функциональной организации пищеварительной системы действует система адаптивной саморегуляции. На моторную и секреторную активность желудочно-кишечного тракта значительное влияние оказывает парасимпатическое звено вегетативной нервной системы [1, 11].

Для оценки состояния вегетативной регуляции используют несколько методов: измерение уровня адреналина и норадреналина в плазме, показатели АД в ответ на физический или эмоциональный стресс и др. Наиболее информативным и эффективным неинвазивным методом, позволяющим исследовать состояние вегетативной регуляции, является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Анализ ВСР является количественным методом оценки механизмов нейрогуморальной регуляции, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Исследование ВСР основано на измерении RR-интервалов, построении и последующем анализе построенных числовых рядов различными математическими методами [12]. Наибольшее распространение в клинической практике получили методы временной и частотной областей. Наиболее часто используемые показатели ВСР временной области: средняя частота сердечных сокращений (mЧСС), стандартное отклонение NN-интервалов (SDNN), процент количества пар, различающихся более, чем на 50 миллисекунд, последовательных нормальных RR-интервалов за весь период записи (PNN50), коэффициент вариации (CV). Большинство показателей ВСР временной области коррелируют между собой и достаточно ограничиваться

одним из них [13]. В частотной области спектра ВСР наиболее значимыми показателями являются: общая мощность спектра (TP) – мера мощности влияния нейрогуморальной регуляции; мощность очень низкочастотного домена спектра (VLF) – характеризует гуморальное звено нейрогуморальной регуляции; мощность низких частот (LF) – преимущественно симпатическое звено регуляции; мощность высокочастотного домена (HF) – связывают преимущественно с парасимпатическим звеном регуляции; отношение мощностей низко- и высокочастотных звеньев регуляции – отображает меру симпатовагального баланса [12, 13].

Впервые технологию ВСР начали использовать в 60-х годах прошлого столетия для оценки состояния вегетативной регуляции кровообращения у космонавтов (Баевский Р.М.) [3]. В 1966 г. в Москве под председательством академика Парина В.В. состоялся Первый симпозиум по ВСР. В 1977 году, когда технология нашла широкое применение в различных областях клинической медицины и прикладной физиологии, состоялся 2-ой Всесоюзный симпозиум. На Западе метод ВСР был впервые применен в 1965 году в акушерстве, когда Hon E.H. и Lee S.T. отметили, что дистрессу плода предшествовала альтернатива интервалов между сокращениями до того, как произошли какие-либо различимые изменения в собственно сердечном ритме [16]. В 1970-х г.г. Ewing D.J. и соавт. нашли применение методике ВСР у больных сахарным диабетом: они предложили несколько простых тестов, выполнимых у постели больного, с помощью которых по кратковременным изменениям RR-интервалов выявлялась вегетативная нейропатия [15].

Несмотря на то, что ВСР начинали применять в различных областях медицины, основной интерес к данной методике на протяжении длительного периода наблюдался в кардиологии. В 1977г. Wolf M.M. и др. проанализировали ВСР у больных перенесших инфаркт миокарда [24]. Полученные результаты показали, что риск смерти у таких пациентов выше при сниженных показателях ВСР. Эти результаты были подтверждены и многими другими аналогичными исследованиями, которые показали, что изменения показателей ВСР при остром инфаркте миокарда являются маркерами неблагоприятного прогноза заболевания, что снижение ВСР является предиктором риска внезапной сердечной смерти, парадоксальное снижение низкочастотного домена спектра ВСР наблюдается перед возникновением пароксизмальной желудочковой тахикардии [18,14].

Проводились исследования ВСП у больных со стабильной стенокардией – снижение спектральных параметров определяется при неблагоприятном ее течении. Изучение ВСП у пациентов с АГ выявило снижение парасимпатических и повышение симпатических показателей на ранних этапах развития заболевания. Для индивидуализации и оптимизации процесса лечения кардиологических больных ВСП стали изучать до и после курса лечебных мероприятий.

В 1996 году были приняты Евро-Американские стандарты по ВСП. В России подобные стандарты появились в самом конце 90-х гг.

В виду возврата интереса к значению вегетативной нервной системы в патогенезе ЯБ, возникла необходимость в исследовании регуляторных процессов у гастроэнтерологических больных. Так, с начала XXI века метод ВСП начали применять и гастроэнтерологи. В публикациях последних лет встречаются отдельные исследования, посвященные анализу ВСП у больных с язвенной болезнью.

В публикации Косинского О.В. (2006) показаны результаты спектрального анализа ВСП у пациентов с язвенной болезнью. У 66,7% пациентов было отмечено преобладание парасимпатической части тонуса ВНС, в 14,0% – симпатической части. Дистоническая активность различных частей ВНС сопровождалась подъемом определенных медиаторов (маркеров) ВНС: ацетилхолин ( $r=0,75$ ), адреналин и норадреналин ( $r=0,25$ ), сопутствующих при течении язвенной болезни. Симпатикотония была связана с язвенным кровоизлиянием ( $r=0,5$ ), ваготония с перфорацией язвы ( $r=0,75$ ). В работе указывается на то, что исследование вегетативного тонуса путем анализа ВСП целесообразно применять при выборе объема хирургического вмешательства у пациентов с язвенной болезнью [19].

В работах Циммермана Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. (2003, 2006) приведены результаты исследования ВСП у больных с клиническими и эндоскопическими признаками рецидива ЯБДПК. Исходно у 21,3% больных преобладал тонус симпатической нервной системы, а у 61,2% – парасимпатической, при этом в 30,1% случаев наблюдалось значительное повышение его. У 80,4% обследованных отмечалось снижение показателя общей мощности спектра (TP), преимущественно за счет уменьшения симпатического влияния (снижение волн низкой частоты – LF). Доминирующими в структуре спектральной мощности (51,2%) оказались волны очень медленного периода

(VLF), отражающие активацию церебральных эрготропных влияний. Обращалось внимание, что указанные изменения являются в наибольшей степени характерными для лиц с длительным язвенным анамнезом [8].

Коркушко О.В., Якименко Д.М., Писарчук А.В., Романенко М.С. изучали вегетативную регуляцию у пожилых пациентов с ЯБ ДПК в дневное и ночное время (2002, 2007). Группы наблюдения составили пожилые пациенты с ЯБ ДПК в фазе ремиссии (I группа) и в фазе обострения (II группа), а так же практически здоровые пожилые добровольцы (III группа) и молодые люди (IV группа). Полученные данные свидетельствовали, что статистические и спектральные показатели ВСП в первых двух группах достоверно ниже, чем у молодых людей, и соответствуют показателям пожилых. При сравнении абсолютных показателей, достоверной разницы между I и II группами за каждый период суток не отмечалось. Относительные показатели, которые характеризуют вагусную активность, достоверно отличались от показателей здоровых пожилых людей только по сравнению с больными II группы и только ночью. Нарастание HF и снижение индекса LF/HF ночью у пациентов с острой язвой выявили повышенный тонус парасимпатического звена в этот период суток. При почасовом анализе спектральных показателей и их вклада в общую мощность спектра выявился подъем парасимпатического тонуса в период вечер-ночь и в первую половину ночи у пожилых людей с ЯБ. Авторами были сделаны выводы о меньшей активности парасимпатических влияний у пожилых пациентов с ЯБ как в фазе обострения, так и в фазу ремиссии [4, 5].

В работах Katoh K., Nomura M, Nakaya Y., Nada T. и соавт. (1998, 2002) изучалась активность автономной нервной системы у пациентов с хронической дуоденальной язвой. Показано, что у здоровых добровольцев (группа N) высокие частоты (HF) были высокие ночью, в то время как низкие частоты (LF) и отношение LF/HF (индекс симпатической активности) были высокие в течение дня. У пациентов с хронической дуоденальной язвой (группа ЯБ), мощность HF была выше ночью, по сравнению с дневными показателями, такой же принцип что и в группе N, но значение мощности было выше чем в группе N. В группе ЯБ LF/HF ночью было значительно выше чем в группе N. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с хронической язвой, ночью может встретиться и симпатикотония, и парасимпатикотония, и это отклонение в авто-

номной регуляции может послужить причиной увеличения секреции кислоты и сужения сосудов слизистой оболочки желудка [17,23].

В работах Nada T., Nomura M., Saito K. и соавт. (2000, 2001) изучалось функционирование автономной нервной системы у пациентов с язвенной болезнью посредством спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Целью исследования было выявление связи между возникновением язвенной болезни и дисфункцией автономной нервной системы. Спектр высоких частот (HF) мощности был заметно увеличен ночью в группе пациентов с ЯБ (группа ЯБ), по сравнению со здоровыми добровольцами (группа N). Спектр низких частот (LF) мощности в группе N был выше в течение дня по сравнению с ночными показателями. Тогда как этот нормальный циркадный ритм LF не наблюдался в 55% в группе ЯБ. Кроме того, в этой группе спектр LF мощности ночью был значительно увеличен. В работах отмечалось, что высокий симпатовагальный тонус в ночное время может привести к спазмированию желудочных артерий и избыточной секреции желудочной кислоты в группе ЯБ. Полученные результаты позволили выявить корреляцию ночного увеличения LF, HF, LF/HF и возникновения язвенной болезни [22, 25].

В работе Lucini D., Cerchiello M., Basilisco G., Cainelli M., Bianchi P.A. et al. (2000) проведено исследование регуляторных процессов у пациентов с ЯБ ДПК в фазе ремиссии в дневное время, в состоянии покоя путем спектрального анализа ВСР. По сравнению со здоровыми добровольцами, у пациентов с ЯБ парасимпатическая модуляция оказалась выше, в основном за счет снижения LF (52,3+/-2,3 к 40,3+/-3,9; P<0,05). В этом исследовании вклад парасимпатической активности в общую мощность спектра ВСР у пациентов с ЯБ составил 52,1%, а у здоровых добровольцев – 35,7%, соответственно [20].

По мере того, как возникали и менялись представления об этиологии и патогенезе ЯБ, изменялись и подходы к ее лечению. Исторически можно выделить несколько направлений.

Самым древним лекарственным способом лечения было использование препаратов белладонны и содержащегося в ней атропина. Атропин в дозах, подавляющих слюноотечение, приводящих к расширению зрачков и запорам, влиял на выделение соляной кислоты слабо. А в действующих дозах вызывал интоксикацию. В 44-45 гг. XIX века начался синтез атропиноподобных соединений, не

обладающих столь выраженными побочными эффектами, но и действующих немногим лучше атропина. Примером таких препаратов служат синтетический метацин и растительный алкалоид платифиллин. Заживление язвенного дефекта после их применения отмечено лишь у 60% больных. Весомым вкладом в терапию язвенной болезни явилось создание в 1980-х годах пирензепина, холиноблокатора избирательного действия на нервные структуры, опосредующие влияние блуждающего нерва на тучные клетки. Появление пирензепина (гастроцепина) явилось важным событием, так как его применение обеспечивало заживление язвы в 70% случаев.

Были сделаны попытки применить для лечения ЯБ блокаторы гистаминовых рецепторов, основным представителем которых является дифенгидрамин (димедрол). Однако, классический блокатор оказался малоэффективным. В 1972 г. был синтезирован циметидин, который подавлял гистаминопосредованную секрецию соляной кислоты. Рецепторы обкладочных клеток желудка, чувствительные к циметидину, были названы H<sub>2</sub>-рецепторами в отличие от H<sub>1</sub>-рецепторов, чувствительных к димедролу. В настоящее время синтезировано пять поколений блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов: I поколение – циметидин, II – ранитидин, III – фамотидин, IV – низатидин, V – роксатидин. При использовании новых препаратов совместно с антикислотными антацидами частота заживления после 4–8-недельного лечения возросла до 80%.

На смену H<sub>2</sub>-блокаторам пришла ингибиторы H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>АТФазы, или ингибиторы протонной помпы (ИПП), блокирующие образование соляной кислоты на уровне мембраны париетальных клеток. В 1974 г. был синтезирован первый опытный образец этой группы препаратов, в 1975 г. появился первый промышленный образец – тимопразол, а в 1979 году синтезирован омепразол. В настоящее время в группу ИПП входят: омепразол (лосек, омез и др.), пантопразол (контролок), лансопразол (ланзап), рабепразол (париет), эзомепразол (нексиум). Все эти препараты способны в течение 24 часов контролировать выделение соляной кислоты независимо от вида стимуляции, к ним не вырабатывается толерантность, не развивается синдром «икошета», выраженных побочных эффектов не отмечено. Эффективность омепразола в 20 раз выше, чем у M<sub>2</sub>-холиноблокаторов и в 5 раз выше, чем у M<sub>1</sub>-холино- и H<sub>2</sub>-блокаторов, и обеспечивают эпителизацию язвенного дефекта в 90% случаев.

С целью ошелачивания применяли соду,

что было нецелесообразно по той причине, что при её взаимодействии с кислотой образуется углекислый газ, который стимулирует выделение желудочного сока. Однако соду больные используют и в настоящее время в качестве разового средства при возникновении приступов болей и изжоги. Для лечения ЯБ рекомендуют нейтрализующие антациды (оксид магния, карбонат кальция, кальмагин, гастривил и др.) и нейтрализующе-обволакивающие (гидроокись алюминия, альмагель, фосфалюгель, гастал). Альпрогель и дигель включают ещё и вещества, подавляющие газообразование и отрыжку. Существуют таблетированные формы викаир и викалин, содержащие сложные смеси из висмута и растительных порошков. Из-за высокого содержания в большинстве из этих препаратов алюминия и кальция могут возникать запоры. При длительном применении в условиях почечной недостаточности алюминий может накапливаться в организме и приводить к тяжёлому поражению мозга. В целом, несмотря на несомненную эффективность, антациды не рекомендуют принимать постоянно.

Идея повышения естественной резистентности слизистой оболочки желудка, названная гастропротекцией, появилась в 1960-х годах, однако реализована сравнительно недавно. Хотя каждому из гастропротекторов присуще преобладание собственного механизма, в целом они обеспечивают повышение устойчивости клеток слизистой оболочки к агрессивным воздействиям. Этот эффект определяется многими факторами, из которых главными являются механическая защита слизистой, увеличение секреции слизи и щелочей, ускорение размножения клеток и улучшение кровотока в мелких сосудах желудка. Выделяют три группы препаратов.

Родоначалником первой стал основной нитрат висмута, применение которого началось более ста лет назад. Сегодня созданы новые, более эффективные препараты висмута: субсалицилат (десмол) и субцитрат (денол, вентрисол и др.). Препараты висмута оказывают бактерицидное действие на НР, которые располагаются на поверхности слизистой. Недостатком этих препаратов является их способность вызывать запоры.

Ко второй группе относится препарат сульфат, представляющий собой комплексный алюминий содержащий сульфатированный дисахарид. За счёт освобождения алюминия он оказывает антацидное действие. Оставшаяся длинная молекула прилипает к поверхности язвы, образуя на ней прочную защитную плёнку. Его недостатки те же,

что и у прочих препаратов алюминия.

Третья группа – препараты корня солодки (лакрицы). В 60-х годах на основе этого растения получены препараты карбеноксолон (биогастрон) и дуогастрон, действие которых в основном связано с увеличением количества и качества слизистого защитного слоя. Как и все препараты лакрицы, эти лекарства обладают свойствами альдостерона, одного из гормонов коры надпочечников. Они, в частности, способствуют задержке в организме натрия и выделению калия, что крайне нежелательно при гипертонической болезни и заболеваниях сердца.

Открытие 1983 года Н. pylori ознаменовало изменение подходов в стратегии лечения ЯБ. В соответствии с парадигмами Graham D. «Нет Н. pylori – нет ЯБ», «Хороший Н. pylori – только мертвый Н. pylori», ключевым моментом схем противоязвенной терапии стали считаться антибактериальные препараты, направленные на эрадикацию Н. pylori.

Опираясь на клинический опыт и данные исследований был разработан нормативный документ, принятый в Маастрихте в 1996 году (I Маастрихтский консенсус) и дополненный в 2000 году (II Маастрихтский консенсус). Согласно этим документам разработаны схемы эрадикационной терапии [21].

Терапия первой линии: ИПП в стандартной дозе + Кларитромицин 500 мг 2 раза в день + Амоксициллин 1000 мг 2 раза в день или Метронидазол 500 мг 2 раза в день. Тройная терапия назначается как минимум на 7 дней (табл. 3).

В случае отсутствия успеха лечения назначается терапия второй линии: ИПП + Висмута субцитрат/субсалицилат 120 мг/600 4 раза в день + Метронидазол 500 мг 3 раза в день + Тетрациклин 500 мг 4 раза в день. Квадротерапия назначается как минимум на 7 дней (табл. 3).

Если препараты висмута не могут быть использованы, в качестве второго лечебного курса предлагаются тройные схемы лечения на основе ИПП. В случае отсутствия успеха второго курса лечения дальнейшая тактика определяется в каждом конкретном случае.

Из рекомендаций II Маастрихтского соглашения исключена схема лечения ИПП + Амоксициллин + производное нитроимидазола (Метронидазол). Эта комбинация является привычной для стран СНГ, где метронидазол в силу своей низкой стоимости и «традиционного» использования в качестве «репаратанта» при язвенной болезни является практически неизменным антихеликобактерным агентом. При наличии резистентных к производным нитроимидазола штаммов Н. pylori, эффективность данной схемы лече-

ния значительно снижается.

Согласно рекомендациям II Маастрихтского консенсуса терапевты и гастроэнтерологи работали в течении 5 лет. Нарботанные за это время новые факты в изучении *H.pylori* послужили причиной проведения в марте 2005 года III совета ведущих ученых мира, занимающихся проблемой хеликобактерной инфекции.

В результате был выработан III Маастрихтский консенсус [21]. В новом документе предусмотрены схемы лечения первой линии и резервные схемы эрадикации. В качестве терапии первой линии предлагаются хорошо зарекомендовавшие себя две тройные схемы: ИПП + Кларитромицин + Амоксициллин или

Метронидазол. В соответствии с новым консенсусом трехкомпонентная комбинированная антихеликобактерная терапия длительностью до 14 дней повышает эффективность эрадикации на 12%. Причем кларитромицин не желательно назначать в конкретной популяции при наличии данных о резистентности *H.pylori* к этому антибиотику свыше 30%. Это же касается метронидазола и амоксициллина, хотя резистентность к последнему у *H. pylori* встречается значительно реже. В случае одновременной устойчивости *H.pylori* к двум препаратам первой линии рекомендуется сразу начинать эрадикацию с резервной схемы, т. е. использовать резервную схему лечения в качестве первой линии.

Таблица 3

### Стандартная эрадикационная терапия при инфицировании НР

Первая линия			
ИПП	Кларитромицин	Амоксициллин	Метронидазол
Стандартная доза: омепразол (20 мг x 2) лансопразол (30 мг x 2) пантопразол (40 мг x 2) рабепразол (20 мг x 2) эзомепразол (20 мг x 2)	500 мг x 2		1000 мг x 2
Стандартная доза	500 мг x 2	500 мг x 2	
Вторая линия			
ИПП	Висмут	Тетрациклин	Метронидазол
Стандартная доза	субцитрат (120 мг x 4) или субсалицилат (600 мг x 4)	500 мг x 4	500 мг x 3

В редких случаях неэффективности терапии препаратами первой линии и резервными средствами рекомендуется прибегать к следующим вариантам «терапии спасения»:

ИПП + Амоксициллин в высоких дозах (3 г/сут) в течение 10-14 сут;

ИПП + Амоксициллин + Левофлоксацин в течение 7-10 сут;

ИПП + Висмут + Тетрациклин + Фуразолидон в течение 7 сут.

Следует отметить, что методы лечения ЯБ, изложенные в Маастрихтских консенсусах, исходят из стратегии тотального уничтожения (эрадикации) НР: «выявлять (НР) и лечить (эрадикация)» – «test-and-treat strategy».

Однако в маастрихтских протоколах лечения не делается различия между НР – ассоциированной и НР – негативной ЯБ, которая не нуждается в эрадикации НР. Важнейшей проблемой, возникшей при практической реализации Маастрихтского консенсуса по тотальной эрадикации НР, стала возрастающая с каждым годом вторичная резистентность НР к действию схем анти-НР-терапии, влекущая за собой существенное снижение ее эффективности. При этом расширение круга антибактериальных средств ведет к возрастанию количества побочных явлений

до 35-40% (в т.ч. дисбиоз, антибиотико-ассоциированной диареи). Получены данные о том, что эрадикация НР приводит к образованию послеязвенного рубца низкого качества. Следовательно, эрадикацию НР следует проводить по строгим показаниям, после определения чувствительности выделенных штаммов НР к антибиотикам [9, 21].

В современном понимании ЯБ – системное гастроэнтерологическое заболевание с многофакторным патогенезом, в котором НР только один из местно действующих факторов. Поэтому, помимо воздействия на местные патогенетические факторы, лечение должно быть направлено на восстановление нарушенных механизмов адаптивной регуляции и саморегуляции на различных уровнях. Появились работы (Циммерман Я.С. и соавт.), в которых рекомендуется использование препаратов из группы ноотропов, обладающих совокупностью психо-, нейро- и соматотропных эффектов. К примеру, в стандартную схему добавляют пирацетам, который оказывает позитивное влияние на интегративную деятельность головного мозга и процессы передачи информации, восстанавливая механизмы управления и контроля (Циммерман Я.С., 2006). Для коррекции функционального состояния ЦНС, ее

подкорковых структур применяют электро-сон – современный метод импульсной электротерапии. В результате лечения нормализуется функциональное состояние центральной и вегетативной нервной системы, ускоряется заживление язв. Для устранения психосоматических расстройств рекомендуется добавлять сбалансированные антидепрессанты (коаксил и др.) и проводить сеансы гештальт-терапии. В случаях, когда к стандартным схемам подключают данные методы наблюдалось повышение эффекта от эрадикации НР с 70 до 80%, снижение числа рецидивов в течение 1-го года до 5% и улучшение качества жизни [9].

Для оценки эффективности лечения и его индивидуализации анализ ВСП является наиболее удобным и информативным методом исследования состояния регуляторных систем организма. В последнее время появляются публикации, посвященные анализу ВСП до и после лечения пациентов с ЯБ.

Абрагамович О.О., Елисеев А.П., Семен Х.О., Черкас А.П. и соавт. (2004) исследовали влияние на ВСП интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), применяемой в комплексном лечении ЯБ в послезэрадикационном периоде. Исследование ВСП показало существенное снижение временных (SDNN на 31,2%, RMSSD на 46,2%, pNN50 на 90,2%) и спектральных (TP на 54,2%, VLF на 17,0%, LF на 49,3% и HF на 71,8%) параметров. Эти показатели свидетельствуют о недостаточной активности автономной нервной системы и сниженном адаптационном потенциале организма больных. Авторы отмечают, что у пациентов, в терапию которых было добавлено ИГТ, уменьшалось исходно высокий TP (на 33,5%), что сопровождалось оптимизацией внутренней структуры спектра, тенденцией к нормализации автономного баланса (снижение LF/HF на 10,2%) и снятием напряжения нейрогуморальной регуляции (снижение амплитуды VLF-колебаний на 58,7%). Проведение до и после лечения индивидуально дозированного одноразового сеанса интервальной гипоксии, продемонстрировало повышение устойчивости организма к гипоксии и функционально-метаболического резерва у больных, которые использовали в комплексе лечения послезэрадикационного периода ИГТ, особенно в подгруппе с исходными высокими значениями ВСП (TP >1500 мс<sup>2</sup>).

В публикации Циммермана Я.С., Кочуровой И.А., Владимирского Е.В. (2006) освещены результаты использования нового метода низкочастотной импульсной электротерапии – СКЭНАР-терапии в лечении ЯБ ДПК. У пациентов с ЯБ в фазу обострения

исследовали вегетативный статус, используя методику кардиоинтервалографии с оценкой вегетативного тонуса, в том числе изучали ВСП с обработкой результатов во временной и частотной областях. Исходно у 21,3% больных преобладал тонус симпатической нервной системы, а у 61,1% – парасимпатической, при этом в 30,1% случаев наблюдалось его значительное повышение. При анализе данных ВСП у 80,4% обследованных отмечалось снижение показателя общей мощности спектра (TP), преимущественно за счет уменьшения рефлекторных симпатических влияний (снижение LF). Доминирующим в структуре спектральной мощности (51,2%) оказались волны VLF, отражающие активацию церебральных эрготропных влияний. Авторы отдельно отмечают, что указанные изменения являются в наибольшей степени характерными у лиц с длительным язвенным анамнезом. При исходно измененной вегетативной реакции на фоне комплексной медикаментозной терапии с включением СКЭНАР-терапии отмечено восстановление физиологической реакции вегетативной нервной системы на раздражение блуждающего нерва [8].

В работе Ooie T. и соавт. (1999) показано влияние H<sub>2</sub>-блокаторов на ВСП. Цель исследования заключалась в изучении автономной нервной активности у пациентов с ЯБ, которые принимали омепразол, ранитидин и плаунотол. На каждой стадии лечения проводилось холтеровское мониторирование и анализировалась ВСП. Ранитидин и омепразол вызывали небольшое изменение в сердечном ритме, но высокочастотная область (HF) мощности была выше, по сравнению с плаунотолом. А отношение LF/HF было ниже в течение лечения ранитидином, чем в течение лечения плаунотолом. Анализ ВСП показал уменьшенную амплитуду низкочастотной мощности в течение приема омепразола по сравнению с временем лечения ранитидином и плаунотолом. Ранитидин модулировал высокочастотную область, которая может быть связана с неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами H<sub>2</sub>-блокатора [17].

Katoh K., Nomura M. и соавт. (2002) изучали активность автономной нервной системы до и после эрадикации *H. pylori* у пациентов с хронической дуоденальной язвой. Анализ ВСП был выполнен у пациентов с ЯБ и у здоровых добровольцев. В группе больных анализ ВСП проводился до и после эрадикации *H. pylori*. Показатели ВСП до лечения описаны ранее, а после эрадикации *H. pylori* автономная активность значительно не отличалась. Отклонения в автономной деятель-

ности, по словам авторов, сохраняются даже после эрадикации *H.pylori*. Это означает, что изменения в автономной регуляции могут быть независимым фактором риска в формировании хронической язвы в дополнение к инфицированию *H.pylori* [17].

Основываясь на современных данных, следует прийти к выводу, что ЯБ является мультифакториальным заболеванием, в возникновении, развитии и исходах которого участвуют как местные, так и системные предикторы. Наиболее изученными и значимыми местными факторами являются – пептический и хеликобактерный.

Устранение пептического фактора путем внедрения «фармакологической ваготомии» и эрадикационной антихеликобактерной терапии не решают полностью проблему не только НР-ассоциированной ЯБ, но и проблему НР-негативной ЯБ, кроме того, отмечается тенденция увеличения числа случаев осложненной ЯБ (кровотечения, перфорации).

Таким образом, кроме воздействия на основные локальные патогенетические звенья ЯБ, необходимо выявлять и устранять другие причины, к которым можно отнести в первую очередь нарушения вегетативной нервной регуляции, наиболее достоверную информацию, о которой можно получить путём исследования ВСР.

В отдельных работах последних лет указывается на достоверную корреляцию между изменениями ВСР и риском ЯБ, однако данные работы носят единичный характер, в них изучаются не все показатели ВСР и они представлены на малом клиническом материале.

Изучение изменений функции вегетативной нервной системы с помощью достоверных современных методик позволит на качественно новом уровне углубиться в изучение этиопатогенеза ЯБ и позволит на амбулаторном этапе выявлять группы риска развития ЯБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрагамович О. О., Семен Х. О., Єлісеєва О. П., і соат. / X Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств: тези доп. -Чернівці; К.; Чикаго. - 2004. - С. 270-271.
2. Ивашкин В.Т., Мерго Ф., Лапина Т.Л. *Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. -М.: «Триада-Х». - 1999. - С. 243-255.
3. Калакутский Л.И., Манелис Э.С. // Медицина, фармация. - 2001. - №14.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ variability сердечного ритма в клинической практике. Возрастные аспекты. -К.:Алкон. - 2002. - 191с.
5. Коркушко О.В., Якименко Д.М., Писарук А.В., и др. // Сучасна гастроентерол. - 2007. - №2(34). - С.14-19.
6. Руководство по гастроэнтерологии // Под ред. Комарова Ф.И., Гребенева А.Л. -М.:«Медицина». - 1995. - С. 456-475.
7. Хворостинка В.Н., Яблчанский Н.И., Панчук С.Н., Пасиешвили Л.М. Терапевтическая гастроэнтерология: Руководство для практических врачей. -Х.:Основа. - 1999. - С.155-158.
8. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. // Клиническая медицина - 2007. - № 7. - С. 35-41.
9. Циммерман Я.С. // Клиническая медицина. - 2006. - №3. - С. 9-18.
10. Черкас А.П., Семен Х.О., Єлісеєва О.П. та ін. // Сучасна гастроентерол. - 2006. -№4(30). - С. 44-49.
11. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека / Пер. с англ. под ред. акад. Костюка П.Г. -М: Мир. - 1996. - С.740-784.
12. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Мартимьянова Л.А. Неотъемлемая часть современной кардиологии: Учебное пособие: Серия для настоящих врачей. -Х.:ХНУ им. В.Н. Каразина. - 2006. - С. 69-79.
13. Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. Исследуем регуляторные процессы. -Донецк:ЧП Бугасова. - 2005. - 196 с.
14. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R. // Circulation. - 1992. - Vol.85. - P. 164-171.
15. Ewing D.J., Martin C.N., Young R.J., et al. // Diabetic Care. - 1985. - Vol.85. - P. 491-198.
16. Hon E.H., Lee S.T. // Am. J. Obstet. Gynec. - 1965. - № 87. - P. 814-26.
17. Katoh K., Nomura M., Nakaya Y., et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - Vol.16. - P.180-186.
18. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., et al. // Am. J. Cardiol. - 1987. - Vol.59. - P. 256-262.
19. Kosyn'skyi O.V. // Klin Khir. - 2006. - Vol. 2. - P. 8-10.
20. Lucini D., Cerchiello M., Basilisco G., et al. // Auton. Neuroscience. - 2000. - Vol. 84(3). - P. 122-129.
21. Malfertheiner P., Megraud F., O'morain C., et al. // Gut. - 2006. - Dec. 14.
22. Nada T., Nomura M., Iga A., et al. // J. Med. - 2001. - Vol. 32. - № 5-6. - P. 333-347.
23. Nomura M., Nakaya Y., Nada T., et al. //Jpn. Heart. J. - 1998. - Vol.39(3). - P. 331-338.
24. Wolf M.M., Varigos G.A., Hunt D. et al. // Med. J. Australia. - 1978. - Vol.2. - P.52-53.
25. Yukinaka M., Nomura M., Saijyo T., et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2000.- Vol. 1. - P.40-41.

## ВИРАЗКОВА ХВОРОБА ШЛУНКУ ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ: ЗМІНА УЯВЛЕНЬ ТА ПІДХОДІВ, АКЦЕНТИ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

*О.Є. Томіна, М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Надан огляд літератури стосовно етіології, патогенезу та лікуванні виразкової хвороби. З вороттям інтересу до значення вегетативної нервової системи в утворенні виразкового дефекту, виникла потреба у вивченні регулярних процесів шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР). Приведені публікації останніх років, в котрих зустрічаються окремі дослідження, присвячені аналізу ВСР у хворих з виразковою хворобою.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, регулярний процес, вегетативна нервова система, виразкова хвороба

## PEPTIC ULCER DISEASE: CHANGE OF NOTIONS AND APPROACHES, ACCENTS TO THE HEART RATE VARIABILITY

*E.E. Tomina, N.I. Yabluchanskiy*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

Peptic ulcer etiology, pathogenesis and therapy literature review is offered. With the reoccurrence of interest to the meaning of autonomous nervous system in the genesis of ulceration, the research of regulatory processes using heart rate variability (HRV) analysis becomes strongly actual. Latest publication that contain separate HRV investigations in peptic ulcer patients are given.

**KEY WORDS:** heart rate variability, regulatory process, autonomous nervous system, peptic ulcer

УДК: 615.217.2:616-08.039.37

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ З ОГЛЯДУ НА ПРОФЕСІЮ РОБІТНИКА ВУГІЛЬНИХ КОПАЛЕНЬ З АКЦЕНТАМИ НА НЕБІВАЛОЛ ТА ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТ

*І.Д. Федько<sup>1</sup>, Н.В. Макієнко<sup>1</sup>, В.І. Шевченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup>Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

Викладено сучасний стан проблеми артеріальної гіпертензії з огляду на професію робітника вугільних копалень та антигіпертензивні препарати небівалол та еналапилу малеат.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, робітники вугільних копалень, небівалол, амбулаторна терапія

Артеріальна гіпертензія (АГ) по впливу на стан здоров'я, працездатність і тривалість життя населення є однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем [4, 7, 13, 35, 37, 38, 169, 175].

АГ страждає до 30% дорослого населення, причому на частку м'якої й помірної АГ доводиться до 80%, і тільки залишилися 20% займає виражена АГ. Серед всіх зареєстрованих випадків АГ в 12-15% вона носить стійкий характер [41, 52, 138, 177].

Медико-соціальна значимість АГ визначається як значними втратами на саме захворювання, так і у зв'язку з високою частотою її ускладнення життєво небезпечними гострими захворюваннями серця й судин (гострі коронарні синдроми, гострий інфаркт міокарда, транзиторні ішемічні атаки мозку, мозковий інсульт, ін.) і, що найважливіше, насамперед, серед осіб працездатного віку [39, 44, 63, 67, 147].

АГ є причиною більшості хронічних за-

хворювань серця й головного мозку, печінки і багатьох інших органів-мішеней. Навіть у наш час, коли в арсеналі лікаря з'явилися потужні антигіпертензійні препарати, середня тривалість життя пацієнтів середнього віку з АГ не перевищує 30 років [4, 41].

АГ залишається однією з найважливіших причин розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН), питома вага якої серед інших причинних факторів становить до 40% у чоловіків і 60% у жінок. При цьому п'ятирічна виживаність пацієнтів з АГ, що ускладнилася ХСН, становить 25% у чоловіків і 30% у жінок [37, 42]. Вважається, що майже 50% всіх випадків смерті від серцево-судинних захворювань доводиться саме на частку АГ. У пацієнтів з АГ відзначається підвищення загальної смертності в 2-5 разів, а смертності від серцево-судинних захворювань – в 2-3 рази [92, 106].

Особливо актуальною ця проблема виявляється для працівників професій, пов'язаних з високими фізичною й психічною перенапругою, а також систематичним впливом несприятливих факторів виробничого середовища [1, 15, 32].

До числа таких професій відноситься професія гірника очисного вибою (ГОЗВК) вугільних копалень. При тому, що існують серйозні обмеження на професію, особи з м'якою й помірною АГ поза ускладненнями й іншими патологічними станами одержують допуск до роботи ГОЗВК [33, 45, 113].

Відповідно до викладеного вироблення тактики лікування АГ є однією з найбільш важливих проблем сучасної кардіології, особливо що стосується відзначених контингентів населення.

Велика кількість антигіпертензійних препаратів різних груп створює певні труднощі при виборі оптимального засобу для контролю артеріального тиску (АТ) при АГ. Тут велике значення належить даним багаточисельних, рандомізованих, плацебо-контролюючих досліджень, що охоплюють результати обстеження й лікування багатьох сотень і тисяч пацієнтів, однак такі дослідження ніколи не були спеціально орієнтовані на перераховані контингенти населення, у тому числі що стосується й ГОЗВК [42, 71, 82, 93, 104, 149, 164].

Певні труднощі виникають у зв'язку з тим, що в переважній більшості випадків АГ протікає безсимптомно, а багато ГОЗВК можуть при цьому навмисне не акцентувати увагу лікаря на своїй симптоматиці, або навіть приховувати її.

На сьогодні відпрацьовані чіткі критерії АГ. Діагноз встановлюється, якщо артеріальний тиск (АТ) перевищує 140/90 мм рт.ст.

принаймні при двох повторних візитах до лікаря після первісного обстеження. У рамках нашого дослідження інтерес представляють перший (м'який) і другий (помірний) ступені АГ.

Критерії м'якої АГ для диастолічного АТ (90-99) мм рт.ст. і для систолічного – (140-159) мм рт.ст., і критерії помірної АГ для диастолічного АТ (100-109) мм рт.ст. і для систолічного – (160-179) мм рт.ст. [41].

З виділюваних первинної (ессенціальної ідиопатичної) і вторинної (симптоматичної) АГ відповідно до обмежень на професію ГОЗВК ми далі зупиняємося тільки на первинній АГ, на частку якої відповідно до даних епідеміологічних досліджень доводиться близько 90-95% всіх випадків хронічного підвищення АТ [7, 35, 37].

Успіхи, які досягнуті в останні десятиліття в діагностиці й лікуванні есенціальної АГ, багато в чому пов'язані з новим розумінням її етіології й патогенезу, коли були встановлені найбільш значимі механізми регуляції АТ і його порушень.

У цих механізмах сьогодні значення приділяється порушенням вищої нервової діяльності (ВНД), симпатoadреналової системи (САС), ренін-ангіотензинової системи (РАС), ренін-альдостерон-ангіотензинової системи (РААС), калікреїн-кінінової системи (ККС), предсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), ендотеліальної дисфункції (ЕД) і інших системних і місцевих (тканинних) факторів [24, 43, 50, 59, 74, 99, 109, 121, 142].

У ранні стадії формування й розвитку АГ, що має відношення до ГОЗВК, важливе значення належить гіперактивності САС, з якою зв'язують посилення скоротності лівого шлуночка (ЛШ) і збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), підвищення судинного тонусу й збільшення загального периферійного опору [11, 48, 49, 145, 146].

Гіперактивність САС має своїм закономірним наслідком активування РААС, що є додатковим фактором підвищення судинного тонусу, а також, на додаток до цього, затримки натрію й води. У цілому активується вся система пресорних механізмів і створюються умови для стійкого підвищення АТ як базису формування й прогресування АГ [19, 21, 64, 111, 127, 178].

З активацією РААС пов'язані такі важливі компоненти АГ як гіпертрофія міокарда й артерій м'язового й еластом'язового типу. Активуються фіб्रोпластичні процеси в міокарді й судинній стінці, активуються тромбоцити, відбуваються інші серйозні структурні зміни, з якими зв'язаний розвиток феномена ремодулювання серцево-судинного континууму [101, 139]. Одночасно із цим

відбуваються зміни й у депресіних системах, особливо що стосується секреції ендотеліального брадикиніна, NO, ендотелінів, інших факторів [69, 143]. Структурні зміни судин мають, як закономірний наслідок, дисфункцію ендотелію, якому належить величезна роль в АГ [158]. У відповідь на підвищення системного АТ підвищується синтез ендотеліальних пресорних факторів – ендотелінів, тканинного АП, тромбоксана А<sub>2</sub> та ін. [8, 79] У хворих есенціальною АГ обумовлена ендотелієм вазодилатація придушується за рахунок надлишкової продукції субстанцій, що володіють судинозвужувальним ефектом. При цьому особливого значення набувають активація тканинної ендотеліязалежної РААС, надлишкове виділення ендотелінів і зниження тканинної ККС, NO, ендотеліального гиперполяризуючого фактору, ін. Активація тканинної РАС і ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) приводить до посилення трансформації АІ в АП по основному ферментативному шляху й гнітить синтез депресорних субстанцій [100, 105, 108]. АПФ при цьому виконує роль ключового ферменту ККС – кінінази II, що руйнує брадикинін, що є потужним вазодилатором. Брадикинін через зв'язування кінінових рецепторів підсилює утворення й інших депресорних субстанцій NO, простацикліна та ін. Зі збільшенням активності АПФ не тільки зростає синтез тканинного АП, але й швидко руйнується брадикинін, і, як результат, усувається його стимулюючий вплив на виділення ендотелієм NO, простацикліна й інших факторів. Одночасно зростає синтез ендотеліна й розвивається ендотеліязалежна вазоконстрикція. Аномальне поведіння судинного ендотеліа стає одним з ведучих патогенетических ланок розвитку есенціальної АГ. У результаті ступінь звуження місцевих резистивних судин ще більше зростає [116, 121, 133, 152, 166].

У розвитку зазначених факторів значення належить також системі мінералкортикоїдів, що насамперед входять у РААС альдостерону [39, 73, 172].

Важлива складова розвитку АГ – порушення екскреторної функції нирок, у результаті якого розвивається серединноклубочкова гіпертензія й гиперфункція нефронів, яка компенсується посиленням проксимальної реабсорбції. На самому початку АГ нирки виконують компенсаторні функції, спрямовані на підтримку достатнього натрійурезу й діурезу зі зниженням тону судинної стінки за рахунок активації ниркових ККС і простагландинів. Надалі, однак, ці механізми вже не спрацьовують, а структурні й функціона-

льні зміни, що розвиваються в нирках, стають джерелом стабілізації АТ, однак, на більш високому рівні [39, 41, 129, 170].

Ми не розглядаємо інші фактори, такі як ожиріння й гіперинсулінемія у зв'язку з особливостями включеного в наше дослідження контингенту.

У результаті цих явищ розвиваються структурні зміни міокарда й судинної стінки з дифузійно розповсюдженою гіпертрофією по різних механізмах. Вслід за гіпертрофічними розвиваються дегенеративні зміни міокарда й судин, зменшується число функціонуючих судин, відбуваються інші серйозні зміни, у результаті яких стабілізація АТ відбувається на все більше високому рівні, АГ здобуває сталий характер, і з'являються підстави для розвитку її ускладнень, таких як гіпертрофія серцево-судинного континууму з подальшим ремоделюванням, аритмія серця, розвиток серцевої недостатності, активація й прогресування коморбідного атеросклерозу з наростаючим ризиком гострих судинних катастроф [16, 30, 35, 53, 60, 107, 137].

В осіб, що працюють у тяжких умовах фізичного й психічного стресу з екстремальним мікросередовищем, ці фактори можуть здобувати особливо важливе значення в розвитку й прогресуванні АГ [7, 14, 31].

Нові уявлення про АГ змінили й підходи до лікування пацієнтів, зробили їх значно більше систематичними й результативними, у результаті чого відбулося об'єктивне зниження загального ризику серцево-судинних ускладнень і смертності.

Основними цілями терапії сьогодні стають підвищення якості (ЯЖ) і тривалості життя пацієнтів з ефективним контролем АТ. Умовою ефективного контролю АТ сьогодні вважається його зниження до нормальних цифр, якими приймається рівень АТ менш 130/85 мм рт.ст. з бажаним рівнем менш 120/80 мм рт.ст. [19, 29, 68, 72, 112].

При цьому вважається необхідним, щоб цільовий рівень АТ підтримувалося протягом всієї доби на весь період лікування. Ключовими факторами підвищення ЯЖ і подовження життя є запобігання розвитку порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, раптової серцевої смерті, серцевої, ниркової й іншої недостатності з поліпшенням загального прогнозу [2, 38, 66, 94, 123].

Важлива складова досягнення основної мети – система організаційних втручань, що включають зміни способу життя, правильне харчування зі зменшенням уживання повареної солі, зниження надлишкової маси тіла, припинення паління, обмеження вживання алкоголю, вплив на фактори ризику, акту-

альні для ГОЗВК такі як гіперглікемія й гіперліпідемія, ряд інших.

Важливість організаційних втручань витікає лише з обмеженням повареної солі, відносно якого було переконливо доведено, що тільки одне зменшення її вживання з 180 до 80-100 ммоль у день приводить до зниження систолічного АТ в середньому на 4-6 мм рт.ст. [164].

Основним при АГ є медикаментозне лікування, що призначається з урахуванням стадії захворювання, рівня АТ, факторів ризику, що супроводжують захворювання і поразки органів-мішеней. Визначальними в медикаментозній терапії і відношенні пацієнтів до певної групи є ризик розвитку ускладнень АГ і ступінь підвищення АТ.

В наш час для систематичного лікування АГ використовуються антигіпертензійні препарати наступних класів: тiazидні й тiazидоподобні діуретики, інгібітори АПФ, блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів, антагоністи кальцію, блокатори АТ1-ангіотензійних рецепторів, а також комбіновані антигіпертензійні препарати на їхній основі [4, 12, 48, 62, 83, 117, 118, 150].

При цьому чітко відпрацьовані принципи медикаментозної терапії, які складаються в призначенні лікарських препаратів з мінімальних доз і наступним збільшенням останніх до досягнення стійкого терапевтичного ефекту, використанні лікарських препаратів, що забезпечують стабільний ефект протягом доби при гарному перенесенні пацієнтом, своєчасному переході на комбіновану терапію при малій ефективності монотерапії, тривалому прийомі пацієнтом призначених лікарських препаратів [119, 153, 161, 167, 171, 174].

У рамках нашого дослідження зосередимо увагу на інгібіторах АПФ і блокаторах  $\beta$ -адренергічних рецепторів, більш конкретно, на еналаприлі малеате й небівалолі.

Інгібітори АПФ відносяться до препаратів, які одночасно впливають на прессорні й депрессорні системи регуляції АТ, придушуючи перші й активуючи другі. Важливим компонентом їхньої дії при АГ є не тільки викликане зниженням рівня ангіотензину II гальмування секреції альдостерону й вазопресина, діурезу й натрійурезу, зменшення обсягу циркулюючої крові з антигіпертензійною дією, але й реконструктивні процеси у системі сполучної тканини міокарда й судин як основи їхніх відбудовних змін, а також, що доволі важливо, профілактика розвитку серцевої недостатності [4, 20, 40, 41, 86, 102, 134].

Уповільнення й зворотній розвиток про-

цесів ремодулювання серця й артеріальних судин сприяє відновленню нормальної системної гемодинаміки, поліпшує функції серця як насосу, насамперед, диастолічну, відновлює в'язкоупругі властивості судин. Одночасно із цим відзначається й нефропротективна дія, що підтверджується поліпшенням властивостей сечі, що утвориться [122, 136, 148, 172].

Широке поширення серед інгібіторів АПФ у лікуванні АГ придбав еналаприл малеат, який рекомендується починати приймати з 2,5-5 мг 2 рази на добу. При необхідності дозу збільшують максимально до 20 мг 2 рази на добу. Вважається, що антигіпертензійна дія еналаприла малеата розвивається постійно з досягненням максимального ефекту протягом перших 2-4 тижнів, і тому в більшості випадків корекції дози препарату не потрібно. Перевагою еналаприла малеата вважається м'яке, поступове зниження АТ без різких коливань антигіпертензійного ефекту, при цьому він зручний для використання пацієнтом, сприяє підвищенню його якості життя, контролю АТ і є гарною основою профілактики ускладнень АГ [22, 37, 91, 128, 165, 176].

Блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів завдяки своїй широкій фармакотерапевтичній дії також широко використовуються в лікуванні АГ [34, 35, 38, 42, 51, 78, 81]. Спочатку основна увага приділялася їх здатності знижувати скорочувальну властивість міокарда й порідшувати ЧСС. Надалі виявилось, однак, що довгострокова терапія цими препаратами у своїх фармакодинамічних впливах має не тільки зниження серцевої активності й периферійного судинного тону, але й поліпшення контрактильного синхронізму міокарда, профілактику дії, що ушкоджує, катехоламінів на кардіоміоцити й міоцити артеріальних судин, апоптоз, нагромадження міокардиального пулу катехоламінів, стан барорецепторного контролю, потужність нейрогуморальної регуляції, симпатовагальний баланс [168, 173]. При цьому з переповнення кардіоміоцитів кальцієм поліпшується диастолічна функція серця. Ці препарати володіють також чіткою противоаритмічною дією [54, 58, 85, 97, 160].

Основними клінічно значимими ефектами блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів на серці є негативне хронотропне (зменшення ЧСС), інотропне (зменшення скоротності) і дромотропне (уповільнення провідності по АВ-з'єднанню) дія при зниженні активності САС і РААС із закономірними антигіпертензійним і гіпотензійним, а також антиангінальним і антишемічним ефектами [16, 23,

30, 144, ].

При досить високій вивченості антигіпертензійної ефективності інгібіторів АПФ, у тому числі еналаприла малеата, при есенціальній і симптоматичній формах АГ, ми не знайшли досліджень, у яких би ці проблеми висвітлювалися в професійному напрямку, у тому числі що стосується працівників вугільних копалень і, насамперед, що мають відношення до очисного вибою.

Досвід клінічного застосування блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів при АГ свідчить про високий рівень антигіпертензійної ефективності й гарної переносимості цих препаратів у середніх терапевтичних дозах, які при монотерапії дозволяють домогтися адекватного зниження АТ в 50-70% з м'якою й помірною формами АГ. Антигіпертензійна дія цих препаратів підсилюється при комбінуванні з тiazидними діуретиками, антагоністами кальцію, інгібіторами АПФ і антигіпертензійними препаратами інших груп [34, 51, 61, 65, 138].

Зовсім недавно в науковій літературі здійнялася дискусія про подальшу доцільність збереження блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів при АГ як препаратів першої лінії терапії. Причиною дискусії стала інформація, що стосується недостатньої ефективності в лікуванні пацієнтів з АГ усього тільки одного блокатора  $\beta$ -адренергічних рецепторів – ателолола, що використовується для цих цілей у недостатньо ефективній добовій дозі, що склала 50 мг. При цьому навіть опоненти використання блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів при АГ не виступають проти їхнього застосування у пацієнтів із серцевою недостатністю, однієї з основних причин якої, як відомо, сьогодні є саме АГ. Точно так само ці препарати широко використовуються при порушеннях серцевого ритму, що дуже часто супроводжують АГ і патогенетично пов'язані з нею [58, 78, 85, 113, 144]. Крім того, в останні роки у фармакотерапії спостерігається тренд убик індивідуалізації терапії, і виходить, підібраний пацієнтові блокатор  $\beta$ -адренергічних рецепторів може бути препаратом вибору в проведеній у нього антигіпертензійній терапії.

У терапії АГ серед блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів в останні роки широке поширення одержав небівалол, що не тільки забезпечує блокаду  $\beta$ -адренергічних рецепторів, але і є донатором NO, тим самим викликаючи ефекти, опосередковані поліпшенням функціонування судинного [3, 16, 23, 81, 108, 168 ].

Дисфункція ендотелія є чинником під-

римки високого АТ й усяку терапію, спрямовану на поліпшення його функції, що супроводжується позитивними ефектами, такими, як антиатеросклеротичний, протизапальний, антитромботичний та ін., слід вважати доцільною у таких пацієнтів.

Специфічна пряма стимуляція синтезу NO доведена для небівалола, молекула якого має унікальні властивості впливу на утворення NO з L-аргініну, що робить останній надзвичайно привабливим у терапії АГ. Це пов'язане з тим, що завдяки підсиленню синтезу NO ефекти небівалола дають йому істотні переваги перед іншими блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів відносно впливу на ремоделювання серцевосудинної системи при відсутності негативних метаболічних ефектів [69].

По даним проведених клінічних досліджень, небівалол має негативний вплив на показники вуглеводного й ліпідного обміну, й навіть здатний поліпшувати метаболічні процеси в організмі. Вважається, що цей ефект препарату може бути пов'язаний з його вазодилаторним ефектом і здатністю впливати на синтез NO, тоді як відсутність негативних ефектів на ліпідний обмін в основному пояснюється високою селективністю [91, 145].

Небівалол цікавий тим, що має широкий віковий спектр свого використання, тому що набув застосування й у літніх пацієнтів, чому сприяло проведене дослідження SENIORS [81, 93].

Надзвичайно важливими є дані у відношенні переносимості небівалола, що виявився порівнянний із плацебо по всіх побічних ефектах, за винятком очікуваної від його застосування брадикардії.

Численні дослідження показали, що небівалол у дозі 10 мг у добу добре переноситься протягом тривалого періоду лікування [92].

Нааявні докладні багатоцентрові рандомізовані плацебо контрольовані дослідження, що показують високу ефективність блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів, у тому числі, що стосується небівалола при АГ, не висвітлюють спеціально можливості їхнього використання в працівників вугільних копалень, у першу чергу, що мають відношення до очисного вибою.

Дані численних багатоцентрових досліджень свідчать про те, що активна антигіпертензійна терапія інгібіторами АПФ і блокаторами  $\beta$ -адренергічних рецепторів, у тому числі в комбінаціях один з одним, дозволяє ефективно контролювати рівень АТ при АГ, сприяє підвищенню якості й тривалості життя пацієнтів з реальним зменшенням ризику

розвитку інсульту, інфаркту міокарда, життєнебезпечних аритмій і інших серцево-судинних ускладнень і захворювань. Цікавим є те, що комбінація інгібітору АПФ і  $\beta$ -блокатору є «м'якою» відносно зниження АТ, однак виявляється ефективною відносно блокування системи гіпертензивних механізмів на гуморальному й нервовому рівнях, що в остаточному підсумку позитивно позначається на оборотності структурних змін системи кровообігу [66, 91, 124]. У той же час ми знайшли роботи всього однієї групи дослідників [34], які звертали увагу на комбінацію інгібітору АПФ еналаприла малеата й блокатора  $\beta$ -адренергичного рецептору небівалола в терапії АГ, при цьому ці роботи не розглядали проблеми контролю АТ у відношенні професійно орієнтованих контингентів.

Одна з найбільш актуальних технологій дослідження серцево-судинної системи – спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР). Ця технологія, що з'явилася в середині минулого століття у зв'язку з космічними дослідженнями, надалі була поширена на клінічну кардіологію [5, 6, 55, 56, 57].

Під ВСР розуміють тимчасові зміни або коливання ЧСС або тривалості інтервалів R-R ЕКГ щодо середнього значення при обов'язковому синусовому ритмі. ВСР відбиває ступінь виразності синусової аритмії й тісно пов'язана зі станом регуляції [57, 126]. Відповідно до сучасних подань ВСР є методом кількісної оцінки активності симпатичної й парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи, а також гуморальних систем і терморегуляції [6, 80, 98, 114, 115, 125].

Найпоширеніший метод дослідження ВСР – спектральний аналіз, що дозволяє виділити спектри дуже низьких і високих частот.

Перший симпозіум по ВСР був проведений у Москві в 1966 р. [6]. Клінічна значимість цього методу була чітко показана наприкінці 1980-х рр., коли був встановлений її зв'язок з високим ризиком смерті в перенісших гострий інфаркт міокарда [17, 27, 56, 70, 87, 124]. Є численні докази того, що ВСР має незалежну від інших показників прогностичну й діагностичну цінність. В останні роки відзначається її поширення на інші розділи клінічної медицини [26, 46, 57, 84, 95].

Клінічне використання ВСР одержало новий імпульс після того, як Європейським товариством кардіологів і Північно-Американським товариством стимуляції й електрофізіології серця була створена в 1996 р. спільна робоча група, що розробила отрима-

вши широку популярність і переведені на багато мов миру рекомендації «Варіабельність серцевого ритму. Стандарти виміру, фізіологічної інтерпретації й клінічного використання» [162]. Розвитком цих стандартів з поширенням на короткі записи ВСР стали російські методичні рекомендації «Аналіз варіабельності серцевого ритму при використанні різних електрокардіографічних систем» (2000 р.), і методичні рекомендації Інституту геронтології АМН України «Методи аналізу й вікові норми варіабельності ритму серця» (2003 р.).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства кардіостимуляції й електрофізіології для оцінки показників ВСР можуть використатися методи часового й частотного аналізу [162]. Вважається, що загальна потужність ВСР або потужність усього спектра ВСР відбиває потужність регуляторних впливів на організмі людини, у першу чергу серцево-судинної системи [126, 127, 130, 131]. Потужність спектра дуже низьких частот (домена дуже низьких частот, ланки дуже низьких частот) пов'язана з терморегуляцією й гуморальними системами регуляції [56]. Потужність спектра низьких частот (домена низьких частот, ланки низьких частот) пов'язана із симпатичним і парасимпатичним ланками вегетативної регуляції, більше із симпатичною ланкою, а також барорефлекторним контролем, і тому вважається мірою потужності симпатичної ланки регуляції або барорефлекторного контролю [56, 57]. Потужність спектра високих частот (домена високих частот, ланки високих частот) пов'язана з парасимпатичною ланкою вегетативної регуляції й тому вважається мірою потужності парасимпатичної ланки регуляції [120, 127].

Високий інтерес до технології ВСР обумовив значне число публікацій, присвячених дослідженню змін її спектральних показників у пацієнтів з АГ при лікуванні самими різними антигіпертензивними препаратами, у тому числі еналаприла малеатом і небівалолом [76, 125, 134, 135, 141, 151, 154, 163, 174].

Відповідно до даних [20, 21] при лікуванні еналаприла малеатом відбувається зниження загальної потужності ВСР, головним чином, за рахунок дуже низькочастотних й низькочастотних компонентів, у зв'язку з чим відбувається відносне підвищення потужності високочастотного компонента, що розцінюється як позитивний вплив препарату на регуляторні системи при АГ.

Що стосується небівалола, його дія на

ВСР проявляється різким підвищенням загальної потужності спектра за рахунок переважного збільшення потужності височастотного компонента [54]. Ця дія небівалола є типовою для блокаторів  $\beta$ -адренергічних рецепторів і розцінюється як стимуляція регуляції з першочерговою активацією парасимпатичної ланки вегетативної нервової системи.

Публікацій по впливові комбінації еналаприла малеата й небівалола на зміну показників ВСР у пацієнтів з АГ ми не знайшли.

Це ж стосується до кожного із препаратів і їхньої комбінації в працівників вугільних копалень.

Ключовим показником оцінки ефективності терапевтичних втручань при АГ, як було відзначено вище, є якість життя (ЯЖ) пацієнтів [18, 19].

У сучасній клініці, кардіології в першу чергу, зложилися чіткі подання, відповідно до яких будь-які терапевтичні втручання вважаються протипоказаними, якщо не поліпшують ЯЖ пацієнтів [57, 140, 156].

ЯЖ є сукупним показником, що складається з медичних, психологічних, соціальних, економічних, екологічних та інших. ЯЖ оцінюється за допомогою спеціальних опитувачів. Одним з таких опитувачів, що

отримали широке поширення в контролі ефективності терапії АГ, є опитувач Ferrans&Power – кардіологічна версія III [19]. У цьому опитувачі ЯЖ обчислюється на підставі ін-дексу якості здоров'я, індексів соціального та психологічного статусу й відчуття задоволеності сім'єю й близькими, який розроблено інститутом MAPI (Франція). На теперішній час із використанням цього опитувача в загальній популяції великого міста вивчений вплив на ЯЖ пацієнтів з АГ представників таких груп антигіпертензійних препаратів, як тiazидні диуретики, інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів і блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів [19].

У той же час досліджень, у яких була би вивчена ЯЖ пацієнтів з АГ, що мають відношення до професій, пов'язаними з високою фізичною й психічною перенапругою, у тому числі, що стосується працівників вугільних копалень, нам знайти не вдалося.

Таким чином, проведені дослідження підтверджують актуальність проблеми контролю ефективності антигіпертензійної терапії у працівників вугільних копалень із м'якою й помірною АГ еналаприла малеатом, небівалолом і їхньою комбінацією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Агарков В.И., Петрашенко П.Р., Швыдкий О.В // Вестн. гиг. эпид. - 2001.- Т. 5. - №1. - С. 3-7.
2. Алексеев С.А., Тимошин С.С., Авилова А.А. и др.//Клин.мед. - 2004.- Vol. 82. - № 9. - Р. 42-45.
3. Амосова К.М., Андреев С.В. // Український терапевтичний журнал. - 2000. - № 3. - С. 80-83.
4. Артериальная гипертензия: профилактика, ранняя диагностика та лікування. Рекомендації Української асоціації кардіологів. -Київ. - 2004. - 24 с.
5. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - № 3. - С. 106 -27.
6. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Рябыкина Г.В. // Вестник Аритмологии. - 1999. - № 14. - С. 71-75.
7. Базина И.В., Богачев Р.С. Ковалев О.И. // Тер. арх. - 2004. - Vol. 76. - № 1. - Р. 31-33.
8. Бернгардт Э.Р., Конради А.О., Смирнова Е.В., и др. // Артериальная гипертензия. - 2001. - № 9. - С. 78-85.
9. Бойцов С.А., Кучмин А.Н., Захарова И.М. и др. // Вестник аритмологии. - 2000. - № 5. - С.47-48.
10. Боровков Н.Н. Сидорова Н.В. // Клин.мед. - 2002. - № 80(7). - С.19-21.
11. Булкина О.С., Талитский К.А., Карпов И. // Кардиология - 2006. - Vol. 46. - №3. - Р. 68-72.
12. Гапон Л.И., Прилепова А.А., Цыдольник М.Д. // Кардиология - 2005. - Vol. 45. - № 10. - Р. 18-22.
13. Глезер М.Ж. // Тер.архив - 2006. - Vol. 78. - № 4. - Р. 44-50.
14. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. // Инсульт. - 2001. - № 1. - С 41-45.
15. Джоджуа А.Г. // Вестн. гиг. эпид. - 2003. - Т. 5. - № 2. - 164-167.
16. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Бабченко Р.А. и др. // Укр.Мед.Журн. [www.umj.com.ua/arhiv/16/s\\_16\\_2\\_2000\\_895.php](http://www.umj.com.ua/arhiv/16/s_16_2_2000_895.php)
17. Жемайтис Д.И. // Анализ сердечного ритма. - Вильнюс. - 1982. - С. 5-22.
18. Жулкевич І.В., Сміяв С.І., Гаврилюк М.Є. // Вісник наукових досліджень. - 2000. - № 3. - С.13-19.
19. Исаева А.С., Яблчанский Н.И. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». - 2002. - № 545. - вип. 3. - С. 90-94.
20. Каменська Е.П. Варіабельність серцевого ритму при лікуванні артеріальної гіпертензії метопрололом та еналаприлом: Автореф. дис. кан.мед. наук: 14.01.02 // Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна. - 2001. - 18 с.
21. Каменская Э.П. // Лікарська справа. - 1999. - № 7-8. - С. 139-142.
22. Каменская Э.П. // Укр. кард. журнал. - 2001. - № 2. - С. 80-82.
23. Ковалева О.Н., Демиденко А.В. // Врачебное дело - 2006. - №4. - С. 57-61.
24. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.В.  $\beta$ -адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. [www.consilium-medicum.com/media/gyper/05\\_01/13.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gyper/05_01/13.shtml)
25. Кириченко А.А., Миронова Е.В. // Кардиология. - 2002. - № 12. - С. 35-37.
26. Котовская Ю.В., Нажабра С.И., Кобалава Ж.Д. // Кардиология. - 2001. - № 12. - С. 41-46.

27. Латфуллин И.А., Ишмурзин Ж.П. // Клини. мед. - 2002. - № 80(9). - С. 22-27.
28. Лишневская В.Ю. // Здоровье Украины. 2006. <http://www.health-ua.com/articles/1500.html>
29. Ли Ин, Исаева А.С., Яблчанский Н.И. // Запорожский мед. журнал. - № 1. - 2003. - С. 44-45.
30. Медведев И.Н., Громначий Н.И. // Клини. мед. - 2005. - Vol. 83. - №3. - Р. 31-33.
31. Мирная Е.В., Ладария Е.Г., Гладчук Е.А. и др. // Вестн. гиг. эпид. - 2006. - Т. 10. - № 1. - С. 71-77.
32. Михайлова Т.В. // Вестн. гиг. эпид. - 2004. - Т. 8. - № 1. - С. 51-55.
33. Небесная В.В. // Вестн. гиг. эпид. - 2003. - Т. 7. - № 1. - 43-49.
34. Поливода С.Н., Черепок А.А., Соловьяк А.О. и др. // Лік. справа. - 2001. - № 2. - С. 138-140.
35. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). -М. - 2004. - 104 с.
36. Радченко Г.Д. // Лік. справа - 2003. - № 8. - С. 12-16.
37. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. -К. - 2001. - 54 с.
38. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. -Київ. - 2004. - 85с.
39. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практ.рук. -К.:Освіта. - 2001. - 527с.
40. Симоненко А.В., Фисун А.И. Михайлов А.А. и др. // Клини.мед. - 2004. - Vol. 82. - № 7. - Р. 48-55.
41. Сиренко Ю.М. Артериальная гипертензия 2002. - 2-е изд., доп. -К.: Морион. - 2002. - 204 с.
42. Сиренко Ю.Н. Новые рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии для Европы и Северной Америки (комментарий). [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j2003/D1/foreword.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j2003/D1/foreword.htm)
43. Сиренко Ю.Н., Радченко А.Д. // Украинский медицинский журнал. -2001. - № 4(24). - С. 42-46.
44. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацкий В.М. та ін.//Укр. кардіол. журн.- 2003.- № 6.- С.9-12.
45. Солдак И.И., Небесная В.В., Павлович Л.В. и др.//Вестн. гиг. эпид.- 2003.- Т.6.- №2.- С. 175-178.
46. Татарченко И.П., Поздняков Н.В., Морозова О.И. и др. // Вестник аритмологии. - 1999. - № 12. - С. 20-25.
47. Уманский В.Я., Сергеева Л.А., Черенков В.М., и др.//Вестн. гиг. эпид.- 2003. - Т.7.- № 1.- С. 9-16.
48. Чазов Е.И. // Consilium medicum. - 2001. - № 2. - С. 22-26.
49. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. // Consilium Medicum. - 2004. - № 2. - С. 18-23.
50. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. // Consilium Medicum. - 2004. - № 1. - С. 20-23.
51. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. // Consilium medicum. - 2004. - № 2. - С. 39-41.
52. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. - 2001. - № 2. - С. 3-7.
53. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. // Кардиоваскул. тер. и проф.- 2002. - №1. - С. 10-15.
54. Яблчанский Н.И., Исаева А.С. // Украинский медицинский журнал. - 2002. - № 4. - С. 63-66.
55. Яблчанский Н.И., Исаева А.С., Бильченко А.В., Ли Ин. // Український кардіологічний журнал. - 2003. - № 1. - С. 115-119.
56. Яблчанский Н. И., Мартыненко А. В., Исаева А. С. и др. Исследуем регуляторные процессы. - Донецк: ЧП Бугасова. - 2005. - 196 с.
57. Яблчанский НИ, Мартыненко АВ, Мартимьянова ЛА. Неотъемлемая часть современной кардиологии. Учебное пособие. Серия: для настоящих врачей. -Харьков:ХНУ имени В.Н. Каразина. - 2006. - 184 с.
58. Auerbach A.D., Goldman L // JAMA. - 2002. - № 287. - P. 1435-1444.
59. Almeida R.S., Ferraci M.F., Fior-Chadi D.R.//General Pharmacology. - 2000. - Vol. 34(5). - P. 343-348.
60. Amador N., Encarnacion J.J., Guizar J.M. et al.//J.Hum. Hypertens. - 2005.- Vol.19. - №4. - P. 277-283.
61. Aquilante C.L., Terra S.G., Schofield R.S. et al. // J. Card. Fail. - 2006. - Vol. 12. - № 3. - P. 171-176.
62. Armanious S., Wong D.T., Etechells E. et al. // Can. J. Anesth. - 2003. - № 50. - P. 131-136.
63. Barker K.N., Flynn E.A., Pepper G.A. et al. // Arch. Intern. Med. - 2002. - 162. - P. 1897-1903.
64. Barron H.V., Lesh M.D. // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 1053-1060.
65. Bilge A.K., Atilgan D., Tukek T. et al. // Int. J. Clin. Pract. - 2005. - Vol. 59. - № 3. - P. 306-310.
66. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overview trials. // Lancet. - 2000. - № 356. - P. 1955-1964.
67. Bonner G., Gysan D.B., Sauer G. // Z. Kardiol. - 2005. - Vol. 94. - Suppl 3. - P. III/56-III/65.
68. Braszko J.J., Karwowska-Polecka W., Halicka D. et al. // J. Basic Clin. Physiol Pharmacol. - 2003. - Vol. 14. - № 4. - P. 323-343.
69. Broeders MA, Doevendans PA, Bekkers BC et al.//Circulation. - 2000. - № 102. - Suppl. 6. - p. 677-84.
70. Brook R.D., Julius S. // Am. J. Hypertens. - 2000. - Vol. 13 (6). - P. 112S-122S.
71. Bullinga J.R., Alharethi R., Schram M.S. et al. // J. Card. Fail. - 2005. - Vol. 11. - №9. - P. 693-699.
72. Bulpitt C.J., Fletcher A.E. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1989. - Vol. 14. - P. 21-26.
73. Calhoun D.A. // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). - 2007.- № 9. - P. 19-24.
74. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G. et al. // Chest. - 2002. - Vol. 121(1). - P. 230—241.
75. Ceravolo G.S., Franco M.C., Carneiro-Ramos M.S. et al. // Life Sci. - 2007. - № 80. - P. 782-787.
76. Chern C.M., Hsu H.Y., Hu H.H. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2006. - V. 47. - № 2. - P. 169-174.
77. Chiladakis J.A., Alexopoulos D. // J. Electrocardiol. - 2005. - V. 38. - №1. - P. 82-84.
78. Chiladakis J.A., Georgiopolou E., Alexopoulos D. // Cardiovasc. Drugs. Ther. - 2004. - Vol. 18. - № 6. - P. 469-473.
79. Chobanian A.V., Bakris G.L., Blorck H.R. et al. // JAMA. - 2003. - № 289. - P. 2560-2572.
80. Chon K.H., Zhong Y., Wang H. et al. // Nonlinear. Dynamics. Psychol. Life Sci. - 2006. - Vol. 10. - №2. - P. 163-185.
81. Cleophas T.J., Grabowsky I., Niemeyer M.G. et al.//Circulation. - 2002. - Vol. 105(14). - P. 1669-1671.
82. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. // J. Hypertens. - 2002. - № 20. - P. 2293-2300.

83. Dahlof B. // *J. Hum. Hypertens.* - 2005. - Vol. 19. - Suppl 1. - P. S9-12.
84. De V.R., Pucciarelli A. // *G. Ital. Cardiol. (Rome)*. - 2006. - Vol. 7. - № 5. - P. 371-372.
85. Devereaux P.J., Scott Beattie W. Choi P.T.L. et al. // *BMJ.* - 2005. - № 331. - P. 313-321.
86. Donaire J.A., Ruilope LM. Angiotensin receptor blockade in diabetic renal disease-Focus on candesartan. *Diabetes Res Clin. Pract.* - 2007. - 211 p.
87. Eckberg D.L. // *Circulation.* - 1997. - Vol. 96. - P. 3224-3232.
88. Elewa H.F., Kozak A., Johnson M.H. et al. // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25. - № 4. - P. 855-859.
89. Elmarakby A.A., Williams J.M., Imig J.D. et al. // *Vascul. Pharmacol.* - 2007. - Vol.46. - №2. - P.144-151.
90. Erdine S., Ari O., Zanchetti A. et al. // *Herz.* - 2006. - № 31. - P. 331-338.
91. Erzen B., Gradisek P., Poredos P. et al. // *Angiology.* - 2006. - Vol. 57. - № 2. - P.187-192.
92. European Society of Hypertension European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. // *J. Hypertension.* - 2003. - № 21. - P. 1011-1153.
93. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. // *Eur. Heart J.* - 2005. - № 26. - C. 215-225.
94. Forsland L., Bjorkander I., Ericson M. et al. // *Heart.* - 2002. - Vol. 87. - P. 415-422.
95. Gajek J., Zysko D., Negrusz-Kawecka M. et al. // *Pol. Merkur. Lekarski.* - 2003. - Vol. 14. - № 81. - P. 202-204.
96. Galderisi M., Cicala S., D'Errico A. et al. // *J. Hypertension.* - 2004. - № 22. - P. 2201-2209.
97. Galetta F., Franzoni F., Magagna A. et al. // *Biomed. Pharmacother.* - 2005. - Vol. 59. - №1-2. - P. 15-19.
98. Galinier M., Pathak A., Fourcade J. et al. // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 475-482.
99. Galvan L., Jauregui-Renaud K., Marquez M.F. et al. // *Rev. Esp. Cardiol.* - 2002. - № 55. - P. 1137-1142.
100. Ghiuru R., Rezu C., Ambu V. et al. // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* - 2001. - №105(4). - P. 756-759.
101. Guan J.L., Wang Q.P., Lu S., Shioda S. // *Synapse.* - 2001. - Vol. 41(2). - P. 112-117.
102. Hair P.I., Scott L.J., Perry C.M. // *Drugs.* - 2007. № 67. - P. 95-106.
103. Heindl S., Holzschneider J., Hinz A. et al. // *J. Neuroendocrinol.* - 2006. - Vol. 18. - № 2. - P. 115-121.
104. Herrera-Arellano A., Miranda-Sanchez J., vila-Castro P. et al. // *Planta Med.* - 2007. - № 73. - P. 6-12.
105. Heusser K., Vitkovsky J., Schmieder R.E. et al. // *Auton. Neurosci.* - 2003. - Vol. 107. - № 1. - P. 45-51.
106. Hosohata K., Saito S., Asayama K. et al. // *Clin. Exp. Hypertens.* - 2007. - № 29. - P. 69-81.
107. Jiang X.J., Li Q.Y., Zhang Y.Q. et al. // *Zhonghua Xin. Xue. Guan. Bing. Za Zhi.* - 2005. - Vol. 33. - №10. - P. 885-888.
108. Kaiser T., Heise T., Nosek L., et al. // *J. Hypertens.* - 2006. - Vol. 24. - № 7. - P. 1403.
109. Karas M., Lacourciere Y., LeBlanc A.R. et al. // *J. Hypertens.* - 2005. - Vol. 23. - № 6. - P. 1251-1260.
110. Kjeldsen S.E., Mundal R., Sandvik L. et al. // *J. Hypertens.* - 2001. - № 19. - P. 1343-1348.
111. Klein I.H., Ligtinberg G., Oey P.L. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2001. - Vol. 12(11). - P. 2433.
112. Klocek M., Kawecka-Jaszcz K. // *Przegl. Lek.* - 2003. - Vol. 60. - № 2. - P. 101-106.
113. Kobayashi T., Nishikido N., Kageyama T. et al. Sympathetic predominance in young male white-collar workers with mild to moderate hypertension. Department of Hygiene and Preventive Medicine, Fukushima Medical University, School of Medicine, Japan. - 2002. - 25 p.
114. Kolasinska-Kloch W., Furgala A., Banach T. et al. // *Przegl. Bek.* - 2002. - № 59. - P. 52-55.
115. Kowalewski M., Baszuk-Stefaniuk E., Urban M. et al. // *Kardiol. Pol.* - 2005. - Vol.63. - №6. - P.605-610.
116. Kusljagic Z., Divkovic K., Barakovic F. et al. // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* - 2005. - Vol.5. - №1. - P. 42-51.
117. Lee S.H., Rubin L.J. // *J. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 258. - №3. - P. 199-215.
118. Lindholm L., Carlsberg B., Samuelsson O. // *The Lancet.* - 2005. - № 366. - P. 1545-1553.
119. Lindqvist M., Kahan T., Melcher A. et al. // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol. 25. - № 1. - P. 169-175.
120. Lotric M.B., Stefanovska A., Stajer D. et al. // *Physiol. Meas.* - 2000. - Vol. 21(4). - P. 441-457.
121. Lypez-Jaramillo P., Casas J.P. // *J. Hum. Hypertens.* - 2002. - 16 (S. 1). - P. S34-S37.
122. Maas M.H., Cransberg K., van G.M. et al. - 2007. - № 48. - P. 500-503.
123. Mac Mahon N.B., Cauman S. // *Lancet.* - 2004. - № 345. - P. 1076-1078.
124. Makikallio T.H., Huikuri H.V., Makikallio A. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2001. - Vol. 37(5). - P. 1395-1402.
125. Malik M. // *Curr Opin Cardiol.* - 1998. - Vol. 13(1). - P. 36-44.
126. Malliani A. // *Eur. J. Intern. Med.* - 2005. - Vol. 16. - №1. - P. 12-20.
127. Malliani A., Pagani M., Montano N. // *Circulation.* - 1998. - Vol. 98. - P. 2640-2643.
128. Mancia G., Grassi G. Systolic. // *J. Hypertens.* - 2002. - № 20. - P. 1461-1464.
129. Mancia G., Parati G. // *Hypertension.* - 2000. - № 36. - P. 894-900.
130. Martinmaki K., Rusko H., Saalasti S. et al. // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* - 2006. - Vol. 290. - № 6. - P. H2582-H2589.
131. Masahiro K., Atsushi H., Takayoshi O. et al. // *Hypertension.* - 2000. - Vol. 36. - P. 901.
132. MAWink K. // *J. Clin. Basic. Cardiol.* - 2001. № 4. - P. 235-238.
133. Mazza A., Gil-Extremera B., Maldonato A. et al. // *Blood Press.* - 2002. - № 11(3). - P. 182-188.
134. Menezes A.S.Jr., Moreira H.G., Daher M.T. // *Arq. Bras. Cardiol.* - 2004. - Vol. 83. - № 2. - P. 169-172.
135. Mussalo H., Vanninen E., Ikaheimo R. et al. // *Clin. Physiol.* - 2001. - Vol. 21(5). - P. 594-604.
136. Nakanishi T., Nishimura M., Kimura T. et al. // *Clin Ther.* - 1993. - № 15(4). - P. 692-697..
137. Nussberger J. // *Ther. Umsch.* - 2007. - № 64. - P. 177-179.
138. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. et al. // *J. Hypertens.* - 2003. - № 21. - P. 821-848.
139. O'Rourke M.E. // *J. Hypertens.* - 2002. - № 20. - P. 1901-1915.
140. Ostergren J., Storstein L., Karlberg B.E. et al. // *Blood Press.* - 1996. - Vol. 5(1). - P. 41-49.
141. Pagani M., Lucini D. // *Auton. Neurosci.* - 2001. - Vol. 90(1-2). - P. 76-82.
142. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. // *J. Hypertens.* - 1987. - № 5. - P. 93-98.
143. Pessina A.C. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 38. - Suppl. 3. - P. 33-35.
144. Poirier L., Cleroux J., Nadeau A., et al. // *J. Hypertens.* - 2001. - Vol. 19(8). - P. 1429-1435.
145. Predel H.G., Mainka W., Schillings W. et al. // *J. Hum. Hypertens.* - 2001. - Vol. 15(10). - P. 715-721.

146. Predel H.G., Schramm T. // Herz. - 2006. - Vol. 31. - № 6. - P. 525-530.
147. Primatesta P., Falaschetti E., Gupta S. et al. // Hypertension. - 2001. - № 37. - P. 187-193.
148. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. - 2001. - № 358. - P. 1033-1041.
149. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. - 2002. - № 360. - P. 1903-1913.
150. Puig J.G., Marre M., Kokot F. et al. // Am. J. Hypertens. - 2007. - Vol. 20. - № 1. - P. 90-97.
151. Rapenne T., Moreau D., Lenfant F. et al. // J. Neurosurg. Anesthesiol. - 2001. - Vol. 13(3). - P. 260-268.
152. Ravera M., Re M., Deferrari L. et al. // J Am. Soc. Nephrol. - 2006. - № 17. - P. 98-103.
153. Rosei E.A., Rizzoni D., Comini S. // Blood. Press. Suppl. - 2003. - № 1. - P. 30-35.
154. Routledge H.C., Chowdhary S., Townend J.N. // Clin. Pharm. Ther. - 2002. - Vol. 27(2). - P. 85-92.
155. Safar M.E., Blacher J., Pannier B. et al. // Hypertension - 2002. - № 39. - P. 735-738.
156. Shafazand S., Goldstein M.K., Doyle R.L. et al. // Chest. - 2004. - Vol. 126. - № 5. - P. 1452-1459.
157. Schelleman H., Klungel O.H., Witteman J.C. et al. // Dr. J.Clin. Pharmacol. - 2007. - № 37. - P. 145-149.
158. Simon A., Gariepy J., Chironi G. et al. // J. Hypertem. - 2002. - № 20. - P. 159-169.
159. Skowasch D., Viktor A., Schneider-Schmitt M. et al. // Clin. Res. Cardiol. - 2006. - Vol. 95. - № 4. - P. 212-216.
160. Sosnowski M., J. // Kardiologia Polska, Kwiecień. - 2002. - Vol. LVI. - P. 4-6.
161. Staessen J.A., Wang J., Thijs L. // J Hypertens. - 2003. - № 21. - P. 1055-1076.
162. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // European Heart Journal. - 1996. - Vol. 17. - P. 354-381.
163. Takase B., Abe Y., Nagata M. et al. // Biomed. Pharmacother. - 2005. - Vol. 59. - Suppl 1. - P. S158-S162.
164. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. - 2002. - № 288. - P. 2981-2997.
165. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. // N. Engl. J. Med. - 2000. - № 342. - P. 145-153.
166. Ugrehelidze J., Simonia G., Andronikashvili I. et al. // Georgian. Med. News. - 2006. - № 133. - P. 56-58.
167. Von Fallois J., Faulhaber H.D. // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. - 2001. - Vol. 90(11). - P. 435-441.
168. Weber M.A. The role of the new beta-blockers in treating cardiovascular disease // Am. J. Hypertens. - 2005. - № 18. - P. 169S-1676S.
169. Wenzel U.O., Krebs C. // Contrib Nephrol. - 2006. - № 151. - P. 230-242.
170. Winer N., Folker A., Murphy J.A. et al. // Prev. Cardiol. - 2005. - Vol. 8. - № 2. - P. 87-92.
171. Wing L.M.N., Brown M.A., Beilin L.J. et al. // J. Hypertens. - 2002. - Vol. 20. - P. 639-644.
172. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. et al. // N. Engl. J. Med. - 2003. - № 348. - P. 583-592.
173. Witte K., Engelhardt S., Janssen B.J. et al. // Chronobiol. Int. - 2004. - Vol. 21. - № 2. - P. 205-216.
174. Yasuda G., Hasegawa K., Kuji T. et al. // Diabet. Med. - 2005. - Vol. 22. - № 10. - P. 1394-1400.
175. Yikona J.I., Wallis E.J., Ramsay L.E. et al. // J. Hypertens. - 2002. - № 20. - P. 2173-2182.
176. Zanchetti A., Crepaldi G., Bond G. et al. // J. Hypertens. - 2003. - № 21. - Suppl. 4. - P. S346.
177. Zanchetti A., Hansson L., Clement D. et al. // J. Hypertens. - 2003. - № 21. - P. 797-804.
178. Zhong Y., Jan K.M., Ju K.H. et al. // Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol. - 2006. - Vol. 291. - № 3. - P. H1475-H1483.

## СВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ НА ПРОФЕССИЮ РАБОТНИКА УГОЛЬНЫХ ШАХТ С АКЦЕНТАМИ НА НЕБИВАЛОЛ И ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТ

*И.Д. Федько<sup>1</sup>, Н.В. Макиенко<sup>1</sup>, В.И. Шевченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup>Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького, Украина

### РЕЗЮМЕ

Изложено современное состояние проблемы артериальной гипертензии с акцентами на профессию работника угольных шахт и антигипертензивные препараты небивалол и эналаприла малеат.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, рабочие угольных шахт, небивалол, амбулаторная терапия

## MODERN APPROACHES TO ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCENT ON WORKERS OF COAL MINES AND ANTIHYPERTENSIVE DRUGS NEBIVALOL AND ENALAPRIL MALEATI

I.D. Fedko<sup>1</sup>, N.V. Makienko<sup>1</sup>, V.I. Shevchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup>M.Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

### SUMMARY

Arterial hypertension modern problems with accent on workers of coal mines and antihypertensive drugs nebivalol and enalapril were discussed.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, workers of coal mines, nebivalol, ambulatory therapy

УДК:579.842.15

## ШИГЕЛЛЕЗ

В.П. Малый<sup>1</sup>, О.В. Волобуева<sup>1</sup>, Т.И. Лядова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

В лекции представлены этиологическая, эпидемиологическая, патогенетическая и клиническая характеристика шигеллезов. Освещены основные подходы к диагностике, лечению и профилактике заболевания.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шигеллез, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика

*Шигеллез (дизентерия) – острое инфекционное заболевание, вызываемое большой группой микробов рода шигелл, характеризующиеся симптомами общей интоксикации и поражением преимущественно дистального отдела толстого кишечника.*

**Этиология.** Возбудители шегеллеза относятся к группе микроорганизмов рода *Shigella* (названные в честь японского микробиолога К. Шига, впервые установившего в 1898 г, что возбудители этого заболевания являются микроорганизмами из семейства энтеробактерий). Они представляют собой неподвижные грамотрицательные палочки длиной 2-3 мкм и шириной 0,5-0,7 мкм, не образующие спор. Хорошо развиваются на обычных питательных средах, факультативные аэробы.

Согласно Международной классификации (1968) различают 4 подгруппы рода шигелл:

- А – *Sh. dysenteriae* включает 12 сероваров (Григорьева-Шига, Штуцера-Шмитца, Ларджа-Сакса);
- В – *Sh. flexneri* включает 6 сероваров, 10 подтипов и варианты Х, У и вид Ньюкасл;
- С – *Sh. boydii* включает 18 серотипов;
- D – включает шигеллы Зонне.

Они различаются по ферментативной и колициногенной характеристике, хотя и имеют совпадающую антигенную структуру. Патогенность шигелл определяется способностью к адгезии, инвазии, выделять экзо- и

эндотоксины и другие биологически активные вещества и внутриклеточному размножению. Экзотоксин (нейротоксин) продуцируют не только *Sh. dysenteriae*, как считалось раньше, но и *Sh. flexneri* и *Sh. sonnei* [30] в гораздо меньших количествах. Эндотоксин (энтеротоксин) выделяется всеми видами шигелл.

Морфологически все шигеллы имеют вид палочек размером 0,3-0,7х2,0-3,0 мкм с закругленными концами. Они неподвижны, спор и капсул не образуют, грамотрицательны, хорошо растут на простых питательных средах. По антигенной структуре шигеллы обладают О- и К-антигенами. Термостабильный соматический О-антиген обуславливает развитие интоксикационного синдрома и определяет серологическую специфичность шигелл. К-антигены являются оболочечными структурами.

Различные виды шигелл сильно отличаются по своим исходным биологическим свойствам, что, собственно, и определяет степень их вирулентности и патогенности для человека. Наиболее высокой вирулентностью обладают *Sh. dysenteriae* I, что обусловлено, прежде всего, их способностью продуцировать один из мощнейших природных токсинов – Шига-токсин. Некоторые виды шигелл также способны продуцировать Шига-подобные токсины, но существенно более низкой активности. Исключительно

высокие вирулентные свойства *Sh. Dysenteriae* I определяют крайне низкую инфицирующую дозу, которая составляет всего десятки или сотни микробных клеток. Для других видов шигелл инфицирующая доза определяется на один-два порядка выше.

Шигеллы, особенно *Sh. sonnei*, отличаются устойчивостью к различным факторам внешней среды и могут сохраняться до 30–40 суток и более. Под воздействием солнечных лучей шигеллы быстро гибнут, однако низкую температуру переносят длительное время. Так, их жизнедеятельность в кале сохраняется на солнце в течение 30–40 мин, в тени могут сохраняться в течение 2–2,5 мес, несколько дней – на предметах ухода за больными, детских игрушках и других предметах. При благоприятных условиях возбудители могут не только сохраняться, особенно *Sh. sonnei*, но даже размножаться в молоке, молочных продуктах, мясном и овощном салатах, фарше и бульоне. В почве, открытых водоемах жизнеспособность шигелл достигает 2–3 мес.

Важным свойством шигелл является их способность быстро изменять свою чувствительность к различным антибактериальным препаратам в зависимости от частоты их применения в том или ином регионе. В большинстве случаев лекарственная устойчивость шигеллам передается от бактерий желудочно-кишечного тракта генами трансмиссивных плазмид резистентности. Выраженная вирулентность (*Sh. flexneri* 2a, например), наличие у отдельных штаммов трансмиссивной лекарственной устойчивости, особенно множественной, во многом обуславливает способность этих микроорганизмов вызывать массовую заболеваемость в виде крупных эпидемий, большую тяжесть заболевания.

Шигеллы не ферментируют лактозу, за исключением *Sh. sonnei*. Не образуют газ на средах с углеводами за исключением палочки Ньюкасла.

При электронно-микроскопическом исследовании у некоторых представителей бактерий *Sh. flexneri* были дополнительно обнаружены реснички в количестве 100–250 на бактериальную клетку, что улучшает потребление кислорода и питательных веществ, а также способствует их адгезивности. Обнаружена также многослойность клеточной стенки: наружный слой, состоящий из липопротеидов, далее располагается трехслойная наружная мембрана, образованная комплексом липополисахаридов и липопротеидов.

Ряд биологических свойств шигелл позволяют им сохранять свою жизнеспособ-

ность при взаимодействии с гуморальными и клеточными механизмами защиты микроорганизма. Так, получен ряд научных фактов, позволяющих говорить о наличии специфических генетически обусловленных образований у шигелл, способствующих сохранению их жизнеспособности. Установлена защитная роль S-специфических боковых цепей ЛПС - O - антигена и цитотоксина в противостоянии поглотительной и переваривающей активности микро- и макрофагов. Весьма показательны также наличие у шигелл проницаемости (PF), способствующей повышению проницаемости сосудов [29].

**Эпидемиология.** Шигеллез – инфекция с фекально-оральным механизмом заражения. Резервуаром и источником инфекции является больной человек в любой стадии заболевания или бактериовыделитель. Наибольшую эпидемиологическую опасность для окружающих представляют больные легкими и стертыми формами острого шигеллеза, а также реконвалесценты с длительным бактериовыделением, особенно имеющие отношение к общественному питанию и водоснабжению. Значительную опасность (наиболее контагиозны) представляют больные с частым стулом, выделяющие большое количество возбудителей. Важно отметить, что больные выделяют возбудителя уже в периоде инкубации, на протяжении всего периода заболевания. Наиболее интенсивно шигеллы выделяются при наличии колитического синдрома. В силу различных причин *Sh. sonnei* довольно часто вызывают легкие, быстро проходящие формы заболевания, которые ошибочно диагностируются как "вульгарные" колиты, энтероколиты, диспепсии и т.д.

Роль реконвалесцентов, больных острым, затяжным и хроническим шигеллезом, как источников инфекции, несколько выше при *Sh. flexneri*.

Ведущее место в распространении шигеллеза имеют факторы передачи инфекции, которые по Л.В. Громашевскому подразделяются на промежуточные (мухи, предметы ухода, загрязненное белье) и конечные (пищевые продукты, вода и грязные руки). В настоящее время в крупных городах реализуется преимущественно так называемый хронический полифакторный децентрализованный пищевой путь передачи, отражающий активную экспансию в город пищевых продуктов мелкооптовых производителей [35]. В условиях широкой уличной торговли, достигшей огромных размеров, создались благоприятные возможности для эпидемической экспрессии многочисленных потенциальных источников инфекции, что и ведет к

увеличению заболеваемости.

Для шигеллеза, как и для других острых кишечных инфекций, характерен подъем заболеваемости в теплое время года, однако он может регистрироваться и в течение всего года. В последние годы во многих регионах отмечается в значительной степени сглаживание сезонности шигеллеза [25].

Долгое время существовало неправильное представление об эпидемиологическом тождестве всех нозологических форм шигелл. Учитывая специфику распространения отдельных видов шигелл, многие исследователи [28, 29, 36] считают, что нельзя говорить об эпидемиологическом тождестве существующих форм возбудителей шигеллезов и имеются значительные различия в эпидемиологии заболеваний, вызываемых основными видами шигелл, несмотря на наличие многих общих черт. Это положение изменилось кардинально после разработки современной эпидемиологической теории - теории соответствия - теории этиологической избирательности (селективности) главных (первичных) путей передачи инфекции [29]. Такими при шигеллезе Григорьева-Шига преимущественно являются бытовой, при шигеллезе Флекснера – водный, для шигелл Зонне – пищевой. В тесной связи с этим эпидемические вспышки шигеллеза, обусловленные шигеллами Флекснера, в основном носят характер водных эпидемий, а при Зонне – пищевых. Важнейшее место среди дополнительных факторов передачи шигеллеза Зонне занимают молоко и молочные продукты.

Восприимчивость людей разных возрастных групп к шигеллезу не одинакова. Дети дошкольного возраста, в частности от 2 до 4 лет, болеют чаще. Повышение заболеваемости отмечается также в возрастной группе 15 лет и старше. Следует отметить, что степень восприимчивости к шигеллам определяется состоянием систем местной и общей защиты, обусловленной факторами резистентности и иммунитета.

**Патогенез.** Патогенез шигеллеза сложен и постоянно совершенствуется. Об этом свидетельствует даже описание полового пути передачи шигеллезной инфекции среди гомосексуалистов (Center for Disease..., 2000). Успехи, достигнутые в последние годы, выполненные на клеточном, субклеточном и молекулярном уровнях, существенно изменили и дополнили наши представления о патогенезе шигеллеза.

Механизм передачи инфекции, как уже отмечалось, – фекально-оральный. При выделении достаточно большого количества эндотоксинов болезнь может протекать по

типу острого гастроэнтерита. Развитие типичной клиники шигеллеза свидетельствует о развитии патологического процесса в толстой кишке. Но не всякое проникновение в организм шигелл приводит к заболеванию. Восприимчивость макроорганизма к возбудителю повышается в зависимости от множества факторов, снижающих местные и общие защитные механизмы. Все попытки ввести возбудитель другими путями (через ректоскоп, фистулу кишечника и др.), чтобы вызвать клиническую картину острого шигеллеза были безуспешными.

При инфицировании в одних случаях заражение заканчивается гибелью шигелл в желудочно-кишечном тракте под воздействием желудочного и пищеварительных соков, секреторных иммуноглобулинов и антагонистического влияния кишечной флоры; в других – прохождением их через защитные барьеры желудочно-кишечного тракта с кратковременным транзитным выделением возбудителя в течение 1–2 дней; в третьих – развитием инфекционного процесса. При этом часть шигелл проникает в цитоплазму энтероцитов, а некоторые достигают собственного слоя слизистой оболочки. Процесс проникновения в эпителиальную клетку опосредован наличием у возбудителя специфических белков наружной мембраны. К прикреплению и проникновению способны только вирулентные штаммы, обладающие собственной крупномолекулярной плазмидой 120–140 МД.

Первичная транслокация шигелл через эпителиальный барьер осуществляется специализированными М-клетками [52], теми самыми клетками, которые играют роль "заборщика проб" (как шигелл, так и их антигенов) из полости кишки для формирования иммунного ответа. Захваченные М-клетками бактерии и их антигены транспортируются в лимфатические образования кишечника (фолликулы, пейеровы бляшки) с последующим их проникновением в эпителиальные клетки и резидентные макрофаги (М-клетка тесно контактирует с макрофагом и шигелла перемещается в него). Там шигелла запускает апоптоз макрофага, который перед гибелью выделяет цитокин ИЛ-1 [53]. ИЛ-1 обладает хемотаксической активностью по отношению к моноцитам и полиморфноядерным лейкоцитам, вызывая их выход из сосудистого русла. Начавшийся воспалительный процесс дестабилизирует эпителий и облегчает дальнейшее обсеменение стенки кишки шигеллами.

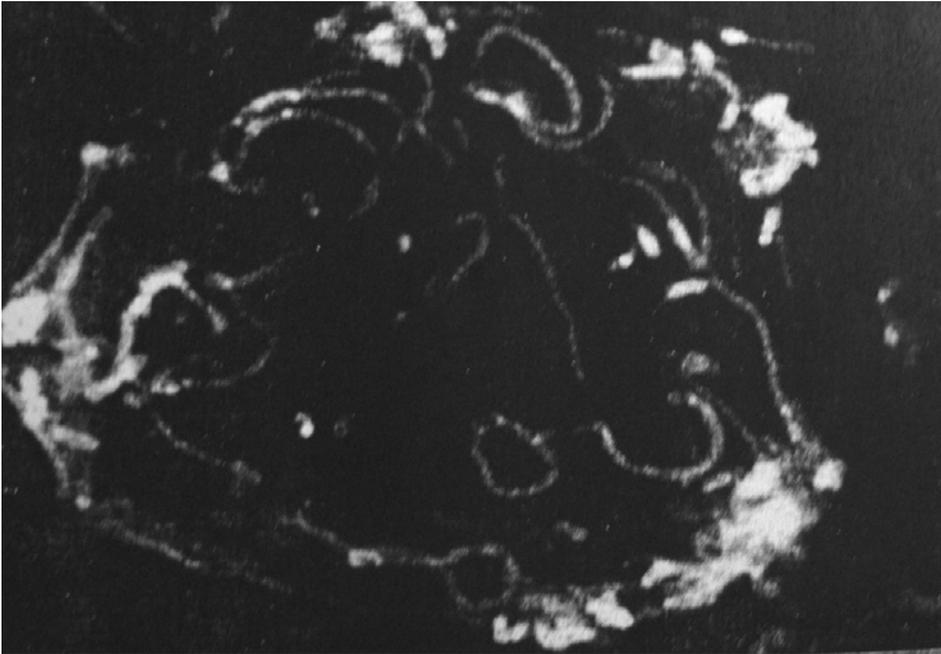
Этими процессами представлен тканевой уровень взаимодействия микроорганизма с хозяином.

Высвобождаемые в процессе транслокации шигелл токсические субстанции (экзо- и эндотоксины и т.д.) инициируют развитие синдрома интоксикации, который при шигеллезе всегда предшествует развитию диарейного синдрома [20].

Процесс взаимодействия и развития шигелл в клетке в настоящее время хорошо изучен. Шигелла внедряется в нефагоцитирующие клетки, то есть в энтероциты. Она вызывает образование на плазматической мембране энтероцита макропиноцитозных ямок. Внутри этой фагоцитарной вакуоли бактерия проникает внутрь клетки. Затем она лизирует стенки своей вакуоли и раз-

множается в клетке [48].

Перемещаясь внутри клетки, шигелла вызывает полимеризацию актиновых нитей цитоскелета (рис.). Конечно, любой процесс, запускаемый бактерией, направлен на ее дальнейшее размножение и колонизацию все больших "территорий". То же происходит и в данном случае. Вызывая полимеризацию актина, бактерии приводят к образованию выростов на базолатеральных поверхностях энтероцитов. При достижении плотного контакта с соседней клеткой, шигелла лизирует участок соединения, создавая путь в новую клетку.



**Рис.** Внутриклеточное размножение и актинозависимое движение шигеллы. Иммунофлуоресцентно окрашены бактерии и нити актина, отчетливо видны группировка бактерий и скопление нитей актина на полюсах клетки.

Таким образом, шигеллы перемещаются и размножаются в эпителии, не выходя за его пределы, избегая контакта с иммунокомпетентными клетками. Результат данной инвазии – развитие в стенке толстой кишки воспаления и локальных изъязвлений, характерная картина острого воспаления крипт и собственной пластинки.

В тонкой кишке шигеллы, продуцируя эндотоксины и энтеротоксины, вызывают развитие (посредством первых) интоксикации еще до развития диарейного синдрома. С энтеротоксином связывают развитие местной гиперсекреции жидкости, развитие диарейного синдрома, а также резорбтивные диффузные цитопатические изменения энтероцитов. Цитопатогенный эффект в эпителиальных клетках обусловлен также токсическим влиянием размножающихся микробов, расстройством микроциркуляции, наруше-

нием проницаемости сосудов. Шигеллы в тонком кишечнике из разрушенных энтероцитов поглощаются и разрушаются нейтрофилами быстро развивающегося воспалительного инфильтрата. Мелкоочаговые поражения в тонкой кишке, вызываемые инвазией шигелл, трудноуловимы и быстро проходят.

Ключевым фактором вирулентности шигелл является их инвазивность, т.е. способность к внутриклеточному проникновению, размножению и паразитированию в клетках слизистой оболочки толстой кишки (преимущественно в дистальном отделе) и резидентных макрофагах собственной пластинки. Эта стадия инвазии шигелл в эпителиальные клетки толстой кишки обусловлена продолжительным скоплением в ней кишечного содержимого, токсинов, бактерий, протеолитических ферментов, которые создают бла-

гоприятные условия для внедрения возбудителя в колоноциты. Необходимо отметить, что интенсивность внедрения шигелл в эпителиальные клетки толстой кишки (посредством макроцитопиноза с лизисом фагосомальной мембраны) зависит от вирулентности возбудителя, а также от его взаимоотношений с сапрофитной флорой кишечника. Известно, что сапрофитные микробы оказывают антагонистическое влияние на развитие патогенной микробной флоры, антагонистами шигелл являются кишечная палочка, бифидобактерии, лактобактерии и др. Проникая в кишечник человека, шигеллы подавляют его нормальную микрофлору, в результате чего нарушаются существующие микробные взаимоотношения и развивается дисбактериоз.

Это создает хорошие условия для размножения шигелл и развития воспалительного процесса в дистальных отделах толстой кишки [10, 12, 15, 17]. При инвазии шигеллами слизистой оболочки толстой кишки поражаются бокаловидные клетки, происходит их уменьшение, отторгаются эпителиальные клетки, что ведет к образованию поверхностных микроэрозий.

При шигеллезе значительная часть бактерий задерживается фагоцитами на уровне базальной мембраны, при тяжелом течении болезни они могут в большом количестве распространяться в подслизистую оболочку и брыжеечные лимфатические узлы. Часть шигелл, которая находится в слизистой оболочке внеклеточно, подвергается фагоцитозу нейтрофилами и макрофагами с образованием токсических веществ, оказывающих на организм системное и местное воздействие. Возбудитель и его токсины при повреждении колоноцитов приводят к наличию дефектов эпителиального покрова и выходу биологически активных веществ (гистамин, серотонин, простагландины и др.), способствующих нарушению микроциркуляции в кишечной стенке и повышению интенсивности воспалительного процесса [3]. В результате такого комбинированного многофункционального воздействия нарушаются моторная, секреторная и всасывательная функции кишечника [19]. Липополисахаридная часть эндотоксина и цитотоксина, обладая энтеротропизмом, активизирует аденилатциклазу, способствуя накоплению жидкости и электролитов в кишечном содержимом.

Токсины шигелл действуют в организме человека неодинаково. Так, экзотоксин бактерий Григорьева-Шига и белковая часть эндотоксина обладают нейротоксическим действием. Нейротоксины, всасываясь в кровь, повреждают центральную нервную

систему, периферические ганглии вегетативной нервной системы и другие органы. Токсины, нарушая иннервацию, вызывают воспалительные изменения его слизистой оболочки, что клинически проявляется резкими спастическими болями в животе. Судорожные, мышечные сокращения сигмовидной и прямой кишки вызывают болезненные позывы к дефекации и тенезмы.

Одновременно с повреждающими факторами в процесс включаются адаптационные и компенсаторные механизмы, которые обеспечивают элиминацию возбудителя из организма.

Моторика кишечника является важным защитным механизмом, ограничивающим и препятствующим прикреплению и инвазии шигелл к эпителиальным клеткам, что наглядно демонстрирует затягивание и утяжеление инфекционного процесса у лиц, получающих препараты, подавляющие моторику кишечника.

Наблюдаемые у больных с шигеллезами дисбиотические изменения в составе нормальной микрофлоры толстого кишечника оказывают существенное влияние на скорость репарации слизистой в стадии реконвалесценции и восстановления функциональной активности кишечника.

**Патологическая анатомия.** При остром шигеллезе у значительной части больных выявляются признаки воспаления слизистой оболочки дистальных отделов толстой кишки различной степени выраженности:

- а) катаральные,
- б) катарально-геморрагические,
- в) эрозивные,
- г) язвенные,
- д) фибринозные (крупозные и дифтеритические).

*Катаральные изменения* проявляются гиперемией и отеком слизистой оболочки кишки, интенсивность которых весьма различна. В некоторых случаях на фоне катарального воспаления отчетливо выявляется увеличение фолликулов в виде своеобразной зернистости слизистой оболочки (фолликулярно-катаральное воспаление). При значительной выраженности воспалительного процесса наряду с катаральными изменениями в слизистой оболочке выявляются мелкие точечные кровоизлияния или более крупные геморрагии диаметром до 2–3 мм (*катарально-геморрагические изменения*). В части случаев на фоне катарально-геморрагического процесса обнаруживаются поверхностные повреждения слизистой оболочки с кровотоющим или темно-красным дном, то есть развивается *эрозивный процесс*. На поверхности слизистой оболочки

обнаруживается слизистый или слизисто-геморрагический экссудат. При *фибринозно-некротическом воспалении* появляются плотные грязно-серые налеты. Некроз может достигать подслизистой основы и даже мышечного слоя толстой кишки [42]. При этом гнойное расплавление и отторжение некротических масс приводят к образованию язв.

При катаральном воспалении слизистой толстой кишки регенерация наступает на 2–3-й день болезни, однако полное морфологическое восстановление происходит на 3–4 неделе. При более тяжелых формах полное восстановление слизистой происходит на 4–5 неделе. При деструктивных изменениях регенерация происходит значительно медленнее (2–2,5 мес). Длительно сохраняются воспалительные явления и сосудистые расстройства.

При хроническом шигеллезе морфологические изменения многообразны, что обусловлено постоянным сочетанием процессов регенерации и свежих воспалительных изменений. Воспалительный процесс обычно течет вяло, выявляются участки с деформированными криптами и выраженной атрофией слизистой оболочки. В тонкой кишке развивается острое капиллярное полнокровие с выраженным отеком ворсин и крипт слизистой оболочки. Вследствие токсемии, наряду с патогномичными изменениями желудочно-кишечного тракта развиваются неспецифические изменения и в других органах и тканях организма.

После перенесенного заболевания формируется как местный, так и гуморальный иммунитет. Местный имеет решающее значение, но он кратковременный. Достаточно напряженный местный иммунитет поддерживается только при систематическом антигеном раздражении. В отсутствие антигенных воздействий длительность сохранения специфических IgA в защитном титре не превышает 2–3 мес при шигеллезе Зоне и 5–6 мес при шигеллезе Флекснера. Общий иммунитет более специфический (видо- и типоспецифический), но менее напряженный.

**Клиника.** В зависимости от длительности и характера течения шигеллез бывает острым и хроническим, для острого шигеллеза характерна цикличность течения продолжительностью от нескольких дней до 3 мес.

*Инкубационный период* длится от 12 часов до 5–7 дней, в среднем 2–3 дня, в некоторых случаях он может сокращаться до 4–8 час. Его продолжительность в значительной степени зависит от массивности первичной инфицирующей дозы шигелл. Так, при большой инфицирующей дозе возбудителя

инкубационный период укорачивается и заболевание часто протекает в тяжелой форме. Наиболее короткая инкубация наблюдается при шигеллезе Зонне. Заражение же минимальным количеством шигелл приводит к удлинению инкубационного периода и заболевание обычно проявляется в более легкой форме. Длительный инкубационный период чаще наблюдается при шигеллезе Флекснера при водном или контактно-бытовом пути заражения. Этот период соответствует патогенетической фазе формирования первично-регионарной инфекции, когда в слизистой кишечника происходит накопление возбудителя. Поэтому уже в этот период у некоторых лиц можно выделить возбудителя, а при ректороманоскопическом исследовании обнаружить катаральные изменения слизистой.

Клиническая картина дизентерии иногда начинается с кратковременного *продромального периода* в виде общего недомогания, небольшой головной боли, снижения аппетита, анорексии, обложенности языка, легкой болезненности сигмы при пальпации. Начальный период болезни в зависимости от тяжести характеризуется от кратковременного недомогания (в течение нескольких часов) до остро развивающегося тяжелого состояния продолжительностью до 3 дней, что соответствует патогенетической фазе токсемии.

После продромального периода следует *период разгара болезни*. По современным данным, клиническую картину острого шигеллеза этого периода характеризуют два ведущих синдрома: синдром общей интоксикации и синдром поражения толстой кишки. Одновременно отмечаются нарушения функций всех отделов пищеварительного тракта и симптомы поражения нервной системы.

Синдром общей интоксикации, практически всегда предшествующий клиническим проявлениям поражения кишечника, проявляется в субъективных ощущениях больного. Это прежде всего общее недомогание, разбитость, слабость, головная боль, снижение или отсутствие аппетита, озноб, чувство жара. Объективными признаками синдрома общей интоксикации являются повышение температуры тела, нарушение функции сердечно-сосудистой системы и ЦНС, что обусловлено действием эндотоксина на различные органы и системы, который выделяется при разрушении шигелл, а также пирогенных субстанций и биогенных аминов [19, 30].

Характерная для острого шигеллеза клиническая симптоматика наиболее отчетливо выражена при колитическом варианте. Пре-

имущественное поражение толстой кишки обусловлено более продолжительным скоплением в ней кишечного содержимого, токсинов и бактерий, создающих благоприятные условия для массивной инвазии возбудителя в колоноциты.

Клиническая классификация шигеллезов, опубликованная В.И. Покровским и Н.Д. Ющуком (1994, 1996) основывается на степени выраженности токсикоза и колитического или гастроэнтероколитического синдрома (табл.1).

Таблица 1

**Клиническая классификация шигеллеза**

Форма	Клинический вариант	Тяжесть течения	Особенность течения	Виды возбудителя
Острый шигеллез	колитический	легкое, среднетяжелое, тяжелое	стертое, затяжное тоже	шигеллы любого из перечисленных видов: Зонне, Флекснера, Бойда, Григорьева-Шига, Ларджа-Сакса, Штуцера-Шмитца
	гастроэнтероколитический	легкое, среднетяжелое с обезвоживанием I–II степени; тяжелое с обезвоживанием III–IV степени		
Хронический шигеллез Шигеллезное бактериовыделение	гастроэнтеритический	легкое, среднетяжелое с обезвоживанием I–II степени; тяжелое с обезвоживанием III–IV степени	тоже	
		легкое, среднетяжелое, тяжелое	рецидивирующее, непрерывное субклиническое, реконвалесцентное	

**Колитический вариант.** Типичным вариантом острого шигеллеза является колитический, который доминирует в клинической картине. В одних случаях колитический вариант обнаруживается от 82,5% до 53,0% случаев [25], причем этот вариант чаще обнаруживается при шигеллезе Флекснера, чем Зоне.

Преимущественное поражение толстой кишки обусловлено более продолжительным скоплением в ней кишечного содержимого, токсинов и бактерий, создающих благоприятные условия для массивной инвазии возбудителя в колоноциты [41].

В основе колитического синдрома лежит сложный механизм развития воспаления в толстой кишке, который возникает в результате местного действия продуктов жизнедеятельности шигелл и сопутствующей микрофлоры в сочетании с токсическим поражением нервных образований, регулирующих трофику и моторику кишечника. Существует прямая связь между степенью выраженности синдрома общей интоксикации и колитического: чем тяжелее токсические изменения в организме, тем более выражены явления колита и лишь в редких случаях такой параллелизм отсутствует [11].

Если симптомы общей интоксикации при остром шигеллезе выражены с начала развития болезни, то колитический синдром развивается не сразу, а спустя несколько часов или на 2–3 сутки.

Синдром поражения толстой кишки характеризуется схваткообразными болями в нижней части живота, чаще слева, ложными

позывами на дефекацию, тенезмами (тянущие боли в прямой кишке, отдающие в крестец, возникают во время дефекации), затянувшимся актом дефекации, ощущением его незавершенности. При пальпации живота отмечается спазм и болезненность толстого кишечника, более выраженные в области сигмовидной кишки.

Практически одновременно с болями в животе больные отмечают появление диареи. Стул учащается, испражнения вначале имеют каловый характер, затем в них появляется примесь слизи и крови, в более тяжелых случаях при дефекации выделяется лишь небольшое количество кровянистой слизи. Кровь при дизентерии обычно не перемешивается со слизью, а обнаруживается в виде прожилок.

При колитическом варианте шигеллез протекает в легкой, среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах.

*Колитический вариант шигеллеза с легким течением* наблюдается у 60–80% больных острым шигеллезом. Он характеризуется острым началом, незначительной интоксикацией и слабо выраженным колитическим синдромом. Самочувствие больных, как правило, не нарушается, температура тела в пределах нормы или повышается до субфебрильной (до 37,5–38,0°C). Длительность лихорадки не превышает 2, редко 3 дней. Боли в животе незначительные, преимущественно в левой подвздошной области и возникают перед актом дефекации. Тенезмы и ложные позывы на дефекацию отсутствуют. Стул обычно учащается до 3–5 раз в

сутки, очень редко до 8–10 раз. Испражнения жидкие, имеют каловый характер, примесь слизи и крови обнаруживается не всегда, у некоторых больных выявляется лишь при микроскопическом исследовании. Сигмовидная кишка при пальпации спазмированная, слегка болезненная. При ректороманоскопии выявляются катаральные (реже катарально-геморрагические) изменения слизистой сигмовидной и прямой кишки. Изменений со стороны других органов и систем при легкой форме шигеллеза не отмечается. Длительность клинических проявлений обычно не превышает 3–5 дней, однако полное выздоровление наступает через 15–20 дней.

*Колитический вариант среднетяжелого течения* острого шигеллеза встречается у 20–30% заболевших. Самочувствие больных заметно нарушается, более выражены токсикоз и колитический синдром. Начало болезни острое, появляются боли в животе, головная боль, озноб, температура тела повышается до 38–39,0°C, нарушается сон, аппетит. Иногда признаки общей интоксикации появляются за 12–24 ч до начала кишечных дисфункций. У большинства больных в ближайшие 3–5 ч от начала заболевания появляется жидкий стул (до 10 раз в сутки и более), вначале обильный каловый, а затем более скудный с примесью слизи и часто крови. Акт дефекации сопровождается схваткообразными болями в животе, часто отмечаются ложные позывы и тенезмы.

В разгар заболевания симптомы общей интоксикации нарастают, появляются слабость, сильный озноб, температура тела может достигать 39°C. При объективном обследовании отмечаются адинамия больных, повышенная раздражительность, кожа бледная, язык сухой, обложенный белым налетом. Пульс учащенный, слабого наполнения и напряжения, артериальное давление снижено. Тоны сердца слегка приглушены. При пальпации живота отмечается болезненность сигмовидной кишки. У 1/3 больных боли в животе носят разлитой характер, у 5–7% боли имеют локализацию в эпигастриальной и пупочной областях.

Ректороманоскопически выявляются воспалительные изменения нисходящего отдела толстого кишечника, чаще в виде геморрагических и эрозивных изменений слизистой прямой и сигмовидной кишки. В гемограмме – нейтрофильный лейкоцитоз, умеренное увеличение СОЭ.

*Колитический вариант тяжелого течения* острого шигеллеза по данным разных авторов, колеблется от 3–5% до 20–25% случаев. Более высокий уровень тяжелого

течения авторы связывают с неблагоприятными экологическими условиями регионов, где наблюдались больные. Возникают озноб, головная боль, повышение температуры тела в пределах 39–40°C, а в более тяжелых случаях, наоборот, гипотермия. Больные отмечают резкую слабость, адинамию. Аппетит полностью отсутствует. Нередко возникают тошнота и рвота. Пульс частый (до 120 в мин и более), слабого наполнения, артериальное давление критически снижено. У некоторых больных возможно развитие инфекционно-токсического шока (ИТШ). Боли в животе очень резкие, сопровождаются мучительными тенезмами, частыми позывами. Частота стула может достигать 30 раз в сутки и более, нередко без счета. Резко ослабленные больные испражняются под себя. Стул часто бескаловый, слизисто-кровянистый, часто с примесью гноя.

*Колитический вариант очень тяжелого течения шигеллеза* характеризуется внезапным бурным началом. Температура тела с потрясающим ознобом повышается быстро до 40–41°C и выше. Резко выражены признаки крайне тяжелого общего токсикоза. На этом фоне у больных еще до появления колитического синдрома могут развиваться осложнения: инфекционно-токсический шок, реже – инфекционно-токсическая энцефалопатия, потеря сознания и кома. Со стороны сердечно-сосудистой системы возможна острая сердечно-сосудистая недостаточность. Стул в этом периоде может отсутствовать. При развитии колитического синдрома может поступить парез сфинктеров, зияние заднего прохода, из которого непрерывно выделяется кровянистая слизь. Слизистая оболочка нижних отделов толстой кишки при этой форме шигеллеза резко изменена (эрозии, язвы, фибриноидные наложения, обширные геморрагии). Заболевание длится до 1,5 мес и более.

Период реконвалесценции у больных с колитическим вариантом наступает медленно. Вначале нормализуется температура тела, исчезают признаки интоксикации, затем нормализуется стул, уменьшается болезненность кишечника. Восстановление стула происходит постепенно, исчезает примесь крови в кале, уменьшается, а затем исчезает слизь. У трети больных после прекращения поноса в течение 2–3 дней стул отсутствует. Полная нормализация стула у больных в зависимости от тяжести наступает у 62% на 5 день болезни, у 30% на 6–10 дни и у 8% – позже 10-го дня.

Болезненность и спазмированность сигмовидной кишки у большинства больных исчезает к 10 дню болезни, у остальных – к

14–15 дню.

**Гастроэнтероколитический вариант.**

Гастроэнтероколитический вариант острого шигеллеза встречается примерно у 5–7% больных. Причиной такого варианта являются, как правило, *Sh. sonnei*. В начале заболевания напоминает пищевую токсикоинфекцию, затем присоединяется клиническая картина колита. Начало болезни острое, после относительно короткого инкубационного периода. Характеризуется ознобом, повышением температуры тела до 38–39°C, симптомами общей интоксикации, болями в подложечной области, тошнотой, повторной рвотой, в дальнейшем появляется частый жидкий водянистый стул. По данным В.И. Покровского, Н.Д. Ющука (1994) частота стула у большинства больных (80%) не превышала 10 раз в сутки. Испражнения обильные, имеют светло-желтую или зеленую окраску, иногда с комками непереваренной пищи. При наличии симптомов обезвоживания обращают на себя внимание заостренные черты лица, запавшие глаза, сухой язык. Пульс частый, слабого наполнения и напряжения, артериальное давление значительно снижено, олигурия. Тоны сердца ослаблены. Язык обложен белым налетом. При пальпации живота отмечается болезненность в подложечной и пупочной областях, грубое урчание и шум плеска в области слепой и восходящего отдела толстой кишки. В период разгара болезни стул становится менее обильным, нередко в нем обнаруживают примесь слизи и крови, что свидетельствует о присоединении колитического синдрома. Иногда заболевание может протекать без выраженных симптомов колита.

При присоединении колитического синдрома через 1–3 дня болезни (свидетельство распространения патологического процесса на слизистую толстого кишечника) появляются ложные позывы, тенезмы, проявления гастроэнтерита постепенно купируются: прекращается рвота, уменьшается объем испражнений, в стуле появляются патологические примеси (слизь и кровь). При пальпации живота в первые дни заболевания отмечается урчание по ходу толстого кишечника, а в последующие дни появляется и нарастает болезненность и спазм сигмовидной кишки. При ректороманоскопии выявляется катаральный или катарально-эрозивный проктосигмоидит.

При гастроэнтероколитическом варианте обратное развитие клинических симптомов происходит существенно быстрее, чем при колитическом. Так, нормализация в течение одной недели наступала у 81% больных,

продолжительность болевого синдрома не превышала 3 дней у 50%, а длительность лихорадки ограничивалась у 82% 5–6 днями [25]. При ректороманоскопическом исследовании у 34,5% больных выявляются катаральные изменения, а у 39% обследованных – деструктивные изменения слизистой оболочки кишечника [29].

**Гастроэнтеритический вариант.**

У больных острым шигеллезом с определенной частотой развивается синдром острого гастроэнтерита, который нередко может предшествовать колитическому синдрому или без выраженных признаков последнего. Развитие его связано, как уже было сказано выше, с продуцированием энтеротоксинов, обладающих сходным действием на энтероциты с холерогеном холерных вибрионов. Под действием этих токсинов активируется аденилатциклаза эпителиальных клеток тонкой кишки, в результате чего увеличивается образование циклического 3,5-аденозин-монофосфата (цАМФ) и простагландинов, повышается проницаемость мембран энтероцитов, происходит усиленное выведение электролитов и воды в просвет кишки [6].

Первыми признаками гастроэнтеритического варианта чаще всего являются тошнота и рвота. Одновременно появляются признаки интоксикации и расстройства стула. Повышается температура тела до 38–38,5°C, а иногда и выше. Появляются головная боль, слабость, тошнота и рвота. Стул частый, жидкий, обильный, водянистый. Беспокоят больных боли в области пупка и эпигастриальной области. При пальпации отмечаются боли в этих областях. В периоде разгара стул остается обильным и водянистым. Рвота и обильный водянистый стул могут приводить к развитию обезвоживания II–IV степени.

Гастроэнтеритический вариант чаще всего наблюдается при шигеллезе Зоне, реже при шигеллезе Флекснера.

Исчезновение основных клинических симптомов наблюдается к 3–5 дню болезни. При этом варианте течения изменения толстой кишки менее выражены. По В.И. Покровскому и Н.Д. Ющуку (1994) со стороны толстого кишечника при ректороманоскопии выявлено: нормальную слизистую у 25% больных, катаральное воспаление – у 50% и деструктивные изменения обнаружены у 25% больных.

**Стертое течение.** Стертое течение острого шигеллеза регистрируется примерно в 10% случаев и характеризуется слабовыраженными клиническими проявлениями и встречается как при типичном, так и при атипичном вариантах болезни.

Заболевание характеризуется очень легким течением без типичного для данного заболевания симптомокомплекса, некоторые симптомы выражены очень слабо. Больные чувствуют себя удовлетворительно, продолжают работать, за медицинской помощью практически не обращаются, чем представляют угрозу для окружающих. Дисфункции кишечника выражены слабо – испражнения полужидкие, без слизи и крови, не более 3–4 раз в день. Боли в животе незначительные и продолжаются в течение 1–2 дней. Температура тела нормальная, но может быть и субфебрильная. При пальпации живота отмечаются болезненность, а возможно и спазм нисходящего отдела толстой кишки.

В спорадических случаях заболевание у больных со стертым течением остается нераспознанным. Для правильной и своевременной диагностики необходимо провести тщательное бактериологическое обследование больных. При ректороманоскопии выявляются явления диффузного или очагового катарального проктосигмоидита.

При нарушении диеты, употреблении алкоголя, неправильной терапевтической тактике, угнетении иммунологических свойств организма могут развиваться рецидивы острого шигеллеза или заболевание может принимать затяжной характер.

**Субклиническое течение.** Острый шигеллез с субклиническим течением встречается относительно редко, клинические признаки инфекции в момент осмотра и в анамнезе отсутствуют. Выявляют таких больных, как правило, при обследовании по эпидпоказаниям. Из испражнений больного можно выделить шигеллы, а при копрологическом исследовании обнаружить повышенное количество слизи и лейкоцитов. Основными методами диагностики при данной форме являются бактериологический (выделение возбудителя из испражнений) и серологический (реакция агглютинации и реакция непрямой гемагглютинации). Ректороманоскопические изменения практически не выявляются, однако при исследовании биоптатов слизистой толстой кишки обнаруживаются характерные для шигеллеза морфологические изменения.

**Затяжное течение острого шигеллеза.** Затяжное течение может наблюдаться при любом варианте шигеллезного процесса и встречается у 0,5–2% больных. Заболевание сопровождается сохранением клинических симптомов и выделением шигелл более двух недель при легкой форме заболевания, трех недель при среднетяжелой и четырех недель при тяжелой форме. Причинами затяжного течения могут быть иммунодефицитное со-

стояние заболевшего, неадекватная этиопатогенетическая терапия, наличие сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и др. Иногда затяжное течение проявляется упорным, т.е. длительным бактериовыделением с наличием затяжного процесса в толстой кишке (1,5–3 мес).

Затяжные тяжелые формы острого шигеллеза (особенно Флекснера 2а) сопровождаются, как правило, общим истощением со снижением иммунологической реактивности с тяжелым фибринозно-гнойным поражением всей толстой кишки и дистального отдела тонкой кишки. Наличие при этом глубоких язв, гектической лихорадки дает основание предполагать присоединение вторичной, в том числе анаэробной инфекции.

При гистологическом и гистохимическом исследовании биоптатов толстой кишки в разгар заболевания в слизистой оболочке отсутствует или слабо выражена иммунорфологическая реакция, что является прогностическим признаком затяжного шигеллеза. Такое течение характеризуется упорным бактериовыделением наряду с вялотекущим воспалительным процессом в дистальном отделе толстой кишки.

**Бактерионосительство.** Бактерионосительство характеризуется отсутствием дисфункции кишечника в период обследования и выделением шигелл (субклиническое бактериовыделение) или выделение шигелл после непосредственного выздоровления (реконвалесцентное бактериовыделение). В постановке диагноза "бактерионосительство" помогают также отсутствие нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и изменений со стороны слизистой кишечника при ректороманоскопии, а также отрицательные результаты РНГА с шигеллезными диагностикумами. В 90% случаев субклиническое бактериовыделение бывает кратковременным. Реконвалесцентное бактериовыделение обычно более продолжительно.

Для установления факта субклинического бактерионосительства необходимо исключение дисфункций со стороны желудочно-кишечного тракта как в момент осмотра, так и в предшествующие 3 месяца.

Регистрация субклинического носительства шигелл наблюдается от 4,6% до 20% [25]. По данным В.И. Покровского и Н.Д. Юшука (1994) субклиническое бактерионосительство чаще регистрируется при шигеллезе Зонне.

**Особенности течения шигеллеза в зависимости от вида возбудителя.** Клинические особенности шигеллеза зависят от иммунологических свойств макроорганизма и от вида возбудителя. Так, шигеллез, вы-

званный шигеллами Григорьева-Шига, протекает более тяжело. Заболевание начинается остро с озноба, повышения температуры тела до высоких цифр, выраженных схваткообразных болей в животе. Стул вначале болезни обильный, водянистый в виде мясных помоев. Уже к концу 1-х суток от начала болезни стул теряет каловый характер, становится скудным и состоит из слизи и гноя с примесью крови. Рано наступают тенезмы с непровольной дефекацией. Состояние больных прогрессивно ухудшается, часто развивается инфекционно-токсический шок, неукротимая рвота, общие судороги, нарушение сознания до комы. Возможно развитие обезвоживание организма II–IV степени. Иногда заболевание проявляется повторными ознобами, геморрагиями и спленомегалией. Указанная септическая форма болезни может быть подтверждена выделением гемокультуры. При этой форме в крови наблюдается гиперлейкоцитоз с 5–7 дня болезни с преобладанием палочкоядерных нейтрофилов, возможно, с выбросом юных форм лейкоцитов и промиелоцитов, значительно повышается СОЭ.

Шигеллез Зонне часто имеет бурное начало (по типу пищевой токсикоинфекции) с последующим кратковременным и легким течением, с редким переходом в затяжную и хроническую формы, с частым отсутствием типичного “дизентерийного” стула, преимущественно катаральными и катарально-геморрагическими изменениями слизистой дистального отдела толстого кишечника.

Нередко в указанном отделе кишечника при шигеллезе Зонне отсутствуют патологические изменения слизистой.

В отношении клиники шигеллеза, вызванного шигеллой Флекснера, нет единого мнения. Одни отмечают более легкое течение заболевания, другие указывают на более тяжелое течение. Согласно данным В.И. Покровского с соавт. (1979), В.И. Покровского, Н.Д. Ющука (1994), Б.С. Нагоева (1998) шигеллез, обусловленный шигеллами Флекснера, протекает более тяжело, сопровождается выраженной интоксикацией, болевым синдромом, гемоколитом, деструктивными изменениями в слизистой оболочке (язвы, эрозии).

Клиническое течение шигеллеза, вызванного *Sh. Ньюкасл*, сходно с течением шигеллеза Флекснера, а шигеллез Бойда по течению больше напоминает шигеллез Зонне.

**Осложнения.** В прошлые годы осложнения встречались чаще и они были довольно серьезными, но в настоящее время эти осложнения встречаются довольно редко, чаще они возникают при тяжелом течении болезни, у ослабленных лиц, у детей, а также у пожилых людей. Эти осложнения являются следствием воздействия токсико-аллергических реакций, обменных нарушений, а также в связи с присоединением вторичной микрофлоры. Наиболее высокий риск развития осложнений регистрируется у больных шигеллезами, вызванными *Sh. Dysenteriae I.* и *Sh. Flexneri.* Наиболее серьезные осложнения представлены в табл. 2.

Таблица 2

## Осложнения шигеллеза

## Варианты осложнений

– Токсико-инфекционный шок
– Токсико-инфекционный + дегидратационный (смешанный) шок
– Инфекционно-токсическая энцефалопатия
– Острая надпочечниковая недостаточность
– Невриты
– Миокардиты
– Конъюнктивиты, ириты, иридоциклиты
– Артриты
– Трещины анального сфинктера
– Обострения геморроя
– Присоединение вторичной инфекции (у ослабленных): пневмония, восходящая урогенитальная инфекция, абсцессы печени
– Фактор риска в возникновении острого аппендицита, калькулезного холецистита
– Дисбактериоз кишечника
– Прободение язв кишечника
– С развитием перитонита
– Кишечные кровотечения
– Токсическая дилатация кишки
– Непроходимость кишечника
– Инвагинация кишечника
– Тромбоз мезентериальных сосудов
– Выпадение прямой кишки
– Образование кишечных или кишечно-пузырных свищей
– Рубцы и стенозирование кишок
– Гангрена стенки кишки
– Пери- и парапрокты
– Гемолитико-уремический синдром и др.

**Хронический шигеллез.** Диагноз хронический шигеллез устанавливается в случае, если заболевание продолжается более 3 мес. Формирование такой формы может достигать от 0,2 до 2%, чаще при шигеллезе Флекснера. Развитию хронического шигеллеза способствуют поздно начатое и неполноценное лечение, сопутствующие заболевания, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, гиповитаминозы, перегревание, переутомление, дисбактериоз, физические и психические травмы и т.д.

Большое значение в формировании хронического шигеллеза придается внутриклеточному переживанию шигелл, неустойчивости иммунитета, в частности уменьшение количества А и G- иммуноглобулинов, лизоцима в сыворотке крови, комплементарной активности и других факторов, включая и недостаточность функции лизосомального аппарата эпителиоцитов кишечника [32]. Полагают, что острый шигеллез, подобно многим другим острым инфекционным заболеваниям, продолжается не более 3-х месяцев, хронический – не более двух лет, после этого срока заболевание уже расценивается как постшигеллезный колит.

*При непрерывной форме* хронического шигеллеза практически отсутствует ремиссия, отмечается неуклонное прогрессирование патологического процесса, состояние больных ухудшается. Общая интоксикация у больных выражена нерезко, страдает нервно-психическая сфера (раздражительность, легкая возбудимость, плохой сон, потливость, выражены вегетативные сдвиги, лабильность сердечно-сосудистой системы).

Больные периодически жалуются на познбливание, небольшие повышения температуры тела, дисфункцию кишечника, боли, вздутие и урчание в животе. Поносы отличаются упорством, частота стула находится в пределах 5–6 раз в сутки, нередко наблюдается чередование характера испражнений – стул то жидкий, то полуоформленный или даже оформленный, иногда с примесью слизи или гноя, редко крови.

Часто присоединяется гиповитаминоз, анемия, дисбактериоз кишечника [32]. При ректороманоскопии наблюдаются полиморфные изменения слизистой оболочки толстой кишки, которые во время обострения усиливаются, свидетельствующие о глубоких воспалительных и трофических изменениях. В патологический процесс тотально вовлекаются органы пищеварения, формируется кишечный дисбактериоз. На поражения желудка и тонкой кишки указывают чувство тяжести в эпигастальной области, отрыжка, вздутие живота, урчание и неприятные

ощущения в околопупочной области.

При *рецидивном течении* хронического шигеллеза обострения чередуются с периодами ремиссий, которые могут продолжаться от нескольких недель до 2–3 мес, иногда и дольше. В период возникновения рецидива явления интоксикации и дисфункции кишечника выражены не так резко, как при первичном заболевании. Самочувствие больных существенно не нарушается, температура тела обычно в пределах нормы, редко субфебрильная. Частота стула обычно не превышает 3–5 раз в сутки, кровь в испражнениях, как правило, отсутствует.

В межрецидивный период состояние больных удовлетворительное. Стул нередко остается неустойчивым; обычно дисфункция появляется после приема обильной пищи, при употреблении молока, овощей, фруктов, после физических нагрузок.

При *бессимптомном течении* хронического шигеллеза больные жалоб не предъявляют, работоспособность их не нарушается. Но при ректороманоскопии выявляются признаки хронического процесса в виде субатрофии слизистой, полипы, язвы, эрозии, грануляции, рубцы и т. д.

**Диагностика.** При типичном течении острого шигеллеза клиническая диагностика не представляет особых затруднений. Большие трудности в диагностике возникают при легком течении, а также при стертых и атипичных формах заболевания. Диагностика шигеллеза должна основываться на тщательном анализе комплекса субъективных и объективных данных. Большое значение имеет изучение эпидемиологических предпосылок. Характерными для шигеллеза являются короткий инкубационный период (1–3 сут), острое начало болезни, развитие синдрома общей интоксикации и колитического синдрома. Для токсикоза характерны следующие симптомы: повышение температура тела, озноб, общее недомогание, слабость, головная боль, снижение или полное отсутствие аппетита. Колитический синдром характеризуется периодическими схваткообразными болями в нижней части живота, частым жидким стулом со слизью и кровью, ложными позывами на дефекацию, тенезмами, при пальпации отмечается спазм и болезненность сигмовидной кишки.

*Лабораторное подтверждение шигеллеза.* Проводится бактериологическими и серологическими методами. Бактериологический метод – выделение шигелл из испражнений колеблется от 20 до 90%. Частота выделения возбудителя зависит от многих факторов: от сроков обследования больного, правильности забора, квалификации врача-

бактериолога, правильности выбора среды и т. д.

При проведении бактериологических исследований наиболее часто удается высеять при заборе анализа в первые 3 дня от начала заболевания. Вероятность положительных результатов повышается при прямом посеве фекалий у постели больного.

Ускоренная диагностика может осуществляться без выделения чистых культур по обнаружению антигенов возбудителей и их токсинов в биосубстратах: слюне, моче, копрофильtrate, крови. С этой целью используются такие высоко чувствительные и специфические методы как ИФА (иммуноферментный анализ), РАЛ (реакция агглютинации латекса), РКоА (реакция коаггутинации), РИФ (реакция иммунофлюоресценции), ПЦР (полимеразная цепная реакция). Для этого необходим большой ассортимент диагностических препаратов.

К специфическим методам диагностики острого шигеллеза относятся серологические методы. Проводятся с целью выявления антител (впрочем, как и антигенов) к шигеллам с помощью реакции непрямой (пассивной) гемагглютинации (РНГА, РПГА). Для этой цели используют эритроцитарные диагностикумы. Диагностически достоверным показателем, подтверждающим заболевание, является увеличение титра антител в парных сыворотках с интервалом 8–10 дней не менее, чем в 4 раза. Титр однократно взятых сывороток должен быть не менее 1:400. Высокой диагностической эффективностью отличается иммунофлюоресцентный метод, который позволяет выявлять с помощью люминисцентного микроскопа антигены возбудителей заболевания в препаратах испражнений, обработанных сывороткой, содержащие меченные флюорохромом противошигеллезные антитела.

При постановке диагноза нередко приходится исключать другие острые кишечные инфекционные заболевания, для которых типично развитие экссудативной диареи, а именно энтероинвазивные эшерихиозы, сальмонеллез, иерсиниоз (*Y. enterocolitica*), кампилобактериоз (*C. jejuni*), инфекция *Clostridium difficile* и амебиаз (протозойное заболевание, обусловленное *Entamoeba histolytica*). Кроме этого, необходимо помнить, что под маской шигеллезов могут дебютировать такие заболевания, как язвенный колит и болезнь Крона.

В определенных ситуациях важное диагностическое значение имеет ректороманоскопия и фиброколоноскопия. Они должны проводиться во всех случаях больным с кишечными расстройствами невыясненной

этиологии. Если заболевание протекает типично, а диагноз шигеллеза не вызывает сомнений, то ректороманоскопия не показана. Хотя диагностическая ценность эндоскопического исследования толстой кишки у больных с подозрением на шигеллез ограничена, полученная при ее проведении информация позволяет:

- объективно оценить характер поражения слизистой толстой кишки;
- проводить дифференциальную диагностику;
- контролировать эффективность проводимой терапии.

**Лечение.** Терапия больных острым шигеллезом возможна как в условиях стационара так и на дому. Вопросы госпитализации решаются в зависимости от тяжести течения болезни и условий проживания. Госпитализации подлежат больные со среднетяжелым и тяжелым течением шигеллеза, лица с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также больные, представляющие эпидемиологическую опасность (работники пищевых предприятий, водоснабжения и лица к ним приравненные).

Основными принципами терапии больных шигеллезом должны быть комплексность и индивидуальность.

Принцип комплексности лечения включает в себя лечебно-охранительный режим (преимущественно для тяжелых больных), диету, а также этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. Лечебно-охранительный режим предполагает уменьшение воздействия на больного различных раздражителей, удлиненный физиологический сон, лечебную гимнастику. Индивидуальность обеспечивается путем учета нозологической и клинической формы, тяжести и периода болезни, осложнений и сопутствующих заболеваний, психологических и патофизиологических особенностей больного.

Питание больных проводится с учетом тяжести и периода болезни, а также выраженности колитического синдрома. При значительных кишечных расстройствах в первые дни назначают стол № 4, затем в процессе выздоровления больных переводят на стол № 2, а перед выпиской на общий стол. Жирная и жареная пища, копчености, острые приправы, алкогольные напитки исключаются и в течение месяца после клинического выздоровления.

**Этиотропная терапия.** Антибактериальную терапию больным шигеллезом необходимо проводить с учетом сведений о "территориальной" чувствительности шигелл, выделяемых от больных в данном ре-

гионе [24, 38]. При отсутствии таких сведений необходимо руководствоваться показателями установленной антибиотикограммы аутоштамма. Широкое нерациональное использование антибиотиков и химиотерапевтических препаратов при острых кишечных заболеваниях вообще и острого шигеллеза в частности способствует нарушению защитных механизмов кишечника, селекции резистентных к назначаемым препаратам такого рода госпитальных возбудителей, суперинфекции. Обычно лишь 10–15% больных острыми кишечными заболеваниями без бактериальных осложнений нуждаются в антибактериальной терапии. Эксперты ВОЗ рекомендуют применение ее только при холере, шигеллезе, тяжелых генерализованных формах острых кишечных инфекций и бактериальных осложнениях (ВОЗ, 1990; Рациональное применение лекарственных средств при остром шигеллезе у детей, 1991).

Выбор антимикробного препарата и схема его применения у больных шигеллезом определяется вариантом, тяжестью течения и периодом заболевания. После получения из лаборатории ответа об антибиотикочувствительности выделенного от больного возбудителя, в случае если патогенный микроорганизм оказался резистентным к назначенному ранее этиотропному препарату и от его применения нет положительного эффекта, следует изменить курс лечения, назначив другой препарат. Продолжительность курса этиотропной терапии определяется состоянием больного, нормализацией температуры тела, уменьшением кишечных расстройств (частота дефекаций, исчезновение примеси крови, уменьшение количества слизи в испражнениях, изменение характера стула).

В стационаре и на дому (при легком течении колитического и гастроэнтероколитического вариантов) наиболее целесообразно использование нитрофурановых препаратов, в частности, фуразолидона по 0,1 г 3–4 раза в день до прекращения диареи, в большинстве случаев 2–3 дня [33, 37]. При тяжелых формах этот курс может быть продолжен до 4–5 дней. Из этой группы доступен новый препарат – нифуроксазид (эрсефурил), который назначают по 0,2 г 4 раза в сутки. Котримоксазол назначают по 2 табл. 2 раза в сутки, нитроксолин по 0,1 г 4 раза в сутки, интетрикс по 1–2 табл. 3 раза в сутки.

Для лечения больных со среднетяжелым и тяжелым течением острого шигеллеза наиболее эффективными средствами являются препараты фторхинолонового ряда, цефалоспорины III поколения, которые назначают в общетерапевтических дозах. Так, при среднетяжелом течении назначают оф-

локсацин (таривид, занокцин) по 0,2 г 2 раза в сутки или цiproфлорксацин по 0,5 г 2 раза в сутки, пефлорксацин по 0,4 г 2 раза в сутки. При тяжелом течении шигеллеза назначают офлорксацин или норфлорксацин по 0,4 г 2 раза в сутки или цiproфлорксацин по 0,5 г 2 раза в сутки; цефотаксим по 1,0–2,0 г 2 раза в сутки в вену на изотоническом растворе хлорида натрия или глюкозы капельно [47]. При улучшении общего состояния и положительной динамике лечившиеся цiproфлорксацином или офлорксацином переходят на пероральный прием препаратов. При тяжелом течении при необходимости может проводиться комбинированная антибактериальная терапия (фторхинолоны + аминогликозиды, цефалоспорины + аминогликозиды).

Альтернативными препаратами с целью лечения острого шигеллеза являются цефалоспорины III поколения. Используют цефтриаксон перентерально.

Эффективным антибиотиком с целью лечения шигеллеза является цефтибутен (пероральный цефалоспорин III поколения, выпускаемый по 200, 400 мг), преимущественная активность которого отмечается в отношении грамотрицательных бактерий многих видов *Enterobacteriaceae*. Препарат назначают по 400 мг в сутки однократно в течение 5 дней [51].

У детей показана сопоставимая эффективность 2 и 5-дневных курсов лечения шигеллезом Зонне цефиксимом [50]. Кроме того, установлена высокая эффективность препаратов фторхинолоновой группы при проведении 1–3-дневных курсов терапии ОКИ [45]. В рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирован высокий уровень эрадикации возбудителя при терапии азитромицином у этой категории больных.

Лечение гентамицином в настоящее время практически не проводится в связи с более высокой эффективностью фторхинолонов.

Следует отметить, что сохраняющаяся в период ранней реконвалесценции легкая дисфункция кишечника не должна служить поводом для продолжения этиотропного лечения. Антибактериальная терапия более 5–6 дней, а также повторные курсы этиотропной терапии с целью нормализации функции кишечника и ликвидации продолжающегося в периоде реконвалесценции бактериовыделения обычно не оправдано.

При гастроэнтеритическом варианте антимикробная терапия не показана и больным назначают лишь патогенетическую терапию.

При шигеллезе Флекснера и Зонне может назначаться поливалентный дизентерийный

бактериофаг, вызывающий специфический лизис шигелл Флекснера и Зонне. Препарат выпускается в жидком виде и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием. Принимают за 1 час до еды внутрь по 30–40 мл 3 раза в день или 2–3 табл. 3 раза в день. Возможно ректальное введение жидкого бактериофага.

**Патогенетическая и симптоматическая терапия.** Патогенетическая терапия занимает важное место в лечении острого шигеллеза, а при лечении тяжелых форм объем ее расширяется и она нередко становится основным видом терапии. При легком и среднетяжелом течении болезни, сопровождающихся умеренным токсикозом и повышением температуры тела выше 38°C, рекомендуется назначение обильного питья в виде компотов, морса, горячего чая, а при обильном потоотделении – одного из готовых растворов для оральной регидратации (регидрон, глюкосолан, гастролит, цитроглюкосолан или другие регидратационные растворы).

Больным с выраженными явлениями интоксикации и тем более с тяжелым токсикозом обязательно проведение инфузионно-дезинтоксикационной терапии. Для этого широко используются:

- 5% раствор глюкозы с инсулином;
- раствор Рингера-Локка (натрия хлорида – 9 г, натрия гидрокарбоната, кальция хлорида и калия хлорида по 0,2 г, глюкозы 1 г, бидистиллированной воды до 1 л);
- раствор Лабори (глюкоза – 100 г, калия хлорид – 1,2 г, кальция хлорид – 0,4 г, магния хлорид – 0,8 г в 1 л апиrogenной воды);
- 10% р-р альбумина;
- другие полиионные кристаллоидные растворы (трисоль, лактасоль, ацесоль, хлосоль).

При проведении инфузионной терапии первыми следует вводить солевые растворы, обеспечивающие регидратацию организма (2–3 л в сутки), а затем – коллоидные растворы, обеспечивающие коррекцию гемодинамических нарушений и дезинтоксикацию (800–1000 мл в сутки).

Хороший дезинтоксикационный эффект при тяжелых формах шигеллеза дают ГКС, которые кроме того обеспечивают противовоспалительный, противоаллергический, противовоспалительный и заместительный эффекты. Предпочтение следует отдавать синтетическим препаратам – преднизолону, дексаметазону и др., которые дают менее выраженные побочные эффекты. Суточная доза вводимого преднизолона составляет 60–90 мг внутрь или парентерально.

В последнее десятилетие в комплексном

лечении острого шигеллеза со среднетяжелым и тяжелым течением широко используют энтеросорбенты, которые обладают антидиарейным, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим действием [1, 9]. При энтеросорбции поглощаются и выводятся из организма бактериальные экзо- и эндотоксины и метаболиты различной молекулярной массы, поступающие в пищеварительный тракт извне, диффундирующие в кишечник из крови, выделяющиеся в просвет кишечника с пищеварительными соками, образующиеся в пищеварительном канале. Кроме того, энтеросорбенты влияют на неспецифическую и иммунологическую резистентность организма [2]. При остром шигеллезе эффективны как угольные (СКН-1М, СКН-2М, СКН-3М, СКН-4М, КАУ, СКНП-1, СКНП-2, АУВ, ВЭСТА, Увесорб и др.), так и кремний-содержащие сорбенты (энтеросгель, аэросил, полисорб, силлард, лактогель, сорбогель, каопектат, смекта, энтеродез, энтеросорб, полифепан и др.). В связи с тем, что сорбенты выводят из организма полезные питательные вещества и витамины, лечение ими проводят, как правило, в течение 3–5 дней.

Проведенные исследования в нашей клинике по изучению эффективности энтеросорбентов в комплексном лечении больных острыми шигеллезами показали, что угольный сорбент карбактин и кремнеземный полисорб сокращали продолжительность интоксикации и диареи, снижали частоту повторного бактериовыделения и вероятность возникновения затяжного течения болезни [22]. В отличие от лечения только традиционными методами, энтеросорбционная терапия обеспечивает нормализацию показателей фагоцитоза, повышение удельного содержания Т-общих и Т-активных лимфоцитов, менее значительное нарастание уровня сывороточного иммуноглобулина А, а также уменьшение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови.

Для связывания и выведения токсина из кишечника полифепан назначают по 1 столовой ложке 3 раза в день, активированный уголь по 15–20 г 3 раза в день, энтеродез по 5 г 3 раза в день, полисорб М по 3 г 3 раза в день, смекту по 1 пакетик 3 раза в день и другие. Смекта и десмол обладают противовоспалительным и мембраностабилизирующим действием на слизистую кишечника.

При гастроэнтероколитическом варианте шигеллеза у больных, у которых развивается обезвоживание, хороший эффект достигается введением вышеуказанных глюкозо-солевых растворов, а также применением изотонических солевых растворов трисоль,

квартасоль, ацесоль, лактосоль и др., которые можно назначать как внутривенно, так и внутрь. Количество выпитой жидкости должно в 1,5 раза превышать потери ее с испражнениями и мочой.

Внутривенное введение полиионных кристаллоидных растворов проводится в тех случаях, когда пероральный прием жидкости больными невозможен из-за продолжающейся рвоты. И тогда с целью восполнения теряемой жидкости и профилактики обезвоживания (дегидратации) растворы вводятся внутривенно.

С целью инактивации токсинов можно применять ферментные препараты: панкреатин, панзинорм в сочетании с препаратами кальция.

Наличие тяжелого геморрагического синдрома является основанием для назначения в первые 2–3 сут заболевания гепарина по 5 тыс ЕД 3 раза в день подкожно под контролем коагулограммы, что способствует купированию этого синдрома в кишечнике, предупреждению тромбозов мезентериальных сосудов, а также сосудов головного мозга и легких. Для улучшения реологических свойств крови назначают ацетилсалициловую кислоту по 0,1 г 1 раз в день.

Для купирования спазма толстой кишки применяют спазмолитики. Предпочтение отдают препаратам, обладающим селективной активностью в отношении гладкой мускулатуры ЖКТ – мебеверин гидрохлорид (дюспаталин) по 0,2 г 2 раза в сутки, этилония бромид (спазмоген) по 0,4 г 2–3 раза в сутки, но-шпа по 0,04 г 2–3 раза в сутки. Возможно назначение препаратов красавки (белластезин, бесалол, беллалгин) 3 раза в день, папаверина гидрохлорида по 0,02 г 3 раза в день. При сильном болевом синдроме но-шпу назначают по 2 мл 2% раствора внутримышечно или платифиллина гидротартрат 1–2 мл 0,2% раствора подкожно.

Тенезмы могут быть ослаблены или купированы применением микроклизм с 0,5% раствором новокаина в количестве 50–100 мл, введением ректальных свечей с красавкой или анестезином. Используются также вяжущие средства – викалин или викаир по 1 табл. 2–3 раза в день, таннакомп по 1 табл. 3 раза в день.

Метеоризм уменьшают назначением симетикона (симетон, эспумизан) или комплексных препаратов – метеоспазмилла, содержащего симетикон и миотропный спазмолитик альверина цитрат, по 1 капс. 2–3 раза в сутки.

Для коррекции и компенсации пищеварительной недостаточности назначают ферменты и ферментные препараты (дигестал,

мезим-форте, ацидин-пепсин, панкреатин, абомин, панзинорм, фестал, полизим и др.).

В случае затяжного течения заболевания, длительного бактериовыделения у лиц с ослабленной реактивностью и иммунодефицитным состоянием больным шигеллезом назначают препараты, направленные на повышение общей реактивности организма (пентоксил по 0,2 г 3 раза в день после еды, метилурацил по 0,5 г 3 раза в день после еды, натрия нуклеинат по 0,1 г 3 раза в день или дибазол по 0,02 г 3 раза в день за 2 ч до еды или 2 ч после еды и др.).

В течение всего периода лечения больным назначают комплекс витаминов, состоящий из аскорбиновой (500–600 мг в сут) и никотиновой кислоты (60 мг в сут), тиамина и рибофлавина, а также сбалансированные витаминные комплексы (декамевит, гексавит, глутамевит и др.).

В периоде реконвалесценции, когда купирована островоспалительная реакция, с целью восстановления кишечного дисбиоза с выраженным колитическим синдромом назначают препараты на основе микроорганизмов рода *Bacillus* – биоспорин, бактиспорин, бактисуптил и др. по 2 дозы 2 раза в день в течение 5–7 дней. В остром периоде заболевания при выраженном энтеритическом синдроме назначают препарат из микроорганизмов сем. *Saccharomycetes* (энтерол, Рекицен-РД и др.) по 0,25 г 2 раза в день в течение 5 дней. На 6-й день бактериотерапии используют один из препаратов типа линекс, бифиформ, витафлор, бифидумбактерин, колибактерин и др. (Ю.В. Лобзин, 2005). При выборе препарата предпочтение следует отдавать современным комплексным препаратам – линекс, бифидумбактерин-форте, витафлор и др. Последние назначают в стандартной дозировке.

В настоящее время при хорошей переносимости в периоде реконвалесценции показаны кисломолочные лечебно-диетические бифидо- и лактосодержащие продукты. Бактериопрепараты можно назначать с первых суток терапии в связи с определенной устойчивостью к антибиотикам большинства штаммов микроорганизмов, входящих в состав этих биопрепаратов.

В периоде реконвалесценции также применяются физиотерапевтические процедуры, общее ультрафиолетовое облучение, диатермия, аппликация парафина или озокерита, электрофорез новокаина, папаверина на нижнюю часть живота. Показанием для использования подобного комплекса при долечивании больных являются сохранение остаточных признаков заболевания, наличие выраженного воспалительного процесса, дис-

бактериоз кишечника, длительное бактерио-выделение. В этот же период показаны кисломолочные лечебно-диетические бифидо- и лактосодержащие продукты, обладающие высокой лечебной эффективностью.

**Профилактика** шигеллеза обеспечивается комплексом лечебно-профилактических, санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий.

Среди мероприятий, направленных на ликвидацию источника инфекции, первостепенное значение имеют активное раннее выявление, регистрация всех больных с ОКИ и их лечение. Особо следует выделить распо-

знание стертых и субклинических форм шигеллеза. В очаге проводят текущую, а после госпитализации больного – заключительную дезинфекцию. Выздоровевших больных выписывают после полного клинического выздоровления при отрицательных результатах бактериологического исследования.

Общие профилактические мероприятия шигеллезом заключаются в соблюдении норм санитарно-гигиенических правил в быту. Специфическая профилактика не разработана, хотя работы по созданию вакцин ведутся.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. -К.:Здоров'я. - 1998. - 411 с.
2. Андрейчин М.А., Ишук И.С., Господарський І.Я. // Інфекційні хвороби. - 1995. - № 2. - С. 17-21.
3. Белая Ю.А., Белая О.Ф. // Журн. микробиол. - 1996. - № 4. - С. 108.
4. Белозеров Е.С., Продолюбов Н.В. Брюшной тиф и паратифы. -Л.:Медицина. - 1991. - 192 с.
5. Беляков В.Д., Овезов А.О., Хошимирзаев А.Х. и др. // Журн. микробиол. - 1990. - № 3. - С. 44-48.
6. Бунин К.В. // Клин. медицина. - 1977. - № 11. - С. 14-21.
7. Бураковский Н.И. Гемолитико-уремический синдром у детей. Инфекционные болезни человека. Материалы V съезда инфекционистов Республики Беларусь. - Минск. - 2003. - С. 79-86.
8. ВОЗ: Профилактика кишечных паразитарных инвазий и борьба с ними. Сер техн докл ВОЗ: - 1988. - С. 749.
9. Гебеш В.В., Сухов Ю.А. Шигеллезы // Журн. практ. врача. - 1997. - № 6. - С. 24-27.
10. Гусарский И.Л., Тимофеева Г.А. Клиника и лечение дизентерии у детей. -Л., - 1979. - 205 с.
11. Иванов А.И. Острые кишечные инфекции. -Л.:Медицина. - 1982. - 182 с.
12. Иванов В.А., Ахметзянов А.К. // Казан. мед. журн. - 2001. - Т. 82. - № 3. - С. 44-45.
13. Избранные вопросы терапии инфекционных болезней. Рук. для врачей / Под ред. Ю.В. Лобзина. - С.-Петербург:Фолиант. - 2005. - С.358-369.
14. Инфекционные болезни. Под ред. акад. РАМН проф. Е.П. Шуваловой. -Ростов на Дону:Феникс. - 2001. - С.144-164.
15. Красноголовец В.Н. Дисбактериоз кишечника и его клиническое значение. -М. - 1979. - 120 с.
16. Лычев В.Г. // Сучасні проблеми діагностики та лікування гепатитів. Материалы научно-практической конференции с международным участием. 14-15 марта, 2000 г. Под ред. проф. Малого В.П. -Харьков. - 2000. - С. 77-83.
17. Ляшенко Ю.И., Иванов А.И. Смешанные инфекции. -М.:Медицина. - 1989. - 240 с.
18. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации: Пособие для врачей. -С-Петербург.: МАПО. - 1995. - 33 с.
19. Малов В.А., Горобченко А.Н. // Лечащий врач. - 2003. - № 5. - С. 10-15.
20. Малов В.А., Пак С.Г. // Терап. архив. - 1992. - № 11. - С. 7-11.
21. Мальй В.П., Шинский С.Э., Шинская И.П. и др. // Инфекции не знают границ. Материалы юбилейной конференции, посвященной 75-летию кафедры инфекционных болезней Харьковского института усовершенствования врачей. Под ред. проф. Малого В.П. Приложение к журналу «School of Fundamental Medicine Journal». - 1999. - Vol.5. - № 1. - Р. 66-69.
22. Мекокишвили Л.А. Применение сорбентов в лечении больных острыми шигеллезами. - Автореф. дис... к. мед. н. -Харьков. - 1992. - 23 с.
23. Мусабаев И.К., Абубакирова Ф.З. Бактериальная дизентерия. -Ташкент:Медицина. - 1973. - 258 с.
24. Навокшонов И.В., Зеленская О.И., Гольдберг И.Е. и др.//Антиб. и химиот. - 2005.- №23. - С.30-32.
25. Нагоев Б.С., Маржохова М.Ю. Бактериальная дизентерия. -Нальчик. - 2003. - 151 с.
26. Покровский В.И. и др. // Журн. микробиол. - 1990. - № 5. - С. 101-110.
27. Покровский В.И. // Сов. медицина. - 1979. - № 5. - С. 6-13.
28. Покровский В.И., Блюгер А.Ф., Солодовников Ю.П., Новицкий И.Н. Дизентерия (шигеллезы). - Рига: «Зинанте». - 1979. - 344 с.
29. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. -М.:Медицина. - 1994. - 256 с.
30. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Бактериальная дизентерия. -М.:Медицина. - 1994. - 258 с.
31. Покровский В.И., Ющук Н.Д. Дизентерия // Инфекционные болезни: Руководство для врачей. - М.:Медицина. - 1996. - С. 99-118.
32. Постовит В.А. Инфекционные болезни. -Санкт-Петербург: СОТИС. - 1997. - С. 90-118.
33. Рахманова А.Г., Неверов В.А. Пригожина В.К. Кишечные инфекции (стратегия и тактика лечения). -С.-Петербург. - 1995. - 53 с.
34. Секалева М.И. // Росс. журн. гастроэнтерол. - 2000. - № 5. - С.16-21.
35. Сергеев В.И., Сармометов Е.В., Комков Б.Д. и др. // Эпидемиол. и инфекц. бол. - 2000. - № 6. - С.18-20.
36. Солодовников Ю.П., Лыткина И.Н., Филатов Н.Н. и др.//Журн. микробиол.- 1997. - №1. - С.31-35.
37. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. -М. - 2002. - 381 с.

38. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Иванов А.С. и др. // Клин. микробиол и антимикр. терапия. - 2000. - № 2. - С. 65-69.
39. Страчунский Л.С., Кречикова О.И., Иванова А.С. и др. //Клин. микробиол. и антимикр. терапия. – 2000. - №2. - С.65-69.
40. Шахмардина М.З. // Эпидемиол. и инфекц. бол. - 1999. - №1. - С. 35-38.
41. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. -Ростов-на-Дону:Феникс. - 2001. - С. 178-198.
42. Ющук Н.Д. Лекции по инфекционным болезням. -М.:ВУНМЦ. - 1996. - С. 79-101.
43. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Рациональная антимикробная терапия: Руководство для практических врачей. -Т.П. -М.:Литтера. - 2003. - С. 474-476.
44. Basueldo W., Arbo A. // The Pediatric Infectious Disease J. - 2003. - Vol. 22. - P. 374-377.
45. Bennish M.L., Salam M.A., Khan W.A. et al. // Ann. Intern. Med. - 1992. - Vol. 117. - № 9. - P.727-734.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Shigella sonnei outbreak among men who have sex with men – San Francisco, California, 2000 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. - 2002. - Vol. 50. - № 922.
47. Guerrant R.L., Gilder T.V., Steiner T.S. et al. // Clin. Infect. Dis. - 2001. - Vol. 32. - P. 331-350.
48. Hermant D., Arricau N., Parsot C., et al. // Molec. Microbiol. - 1995. - P. 781-789.
49. Lindberg A.A., Brown J.E., Stromberg N. et al. // J. Biol. Chem. - 1987. - Vol. 262. - P. 1779-1785.
50. Martin J.M., Pitetti R., Maffei et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2000. - Vol. 19. - № 6. - P. 522-526.
51. Moolasart P., Eampokalap B., Ratanasrethong M. // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. - 1999. - Vol. 30. - № 4. - P. 764-769.
52. Sansonetti P.J. // Infect. Agents Dis. - 1993. - Vol.2. - P. 201-206.
53. Zychlinsky A., Sansonetti P.J. // Med. Sci. - 1995. - Vol. 11. - P. 128-129.

## ШИГЕЛЬОЗ

*В.П. Малий<sup>1</sup>, О.В. Волобуєва<sup>1</sup>, Т.І. Лядова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### РЕЗЮМЕ

В лекції представлені етіологічна, епідеміологічна, патогенетична та клінічна характеристика шигельозів. Освітлені основні підходи до діагностики, лікування і профілактики захворювання.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** шигельоз, етіологія, клініка, діагностика, лікування і профілактика

## SHIGELLOSIS

*V.P. Maliy<sup>1</sup>, O.V. Volobueva<sup>2</sup>, T.I. Lyadova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### SUMMARY

In a lecture are presented etiologic, epidemiology, pathogenetic and clinical description of shigellosis. Basic approaches to diagnostics, medical treatment and prophylaxis of disease are represented.

**KEY WORDS:** shigellosis, etiology, clinic, diagnostics, medical treatment and prophylaxis

Збірник наукових праць

# Вісник

Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна

№ 797/2008

**МЕДИЦИНА**

Випуск 15

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*  
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 18.08.2008 р. Формат 60x84/8  
Папір офсетний. Друк різнографічний.  
Ум. друк. арк. 11,7. Обл.-вид. арк. 13,6.  
Наклад 100 прим. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна  
Видавничий центр

---

Надруковано ФОП «Петрова І.В.»  
61144, м. Харків-144, вул. Гв. Широнінців 79<sup>В</sup>, к. 137