

Міністерство освіти і науки України

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

855/2009



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 855

серія: МЕДИЦИНА

Випуск 17

ХАРКІВ
2009

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

Друкується за рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Протокол № 10 від 25.09.2009 р.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.І. Яблучанський, д-р мед. наук, проф.

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

О.В. Мартиненко, д-р фіз.-мат. наук, проф.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.М. Казаков, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

Б.Я. Кантор, д-р техн. наук, проф.

М.М. Коренєв, д-р мед. наук, проф.

Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент

О.Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.

О.С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (РФ)

М.І. Хвистюк, д-р мед. наук, проф.

Є.Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Дж. Альперт, д-р мед. наук, проф. (США)

А. Ауберт, д-р мед. наук, проф. (Бельгія)

О.Я. Бабак, д-р мед. наук, проф.

В.В. Бобін, д-р мед. наук, проф.

В.О. Бобров, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН і АМН України

В. Вертелецький, д-р мед. наук, проф., іноземний член НАН України (США)

В.І. Грищенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України

Г.В. Дзяк, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

І.І. Залюбовський, д-р фіз.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН України

І.А. Зупанець, д-р мед. наук, проф.

В.М. Коваленко, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України

П.Г. Кондратенко, д-р мед. наук, проф.

О.О. Корж, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України

І.Г. Купновицька, д-р мед. наук, проф.

П.Ф. Літвицький, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН Росії (РФ)

Дж. Люлечі, д-р філос., проф. (Туреччина)

О.О. Мойбенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України

В.З. Нетяженко, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України

О.М. Папіташвілі, д-р мед. наук, проф. (Грузія)

В.Г. Пасинок, д-р. пед. наук, проф.

М.М. Попов, д-р мед. наук, проф.

В.М. Сокрут, д-р мед. наук, проф.

Г. Хуттен, д-р техн. наук, проф. (Австрія)

Юнер Тан, д-р мед. наук, проф. (Туреччина)

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

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

Всі статті рецензовані.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 11825-696 ПР від 04.10.2006 р.

З М І С Т

Фундаментальні дослідження	
<i>Ісаєнко О.Ю., Бабич Є.М., Горбач Т.В., Волянський Ю.Л., Мартинов А.В., Кашипур Н.В., Антіпов В.С.</i> ВИЗНАЧЕННЯ РЕЖИМІВ ДЕЗІНТЕГРАЦІЇ БАКТЕРІЙ В PERTUSSIS УЛЬТРАЗВУКОМ СЕРЕДНЬОГО ТА ВИСОКОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНУ ТА БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІЛЕНИХ АНТИГЕНІВ	5
<i>Сіренко О.В., Жуков В.І., Кучеренко Е.О.</i> ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛЮЛІВ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН	11
Клінічні дослідження	
<i>Анихтін К.О., Швець А.В.</i> ВПЛИВ КУРСОВОЇ ВІТАМІНОПРОФІЛАКТИКИ ПРЕПАРАТОМ «ВІТАМ» НА ІНФОРМАЦІЙНИЙ ТА НЕЙРО-ВЕГЕТАТИВНИЙ КОМПОНЕНТИ НАДІЙНОСТІ ВИСОКОНАПРУЖЕНОЇ ОПЕРАТОРСЬКОЇ ПРАЦІ	15
<i>Ібрагім Муса Манік</i> ГЕМОДИНАМІЧНІ І ГУМОРАЛЬНІ ЧИННИКИ НОРМОСТРЕСОВОЇ ТА ГІПЕРСТРЕСОВОЇ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ ПРИ ПОМІРНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ	21
<i>Коренєв М.М., Рак Л.І.</i> ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ БЛІКІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА	34
<i>Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В.</i> РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ФОНОВОЇ ТИРЕОЇДНОЇ ПАРЕНХИМИ (двадцятип'ятирічне дослідження)	39
<i>Овчарова О.М., Ткач Н.А., Мхітарян Л.С., Гавриленко Т.І., Пономарьова Т.В.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ	46
<i>Солдатенко І.В., Лисенко Н.В., Яблучанський М.І.</i> ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ОСІБ З ІЗОЛЬОВАНИМИ І КОМОРИДНИМИ ОСТЕОАРТРОЗОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	52
<i>Чопорова О.І.</i> ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ	56
Лекції	
<i>Савченко В.М., Ніколенко Є.Я., Сокруто О.В., Вовк К.В.</i> ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ (критерії діагнозу та лікування)	63
Огляди	
<i>Бурда І.Ю., Лисенко Н.В., Яблучанський М.І.</i> ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ У КЛІНІЧНОМУ ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКАХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	73
Екологія і здоров'я	
<i>Щербань М.Г., Шевченко О.О., Савченко В.М.</i> ЕКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА КОНЦЕПЦІЯ ОХОРОНИ ВЕРХІВ'Я РІКИ СІВЕРСЬКИЙ ДОНЕЦЬ – ВАЖЛИВИЙ ВНЕСОК В РОЗВИТОК ТРАНСКОРДОННОЇ ПОЛІТИКИ УПРАВЛІННЯ ВОДНИМИ РЕСУРСАМИ УКРАЇНИ	82

Фундаментальні дослідження

УДК: 534.321.9:579.841.94+57.088.3

ВИЗНАЧЕННЯ РЕЖИМІВ ДЕЗІНТЕГРАЦІЇ БАКТЕРІЙ *B. PERTUSSIS* УЛЬТРАЗВУКОМ СЕРЕДНЬОГО ТА ВИСОКОЧАСТОТНОГО ДІАПАЗОНУ ТА БІОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИДІЛЕНИХ АНТИГЕНІВ

*О.Ю. Ісаєнко¹, Є.М. Бабич¹, Т.В. Горбач², Ю.Л. Волянський¹, А.В. Мартинов¹, Н.В. Кашиур¹,
В.С. Антіпов³*

¹Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України»,
Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет, Україна

³Державний науковий центр «Харківський Фізико-технічний інститут», Україна

Вивчено вплив застосування ультразвуку в середньо- та високочастотному діапазонах, який призводить до статистично значущого зменшення оптичної щільності та зниження кількості життєздатних клітин *B. pertussis*. Проведено очистку ультразвукових дезінтегратів центрифугуванням та фільтрацією через мембранні фільтри, що дозволило очистити антигени від низькомолекулярних хімічних структур. Виділено ультразвукові дезінтеграти, які в своєму складі утримують ліпідні фракції та білкові структури з молекулярною вагою від <1 до ≥1000 кДа.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кашлюк, дезінтеграція, ультразвук, антигени, молекулярна маса

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЖИМОВ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ БАКТЕРИЙ *B. PERTUSSIS* УЛЬТРАЗВУКОМ СРЕДНЕГО И ВЫСОКОЧАСТОТНОГО ДИАПАЗОНА И БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫДЕЛЕННЫХ АНТИГЕНОВ

*Е.Ю. Исаенко¹, Е.М. Бабич¹, Т.В. Горбач², Ю.Л. Волянський¹, А.В. Мартынов¹, Н.В. Кашиур¹,
В.С. Антипов³*

¹Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

³Государственный научный центр «Харьковский Физико-технический институт», Украина

Изучено влияние ультразвука в средне- и высокочастотных диапазонах, которое приводит к статистически значимому снижению оптической плотности и уменьшению количества жизнеспособных клеток *B. pertussis*. Проведена очистка ультразвуковых дезинтеграторов центрифугированием и фильтрацией через мембранные фильтры, что позволило очистить антигены от низкомолекулярных химических структур. Выделены ультразвуковые дезинтеграторы, которые в своем составе содержат липидные фракции и белковые структуры с молекулярной массой от <1 до ≥1000 кДа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коклюш, дезинтеграция, ультразвук, антигены, молекулярная масса

DEFINITION OF MODES OF DECOMPOSITION BACTERIA *B. PERTUSSIS* ULTRASOUND OF AN MIDDLE- AND HIGH-FREQUENCY RANGES AND THE BIOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF THE ALLOCATED ANTIGENES

*E.Yu. Isaenko¹, E.M. Babych¹, T.V. Gorbach², Yu.L. Volynsky¹, A.V. Martynov¹, N.V. Caspur¹,
V.S. Antipov³*

¹State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

²Kharkiv National Medical University, Ukraine

³State centre of science «Kharkov the Physicotechnical institute», Ukraine

The influence of ultrasound in middle- and high-frequency ranges, which to statistically significant changes of optical density of suspensions and reliable reduction amount of living cells *B. pertussis* is investigated. The clearing of ultrasound disintegrator by centrifugation and filtration through membranian filters is done. These actions have allowed to clear antigens from low-molecular chemical structures. Ultrasonic disintegrators with the lipid fractions in their structure are allocated. Also protein structures with the molecular weight from < 1 up to ≥1000 kDa are allocated.

KEY WORDS: pertussis, decomposition, ultrasound, antigens, molecular weight

Приоритетним напрямком поточного часу є розробка нових більш безпечних вакцинних препаратів, зокрема на основі використання не цілих клітин, а різних їх імуногенних фракцій [1-19]. Одним із підходів у вирішенні цієї проблеми є виділення протективних антигенів і очищення їх від баластних речовин [13-19].

Метод ультразвукової дезінтеграції мікробних клітин *Bordetella pertussis* розцінюється дослідниками як перспективний, мало-руйнівний спосіб отримання нативних антигенних комплексів збудника кашлюку [1-7, 9-11]. В окремих роботах показано, що застосування ультразвукового чинника в частотному діапазоні 45-50 кГц дозволяє виділити антигени, які активно викликають формування гуморального імунітету з високими показниками титрів антитіл [3].

Ультразвукова дезінтеграція збудника кашлюку дозволяє також виділяти із антигенних комплексів їх складові структури, які характеризуються значною серологічною активністю [4].

Позитивні результати були отримані і при застосуванні ультразвуку в частотному діапазоні 1000 кГц [1, 5-9]. Зазначений спосіб одержання антигенів оцінюється дослідниками, як перспективний напрямок виділення клітинних субстанцій у вакцинології [5]. Одержані за допомогою даного фізичного чинника антигени характеризувались протективними ознаками при введенні їх як пероральним, так і парентеральним шляхом [1].

Незважаючи на досягнені успіхи, широке застосування ультразвукової дезінтеграції на сьогодні обмежується тим, що виділені за допомогою ультразвуку антигени не позбавлені токсичних властивостей [8]. Тому в даній роботі передбачено включення до схеми одержання антигенних комплексів додаткових методів очистки, фракціонування з більш повною характеристикою антигенних комплексів за їх молекулярною масою, хімічною структурою, приділяючи значну увагу стандартизації умов виділення клітинних фракцій.

Робота виконувалась в рамках проекту фундаментальної НДР «Біологічна характеристика антигенів збудників дифтерії, кашлюку та туберкульозу, виділених за допомогою фізико-хімічних методів».

Мета роботи – одержання антигенних комплексів із кашлюкового мікроба перспективних для розробки вакцинних препаратів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В якості тест-об'єктів для виділення антигенів використовували циркулюючі штами *Bordetella pertussis* № 226 і № 303 (надані

Харківською обласною санітарно-епідеміологічної станцією) і виробничі штами *Bordetella pertussis* № 267 і № 475 (надані ЗАТ «Біолік»).

Вилучення антигенних комплексів відбувалося в діапазоні середніх та високих частот ультразвуку при різних режимах. Руйнування мікробних клітин здійснювали на ультразвукових приладах: ТУ 3468–001–42369179–03 з частотою 130 кГц, потужністю 9 Вт та УД-1 з частотою 1,6 мГц, потужністю 3 Вт. Опромінення мікробної завісі кашлюку проводили в об'ємі 250,0 мл впродовж 1, 2, 3, 4, 5 годин при застосуванні середньочастотного ультразвуку та в об'ємі 6,5 мл впродовж 15, 30, 45, 60 хвилин при використанні високочастотного чинника.

Виділення антигенів збудника кашлюку проводили двома способами. Перший із них передбачав фільтрацію ультразвукового дезінтеграту, а потім концентрування та фракціонування антигенного комплексу на окремі антигени за допомогою гель-хроматографії. Другий метод очистки антигенів кашлюку полягав у тому, що отриманий дезінтеграт попередньо ультрацентрифугували, супернатант фільтрували, концентрували та розділяли на окремі фракції гель-хроматографією.

Оптичну щільність кашлюкової суспензії до та після опромінення вимірювали за допомогою приладу Densi-La-Meter (PLIVA – Lachema, Чехія), зареєстрованого в Україні (свідоцтво про державну реєстрацію №5303/2006, дійсне до 18 липня 2011 року). Кашлюкові завісі готували на стерильному фізіологічному розчині (рН 7,2±0,2), доводячи оптичну щільність до 1,0 McFarland. Ступінь руйнування мікроорганізмів контролювали змінням оптичної щільності за McFarland, а також водночас робили послідовні розведення контрольних (початкових) і дослідних (опромінених) суспензій з подальшим висівом по 0,1 мл на казеїново-вугільний агар (КВА). Концентрацію мікробних клітин визначали за кількістю вирослих колоній в кінцевому розведенні суспензій.

Для звільнення розчинного комплексу антигенів від мікробних клітин, які залишились незруйнованими та клітинних оболонок використовували ультрацентрифугування з частотою 12 тис. об./хв. (18000g) при температурі + 4-5°C впродовж 1 години. Фільтрування опромінених суспензій та супернатантів здійснювали через мембрани «Владіпор» МФАС – Б №4 з діаметром пор 0,2 μm, потім їх концентрували за допомогою випарювання.

Подальшу очистку та фракціонування отриманих розчинних антигенних комплексів кашлюкових мікробів проводили мето-

дом гель-хроматографії з використанням обладнання фірми LKB (Швеція). Розподіл антигенів проводили на колонці, заповненою гелем TSK-GEL TOYOPEARL HW-60 Fine. В якості елюенту використовували фосфатно-сольовий буфер такого складу: $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ – 30 ммоль/л, NaCl 100ммоль/л, рН якого дорівнювало 7,4. Швидкість рухливої фази становила 1,7 мл/хв. Буфер в колонку подавався перистальтичним насосом (LKB-2132 Місрорепрех) через петельний інжектор зі зйомними петлями (в аналітичному режимі – 0,1 мл, в препаративному – 1мл). Реєстрацію оптичної щільності елюатів проводили за допомогою ультрафіолетового монітору при довжині хвилі 254 нм. Розділені антигени збирали за допомогою колектора фракцій. Кількість загального білку в антигенних комплексах та окремих антигенних фракціях визначали за методом Лоурі.

Для визначення гомогенності білкового спектру досліджуваних антигенних комплексів кашлюку використовували метод електрофорезу за допомогою біоаналізатору «Agilent 2100».

Статистичну обробку результатів експерименту проводили, використовуючи програмні пакети Microsoft Excel 2003 і «Biostat-4» Оцінювали отримані дані з визначенням середнього значення (M) та його стандартного відхилення ($\pm m$). Достовірність різниць

між групами визначали за допомогою t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Визначення ступеню руйнування кашлюкових мікробів під впливом середньочастотного озвучення проводили за допомогою вимірювання оптичної щільності дезінтеграта на початку експерименту і після закінчення його. Згідно з літературними даними [20] при руйнуванні мікробних клітин спостерігається просвітлення суспензій, тобто зменшення оптичної щільності зразків. Дані експрес-методу доповнювали матеріалами бактеріологічного дослідження за допомогою встановлення кількості життєздатних мікробних клітин у контрольних та дослідних зразках.

Як видно з рис. 1, дезінтегратор з середньою енергетичною характеристикою після двох годин застосування не викликав просвітлення суспензій кашлюку. Трьохгодинна експозиція також не призводила до суттєвих змін показників оптичної щільності. І тільки при тривалості озвучення впродовж чотирьох годин просвітлення суспензій спостерігалось на $40\% \pm 0,5774$ ($p=0,001$) (до $0,6 \text{ McFarland}$ ($1,8 \pm 0,5 \times 10^9$), а після п'ятигодинної експозиції – на $60\% \pm 0,5774$ ($p=0,001$) (до $0,4 \text{ McFarland}$ ($1,2 \pm 0,5 \times 10^9$).

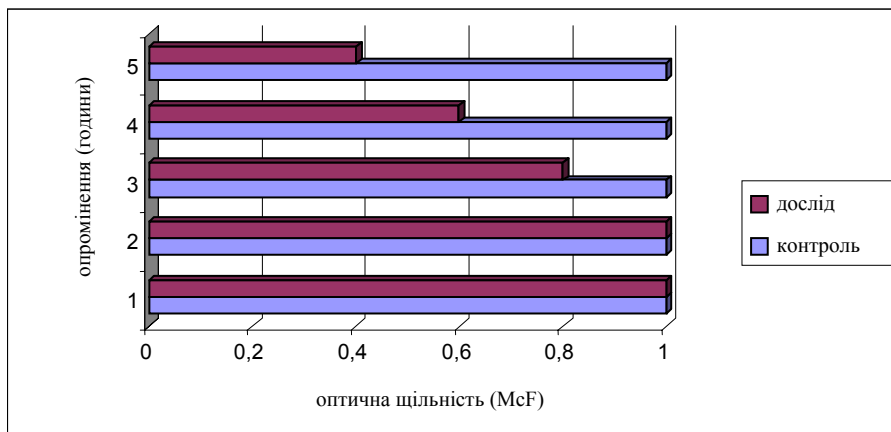


Рис. 1. Оптична щільність суспензій після обробки середньочастотним дезінтегратором.

При підрахунку кількості живих мікробних клітин збудника кашлюку (КУО/мл) в контрольних та дослідних пробах після застосування середньочастотного ультразвуку впродовж трьох годин суттєвої різниці, як і в попередніх дослідях, не спостерігалось (рис. 2). Бактерицидний ефект був досягнутий після чотирьох та п'яти годин озвучення, який проявився в загибелі $46,44 \pm 3,6\%$ ($p=0,002$) і $74,5 \pm 4,58\%$ ($p=0,001$) дезінтегрованих бактерій відповідно.

Наведені дані зміни щільності суспензій

та показники КУО/мл при різних експозиціях дії середньочастотного ультразвуку на *V. pertussis* свідчать, що найбільш виражений дезінтегруючий ефект спостерігається через 5 годин безперервного озвучення біооб'єкта. В такому режимі обробляли мікробну суспензію штаму *V. pertussis* № 267. До дослідів брали фільтрати після упарювання, а інші зразки підлягали додатково центрифугуванню, після чого проводили в обох випадках хроматографічне розподілення дезінтегратів.

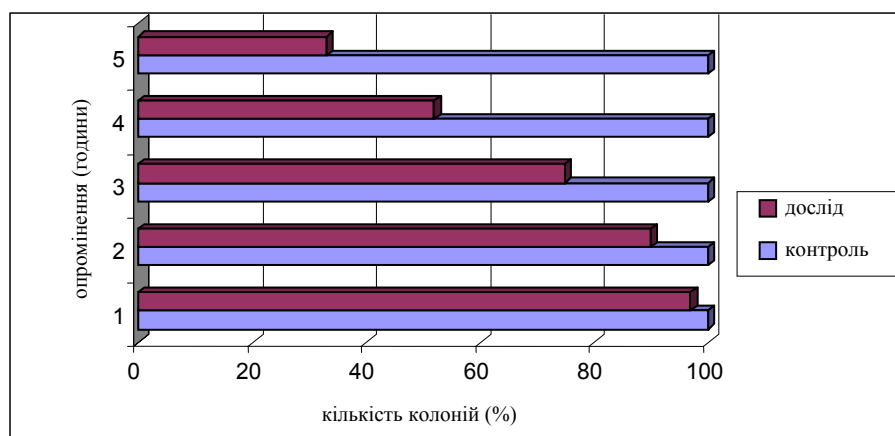


Рис. 2. Кількість життєздатних колоній після обробки середньочастотним дезінтегратором.

Із табл. 1 видно, що зразки до центрифугування утримували білки з молекулярною масою 420 кДа та антигени в межах 1-1,8 кДа, які в фільтрах після примусового осадження не виявлялися. Серед антигенів без додаткового осадження і після нього домінували (65,5-84,9%) низькомолекулярні фракції

з молекулярною масою 8,1-9,1 кДа. Наведені дані свідчать, що озвучення *B. pertussis* у вибраному режимі дозволяє відокремити від мікробних клітин малоімуногенні фракції, що може бути перспективним у технологіях розробки субклітинних препаратів зі зменшеними токсичними властивостями.

Таблиця 1

Фракціонування гелі-хроматографією антигенних комплексів, виділених із ультразвукових дезінтегратів (діапазон середніх частот) кашлюкового мікробу (M±m)

Штам	Характеристика фракцій			
	дезінтеграт до ультрацентрифугування		дезінтеграт після ультрацентрифугування	
	молекулярна маса, кДа	питома вага фракцій, %	молекулярна маса, кДа	питома вага фракцій, %
№ 267	≥ 1000	1,3±0,005	≥ 1000	сліди
	420	1,7±0,005	9,1±0,03	84,9±0,06
	8,1	65,5	3,2±0,02	15,1±0,05
	3,0±1,0*	10,2		
	1,8±0,006	14,3		
	< 1	4,2±0,006		
	< 1	2,8±0,005		

Примітки:

- різниця достовірна, P<0,01;

*- різниця достовірна, P<0,04

Закономірність зменшення оптичної щільності суспензій кашлюкових мікроорганізмів після застосування високочастотного чинника (1,6 мГц) спостерігалось, як і у випадку опромінення середніми ультразвуковими хвилями, тільки при більш коротких часових експозиціях. Як видно з рис. 3, максимальне просвітлення оптичної щільності озвучених суспензій спостерігалось при експозиціях застосування ультразвуку впродовж 60 хвилин і більше. За зазначений час дезінтеграції показники просвітлення зменшились на 50% (до 0,5 McFarland (1,5±0,5×10⁶)).

Наведені дані підтверджуються результатами визначення бактерицидної дії при обробці мікробних суспензій високочастотними ультразвуковими хвилями (рис. 4). Як і в попередніх дослідях, суттєве зниження (на

74,3±5,8%; p=0,002) кількості життєздатних мікробних клітин встановлено після озвучення суспензій впродовж однієї години. Виходячи із зазначених вище результатів, руйнування мікробних клітин в подальшому проводили за допомогою впливу ультразвукового чинника у високочастотному діапазоні впродовж однієї години. Для дезінтеграції брали 2 музейних (№№ 303 та 226) і 2 виробничих штами № 267 та № 475.

Після дезінтеграції зазначених вище культур суспензії фільтрували та вивчали хімічну структуру антигенних фракцій. Як видно з табл. 2, всі профільтовані суспензії мали білкові сполуки та ліпідні фракції, концентрація яких залежала від взятих до дослідження штамів. Культура штаму №303 при озвученні виявилась в основному джерелом ліпідних фракцій, в той час, як білкові структури

визначались в мінімальних концентраціях. Дезінтеграти другого ізоляту №226 та промислового штаму №267 хоча і мали більш значні концентрації білка в порівнянні з попереднім штамом, проте їх кількісні показники характеризувалися середніми значеннями. Стосовно ліпідних фракцій варто зазначити, що вони в дезінтегратах утримува-

лись лише в межах $0,2 \pm 0,08 - 0,8 \pm 0,3$ ммоль/л.

Інший промисловий штаму №475 виявився найбільш багатим на білкові сполуки. Концентрація їх у фільтратах перевищувала в 7-8 раз порівняно з концентрацією білків в штамах №226 та №267, в той час як показники ліпідних фракцій у даного штаму були рівні показників вищезазначених фільтратів.

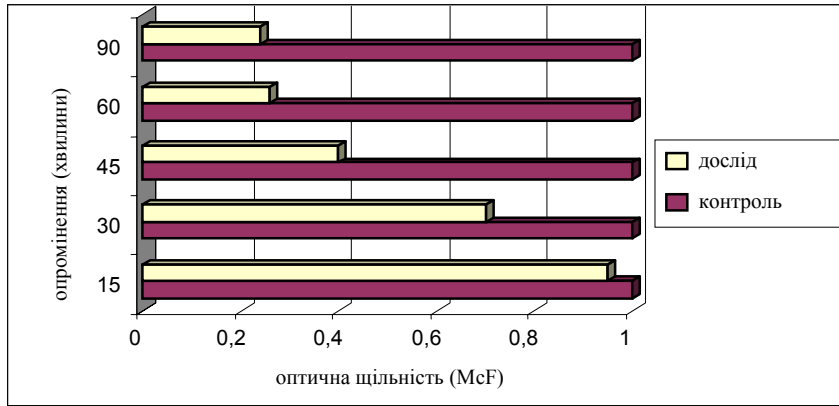


Рис. 3. Оптична щільність суспензії після обробки високочастотним дезінтегратором.

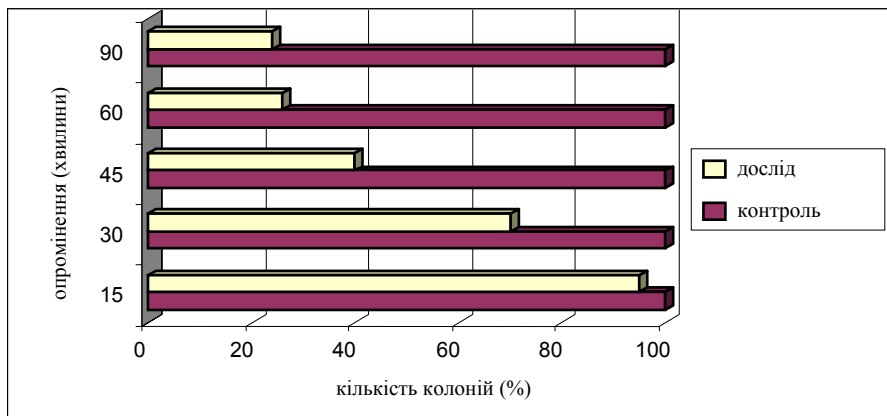


Рис. 4. Кількість життєздатних колоній після обробки високочастотним дезінтегратором.

Таблиця 2

Концентрація антигенних фракцій, виділених із різних штамів при дезінтеграції ультразвуком у високочастотному діапазоні ($M \pm m$)

Номер штаму	Кількість дослідів	Середні показники концентрації антигенів	
		Білок (мкг/мл)	Ліпідні фракції (ммоль/л)
303	5	$6,7 \pm 0,001$	$23,7 \pm 2,9$
226	3	$51,3 \pm 0,004$	$0,2 \pm 0,08$
267	3	$59,3 \pm 0,04$	$0,8 \pm 0,3$
475	3	$415,3 \pm 0,45$	$0,5 \pm 0,2$

У подальшому білкові фракції найбільш інтенсивного продуцента (штам №475) були охарактеризовані за молекулярною масою. Досліджуваний матеріал розділяли на два зразки. Один із них очищували за допомогою ультрацентрифугування з подальшою фільтрацією, а другий очищували тільки за допомогою фільтрування (табл. 3). Як видно, застосування методу примусового осадження антигенів знижує до слідових значень ни-

зькомолекулярні фракції виділеного білку.

Згідно літературних джерел [11], при центрифугуванні дезінтегратів використовували такі ж параметри, але з меншою часою експозицією та без додаткової фільтрації. В зазначених дослідженнях ультразвукові антигенні комплекси не були фракціоновані на окремі антигенні складові. Таке розподілення та їх характеристика представлено в матеріалах даної роботи.

Фракціонування гель-хроматографією антигенних комплексів, виділених із ультразвукових дезінтегратів (діапазон високих частот) кашлюкового мікробу ($M \pm m$)

Штам	Характеристика фракцій			
	дезінтеграт до ультрацентрифугування		дезінтеграт після ультрацентрифугування	
	молекулярна маса, кДа	питома вага фракцій, %	молекулярна маса, кДа	питома вага фракцій, %
№ 475	≥ 1000	5,6 \pm 0,006	≥ 1000	9,45
	8,1	80,4 \pm 0,006	8,2 \pm 0,006	90,55
	2,6 \pm 0,04	3,7	3 \pm 0,005	сліди
	< 1	6,1 \pm 0,03	2	сліди
	< 1	1,6 \pm 0,03	1,5	сліди
	< 1	1,3	< 1	сліди
	< 1	1,3 \pm 0,03		

Примітки:

- різниця достовірна, $p < 0,01$

ВИСНОВКИ

1. При застосуванні ультразвуку в середньочастотному (130кГц) діапазоні (потужність 3 Вт) найбільш виражене зменшення оптичної щільності (на 60%) та кількості (74,5%) нежиттєздатних мікробних клітин *B. pertussis* спостерігається за тривалості озвучення мікробної суспензії впродовж 5 годин.
2. Дезінтеграція мікробної суспензії ультразвуком з частотою 1,6 мГц та потужністю 3 Вт продовж 60 хвилин забезпечує максимальне зниження оптичної щільності (на 50%) та зниження кількості (74,3%) життєздатних клітин *B. Pertussis*.
3. Ультразвукові дезінтеграти утримують білкові структури з молекулярною вагою від <1 до ≥ 1000 кДа та ліпідні фракції.

4. Введення до технології очистки ультразвукових дезінтегратів центрифугування та фільтрації через мембранні фільтри дозволяє очистити антигени від низькомолекулярних хімічних структур.

Перспективи подальших досліджень в даному напрямку. Планується за допомогою застосування ультразвукової дезінтеграції одержати нативні, хімічно незмінені антигени з протективними та ад'ювантними властивостями, позбавлені токсичних властивостей кашлюкового мікробу. Перспективність таких досліджень полягає в удосконаленні вакцинних препаратів та розробки нових, більш безпечних, імунобіологічних засобів, здійснення яких може бути відтворено за допомогою нативних антигенів ідентичних відповідним клітинним компонентам кашлюку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Изучение биологических свойств антигенных комплексов, выделенных различными методами из *B. pertussis* / Бажанова И.Г, Захарова М.С, Мошиашвили И.Я, Шепелева И.Б / Бактериальные антигены М: 1982. – С. 147 – 152.
2. «Пути повышения эффективности ультразвукового воздействия для выделения коклюшных антигенов и конструирования эритроцитарных диагностикомов»/Н.К.Литвинова Автореф. 1982 г 18 с.
3. К характеристике коклюшных растворимых антигенов, выделенных методом ультразвуковой дезинтеграции / Е.П. Москаленко, Н.К. Литвинова, П.Ф. Вернигора / Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии (материалы конференции) Ростов – на – Дону 1975. 5 – 10 с.
4. Оптимизация условий получения ультразвукового коклюшного и паракоклюшного растворимых антигенов / Е.П. Москаленко, Л.Н Чернавская, Н.К. Литвинова / Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. Сб. трудов РГМИ. Выпуск II Ростов – на – Дону, 1976г, 8 – 12 с.
5. «Методы получения и экспериментальное изучение основных биологических свойств защитных антигенов коклюшного микроба.»/Захарова М.С., Андреевская Г.Д., Ацерова И.С., Буачидзе И.Д., Зеленский Э.С./Специфическая проф-ка коклюша (Тр. науч. конф. 5-6.03.1958), Москва, 36 – 40 с.
6. «Изменение антигенной активности бордетелл при воздействии ультразвука» / Мошиашвили И.Я / Журнал микробиологии 1969, № 7, 143 с.
7. Стандартизация коклюшных препаратов с использованием ультразвука / Мошиашвили И.Я / Стандарты, эталоны и методы контроля бактериальных и вирусных препаратов. Труды ГКИ им. Л.А. Тарасевича. Том 1. 1971 - 30 с.
8. Иммунохимические и биологические свойства агглютиногенов *Bordetella pertussis* / А.П. Амелина Автореферат канд биол наук М 1974. - 14 с.
9. Получение и химическая характеристика агглютиногена со свойствами фактора 3. / Л.В. Жулина, М.С. Захарова, И.П. Багдасарова / ЖМЭИ 1972 г., №3., С. 101-104.
10. Некоторые данные к методике получения корпускулярных коклюшных вакцин при помощи ультразвука / А.П. Гордина, Р.П. Финтикова, Р.З. Хармац / Тезисы докладов итоговой научной конференции по работам, выполненным в 1960 – 61 гг. 1962 г, С 21-22.
11. Серологические и превентивные свойства антигенов коклюшных и паракоклюшных микробов полученных методом ультразвуковой дезинтеграции. / Р.П. Чупринина / Труды Ташкентского научно-исследовательского института вакцин и сывороток Том VIII (22)., Медицина УзССР, Ташкент 1970., - С. 65-67.
12. Characterization of the Filamentous Hemagglutinin-Like Protein FhaS in *Bordetella bronchiseptica* /

- Steven M. Julio and Peggy A. Cotter/Infection and Immunity, August 2005, Vol. 73, No. 8, P. 4960-4971,
13. Patent 000167 WO Title of invention multivalent DTP-polio vaccines / Application No. PCT/ CA1997/ 000472, International Filing Date: 02.07.1997, Publication Date: 08.01.1998.
 14. Patent 034883 WO Acellular pertussis vaccines and methods of preparation thereof / Application No PCT/CA1996/000279, International Filing Date: 02.05.1996, Publication Date: 07/02/1996.
 15. Patent 6696065 United States Acellular pertussis vaccines and methods of preparation thereof /, Application No 08/672530 Inventors: Aventis Pastuer Limited (Toronto, CA), Filing Date 07/02/1996, Publication Date 02/24/2004.
 16. Пат.2194531 Российская Федерация, А61К39/295. / Поливалентные ассоциированные коклюшно-дифтерийно-столбнячно(АКДС)-полиомиелитные вакцины/заявитель и патентообладатель Коннот Лабораториз Лимитед. - № 99101850/14; заявл. 02.07.1997; опубл. 20.12.2002.
 17. Patent 7,479,283 United States/Acellular pertussis vaccine comprising a combination of the 69 kDa and the filamentous haemagglutinin antigens of Bordetella pertussis/Application No 08/450,336, Inventors: Novotny; Pavel (Beckenham, GB), Assignee: UCB Pharma Limited (Slough, Berkshire, GB), January 20, 2009.
 18. Patent 6,210,685 United States / Antigenic preparations and isolation of such preparations / Application No 09/334,690, Inventors: Novotny; Pavel (late of Bromley, GB), Crespo; Juan Antonio Montaraz (Naucaipan, MX), Ivanyi; Juraj (London, GB), Assignee: Medeva Pharma Limited (Leatherhead, GB), April 3, 2001.
 19. Біологічна характеристика антигенів збудника дифтерії, виділених за допомогою фізико – хімічних методів / Єлісеєва І.В., Бабич Є.М., Ждмарова Л.А., Белозерський В.І., Горбач Т.В., Ковпак С.А., Бобирева І.В / Annals of Mechnicov Institute, 2008, N 3.
 20. Москаленко Е.П. Характеристика коклюшных и паракоклюшных растворимых антигенов, полученных различными методами / Е.П. Москаленко, Л.Н. Чернавская, Л.Е. Хмара, С.И. Ильина, А.А. Гогобердзе, Л.П. Кушнир. // Острые детские инфекции. Сб н. работ.- М: 1975.-Том XVI.-С. 157–160.

© Ісаєнко О.Ю., Бабич Є.М., Горбач Т.В., Волянський Ю.Л.,
Мартинов А.В., Кашир Н.В., Антіпов В.С., 2009

УДК: 616-092.18-008.9:661.177

ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІОЛІВ НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН

О.В. Сіренко, В.І. Жуков¹, Е.О. Кучеренко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

¹Харківський національний медичний університет, Україна

Встановлено, що складні органічні суміші на основі поліолів у субтоксичних дозах негативно впливають на проліферацію і диференціацію імунокомпетентних клітин, гальмують функціональну активність як клітинної, так і гуморальної ланок імунітету, що негативно впливає на стан загальної резистентності організму. Визначене зниження загальної клітинності тимуса і селезінки, зниження функціональної активності спленоцитів та пригнічення плазмоцитарної реакції в селезінці та лімфатичних вузлах тварин. Отримані результати свідчать про виснаження компенсаційних та адаптивних механізмів імунного гомеостазу.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клітинний, гуморальний імунітет, поліоли, гомеостаз, імунологічна реактивність

ВЛИЯНИЕ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ СЛОЖНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИОЛОВ НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ

Е.В. Сиренко, В.И. Жуков¹, Э.А. Кучеренко

Харьковская медицинская академия последиplomного образования, Украина

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Установлено, что сложные органические смеси на основе полиолов в субтоксических дозах негативно влияют на пролиферацию и дифференциацию иммунокомпетентных клеток, тормозят функциональную активность как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, что негативно влияет на состояние общей резистентности организма. Выявлено снижение общей клеточности тимуса и селезенки, снижение функциональной активности спленоцитов и угнетение плазмоцитарной реакции в селезенке и лимфатических узлах животных. Полученные результаты свидетельствуют об истощении компенсаторных и адаптивных механизмов иммунного гомеостазу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клеточный, гуморальный иммунитет, полиолы, гомеостаз, иммунная реактивность

THE IMMUNITY RESISTANCE OF WORM-BLOOD ANIMALS, MAKING THE SUB TOXIC DOSES OF ORGANIC MIXES

E.V. Sirenko, V.I. Zhykov¹, E.A. Kycherenko

Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

The ability of sub toxic doses of organic mixes to damage proliferation and differentiation immune-cells, to disorders functional activity cell and humeral immunity was shown. This rezalts presented the negative status of hole resistans of organism/ It was revealed the occurring of hole-cell, the occurring of functional activity splenar – cells, timus and the decrease of plasma – cells reaction in the splenar and lymphatic nodules, demeging the adaptivity of organism.

KEY WORDS: cell-, humeral immunity, polioles, homeostasis, immunological resistance

Нестримне зростання у сучасний період темпів промисловості призводить до негативного впливу на біосферу великої кількості агресивних хімічних речовин, деякі з котрих є новими, недостатньо вивченими у токсикологічному відношенні. Проблема зниження резистентності організму внаслідок порушення гомеостазу в умовах антропогенного навантаження викликає увагу багатьох науковців [1, 2, 3]. Відомо, що адекватна у кількісному та якісному відношенні здатність до адаптації в умовах постійних змін як навколишнього, так і внутрішнього середовищ організму забезпечує його оптимальне пристосування. У той же час, увагу багатьох авторів привертає вплив незначних (субтоксичних) доз ксенобіотиків, внаслідок якого можуть виникати стійкі порушення гомеостазу, виснаження захисно-пристосованих механізмів, в першу чергу, імунної системи [3].

Аналіз наукової літератури свідчить, що порогові дії агресивних хімічних сполук на імунну систему значно нижче встановлених, у той же час, ця система першою реагує на контакт з ксенобіотиком [4, 5]. Усе вищезазначене обумовлює актуальність дослідження реакції клітинної та гуморальної ланок імунітету на вплив вперше синтезованих, з невідомими токсикологічними властивостями речовин та механізмів формування недостатності імунної системи в умовах їх тривалої дії.

Мета роботи: визначення впливу субтоксичних доз нових складних органічних сумішей на основі поліолів на імунну систему теплокровних тварин у підгострому експерименті.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження була динаміка змін стану імунної резистентності щурів популяції Вістар обох статей (5 груп по 6 тварин) та мишей (3 групи по 10 тварин) гібридних ліній (СВА • С57BL) • F1, BALB/С, СВА/Лас, які отримували 1/100 DL₅₀ охолоджувальної рідини (ОР-40), охолоджувальної рідини

(ОР-65) та гальмівної рідини «Роса» (ГР), що склало 0,184 г/кг; 0,191 г/кг та 0,161 г/кг маси тіла тварин співвідносно. Розчини речовин щоденно протягом 45 діб вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду, контролем була група інтактних тварин, що отримували водопровідну воду. Наприкінці експерименту вивчали стан клітинної та гуморальної ланок імунітету, досліджували кров, зрізи тканин селезінки, печінки, тимусу та лімфатичних вузлів. Декапітацію проводили під легким ефірним наркозом, враховували етичні вимоги щодо тварин, які використовували в експерименті [6]. Дослідження проведені з використанням загальноприйнятих методів [7, 8, 9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за програмою Statistica 4.5, результати визначали у виді середніх арифметичних та їх стандартних помилок, вірогідність різниці між величинами, що порівнювали, визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Встановлена здатність досліджуваних речовин впливати на клітинні фактори резистентності щурів: зареєстроване підвищення показників фагоцитозу нейтрофільних гранулоцитів на 10-ту добу експерименту та їх зниження на 45-ту добу. Такий результат може свідчити про двохфазну реакцію імунної системи – напруження захисно-пристосованих механізмів у відповідь на навантаження ксенобіотиками та виснаження внаслідок їх тривалої дії [4, 5]. Гістологічне дослідження тканин лімфатичних вузлів та селезінки виявило гальмування плазмоцитарної реакції, що виражалось у підвищенні відсотку зрілих плазмоцитів, зниженні кількості проплазмоцитів та суттєвому зменшенні числа плазмобластів. Такі дані свідчать про порушення структурної диференціації цього пулу клітин, що опосередковано впливає на функціональну повноцінність імунітету.

Цитологічне дослідження ретикуло-плазмоцитарного пулу стромы селезінки, печін-

ки, лімфатичних вузлів, кісткового мозку та тимусу мишей лінії BALB/c визначило наступний клітинний склад: стабільні, базофільні, перехідні ретикулярні клітини, макрофаги, плазмобласти, проплазмоцити, плазмоцити. Слід відзначити, що кістковий мозок був найбільш насиченим плазмоцитами, порівняно з іншими тканинами. У той же час, у регіонарних лімфовузлах та селезінці переважали ретикулярні макрофаги, які відіграють провідну роль у фагоцитозі. Слід відмітити, що досліджувані органічні речовини по-різному впливали на ретикулярний та плазматичний пули тканин органів – визначено підвищення відсотку юних та базофільних форм ретикулоцитів, на цьому фоні число спокійних ретикулярних та плазматичних клітин зареєстроване на рівні контрольних груп. У кістковому мозку, лімфатичних вузлах, тимусі переважала кількість плазмобластів, що дозволяє припустити надмірну стимуляцію білого ростка кровоутворення ксенобіотиками [2]. Найнижчий відсоток спокійних ретикулоцитів зареєстровано у тимусі (8,0%), що може опосередковано свідчити про пригнічення клітинної ланки імунітету. У той же час, вміст цих клітин у печінці, кістковому мозку та лімфатичних вузлах був трохи вищим (12,3%; 11,7%; 11,6%).

Відсоток незрілих базофільних ретикулярних клітин вірогідно не відрізнявся у вищезазначених органах, але у печінці та тимусі був здекілька нижчим, що може пояснюватися провідною роллю печінки у детоксикації ксенобіотиків та навантаженням на клітинний імунітет у першу чергу [10]. Найвищий відсоток перехідних ретикулярних клітин відмічено у кістковому мозку (11,6%), а найнижчий – у тимусі (4,1%), що віддзеркалює виснаження компенсаційних механізмів клітинної ланки імунної системи. Зниження кількості ретикулярних макрофагів також зареєстроване у тимусі та кістковому мозку експериментальних тварин. У той же час вміст макрофагів у печінці, лімфовузлах та селезінці був значно вищим та складав 15,4-25,3% від загальноклітинного складу. Найменший відсоток бластів зареєстровано у кістковому мозку тварин, а найбільший – у печінці, що може непрямо підтверджувати підвищену проліферативну активність у відповідь на стимуляцію цього органу органічними сумішами.

В усіх випадках досліджувані речовини у субтоксичних дозах гальмували як здатність до проліферації і диференціації, так і функціональну активність імунокомпетентних клітин білих мишей (таблиця).

Таблиця

Вплив 1/100 DL₅₀ складних органічних сумішей на показники імунітету мишей гібридної лінії (CBA •C57BL) •F1, (M±m)

Показники	Досліджувані речовини			
	ОР-40	ОР-65	ГР	контроль
Число антитілопродукуючих клітин у селезінці	(1,72±0,19*)×10 ⁴	(1,63±0,17*)×10 ⁴	(1,68±0,22*)×10 ⁴	(3,2±0,16)×10 ⁴
Інгібіція антитілоутворення, (%)	45,3	53,1	43,8	—
РОК, (%).	25,4±1,9*	25,9±2,2*	27,5±2,2*	54,61±1,92
Індекс стимуляції клітин лімфатичних вузлів в реакції БТЛ с ФГА.	7,9±0,2*	8,2±0,4*	8,4±0,5*	17,9±1,2
Пригнічення реакції БТЛ на ФГА, (%).	53,3	58,1	60,2	—
ПШН, (%).	0,65±0,04*	0,69±0,05*	0,71±0,04*	0,02±0,0013
Індекс стимуляції реакції БТЛ на ЛПС лімфоцитів селезінки мишей.	6,2±0,3*	6,0±0,3*	6,4±0,4*	11,4±1,3
Пригнічення реакції БТЛ на ЛПС лімфоцитів селезінки мишей, (%).	51,3	49,6	49,8	—
Вміст експресуючих E-рецептори лімфоцитів, (%).	11,8±0,6*	10,2±0,8*	11,4±0,6*	18,7±1,3
Вміст експресуючих Fc-рецептори лімфоцитів, (%).	7,9±0,6*	8,0±0,5*	7,2±0,4*	13,6±0,8
Вміст експресуючих C ₃ -рецептори лімфоцитів, (%).	41, 6±2,12*	44,3±2,03	41,9±2,15*	55,2±2,2
Кількість спленоцитів інтактних, формуючих розетки с еритроцитами барана, (10 ⁶ кл).	237,4±8,8*	250,3±13,1*	218,5±10,7*	358,6±15,2
Кількість спленоцитів, імунізованих еритроцитами барана, формуючих розетки з еритроцитами барана, (10 ³ кл).	(9,4±0,3*)×10 ³	(8,9±0,4*)×10 ³	(9,5±0,5*)×10 ³	(16,8±1,4)×10 ³

Примітка:

*- різниця показників вірогідна, p<0,05.

Встановлене зменшення кількості експресуючих E-, C3- та Fc-рецептори лімфоцитів тісно пов'язане зі зниженням функціональної активності імунокомпетентних клітин [5]. Гальмування активності гуморального ланцюга імунітету підтверджувалося вірогідним зменшенням числа розеткоутворюючих та антигенз'язуючих клітин (порівняно з контролем, $p < 0,05$). Суттєве зменшення кількості лімфоцитів, здатних утворювати розетку з 6-8 еритроцитами барана може бути наслідком зменшення пулу антигенз'язуючих кліток або перевантаженням їх рецепторів ксенобіотиками, що грають роль гаптена. Визначені попередніми дослідженнями кількісні порушення відсоткового співвідношення імунокомпетентних клітин у тканинах шурів та мишей підтверджувалися вірогідним зниженням в усіх випадках індексів стимуляції бласттрансформації лімфоцитів (БТЛ) як з фітогемаглютиніном (ФГА), так і з ліпополісахарідами (ЛПС) на тлі підвищеного відсотку клітин з пригніченням здатності до утворення бластів. У той же час, показник пошкодження нейтрофілів (ППН) був суттєво підвищеним, що віддзеркалює здатність субтоксичних доз органічних речовин негативно впливати на захисні функції організму, у тому числі, на фагоцитарну функцію нейтрофільних гранулоцитів.

Таким чином, отриманий фактичний матеріал дозволяє визначити здатність субтоксичних доз органічних сумішей на основі поліолів негативно впливати як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунітету, пору-

шувати проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, пригнічувати функціональну активність імунної системи, що свідчить про виснаження компенсаторних механізмів гомеостазу [1]. Враховуючи, що імунна система є першим бар'єром на шляху ксенобіотиків, результати дослідження дозволяють припустити зниження адаптаційних можливостей організму тварин при тривалій дії порогових доз органічних сумішей.

ВИСНОВКИ

Складні органічні суміші у 1/100 DL_{50} пригнічують проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин експериментальних тварин, порушують співвідношення пулів різного ступеня зрілості за рахунок зниження відсотку бластів, що негативно впливає на цитотоксичну функцію клітинної ланки імунітету.

Вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей призводить до зниження функціональної активності плазмочитарного пулу антитілопродукуючих клітин, порушення диференціації плазмобластів, зменшення здатності В-лімфоцитів до розеткоутворення та бласттрансформації, внаслідок чого може виникнути функціональна недостатність гуморальної ланки імунітету.

Враховуючи тісний зв'язок регуляторних систем організму, перспективою подальшого пошуку у даному напрямку є дослідження ролі центральної нервової системи у механізмах адаптації організму до навантаження ксенобіотиками.

ЛІТЕРАТУРА

1. Солошенко Е.М., Бойчук Ю.Д., Ключкова І.О., Потапова Л.М. Імунна система та адаптаційні механізми в захисті організму людини від агресивних екологічних факторів навколишнього середовища // Сучасні проблеми медичної науки та освіти, Х.: "Фоліо", 2005. - №3. - С.60-63.
2. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. - 2007. - №2. - С. 19-24.
3. Рахманин Ю.А., Литвинов Н.Н. Научные основы диагностики донозологических нарушений гомеостаза при хронических химических нагрузках // Гигиена и санитария. - М.: Медицина. - №6. - 2004. - С. 48 - 50.
4. Цыганенко А.Я. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у животных при подострой интоксикации синтетическими поверхностно-активными веществами // Медицина сегодня и завтра. - 2005. - №2. - С.9-15.
5. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и соавт. Физиология иммунной системы и экология // Иммунология. - 2008. - №3. - С. 23-27.
6. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. - 2003. - Т.8. - №1. - С. 142-145.
7. «Методические указания оценки иммунотоксического действия химических средств», М.: МЗ России, №2284-98. - 1998 г. - 47 с.
8. «Методические указания по изучению аллергенного действия при обосновании предельно допустимых концентраций вредных веществ в воде водоемов», М.: МЗ СССР, №2185-80. - 1980. - 32 с.
9. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: Методичні рекомендації / Ін-т екології та токсикології імені Л.І.Медведя МОЗ України // Зб. нормативних документів з охорони здоров'я, 2003, №8(31). - С. 149-168.
10. Hodgkin P.D., Rush J., Gett A.V., Bartell G., Hasbold J. The logic of intercellular communication in the immune system // Immunol. and Cell Biol. - 1998. - V.76. - №5. - P. 448-453.

Клінічні дослідження

УДК: 612.172+613.86+615.356-084+616-092:001.5

ВПЛИВ КУРСОВОЇ ВІТАМІНОПРОФІЛАКТИКИ ПРЕПАРАТОМ «ВІТАМ» НА ІНФОРМАЦІЙНИЙ ТА НЕЙРО-ВЕГЕТАТИВНИЙ КОМПОНЕНТИ НАДІЙНОСТІ ВИСОКОНАПРУЖЕНОЇ ОПЕРАТОРСЬКОЇ ПРАЦІ

К.О. Анихтін¹, А.В. Швець²¹Державна установа «Інститут медицини праці АМН України», м. Київ, Україна²Науково-дослідний інститут проблем військової медицини ЗС України, м. Ірпінь

Для виявлення особливостей впливу курсової вітамінопрофілактики препаратом «Вітам» на інформаційний та нейро-вегетативний компоненти надійності високонапруженої операторської праці досліджено 23 оператори колл-центру в умовах модельованого психоемоційного стресу. Досліджені психофізіологічної функції за тестами якості динамічного запам'ятовування, реакції на рухомий об'єкт і короткочасної пам'яті та уваги різного рівня складності. При проведенні дослідження впливу вітамінно-мінерального комплексу «Вітам» на вегетативну нервово-гуморальну регуляцію серцевого ритму та об'єктивні показники надійності розумової діяльності у операторів було виявлено наявність стрес-протекторного ефекту – через зменшення амплітуди нейро-вегетативних проявів стресової реакції та покращення показників надійності розумової діяльності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: стрес, нейро-гуморальна регуляція, варіабельність серцевого ритму, розумова працездатність, препарат «Вітам»

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОЙ ВИТАМИНОПРОФИЛАКТИКИ ПРЕПАРАТОМ «ВИТАМ» НА ИНФОРМАЦИОННЫЙ И НЕЙРО-ВЕГЕТАТИВНЫЙ КОМПОНЕНТЫ НАДЕЖНОСТИ ВЫСОКОНАПРЯЖЕННОГО ОПЕРАТОРСКОГО ТРУДА

К.А. Аныхтин¹, А.В. Швець²¹Государственное учреждение «Институт медицины труда АМН Украины», г. Киев²Научно-исследовательский институт проблем военной медицины ВС Украины, г. Ирпень

Для выявления особенностей влияния курсовой витаминпрофилактики препаратом «Витам» на информационный и нейровегетативный компоненты надежности высоконапряженной операторской деятельности исследованы 23 оператора колл-центра в условиях моделированного психоэмоционального стресса. Исследованы психофизиологические функции качества динамического запоминания, реакции на движущийся объект, кратковременной памяти и внимания разного уровня сложности. При проведении исследования по изучению влияния витаминно-минерального комплекса «Витам» на вегетативную нейро-гуморальную регуляцию сердечного ритма и объективные показатели умственной работоспособности у операторов было обнаружено наличие стресс-протекторного эффекта путем уменьшения амплитуды нейро-вегетативных проявлений стрессовой реакции и улучшение показателей надежности умственной деятельности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стресс, нейро-гуморальная регуляция, вариабельность сердечного ритма, умственная работоспособность, препарат «Витам»

INFLUENCING OF VITAMINOPROPHYLACTIC COURSE BY PREPARATION «VITAM» ON INFORMATIVE AND NEURO-VEGETATIVE COMPONENTS OF RELIABILITY OF HIGH-TENSE OPERATORS' WORK

К.А. Аныхтин¹, А.В. Швец²¹ State establishment «Institute for occupational health of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv² Research Institute of Military Medicine of Armed Forces of Ukraine, Irpin

For revealing of influence features of «Vitam» prophylactics course on information and neurovegetative components of operator's highly reliability activity investigates 23 operators of the Call-centre in psychoemotion simulated conditions model have been investigated. The psychophysiological functions of dynamic memorizing, moving object reactions, short-term memory and attention quality for a different level of complexity have been studied. There was performed research about influencing of vitamin-mineral complex «Vitam» on the vegetative neuro-humoral adjusting of cardiac rhythm and objective indexes of mental capa-

city in the operators. It was found stress-protective effect (by reduction of amplitude of neuro-vegetative displays of stress reaction) and effect of mental work reliability improvement.

KEY WORDS: Stress, neuro-humoral adjusting, heart rate variability, mental capacity, preparation «Vitam»

Встановлення особливостей професійної діяльності операторів на різних рівнях організації організму людини та пошук профілактичних заходів виробничо-обумовленого дистресу завжди привертало увагу науковців різних галузей. І це не випадково. Адже операторська діяльність характеризується необхідністю переробки великих обсягів вербальної та зорової інформації за короткий проміжок часу, а високе нервово-емоційне напруження, що виникає при цьому, призводить до високого функціонального напруження вегетативної нервової системи, ендокринної системи і, як наслідок до зниження надійності діяльності. Наявність постійного виробничо-обумовленого нервово-емоційного стресу, який часто межує з дистресом, з часом зумовлює виснаження адаптаційних резервів організму, зниження загальної резистентності та розвиток органічної патології нервової, серцево-судинної та ендокринної систем (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, метаболічний синдром, виразкова хвороба, тощо). Безперечно це позначається і на надійності професійної діяльності операторів в наслідок зниження їх розумової працездатності.

Існуючи шляхи профілактики передбачають: обмеження інтенсивності та тривалості професійного навантаження (зменшення тривалості робочої зміни, збільшення кількості одночасно працюючих операторів), оптимізацію форми роботи з клієнтами (наприклад, введення серед операторів спеціалізації – за окремими типами виникаючих питань в обслуговуванні клієнтів), коротко- та довготермінову корекцію функціонального стану людини-оператора [6], як безпосередньо на робочому місці, так і в спеціально обладнаних кімнатах психологічного розвантаження на підприємстві, при виникненні тяжких неприпустимих функціональних станів (наприклад, перевтоми) – лікування в умовах психоневрологічного стаціонару.

Окремий шлях профілактики дистресу полягає в проведенні метаболічної корекції: у впливі на стрес-реалізуючі та стрес-лімітуючі системи [3], корекції енергетичного та пластичного обміну шляхом введення необхідних коферментів (вітамінів та мінералів) [5, 7], субстратів (наприклад – циклу трикарбонових кислот) [2, 11].

Увагу авторів привернув вітамінно-мінеральний препарат «Вітам» (виробництва Київського вітамінного заводу), до складу яко-

го входять вітаміни В₁, В₂, В₆, РР, кальцію пантотенат, мефенамінова кислота, залізо, цинк, марганець, мідь, кобальт, хром [7, 12]. Особливістю цього препарату є висока біодоступність металів, що входять до його складу. Це пов'язане з тим, що метали входять до складу даного препарату у вигляді хелатних сполук.

Метою дослідження була оцінка зміни показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) та показників розумової працездатності в осіб напруженої розумової праці під впливом препарату «Вітам».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилося на операторах колл-центру «Служба допомоги мера киянам» Київської міської державної адміністрації (23 особи, середній вік 23,2±0,6 р., (М±m), статевий склад – 10 чоловіків та 13 жінок). Вибір даної групи осіб був обумовлений тим, що ці особи знаходились під постійною дією таких стресогенних чинників, як необхідність вирішення спірних питань, спілкування з конфліктними клієнтами в умовах певного ліміту часу, тощо.

Для дослідження ВСР використовувалося холтерівське моніторування ЕКГ (комплекс «Cardio Sens» виробництва «ХАІ-Медика»).

План дослідження передбачав: проведення холтерівського моніторування ЕКГ операторам в умовах штучного розумового навантаження – до проведення курсу вітамінно-профілактики та після нього. ВСР оцінювалася у період спокою, в період виконання розумового навантаження та в період відновлення після розумового навантаження. Препарат «Вітам» оператори приймали 30-денним курсом, по 2 капсули на день (рекомендована терапевтична доза).

Оцінка варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводилася відповідно до загальноприйнятих стандартів [1, 9, 14, 15, 16, 17]. Оцінювалися наступні показники: середня тривалість кардіоінтервалу R-R (mRR), яка характеризує середній енергетичний рівень функціонування серцево-судинної системи; середньоквадратичне відхилення (SDNN), яке характеризує сумарну потужність нейрогуморальної регуляції; спектральні потужності в діапазонах дуже низьких частот (VLF), низьких частот (LF) та високих частот (HF), які характеризують, відповідно, активність різних ієрархічних рівнів керування хронотропною функцією синусового вузла – цен-

тральних симпатичних ерготропних центрів та систем гуморальної регуляції, активність барорефлекторного центру довгастого мозку, активність ядер блукаючого нерву. В якості показника, що характеризує ступінь централізації управління серцевим ритмом, було використано нормований (за сумою LF+HF) показник спектральної потужності в діапазоні низьких частот – LF norm.

В якості розумового навантаження використовувався тест PPRP [8], котрий містив у собі тестові завдання – на визначення якості динамічної пам'яті, точності реакції на рухомий об'єкт та визначення обсягу короткочасної пам'яті. Кожен зі згадуваних тестів містив у собі завдання чотирьох рівнів складності, які автоматично підбирались в залежності від психофізіологічних властивостей конкретної особи. У якості психофізіологічної характеристики професійної діяльності було взято відсоток вірних рішень на кожен рівень складності пред'явленого тестового завдання.

Суб'єктивна самооцінка психологічного стану операторів проводилась за допомогою тесту «Самопочуття, активність, настрій», який входить до складу комп'ютерної програми PPRP.

Статистична обробка матеріалу здійснювалась за допомогою статистичного пакету аналізу Excel та програми Statistica 6.0. До-

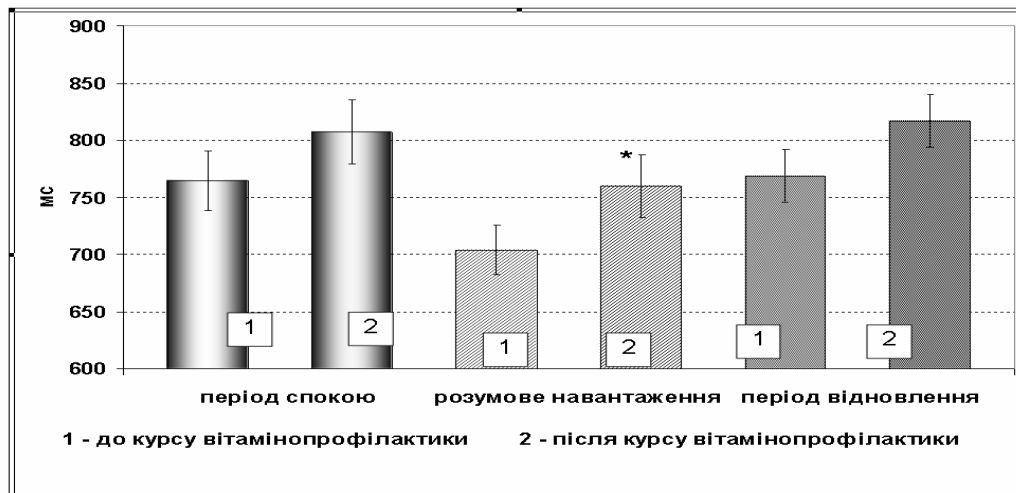
стовірність різниці між середніми величинами обраховувалася за допомогою T-критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Перш за все необхідно відмітити, що досліджувані оператори знаходились в однакових умовах, про що свідчить відсутність різниці у показниках суб'єктивної оцінки функціонального стану за показниками тесту САН до та після прийому вітаміну. Тому цікавим є пошук особливостей зміни їх функціонального стану на енергетичному та інформаційному рівнях.

Так, аналіз динаміки показника mRR не показав достовірних його зсувів після вітамінопрофілактики у періоді спокою та в періоді відновлення після навантаження (рис. 1, табл. 1-3). Однак, після вітамінопрофілактики спостерігалось достовірне зростання mRR під час розумового навантаження.

Інше явище спостерігалось і з показником SDNN (рис. 2, табл. 1-3). Тут спостерігалось достовірне зниження показника SDNN при переході від періоду спокою до розумового навантаження до курсу вітамінопрофілактики. Після вітамінопрофілактики суттєвого зниження показника SDNN при розумовому навантаженні (відносно періоду спокою) не відмічено.



Примітка:

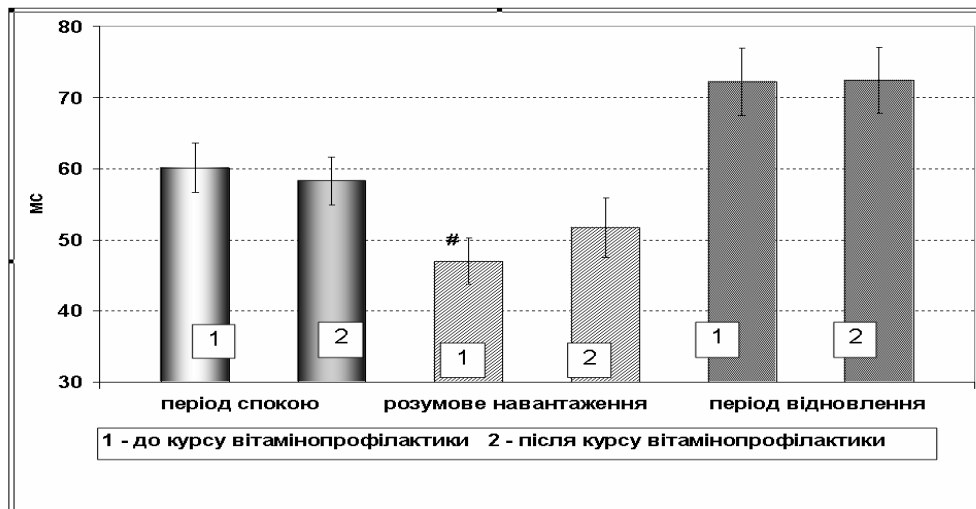
* - достовірність відмінностей середньгрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0.05$.

Рис. 1. Середня тривалість R-R інтервалу

Показник нормалізованої спектральної потужності повільних хвиль (LF norm) в період розумового навантаження достовірно зростав, як до вітамінопрофілактики, так і після неї. Причому після проведення вітамінопрофілактики показник LF norm під час розумового навантаження та у період відновлення мав достовірно нижчі значення, порівняно з періодом до вітамінопрофілактики

(рис. 3, табл. 1-3).

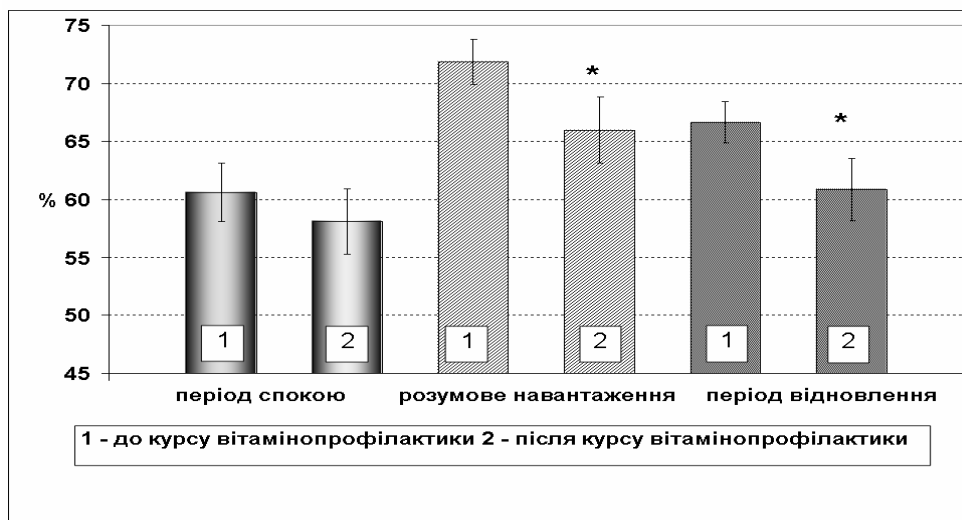
Аналіз показників абсолютної спектральної потужності в різних доменах (VLF, LF, HF) на всіх етапах дослідження не виявив суттєвого впливу на них курсу вітамінопрофілактики (табл. 1-3). Було тільки відмічено тенденцію ($p \approx 0,1$) до зростання показника HF під час розумового навантаження після курсу прийому «Вітаму».



Примітка:

- достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами спокою та розумового навантаження на рівні $p < 0,05$.

Рис. 2. Середньоквадратичне відхилення тривалості R-R - інтервалів (SDNN)



Примітка:

* - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0,05$.

Рис. 3. Нормалізована спектральна потужність хвиль низької частоти (LF norm)

Таблиця 1

Варіабельність серцевого ритму в вихідному стані спокою (до розумового навантаження) (M±m)

Показники ВСП	До вітамінопрофілактики	Після вітамінопрофілактики
mRR, мс	764,9±26,1	807,1±28,1
SDNN, мс	60,1±3,4	58,3±3,3
VLF, мс ²	1418±172	1252±161
LF, мс ²	1360±144	1296±174
HF, мс ²	955±142	953±130
LFnorm, %	60,64±2,49	58,12±2,85

Таблиця 2

Варіабельність серцевого ритму при розумовому навантаженні (M±m)

Показники ВСП	До вітамінопрофілактики	Після вітамінопрофілактики
mRR, мс	704,0±21,8	759,8±27,3*
SDNN, мс	47,0±3,3	51,7±4,2
VLF, мс ²	1085±169	1507±315
LF, мс ²	939±183	900±122
HF, мс ²	344±52	535±105
LFnorm, %	71,85±1,96	66,00±2,83*

Примітка:

* - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0,05$.

Таблиця 3

Варіабельність серцевого ритму в період відновлення після розумового навантаження ($M \pm m$)

Показники ВСР	До вітамінопрофілактики	Після вітамінопрофілактики
mRR, мс	768,9 \pm 23,0	817,0 \pm 22,8
SDNN, мс	72,2 \pm 4,7	72,4 \pm 4,7
VLF, мс ²	2397 \pm 413	2573 \pm 324
LF, мс ²	2074 \pm 291	1770 \pm 258
HF, мс ²	1034 \pm 175	1180 \pm 187
LFnorm, %	66,64 \pm 1,79	60,86 \pm 2,71*

Примітка:

* - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0.05$.

Підсумовуючи дані стосовно змін ВСР під впливом препарату «Вітам», можна відмітити наступне:

1. Під впливом препарату «Вітам» (табл. 4) в періоди спокою та відновлення після розумового навантаження не змінюються як енергетичний рівень функціонування серцево-судинної системи, так і загальний адаптаційний потенціал її нейрогуморальної вегетативної регуляції. Ступінь централізації управління серцевим ритмом також не змінюється у період спокою.
2. В період розумового навантаження спостерігаються ознаки зменшення амплітуди стресової реакції – а саме – зниження енергетичного рівня функціонування серцево-судинної системи (mRR) та зниження ступеня централізації управління серцевим ритмом (LF norm) (через зниження питомої ваги симпатичних впливів на синусовий вузол).

3. Зниження ступеня централізації управління серцевим ритмом за показником нормалізованої спектральної потужності повільних хвиль спостерігається не лише при розумовому навантаженні, але й у період відпочинку після нього, що свідчить про покращення власної активності автономного контуру регуляції серцевого ритму і може розглядатися, як ознака посилення вагусних впливів на серце [1, 9, 14, 15, 17].

Тобто, можна стверджувати, що після вітамінопрофілактики покращується відновлення балансу вегетативної регуляції серця в період після розумового навантаження.

Показник точності виконання тесту на визначення складної зорово-моторної реакції, який визначається відсотком вірних відповідей, на всіх чотирьох рівнях складності достовірно не змінювався після проведення вітамінопрофілактики (табл. 5).

Таблиця 4

Зміни основних параметрів ВСР у операторів до та після курсу вітамінопрофілактики препаратом «Вітам»

Параметри варіабельності серцевого ритму	Періоди експерименту		
	Спокою	Розумового навантаження	Відпочинку
Енергетичний рівень функціонування серцево-судинної системи (mRR)	Не змінюється	Знижується	Не змінюється
Ступінь централізації управління серцевим ритмом, питома вага симпатичних впливів на синусовий вузол (LF norm)	Не змінюється	Знижується	Знижується
Загальний адаптаційний потенціал нейрогуморальної вегетативної регуляції серцево-судинної системи (SDNN)	Не змінюється	Не змінюється	Не змінюється

Таблиця 5

Результати тесту на визначення якості динамічного запам'ятовування ($M \pm m$, %)

Рівень складності	До вітамінопрофілактики	Після вітамінопрофілактики
1 рівень	57,55 \pm 2,17	62,43 \pm 2,71
2 рівень	52,86 \pm 2,81	54,70 \pm 4,45
3 рівень	49,32 \pm 3,54	48,39 \pm 3,85
4 рівень	33,59 \pm 3,62	28,17 \pm 2,81

Додатково виявлено, що середній час вірної відповіді при виконанні тесту на визначення показника якості динамічного запам'ятовування на другому та третьому рівнях складності після вітамінопрофілактики є достовірно меншим, ніж до її проведення

(табл. 6), що може бути пов'язано з позитивною дією вітамінопрофілактики.

При аналізі показника точності реакції на рухомий об'єкт було виявлено його достовірне зростання (покращення) при виконанні завдань 2, 3, 4-го рівнів складності (табл. 7).

Результати середнього часу відповіді під час визначення якості динамічного запам'ятовування ($M \pm m$, с)

Рівень складності	До вітамінопрофілактики	Після вітамінопрофілактики
1 рівень	0,46 \pm 0,02	0,42 \pm 0,02
2 рівень	0,44 \pm 0,02	0,38 \pm 0,02*
3 рівень	0,42 \pm 0,02	0,35 \pm 0,02*
4 рівень	0,39 \pm 0,03	0,34 \pm 0,02

Примітка:

* - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0.05$.Результати тесту на визначення точності реакції на рухомий об'єкт ($M \pm m$, %)

Рівень складності	До вітамінопрофілактики	Після вітамінопрофілактики
1 рівень	53,04 \pm 3,87	57,17 \pm 3,69
2 рівень	38,04 \pm 4,14	51,52 \pm 4,51*
3 рівень	26,74 \pm 2,96	44,13 \pm 4,50**
4 рівень	20,43 \pm 2,79	32,61 \pm 3,38*

Примітка:

* - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0.05$;** - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0.01$

Позитивну дію вітамінопрофілактики відмічено при вирішенні тестового завдання на встановлення обсягу короткочасної пам'яті з елементами концентрації уваги. Так, цей по-

казник після проведення вітамінопрофілактики достовірно зростає при виконанні завдань на першому та третьому рівнях складності (табл. 8).

Результати тесту на визначення обсягу короткочасної пам'яті

Рівень складності	До вітамінопрофілактики, $M \pm m$, %	Після вітамінопрофілактики, $M \pm m$, %
1 рівень	69,35 \pm 3,75	79,17 \pm 3,57*
2 рівень	74,70 \pm 3,44	73,61 \pm 2,82
3 рівень	71,48 \pm 2,85	78,57 \pm 2,98*
4 рівень	60,61 \pm 4,27	63,91 \pm 5,46

Примітка:

* - достовірність відмінностей середньогрупових величин між періодами до та після вітамінопрофілактики на рівні $p < 0.05$;

Підсумовуючи результати аналізу змін середньогрупових психофізіологічних показників надійності професійної діяльності після проведення вітамінопрофілактики, можна відмітити наступні особливості:

1. Середній час вірної відповіді при виконанні тесту на визначення складної зорово-моторної реакції достовірно знижується після вітамінопрофілактики (на 2-му і 3-му рівнях складності). При цьому відсоток вірних відповідей залишається практично незмінним.
2. Точність реакції на рухомий об'єкт після проведення вітамінопрофілактики достовірно зростає (на другому, третьому та четвертому рівнях складності завдання).
3. Показник короткочасної пам'яті після проведення вітамінопрофілактики достовірно збільшується (на 1-му та 3-му рівнях складності завдання).

Таким чином, виявлені особливості позитивної дії вітамінопрофілактики як на енергетичному, так і на інформаційному рівнях організації діяльності організму операторів під час їхньої професійної діяльності, яка характеризувалась впливом стресогенних

чинників. Однак встановлення психофізіологічних механізмів даного явища потребує подальших досліджень.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що препарат «Вітам» оптимізує структуру компонентів ВСР, зменшуючи амплітуду стресової реакції саме в період виконання розумового навантаження, при цьому не впливаючи на основні параметри ВСР у стані спокою.
2. Виявлено покращення таких психофізіологічних показників надійності розумової діяльності операторів, як часу вирішення завдань на якість динамічного запам'ятовування, точності реакції на рухомий об'єкт та обсягу короткочасної пам'яті.
3. Корисні властивості профілактичного препарату «Вітам» можуть бути застосовані в комплексі заходів щодо боротьби з негативними наслідками виробничо-обумовленого дистресу у осіб напруженої розумової праці та з метою покращення їх розумової працездатності та надійності діяльності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
2. Весельева Н.В., Михин В.П. Профилактика нарушений ритма при лечении мексидолом больных с острым коронарным синдромом // Матер. Второй Всерос. конф. «Профилактическая кардиология». - Саратов. - 2002. - С.205-206.
3. Виноградов В.В. Стресс и патология. - Минск. - Белорусская наука. - 2007. - 351с.
4. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. - Лечащий врач. - 2003. - №4. - С.70-74.
5. Горбачёв В.В., Горбачёва В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. - Минск.: Книжный дом. - 2002. - 543с.
6. Горго Ю.П. Психофізіологія (прикладні аспекти): Навч. Посібник. - К. - МАУП. - 1999. - 128с.
7. Григор'єва Г.С., Мохорт М.А., Мисливець С.О., Киричок Л.М., Конахович Н.Ф. Фармакотерапевтична ефективність нового вітамінно-мікроелементного препарату «Вітам» // Лікарська справа. - 2004. - №1. - С.75-83.
8. Кальниш В.В., Швець А.В. Удосконалення методології визначення психофізіологічних характеристик операторів // Укр. журнал з проблем медицини праці. - 2008. - №4(16). - С.49-54.
9. Коркушко О.В., Писарук А.В. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты. - Киев. - «Алкон». - 2002. - 192 с.
10. Крисс Е.Е. Волченкова И.И., Григорьева А.С. Координационные соединения металлов в медицине. - К.: Наук. думка. - 1986. - 216с.
11. Маньковский Н.Б., Бачинская Н.Ю. Современные подходы к терапии когнитивных нарушений. Нейрометаболическая терапия. - Киев. - Библиотека практикующего врача. - 2005. - 72с.
12. М.А. Мохорт, Г.С. Григор'єва, Л.М. Киричок, С.О. Мисливець «Вітам» – засіб для підвищення резистентності організму. // Спортивна медицина, №1. - 2006. - С.100-102.
13. Пархоменко Ю.М., Донченко Г.В. Вітаміни в здоров'ї людини. - Київ. - Академперіодика. - 2006. - 182с.
14. Яблчанский Н.И., Кантор Б.Я., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения технологии вариабельности кровообращения. // Харьков.-Основа.-2000.- 112 с.
15. Akselrod S. Components of heart rate variability // Heart rate variability. - N. Y. : Armonk., 1995. - P. 146-164.
16. Heart Rate Variability. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Circulation. - 1996. - Vol. 93. - P. 1043-1065.
17. Sayers B. Analysis of heart rate variability // Ergonomics. - 1973. - Vol. 16, N 1. - P. 17-32.

© Атихтін К.О., Швець А.В., 2009

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НОРМОСТРЕССОВОЙ И ГИПЕРСТРЕССОВОЙ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*Ибрагим Муса Маник*Харьковский национальный медицинский университет, Украина
Городская клиническая больница № 27, Харьков, Украина

В основе гемодинамики при артериальной гипертензии с нормострессовой гипертрофией левого желудочка лежат изменения, направленные на сохранение сократимости миокарда. Компенсаторные механизмы: чем выше активность прометаллопротеиназы-1 и ее ингибитора, тем ниже активность трансформирующего фактора роста β_1 , эндотелина-1, альдегид-фенилгидразона, супероксиддисмутазы, ФАС-лиганда и выше общая антиоксидантная активность. В основе гемодинамики при гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка лежит снижение сократимости миокарда и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Гуморальная регуляция характеризуется доминированием процессов деградации соединительной ткани над апоптозом кардиомиоцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, нормостресс, гиперстресс, тканевый ростковый фактор- β_1 , про-металлопротеиназа-1, тканевый ингибитор металлопротеиназы-1, eNO-синтаза, эндотелин-1, альдегид-фенилгидразона, супероксиддисмутазы

ГЕМОДИНАМІЧНІ І ГУМОРАЛЬНІ ЧИННИКИ НОРМОСТРЕСОВОЇ ТА ГІПЕРСТРЕСОВОЇ ГІПЕРТРОФІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ ПРИ ПОМІРНІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ібрагім Муса Манік

Харківський національний медичний університет, Україна
Міська клінічна лікарня № 27, Харків, Україна

У основі гемодинаміки при артеріальній гіпертензії з нормострессовою гіпертрофією лівого шлуночку лежать зміни, направлені на збереження скоротності міокарду. Компенсаторні механізми: чим вище активність прометалопротеїнази-1 і її інгібітору, тим нижче активність трансформуючого чинника росту β_1 , ендотеліну-1, альдегід-фенілгідразону, супероксиддисмутази, FAS-ліганда і вище загальна антиоксидантна активність. У основі гемодинаміки при гіперстрессовій ГЛЖ лежить зниження скоротності міокарду і підвищення загального периферичного судинного опору. Гуморальна регуляція характеризується домінуванням процесів деградації сполучної тканини над апоптозом кардіоміоцитів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, нормострес, гіперстрес, тканинний ростковий чинник- β_1 , прометаллопротеїназа-1, тканинний інгібітор прометаллопротеїнази-1, eNO-синтаза, ендотелін-1, альдегід-фенілгідразон, супероксиддисмутаза

HAEMODYNAMIC AND HUMORAL FACTORS OF NORMOSTRESSED AND HYPERSTRESSED LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY AT MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

Ibrahim Moosa Manik

Kharkov National Medical University, Ukraine
City clinical hospital 27, Kharkov, Ukraine

In the basis of haemodynamics at arterial hypertension with normostressed left ventricular hypertrophy, lie the changes of direction to preserving contractility of myocardium. The compensatory mechanisms include: The higher the activity of metalloproteinase-1 and its inhibitor, the lower the activity of transforming growth factor- β_1 , endothelin-1, aldehyde phenylhydrazone, Superoxiddismutase, FAS-ligand and higher the general anti-oxidant activity. In the basis of haemodynamics at arterial hypertension with hyperstressed left ventricular hypertrophy, lie the decrease of myocardium contractility and increase of common peripheral vascular resistance. Humoral regulation is characterized by dominating the process of connective tissue degradation over cardiomyocyte apoptosis.

KEY WORDS: arterial hypertension, normostress, hyperstress, transforming growth factor- β_1 , prometalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, eNO-synthase, endothelin-1, aldehyde-phenylhydrazone, superoxiddismutase

Актуальность изучения механизмов гипертрофии левого желудочка сердца (ГЛЖ) при артериальной гипертензии (АГ) обусловлена тем, что она является доказанным фактором риска развития нарушений ритма, острых форм ИБС, внезапной смерти, основной возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности [1, 2, 3, 4, 5].

Вместе с тем, анатомические изменения левого желудочка при гипертонической болезни (ГБ) не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда [6, 7]. Оказалось, что во многих случаях происходит изменение геометрии левого желудочка [8]. В настоящее время используется термин «ремоделирование миокарда» как более широкое понятие, чем, собственно, ГЛЖ, возникающее у больных ГБ [9, 10].

Применение ЭхоКГ дает возможность рассчитать максимальное внутрижелудочковое напряжение (МаксВМН) [11]. Этот показатель характеризует адекватность ГЛЖ нагрузке, оказываемой на левый желудочек, повышению артериального давления (АД), и

зависит от диастолического АД (ДАД), конечно-диастолического диаметра (КДД) и толщины стенок ЛЖ в диастолу. В зависимости от значений МаксВМН выделяются нормострессовая, гиперстрессовая и низкострессовая ГЛЖ. Наличие гиперстрессовой ГЛЖ свидетельствует о недостаточном, а низкострессовой ГЛЖ – об избыточном утолщении стенок левого желудочка по отношению к имеющемуся АД [11].

В настоящее время остаются недостаточными изученными гуморальные механизмы, приводящие к формированию ГЛЖ, нарушениями сократительной способности миокарда левого желудочка сердца, повышению его ригидности [8, 12].

Настоящая работа является фрагментом научно-исследовательской работы по проблеме «Факторы ремоделирования миокарда в прогнозировании эффективности терапии у больных с повышенным сосудистым риском» (№ госрегистрации 0108U007051), выполняемой на кафедре внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллерго-

логии ХНМУ

Цель работы: изучить особенности гемодинамической и гуморальной структур remodeling левого желудочка по типу нормо- и гиперстресса у больных умеренной артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 100 больных ГБ с умеренной АГ [13], средний возраст – (50±4) года. Обследование больных проводилось в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 27 (г. Харьков). В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии.

По уровню АД [13] все больные были отнесены в группу с умеренной АГ, длительность заболевания составила (16,2±2,8) лет. ИБС наблюдалась у 73% больных. Среди

них у 41% больных диагностирована стабильная стенокардия напряжения I ф. кл.; у 59% стабильная стенокардия напряжения II ф. кл. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 4% больных. Явления хронической СН I ф. к. по классификации NYHA наблюдалась в 20% случаев, II ф. к. – в 50%.

Исследование морфо-функциональных показателей миокарда левого желудочка сердца проводили методом двухмерной ЭХО-кардиографии с помощью ультразвукового диагностического комплекса «Радмир» (Украина) с использованием стандартных формул [14].

Расчет массы миокарда левого желудочка сердца (ММЛЖ) проводили по формуле L. Teicholtz, приведенной в Руководстве для врачей «Клиническая и ультразвуковая диагностика», авторы Мухарлямов Н.М., Беленков Ю.Н., Атьков О.Ю. и др. [14]:

$$ММЛЖ = \left[\frac{7,0}{2,4 + (КДД + 2ТЗСД)} \times (КДД + 2ТЗСД)^3 - \frac{7,0}{(2,4 + КДД)} \times КДД^3 \right] \times 1,5, (г) \quad (1)$$

где КДД – конечно-диастолический диаметр ЛЖ, ТЗСД – толщина задней стенки левого желудочка сердца в диастолу.

Метод расчета коэффициента относительной толщины стенок миокарда левого желудочка приведен в статье Шляхто Е.В. и

соавт. «Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью» [10]. Согласно данного метода коэффициент относительной толщины стенок миокарда левого желудочка (КОТМ) определяли по формуле:

$$КОТМ = \frac{ТМЖП + ТЗС}{КДД}, \quad (2)$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

Метод расчета максимального внутримиекардиального напряжения (МаксВМН) приведен в методических рекомендациях

Украинского научно-исследовательского института терапии АМН Украины [11]. Согласно данного метода МаксВМН рассчитывали по формуле:

$$МаксВМН = \frac{ДАД \times КДД}{(2ТЗСД)} \times \left[1 - \frac{КДД}{8(КДД + ТЗСД)} \right], (Н\text{хм}^{-2}) \quad (3)$$

В зависимости от значений МаксВМН выделяли нормострессовую и гиперстрессовую ГЛЖ. К нормострессовой ГЛЖ относили случаи, когда МаксВМН находилось в пределах от 15×10^{-5} Нхм⁻² до 33×10^{-5} Нхм⁻², при значениях МаксВМН больших, чем 33×10^{-5} Нхм⁻² диагностировали гиперстрессовую ГЛЖ [11].

Количественное определение эндотелина-1 (ЭТ-1), тканевого росткового фактора-β₁, (ТРФ-β₁) в плазме крови иммуно-ферментным методом проводилось с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США). Количественное определение активности проме-

таллопротеиназы-1 (про-ММП-1) в плазме крови иммуно-ферментным методом проводилось с помощью наборов реактивов фирмы R&D Systems, Inc. (США), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) – с помощью наборов реактивов фирмы Invitrogen Corporation (США). Ход определения биохимических показателей проводился согласно инструкциям фирм-производителей. Экстинкцию супернатанта определяли с помощью спектрофотометра «Statfax» (США), предназначенного для иммуно-ферментных исследований [15, 16].

Определение активности eNO-синтазы,

альдегид-фенилгидразона (АФГ), супероксиддисмутазы (СОД) и общей антиоксидантной активности (ОАОА) в плазме крови осуществляли спектро-фотометрическим методом на фотометре СФ-46 [16, 17].

Гемодинамические и гуморальные показатели определяли в базальных условиях в первые сутки после поступления больных в клинику.

Полученные данные анализировали методами вариационной статистики и корреляционного анализа, расчеты осуществляли с использованием программы для статистической обработки данных «Excel» и «Statistics 5.0». С помощью метода вариационной статистики вычислялись средние величины M , среднеквадратичных отклонения σ средней ошибки средней величины m , значения достоверности P и критерий достоверности t . Различия между сравниваемыми показателями признавались достоверными, если значение вероятности было больше или равно 95% ($p < 0,05$) [18, 19]. Системный анализ совокупностей изучаемых признаков проводился методом корреляционных структур [20]. Сравнимые корреляционные структуры оценивались по 3 количественным показателям. Средний корреляционный коэффициент (СКК) структуры, определяли как

среднеарифметическую величину всех значимых корреляционных коэффициентов данной структуры. Коэффициент лабализации (КЛ) определяли по формуле:

$$КЛ = \frac{n}{N(N-1)} \times 100\%, \quad (4),$$

где n – сумма связей, образованных каждым элементом структуры; N – количество признаков структуры. Оценку качественного различия сравниваемых корреляционных структур, корреляционных паттернов производили с помощью показателя корреляционного различия (ПКР) по формуле:

$$ПКР = \frac{H}{H+C} \times 100\%, \quad (5),$$

где C – сумма совпадающих связей сравниваемых структур, H – сумма несовпадающих связей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты изучения гемодинамических и гуморальных показателей, характеризующих нормо- и гиперстрессовый характер ГЛЖ у больных умеренной АГ, представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1

Значения гемодинамических показателей у больных умеренной артериальной гипертензией в зависимости от характера гемодинамики при нормо- и гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка ($M \pm m$)

Гемодинамические показатели	Группа контроля (n=11)	Характер гемодинамики	
		нормострессовый (n=45)	гиперстрессовый (n=63)
АД сист.	122±2	174±2**	179±2** ²
АД диаст.	80±2	106±2**	108±2** ²
КСД	3,15±0,01	3,42±0,07*	3,52±0,07** ¹
иКСД	1,68±0,02	1,88±0,04**	1,89±0,04** ¹
КДД	4,87±0,02	5,00±0,13*	5,08±0,09* ¹
иКДД	2,59±0,04	2,59±0,04*	2,73±0,04* ¹
Δt	0,12±0,01	0,13±0,01*	0,13±0,01* ¹
ТЗСЛЖ	0,84±0,019	1,42±0,02**	1,31±0,01** ²
ТМЖП	0,84±0,01	1,34±0,01**	1,25±0,01** ²
КДО	111,44±1,06	122,86±7,40*	125,75±5,12* ¹
иКДО	59,31±1,06	68,72±3,94*	67,37±2,62* ¹
КСО	39,45±0,262	46,88±2,30*	53,74±2,98** ¹
иКСО	21,01±0,38	26,29±1,21**	28,67±1,49** ¹
УО	71,98±0,97	75,98±6,16*	72,02±3,28* ¹
иУО	90,43±1,07	96,60±6,71*	97,08±4,04* ¹
МО	5,04±0,21	5,97±0,55*	5,82±0,30* ¹
иМО	2,68±0,12	3,33±0,30*	3,13±0,17* ¹
ΔS	5,34±0,24	32,44±1,09*	30,82±0,71** ¹
VcF	2,92±0,05	2,53±0,09**	2,39±0,07** ¹
ФВ	64,56±0,31	59,86±1,46*	57,75±1,04** ¹
иФВ	34,36±0,53	33,78±0,84*	31,20±0,68** ¹
ОПСС	1533,5±76,6	1837,5±125,8*	2254,4±92,6** ²
иОПСС	81,5±4,1	104,4±7,4*	121,9±5,3** ¹
ММЛЖ	161,9±1,3	306,6±8,8**	282,1±5,4** ¹
иММЛЖ	86,2±1,4	172,4±4,7**	151,5±2,7** ²
МаксВМН	40,4±0,4	26,3±0,5**	39,2±0,5** ²
КОТМ	0,34±0,01	0,58±0,01**	0,52±0,01** ²

Примечание:

* – достоверность различия средних величин при сравнении таковых между группой больных умеренной артериальной гипертензией и контролем, при которой $p < 0,05$;

** – достоверность различия средних величин в тех же группах, при которой $p < 0,001$;

¹ – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,05$;

² – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,001$.

Значения гуморальных показателей у больных умеренной артериальной гипертензией в зависимости от характера гемодинамики при нормо- и гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка (M±m)

Гуморальные показатели	Группа контроля (n=11)	Характер гемодинамики	
		нормо-стрессовый (n=45)	гипер-стрессовый (n=63)
проММП-1	2,37±0,04	7,54±0,33**	8,65±0,29** ²
ТИМП-1	335,2±1,7	443,8±16,2**	468,1±14,8** ²
ТФР-β1	8,11±0,09	15,82±0,59**	15,31±0,52** ²
eNO-синтаза	0,75±0,01	1,36±0,10**	1,54±0,09** ²
ЭТ-1	5,84±0,03	20,36±0,92**	21,73±0,94** ²
АФГ	0,055±0,002	0,169±0,002**	0,161±0,001** ²
СОД	22,99±0,16	37,37±1,83**	36,09±1,51** ²
ОАОА	58,66±3,23	50,39±1,93*	56,31±1,98** ¹
ФАС-л	2,83±0,085	8,48±0,41**	7,59±0,36** ²

Примечание:

* – достоверность различия средних величин при сравнении таковых между группой больных умеренной артериальной гипертензией и контролем, при которой $p < 0,05$;

** – достоверность различия средних величин в тех же группах, при которой $p < 0,001$;

¹ – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,05$;

² – достоверность различий средних величин в группах с нормострессовой и гиперстрессовой ГЛЖ, при которой $p < 0,001$.

Поведенное исследование выявило в группе больных умеренной АГ с нормострессовой ГЛЖ достоверные отличия от норматива по большинству изучаемых гемодинамических показателей (табл. 1). Они заключались в увеличении САД на 16,3% ($p < 0,001$), и ДАД – на 10% ($p < 0,001$), конечно-систолического диаметра (КСД) на 6% ($p < 0,01$), иКСД на 11,9% ($p < 0,01$), иКДД на 8,5% ($p < 0,01$), Δt на 7,4% ($p < 0,05$), ТЗСЛЖ на 69% ($p < 0,001$), толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) на 59,5% ($p < 0,001$), конечно-систолического объема (КСО) на 19,3% ($p < 0,01$), иКДО на 15,0% ($p < 0,01$), иКСО на 25,2% ($p < 0,001$), индекса минутного объема (иМО) на 23,8% ($p < 0,05$), общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) на 19,8% ($p < 0,05$), иОПСС на 26,8% ($p < 0,001$), ММЛЖ на 88,9% ($p < 0,001$) и снижении максВМН на 35,2% ($p < 0,001$), иМО на 19,2% ($p < 0,001$), степени укорочения передне-заднего размера левого желудочка (ΔS) на 8,3% ($p < 0,01$), скорости циркулярного укорочения волокон миокарда (VcF) на 13,4% ($p < 0,001$) и ФВ на 7,3% ($p < 0,01$).

У больных умеренной АГ с нормострессовой ГЛЖ обнаружена тенденция к увеличению КДД на 2,0% ($p > 0,05$), КДО на 10,8% ($p > 0,05$), УО на 2,0% ($p > 0,05$), МО на 18,4% ($p > 0,05$) и снижению иФВ на 2,1% ($p > 0,05$).

Выявленные достоверные отличия вышеуказанных показателей не демонстрируют степень этих отличий. Для решения этого вопроса был использован нормированный показатель t-критерий [19]. При анализе степени отличия от норматива показателей у больных нормострессовой ГЛЖ были выделены три кластера отличий. В первый кластер с очень выраженными отличиями ($t \geq 20,0$) вошли три показателя: ТЗСЛЖ ($t=33,2$), ТМЖП ($t=30,6$) и максВМН ($t=20,6$). Второй

кластер – кластер с выраженными отличиями от контроля ($20,0 > t \geq 10,0$) – составили такие три параметра: иММЛЖ ($t=17,4$), КОТМ ($t=16,5$) и ММЛЖ ($t=16,1$). Третий кластер представил признаки с умеренными и незначительными отклонениями от норматива ($10,0 > t \geq 1,96$). К ним относятся: САД ($t=4,8$); КСД ($t=4,5$); иКСО ($t=4,1$); ДАД ($t=3,8$); VcF ($t=3,7$); КСО ($t=3,2$); ФВ ($t=3,2$); иКДД ($t=2,8$); КСД ($t=2,7$); иОПСС ($t=2,7$); ΔS ($t=2,6$); Δt ($t=2,4$); КДО, ОПСС и иМО ($t=2,0$).

Использование среднеарифметических значений t-критерия позволяет провести комплексную оценку степени отклонения от норматива отдельных компонент гемодинамики. С этой целью все изучаемые показатели в зависимости от их гемодинамической роли были распределены в 5 групп: в 1-ю группу вошли показатели, отражающие степень выраженности ГЛЖ (иММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ), во 2-ю – показатели, характеризующие дилатацию полостей ЛЖ (КДД, КДО, КСД, КСО, КОТМ), в 3-ю – показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику (УО и МО), в 4-ю – сосудистый фактор гемодинамики (ОПСС) и в 5-ю – показатели, отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ (ΔS, VcF, ФВ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что доминирующим видом нарушения морфо-функциональных характеристик сердца у больных с нормострессовой ГЛЖ являлись показатели, отражающие степень выраженности гипертрофия миокарда ЛЖ – ($t=24,3$). Нарушения этой компоненты сердечной деятельности настолько велики, что даже в среднеарифметическом выражении превышают пороговое значение достоверной ($t=1,96$; $p < 0,05$) в 12 раз.

Следующие три компоненты имеют примерно одинаковую степень отклонения от

норматива: сосудистый фактор гемодинамики ($t=3,33$), показатели, характеризующие дилатацию полостей ЛЖ ($t=3,27$) и показатели, отражающие сократительную способность миокарда ЛЖ ($t=3,33$). Менее всего нарушенными ($t=1,28$) оказались показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику левого желудочка.

Согласно полученным корреляциям для нормострессовой ГЛЖ характерно увеличение массы миокарда левого желудочка сердца (иММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ), сочетающееся с увеличением размера полостей левого желудочка (КДД, КДО, КСД, КСО), КОТМ, усилением связей между показателями гемодинамики (УО, МО), повышением сопротивления периферических сосудов (ОПСС) и увеличением сократительной способности миокарда ЛЖ (ΔS , VcF, ФВ).

На основании анализа корреляционных связей с помощью метода максимального корреляционного пути (Зосимов А.М., Го-

лик В.П.) [20] был построен корреляционный паттерн паттерн нормострессовой ГЛЖ (рис. 1). Из рис. 1 следует, что увеличение массы миокарда ЛЖ сочетается с увеличением иКДД и через боковую (второстепенную) цепочку с иКДО. Увеличение размера полости левого желудочка сочетается с повышением ударного объема сердца и через боковую цепочку – с увеличением МО и усилением сократительной функции сердца (ΔS , ФВ). Увеличение ударного объема по главной (вертикальной) цепочке паттерна сочетается со снижением общего периферического сосудистого сопротивления, КОТМ и увеличением КСД. Следовательно, в основе патогенетического паттерна гемодинамики у больных нормострессовой ГЛЖ лежит компенсаторная составляющая. Так, весь указанный комплекс нарушений направлен на сохранение систолической функции миокарда левого желудочка.

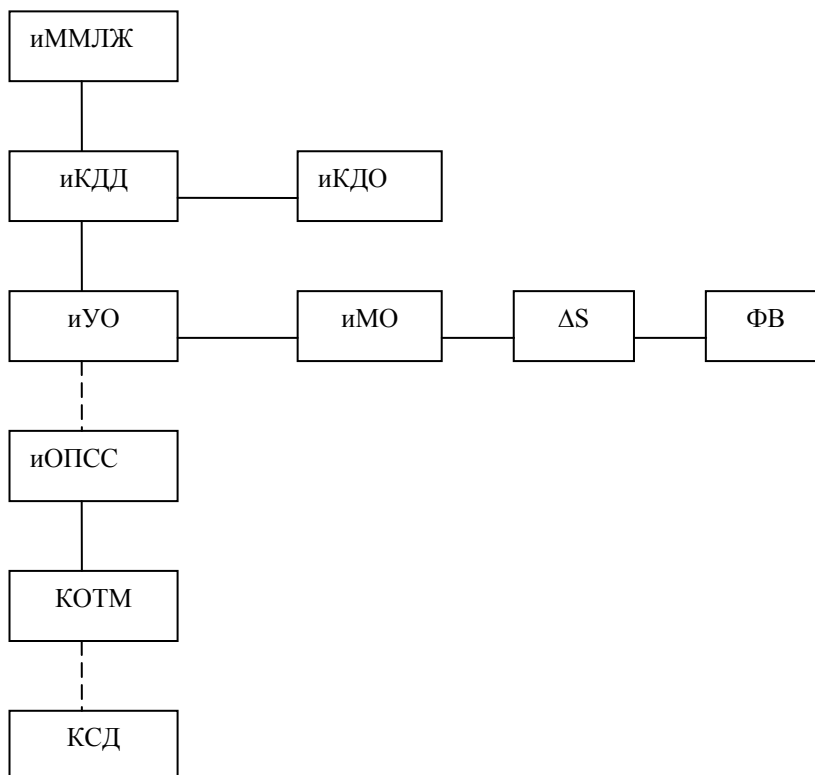


Рис. 1. Корреляционный паттерн нарушений гемодинамики у больных умеренной артериальной гипертензией с нормострессовой гипертрофией левого желудочка. — прямая связь, - - - обратная связь.

При исследовании гуморальных показателей у больных с нормострессовой ГЛЖ было установлено, что у больных с нормострессовой ГЛЖ по всем показателям отмечены достоверные отличия сравнительно с контролем (табл. 2). Они заключаются в том, что у больных выявлено увеличение содержания прометаллопротеиназы на 216% ($p < 0,001$); ингибитора металлопротеиназы на 32,1% ($p < 0,001$); трансформирующего фак-

тора роста на 95% ($p < 0,001$); eNO-синтазы на 80,3% ($p < 0,001$); эндотелина-1 на 252% ($p < 0,001$); АФГ на 207% ($p < 0,001$); СОД на 62,1% ($p < 0,001$) и ФАС-л на 198% ($p < 0,001$). Что касается показателя общей антиоксидантной активности, то она была снижена на 14,2% ($p < 0,05$).

Определение степени отличия изучаемых показателей от норматива показало, что наибольшие нарушения отмечены для оксидан-

тно-антиоксидантных процессов с доминированием первых над вторыми, что согласуется с результатами, полученными в работе Журавлевой Л.В. (2005) [9]. Так, увеличение содержания АФГ (показатель свободно-радикального окисления белков) занимает первый ранг ($t=17,7$; $p<0,001$), а увеличение фактора противодействия активным формам кислорода (СОД) занимает низкое (шестое) ранговое место ($t=7,8$; $p<0,001$). Это приводит к дефициту компенсации, что и проявляется снижением показателя общей антиоксидантной активности ($t=2,2$; $p<0,05$).

Второе место в нарушении гомеостаза принадлежит увеличению содержания эндотелина-1 ($t=15,6$; $p<0,001$). При этом привлекает внимание то, что активность фактора компенсирующего вазоконстрикцию (eNO-синтазы) занимает предпоследнее ранговое место (восьмое; $t=5,9$; $p<0,001$). Следовательно, повышение активности eNO-синтазы не в состоянии компенсировать вазоконстрикцию, вызванную высокой активностью эндотелина-1, что приводит к персистирующей эндотелиальной дисфункции. Похожие результаты получены Barbato J.E. и соавт. [21] у больных с артериальной гипертензией, имевших метаболический синдром.

Важное место (третье) в метаболических нарушениях принадлежит повышению активности прометаллопротеиназы-1 ($t=15,5$; $p<0,001$). Однако повышение активности фермента-ингибитора прометаллопротеиназы (ТИМП-1) значительно уступает повышению активности прометаллопротеиназы-1 и занимает седьмое ранговое место ($t=6,6$; $p<0,001$). Следовательно, и в отношении процессов деградации соединительной ткани выявлен дефицит компенсации.

Четвертый ранг занимают процессы усиления запрограммированного клеточного апоптоза (ФАС-л; $t=13,5$; $p<0,001$), которым сбалансированно соответствуют процессы роста клеток (ТФР- β_1 пятое место; $t=2,9$; $p<0,001$).

Эти результаты указывают на то, что у больных АГ с нормострессовой ГЛЖ имеются значительные нарушения гуморального гомеостаза в виде: усиления деградации соединительной ткани миокарда и коронарных артерий на фоне усиления фактора роста кардиомиоцитов и эндотелиоцитов, приводящих к формированию интерстициального фиброза и снижению эластических свойств миокарда и сосудов; усилению процессов запрограммированного апоптоза кардиомиоцитов; дисфункции эндотелия и активации оксидативного стресса. Вышеуказанная направленность нарушений метаболизма организма больных является базисом для про-

цессов ремоделирования миокарда левого желудочка и формирования нормострессовой ГЛЖ.

Корреляционный анализ показал, что чем выше активность прометаллопротеиназы-1 и ее ингибитора, тем ниже активность трансформирующего фактора роста β_1 , эндотелина-1, АФГ, СОД, апоптоза (ФАС-л) и выше общая антиоксидантная активность. Указанный характер взаимодействия показателей носит компенсаторный характер, так как по мере усиления процессов деградации соединительной ткани происходит ослабление эндотелиальной дисфункции и фактора роста кардиомиоцитов, а также оксидативного стресса. И наоборот, усиление всех перечисленных патогенетических процессов вызывает ослабление деградации соединительной ткани. Подтверждением сказанному может служить корреляционный патогенетический паттерн (рис. 2).

Из рис. 2 следует, что системообразующим признаком корреляционной структуры гемодинамического паттерна нормострессовой ГЛЖ является ингибитор прометаллопротеиназы-1, который характеризует тип связи со всеми показателями. Из паттерна следует, что наиболее прочно с процессами деструкции соединительной ткани связаны оксидативно-антиоксидативные процессы. Последние наиболее тесно коррелируют с явлениями апоптоза, которые, в свою очередь, тесно связаны с эндотелиальной функцией. Нарушения последней непосредственно отражаются на активации трансформирующего фактора роста β_1 .

В дальнейшем была изучена характеристика гемодинамических нарушений у больных с гиперстрессовой ГЛЖ, значения показателей гемодинамики приведены в табл. 1.

При определении степени отличия изучаемых показателей у больных с гиперстрессовой ГЛЖ от норматива с помощью нормативного показателя t-критерия установлено четыре кластера отличий. В первый кластер с очень выраженными отличиями от контроля ($t \geq 10$) вошли: ТМЖП ($t=40,1$); САД ($t=30,6$); ТЗСЛЖ ($t=30,4$); ДАД ($t=28,1$); ММЛЖ ($t=21,5$); иММЛЖ ($t=21,2$) и КОТМ ($t=17,6$). Второй кластер с выраженными нарушениями ($10,0 > t \geq 6,0$) составили: VcF ($t=6,3$); ФВ ($t=6,3$); ΔS ($t=6,0$); иОПСС ($t=6,0$) и ОПСС ($t=6,0$). В третий кластер - кластер умеренных отклонений от норматива ($6,0 > t \geq 3,3$) вошли: иКСО ($t=5,0$); КСД ($t=4,9$); КСО ($t=4,8$); иКСО ($t=4,6$) и иФВ ($t=3,7$). Последний кластер, характеризующий незначительные отклонения от контроля, составили: иКДО ($t=2,9$); КДО ($t=2,7$); КДД ($t=2,3$); иКДД ($t=2,2$); МО ($t=2,1$) и иМО ($t=2,1$).

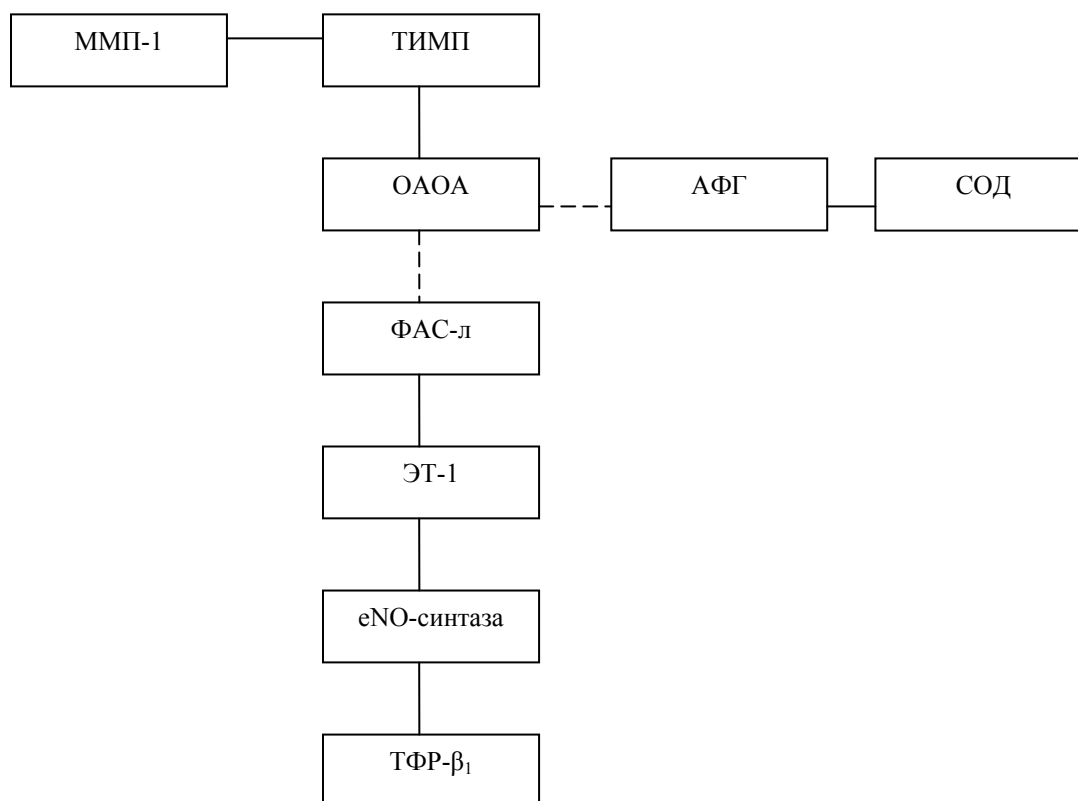


Рис. 2. Корреляционный паттерн нарушений гуморальной регуляции у больных умеренной артериальной гипертензией с нормострессовой гипертрофией левого желудочка. _____ прямая связь; - - - - - обратная связь.

Сравнение значений гемодинамических показателей в группах с нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ показало (табл. 1) что достоверные отличия между группами имелись в отношении таких показателей, как САД, ДАД, ТЗСЛЖ, ТМЖП, иФВ, ОПСС, ММЛЖ, иММЛЖ, МаксВМН и КОТМ.

При этом для больных с гиперстрессовой ГЛЖ в сравнении с нормострессовой ГЛЖ были характерны более высокие значения САД на 39,9% ($p < 0.001$), ДАД на 35,2% ($p < 0.001$), ОПСС на 22,7% ($p < 0.01$), МаксВМН на 49,4% ($p < 0.001$) и более низкие значения ТЗСЛЖ на 7,8% ($p < 0.001$), ТМЖП на 7,5% ($p < 0.001$), иФВ на 7,5% ($p < 0.001$), ММЛЖ на 7,9 ($p < 0.05$), иММЛЖ на 22,3% ($p < 0.001$) и КОТМ на 10% ($p < 0.001$).

Для анализа вышеуказанных различий была проведена комплексная оценка степени отклонения от норматива отдельных компонент гемодинамики у больных с гиперстрессовой ГЛЖ и затем сопоставление ее с такими же показателями у больных группы сравнения (с нормострессовой ГЛЖ). Полученные данные показывают, что доминирующим видом нарушения гемодинамики у больных с гиперстрессовой ГЛЖ является выраженность гипертрофии миокарда ($t=20,0$; первый ранг) и повышение общего периферического сопротивления сосудов ($t=17,6$; второй ранг). Снижение сократительной способности миокарда ЛЖ занимает

третий ранг ($t=5,6$). Затем следуют показатели, характеризующие степень выраженности дилатации полости ЛЖ ($t=3,7$) и последнее ранговое место занимают показатели, характеризующие внутрисердечную гемодинамику ($t=2,1$).

Сопоставление ранговых структур степени отклонения от норматива компонент гемодинамики выявило (рис. 3), что различия между группами заключаются лишь в том, что снижение сократительной способности миокарда у больных гиперстрессовой ГЛЖ занимает более высокий ранг (третий), чем у больных с нормострессовой ГЛЖ (четвертый).

Для определения специфики различий показателей гемодинамики в группах был проведен анализ характера взаимодействия между признаками, то есть системный анализ. Согласно характеру связей дилатация полости левого желудочка (иКДО, иКДД, иКСД, иКСО) сочетается со снижением сократительной способности миокарда ЛЖ (ΔS , VCF, ФВ), при сохраняющемся иУО и иМО и повышенном общем периферическом сосудистом сопротивлении (ОПСС).

В качестве подтверждения вышесказанного может служить выделение из всей совокупности наиболее значимых связей, т.е. корреляционный патогенетический паттерн (рис. 4). Из рис. 4 следует, что ведущим признаком паттерна гиперстрессовой ГЛЖ при

умеренной АГ является степень дилатации ЛЖ (иКДД), которая сочетается с сохранением ударного объема сердца (УО) и по горизонтальной (второстепенной) ветви паттерна с увеличением общего периферическо-

го сопротивления сосудов (иОПСС). Далее по основной (вертикальной) цепочке увеличение УО, сочетается увеличением иКСО и иММЛЖ.

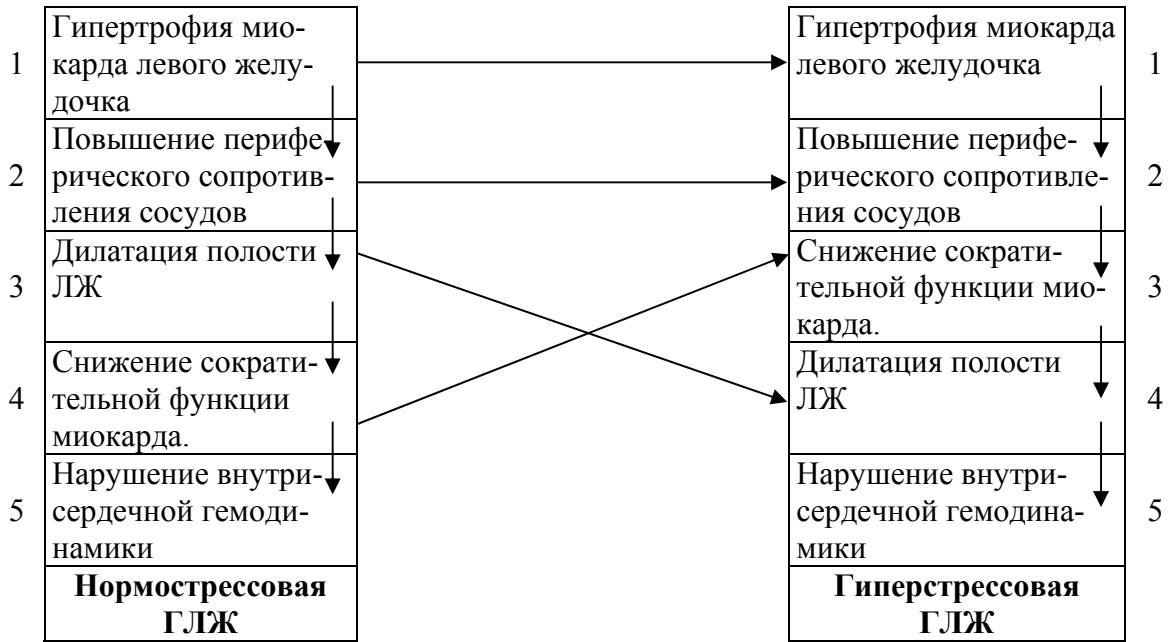


Рис. 3. Ранговые структуры степени отклонения от норматива отдельных компонент гемодинамики у больных умеренной артериальной гипертензией с нормо- и гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка сердца.

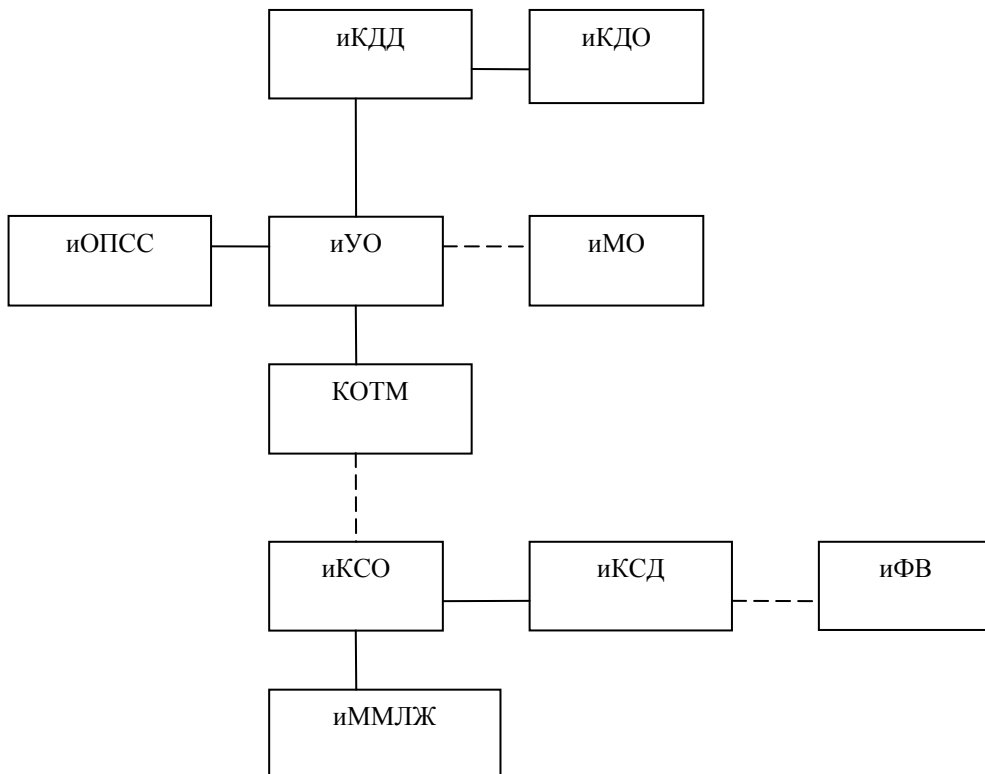


Рис. 4. Корреляционный паттерн нарушений гемодинамики у больных умеренной артериальной гипертензией с гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка. — прямая связь, - - - - обратная связь.

По горизонтальной ветви увеличение иКСО сочетается с увеличением иКСД и приводит к снижению сократительной функции миокарда ЛЖ (иФВ). Таким образом, в основе патогенетического паттерна гиперстрессовой ГЛЖ при умеренной АГ лежит декомпенсаторная составляющая, ибо выше представленный комплекс нарушений приводит к снижению сократительной функции ЛЖ сердца.

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что нормо- и гиперстрессовая ГЛЖ у больных умеренной АГ возникает на различной патогенетической матрице гемодинамических нарушений. При этом нормострессовая ГЛЖ возникает у больных с гипертрофией миокарда, имеющих компенсированную сократительную функцию миокарда ЛЖ, а гиперстрессовая ГЛЖ характерна для лиц с гипертрофией миокарда ЛЖ, имеющих дилатацию ЛЖ и снижение сократительной функции миокарда ЛЖ. Из вышеизложенного возникает предположение о возможной связи между развитием нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ и формированием концентрического или эксцентрического типа ГЛЖ. Так, у больных АГ, имеющих нормострессовый характер ГЛЖ, установлены более высокие значения КОТМ, по сравнению с больными, имеющими гиперстрессовый характер ГЛЖ, у которых наблюдались меньшие значения КОТМ ($0,58 \pm 0,01$ и $0,52 \pm 0,01$ соответственно). Следовательно, у большей части больных с нормострессовой ГЛЖ наблюдался ее концентрический вариант гипертрофии левого желудочка, а у большинства больных с гиперстрессовой ГЛЖ – эксцентрический ее вариант.

Значения гуморальных показателей у больных умеренной АГ с гиперстрессовой ГЛЖ представлены в табл. 2. Из табл. 2 видно, что по всем показателям, кроме общей антиоксидантной активности (ОАОА), у больных выявлены достоверные отличия от норматива, которые заключались в увеличении значений проММП-1 на 263% ($p < 0,001$); ТИМП-1 на 39,7% ($p < 0,001$); ТФР- β_1 на 88,9% ($p < 0,001$); eNO-синтазы на 105% ($p < 0,001$); эндотелина-1 на 268% ($p < 0,001$); АФГ на 167% ($p < 0,001$); СОД на 57% ($p < 0,001$) и ФАС-л на 167% ($p < 0,001$). Следовательно, характер гуморальных нарушений был идентичным таковому при нормострессовой ГЛЖ.

Комплексная оценка степени отличий от контроля отдельных компонент гуморального гомеостаза у больных умеренной АГ с ги-

перстрессовой ГЛЖ выявила, что ведущим видом нарушения явилась активация процессов деградации соединительной ткани ($t=15,2$). Второй ранг заняло увеличение активности трансформирующего фактора роста ($t=13,7$). Наряду с деградацией соединительной ткани этот фактор способствует формированию склероза в сердечной мышце и коронарных сосудах.

Сопоставление ранговых структур степени отклонения от норматива компонент гуморального гомеостаза у больных с нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ установило (рис. 5) их некоторые различия. При этом, эти различия касались всего лишь двух компонент: апоптоза и деградации соединительной ткани. Если в группе с нормострессовой ГЛЖ активация процессов апоптоза занимает первый ранг, то в группе больных АГ с гиперстрессовым характером ГЛЖ – последнее (пятое) ранговое место. И наоборот, активация процессов деградации соединительной ткани в группе больных АГ с нормострессовым характером ГЛЖ не играет ведущей роли и занимает предпоследний (четвертый) ранг, а у больных с гиперстрессовой ГЛЖ она является ведущим видом нарушения гуморальной регуляции (первый ранг).

Таким образом, для нормострессовой ГЛЖ ведущими патогенетическими механизмами являются усиления процессов апоптоза в сочетании с активацией трансформирующего фактора роста, а для гиперстрессовой ГЛЖ – усиление деградации соединительной ткани в сочетании с активацией трансформирующего фактора роста β_1 .

Кроме того, комплексная оценка степени отклонения от норматива всего комплекса гуморальных показателей продемонстрировала, что для гиперстрессовой ГЛЖ характерно более выраженное ($t=13,44$) нарушение гуморального гомеостаза, чем в группе с нормострессовой ГЛЖ ($t=12,01$).

Корреляционный патогенетический паттерн (рис. 6) подтверждает некоторую схожесть нарушений гуморального гомеостаза у больных с нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ. Таким образом, независимо от типа стрессовости ГЛЖ у больных умеренной АГ возникают выраженные нарушения гуморального гомеостаза организма. Однако для гиперстрессовой ГЛЖ характерны более выраженные нарушения гуморальных показателей, доминирование процессов усиления деградации соединительной ткани над активацией запрограммированного апоптоза кардиомиоцитов.

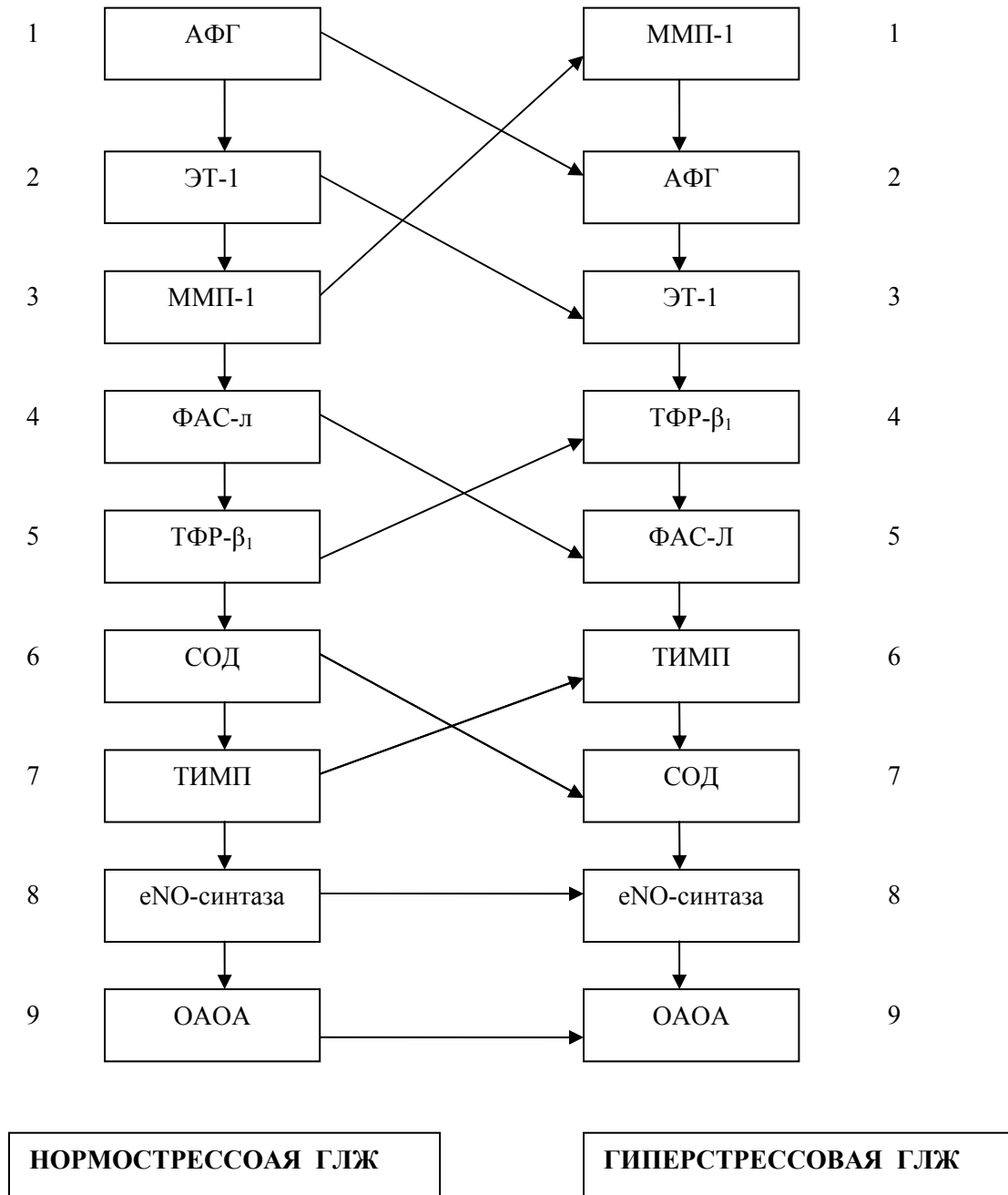


Рис. 5. Ранговая структура степени отклонения от норматива гуморальных показателей у больных умеренной артериальной гипертензией с нормо- и гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка.

В заключение можно отметить, что в основе центральной гемодинамики при АГ с нормострессовой гипертрофией левого желудочка лежат изменения, направленные на сохранение сократимости миокарда компенсаторными гуморальными механизмами являются повышение активности прометаллопротеиназы-1 и ее ингибитора и снижение активности трансформирующего фактора роста β_1 , эндотелина-1, альдегид-фенилгидра-

зона, супероксиддисмутазы, ФАС-лиганда. В основе гемодинамических сдвигов при гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка лежит снижение сократимости миокарда и повышение общего периферического сосудистого сопротивления. Гуморальная регуляция характеризуется доминированием процессов деградации соединительной ткани над апоптозом кардиомиоцитов.

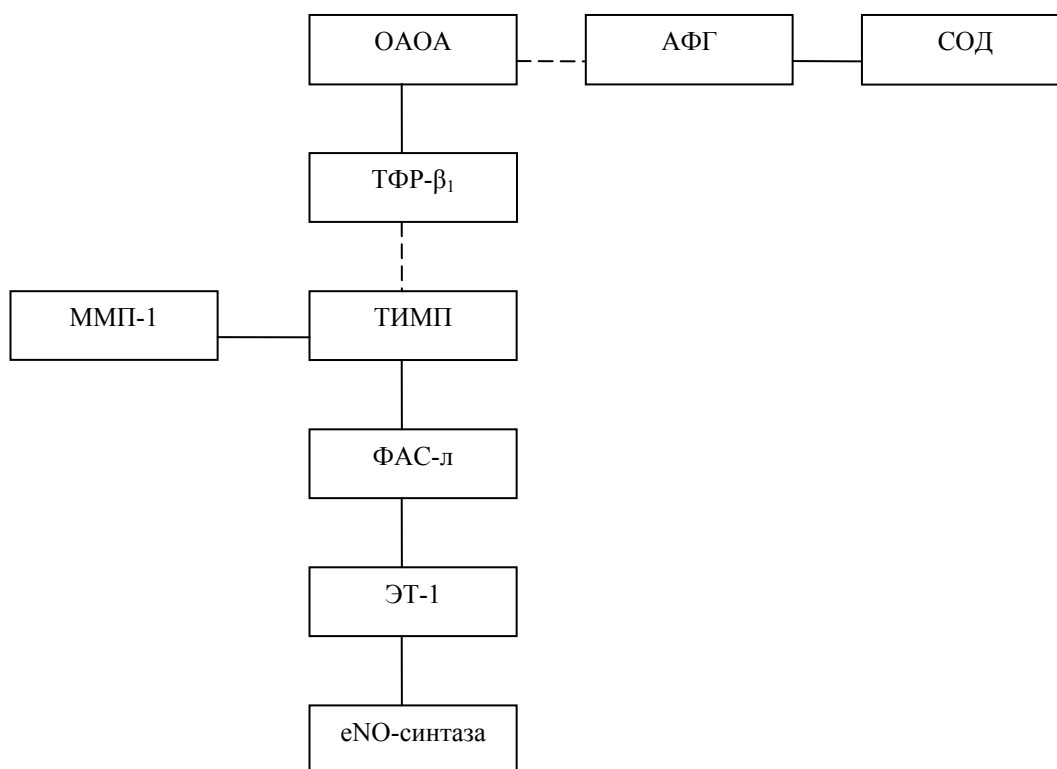


Рис. 6. Корреляционный паттерн нарушений гуморальной регуляции у больных умеренной артериальной гипертензией с гиперстрессовой гипертрофией левого желудочка.

ВЫВОДЫ

1. Формирование нормо- и гиперстрессовой ГЛЖ с одной стороны связано со степенью гемодинамической нагрузки левого желудочка вследствие повышенного артериального давления, а с другой стороны обусловлено особенностями гуморальной регуляции функционирования миокарда, возникающей в конкретном клиническом случае.
2. Доминирующим видом нарушений морфо-функциональных характеристик сердца и сосудов у больных с нормострессовой ГЛЖ является увеличение массы миокарда левого желудочка, сочетающееся с увеличением размера его полостей, при сохранении сократительной способности миокарда на фоне умеренного повышения сопротивления периферических сосудов.
3. Гуморальным базисом для формирования нормострессовой ГЛЖ являются усиление продукции фактора роста β_1 кардиомиоцитов на фоне деградации соединительной ткани миокарда, приводящих к формированию интерстициального фиброза и снижению его эластических свойств, усилению апоптоза кардиомиоцитов, дисфункции эндотелия и усилению оксидативного стресса.
4. Доминирующим видом нарушений морфо-функциональных характеристик серд-

ца и сосудов у больных с гиперстрессовой ГЛЖ является увеличение массы миокарда левого желудочка, сочетающееся со значительным повышением сопротивления периферических сосудов и снижением сократительной способности миокарда левого желудочка.

5. Гуморальным базисом для формирования гиперстрессовой ГЛЖ является усиление деградации соединительной ткани миокарда и коронарных артерий в сочетании с дисфункцией эндотелия, активацией трансформирующего фактора роста β_1 , и усилением оксидативного стресса на фоне незначительной активации апоптоза кардиомиоцитов.
6. Вышеуказанные комбинации гуморальных факторов формируют многообразие структурных различий левого желудочка у больных артериальной гипертензией, обеспечивая преобладание концентрической ГЛЖ у больных с нормострессовым ее характером и эксцентрической ГЛЖ у больных с ее гиперстрессовым характером.

В статье изложены гемодинамические гуморальные признаки нормострессовой и гиперстрессовой гипертрофии левого желудочка у больных умеренной артериальной гипертензией, показана роль трансформирующего фактора роста- β_1 , ММП-1, ТИМП-1, дисфункция эндотелия, оксидативного стресса и апоптоза кардиомиоцитов в формирова-

нии гемодинамических различий. Результаты исследования открывают перспективы дифференцированного медикаментозного воздействия на гемодинамические и гуморальные факторы с помощью антигипертензивных препаратов с целью предупреждения дальнейшего прогрессирования патологических паттернов гипертрофии миокарда у больных умеренной артериальной гипертензией [22, 23, 24, 25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии: Российские рекомендации (второй пересмотр)//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Прилож. к журналу. – 20 с.
2. Dahlof B.A., Sever P.S. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required vs atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the ASCOT-BPLA: a multicenter randomised controlled trial.//Lancet.-2005.-№366.-P.895-906.
3. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Открытая, многоцентровая, рандомизированная, научно-практическая программа МИНОТАВР: промежуточный анализ результатов//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2006.-№2.-P.:81-88.
4. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П., Сергиенко В.Б., Чазова И.Е. Возможности первичной профилактики церебро-васкулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией.//Кардиологический вестник.-2006.-№1.- P.29-32.
5. Мамедов М.Н. Артериальная гипертензия – мишень для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом: есть ли необходимость применять статины?//Consilium medicum.-2007. Приложение № 1.-С.27–29.
6. Бабаджан В.Д., Кравчун П.Г., Горб Ю.Г., Ломакина О.В. Некоторые особенности гуморальных механизмов ремоделирования и гипертрофии левого желудочка сердца у больных гипертонической болезнью.// Экспериментальна і клінічна медицина, 2004.- № 4.- С.99 - 105.
7. Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ломакина О.В., Кононенко Л.Г. Особенности и прогнозирование возникновения хронической сердечной недостаточности при артериальной гипертензии.// Медицина сьогодні і завтра, 2005.- № 1.- С.49 - 55.
8. Купчинська О.Г. Гіпертрофія лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу. Патогенетичні механізми. Шляхи медикаментозної корекції: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – К., 2004. – 39 с.
9. Журавлева Л.В. Оксидативный стресс, состояние антиоксидативной системы и их взаимосвязь с геометрическими параметрами миокарда у лиц с гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени//Медицина сегодня и завтра. – 2005. - №3. С.26-32.
10. Шляhto E.B., Конрали А.О., Захаров А.В., Рудоманов О.Г. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью.//Кардиология 1999.- №2.- с. 49-55.
11. Рання діагностика, прогнозування і зворотній розвиток гіпертрофії лівого шлуночка при артеріальних гіпертензіях.: Метод. рекомендації / Упор. Ю.М. Васильєв, Б.О. Волос, С.М. Коваль та ін.. – Харків: Укр. інст. терапії та Укр. НДІ кардіології, 1995. – 15 с.
12. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents.//Pediatrics.-2004.-№114.-P.555-576.
13. ESH-ESC Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension.//Journal of Hypertension.-2007.- № 25.- P.1105–1187.
14. Мухарлямов Н.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. - Т. 1.- М.: Медицина, 1987.- 327 с.
15. Метельська В.А., Гуманова Н.Г. Клінічна лабораторна діагностика // 2005 .- № 6. -С. 15-18.
16. Камишніков В. Довідник по клінічно-біохімічній лабораторній діагностиці//Мінск. Белорусь - 2006.- т.1.- 400 с.
17. Marzinzin M., Nussler A., Stadler J. Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosotriols//Nitric oxide-2006.-V.1.-P.177-189.
18. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- М.: Морион, 2005.- 320 с.
19. Генкин А.А., Гублер Е.В. Применение последовательного статистического анализа для дифференциальной диагностики и использование этого метода для различения двух форм ожоговой болезни //Применение математических методов в биологии. -Л.:Изд-во ЛГУ, 1964.-Вип. 1. - С.174 - 176.
20. Зосимов А.Н., Голик В.Д. Системный анализ в медицине. – Харьков: Торнадо, 2005. – 78 с.
21. Barbato J.E., Zuckerbraun B.S., Overhaus M. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome.//Journal of Physiological Heart. Circ.-2005.-№289.- P. 228–236.
22. Neutel J.M., Saunders E.B., Bakris G.L., Cushman W.C., Ferdinand K.C., Ofili E.O., Sowers J.R., Weber M.A. The efficacy and safety of low- and high-dose fixed combinations of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with uncontrolled systolic blood pressure on monotherapy: the INCLUSIVE trial.//Journal of Clinical Hypertension. (Greenwich).-2005.-№ 7 (10).-P.578–586.
23. Neutel J.F.. Comparison of Monotherapy with Irbesartan 150 mg or Amlodipine 5 mg for Treatment of Mild-to-Moderate Hypertension. Journal of Hypertension.-2005.- №6.- P.84–89.
24. Kunz R.W.. Meta-analysis: Effect of Monotherapy and Combination Therapy with Inhibitors of the Renin–Angiotensin System on Proteinuria in Renal Disease.// Annals of Internal Medicine.-2008.-№ 148.-P. 30–48.
25. Watanabe S.D., Tagawa T.L., Yamakawa K.R. Inhibition of the rennin-angiotensin system prevents free fatty acid-induced acute endothelial dysfunction in humans.//Arterioscleros. Thrombos. Vascular Biology.-2005.-№25.-P. 2376 – 2383.

ПОКАЗНИКИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ БІЛКІВ І АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ДІТЕЙ ІЗ РІЗНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ МІОКАРДА

М.М. Коренев, Л.І. Рак

Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

Метою дослідження стало вивчення характеру змін показників перекисного окислення білків і антиоксидантного захисту у дітей з патологією міокарда на ранніх етапах формування ХСН. Обстежено 283 дитини 10-18 років (середній вік склав $14,86 \pm 0,15$ років) із патологією міокарда (ПМ): міокардіофіброзом (54), диспластичною кардіоміопатією (56), дилатаційною кардіоміопатією (6), гіпертрофічною кардіоміопатією (12), порушеннями ритму (141), синдромом перенапруження міокарда (14). Групу контролю склали 67 практично здорових дітей такого ж віку. Вивчалися морфофункціональні характеристики серця (ЕКГ, ЕХОКГ) та вміст у крові карбонілованих білків, активність супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази. Встановлено, що при всіх варіантах патології міокарда у дітей спостерігається активація перекисного окислення білків, більше виражена при первинних кардіоміопатіях. Цей процес супроводжується різноспрямованими змінами в системі антиоксидантного захисту: підвищенням активності глутатіонпероксидази при гіпертрофічній кардіоміопатії, тенденцією до зниження активності супероксиддисмутази при первинних кардіоміопатіях, зниженням активності глутатіонпероксидази при синдромі перенапруження міокарда. При початкових ознаках серцевої недостатності спостерігається активація антиоксидантної системи, що непрямомо може свідчити про посилення вільнорадикальних процесів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перекисне окислення білків, антиоксидантний захист, діти, патологія міокарда

ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ БЕЛКОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С РАЗНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МИОКАРДА

Н.М. Коренев, Л.И. Рак

Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

Целью исследования стало изучение характера изменений показателей перекисного окисления белков и антиоксидантной защиты у детей с патологией миокарда на ранних этапах формирования хронической сердечной недостаточности. Обследовано 283 ребенка 10-18 лет (средний возраст составил $14,86 \pm 0,15$ лет) с патологией миокарда (ПМ): миокардиофиброзом (54), диспластической кардиомиопатией (56), дилатационной кардиомиопатией (6), гипертрофической кардиомиопатией (12), нарушениями ритма (141), синдромом перенапряжения миокарда (14). Группу контроля составили 67 практически здоровых детей такого же возраста. Изучались морфофункциональные характеристики сердца (ЭКГ, ЭХОКГ) та содержание в крови карбонилированных белков, активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Установлено, что при всех вариантах патологии миокарда у детей происходит активация перекисного окисления белков, больше выраженная при первичных кардиомиопатиях. Этот процесс сопровождается разнонаправленными изменениями в системе антиоксидантной защиты: повышением активности глутатионпероксидазы при гипертрофической кардиомиопатии, тенденцией к снижению активности супероксиддисмутазы при первичных кардиомиопатиях, снижением активности глутатионпероксидазы при синдроме перенапряжения миокарда. На ранних этапах сердечной недостаточности наблюдается активация антиоксидантной системы, что косвенно свидетельствует о стимуляции свободнорадикальных процессов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перекисное окисление белков, антиоксидантная защита, дети, патология миокарда

THE FINDINGS OF PROTEIN PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIVE DEFENSE IN CHILDREN WITH DIFFERENT MYOCARDIAL PATHOLOGIES

M.M. Korenev, L.I. Rak

State establishment «Institute of children and adolescents health care affiliated to the AMS of Ukraine», Kharkov

Objective: To establish the character of changes in protein peroxidation (PP) and antioxidative defense (AD) in children with myocardial pathologies (MP) at early stages of chronic cardiac insufficiency formation. There were examined 283 children, aged 10-18 (mean age $14,86 \pm 0,15$ yr), with MP: myocardiofibrosis (n=54), dysplastic cardiomyopathy (n=56), dilatational cardiomyopathy (n=6), hypertrophic cardiomyopathy

(n=12), rhythm disorders (n=141), and myocardium overstrain syndrome (n=14). 67 practically healthy children of the same age served as a control group. There were studied cardiac morphofunctional characteristics (ECG, echoCG), carbonylated proteins content, as well as superoxiddismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GP) activity. It was established that in all variants of myocardial pathology in children there was observed an activation of PP process, more pronounced in cases of primary cardiomyopathy. The process was accompanied by differently directed changes in the system of AD: an increase in GP activity in cases of hypertrophic cardiomyopathy, a tendency to a certain decrease in SOD activity in cases of primary cardiomyopathy, and a decrease in GP activity in the myocardium overstrain syndrome. At the initial signs of cardiac insufficiency an activation of antioxidative system was observed that could be an indirect evidence of intensification of free radical processes.

KEY WORDS: protein peroxidation, antioxidative defense, children, myocardial pathology

Вільнорадикальні процеси є одними із гомеостатичних механізмів організму. Щорічний оксидативний стрес, при якому спостерігається дисбаланс між активованими вільнорадикальними процесами та системою антиоксидантного захисту, вважається однією з ланок патогенезу хронічної серцевої недостатності (ХСН). Нейрогуморальна гіперактивація та індукція цитокінів сприяють гіперпродукції радикалів кисню, пероксидів і гідрпероксидів та активації систем антиоксидантного захисту. Неконтрольоване вивільнення активних форм кисню та інших вільних радикалів призводить до пошкодження ліпідного та білкового шару клітин і таким чином оказує цитотоксичний ефект на кардіоміоцити, клітини ендотелію судин тощо. В останні роки доведена роль оксидативного стресу в активації процесів апоптозу, внаслідок чого також зменшується маса нормально функціонуючих кардіоміоцитів, і запускається процес формування ХСН [1-5]. Багато досліджень присвячено вивченню перекисного окислення ліпідів при кардіальній патології, завдяки чому отримані переконливі дані щодо впливу оксидативного стресу на розвиток або перебіг ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, гіпертонічної хвороби [5-7]. В останні роки виявлена важна роль перекисного окислення білків у розвитку ряду захворювань, навіть вважається, що ці процеси передують активації перекисного окислення ліпідів і є маркерами оксидативного стресу [9, 10, 13].

У дитячому віці серцева недостатність часто ускладнює стан дітей із вродженими та набутими вадами серця, запальними захворюваннями міокарда, первинними та вторинними кардіоміопатіями, тяжкими хронічними порушеннями серцевого ритму. Дослідження останніх п'яти років показали, що в дітей, незалежно від нозологічної форми патології міокарда також відбуваються процеси морфофункціональної перебудови серця, зміни показників систем нейрогуморальної регуляції та імунзапальної активації. [11, 12]. Проте ми не знайшли роботи, присвячені вивченню особливостей вільнорадикальних процесів у дітей із ХСН.

Метою даного дослідження стало встановити характер змін показників перекисного окислення білків і антиоксидантного захисту у дітей з патологією міокарда на ранніх етапах формування ХСН.

Дослідження виконувалося в рамках комплексної науково-дослідної роботи ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» «Визначити механізми формування та прогресування хронічної серцевої недостатності у дітей і підлітків із патологією міокарда», № державної реєстрації 0104U004249.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 283 дитини 10-18 років (середній вік склав $14,86 \pm 0,15$ років) із патологією міокарда (ПМ). Серед них 54 дитини перенесли міокардит ревматичного чи неревматичного генезу; у 56 дітей діагностована диспластична кардіоміопатія (ДКП), у 6 – дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), у 12 – гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП). Хронічні порушення провідності й ритму відзначалися у 141 дитини. У 14 дітей-спортсменів діагностовано синдром перенапруження міокарда (СПМ). Групу контролю склали 67 практично здорових дітей такого ж віку.

Серед дітей із запальною патологією міокарда 7 хворіли на міокардит зі строком хвороби один-три місяця. 47 дітей перенесли гострий період міокардиту (19 з них – гостру ревматичну лихоманку) від одного до 17 років тому, середня тривалість захворювання склала $4,64 \pm 0,54$ року. Хронічна ревматична хвороба серця була констатована у $84,21 \pm 8,59\%$ дітей на підставі змін стулок мітрального клапану. Постміокардитичний міокардіофіброз (МФ) підтверджувався інструментальними феноменами: низьким вольтажом ЕКГ, порушеннями провідності й реполяризації, абсолютним зниженням 1 тону при ФКГ, ущільненням стулок і фіброзом мітрального та в поодиноких випадках – аортального клапану при ЕХО-КГ. Ураховуючи одиничні випадки гострого варіанту хвороби, для аналізу всі діти із запальними захворюваннями серця були об'єднані в групу МФ.

Діагноз ДКМП встановлювався на основі прогресуючого розширення лівого шлуночка серця із прогресивним зниженням скорочувальної здатності міокарда.

ГКМП діагностовано у 12 хлопчиків при наявності характерних змін на ЕКГ, потовщенні міокарда задньої стінки лівого шлуночка чи міжшлуночкової перетинки, змін показників діастолічної функції.

Серед дітей із аритміями у 19 була пароксизмальна тахікардія, у 15 – хронічна непароксизмальна тахікардія, у інших – суправентрикулярна (53), шлуночкова (25), або політопні (7) екстрасистолії.

Для дітей із ДКП основною діагностичною ознакою була наявність множинних малих структурних аномалій серця (міксоматоз стулок мітрального клапана, пролабування клапанів з/без регургітації, аномальні хорди), які досить часто поєднувались з розширенням порожнин серця. Ці діти також мали ознаки сполучнотканинної дисплазії з боку опорно-рухового апарату, шкіри, жовчного міхура, нирок.

Синдром перенапруження міокарда діагностовано у 11 хлопчиків та в трьох дівчат. Всі ці діти упродовж 3-7 років займалися в спортивних секціях. Половина з них при звертанні до лікаря скарг не мали, проте були направлені на консультацію з-за змін на ЕКГ.

Морфофункціональні показники серця вивчалися за загальноприйнятою методикою за допомогою ЕХОКГ+Доплер-ЕХОКГ (на апараті SA-8000 Live фірми «Medison», Корея). Порушення ритму верифікувалися на підставі добового моніторингу ЕКГ за допомогою апарату «ЕС-3Н/АВР» з програмним забезпеченням «CARDIOSPY» фірми «LAVTECH» (Угорщина).

Показники вільнорадикальних процесів визначалися за вмістом в крові карбонілованих білків (КБ) за методом Дубініної Е.Е. і співавт. [13], активності супероксиддисмутази (СОД) – за Костюк В.А. [14]; активності глутатіонпероксидази (ГПО) – за методом Mills [15].

Статистичний аналіз проводився за допомогою параметричних при нормальному розподілі показників (t-критерій Стьюдента) і непараметричних (Вілкоксона-Манна-Уїтні) методів математичної статистики за допомогою пакета прикладних програм Excell і Statgrafics-5. Визначали такі статистичні показники: середнє значення ряду, стандартне квадратичне відхилення, максимальне й мінімальне значення рядів, стандартні показники ексцесу та нахилення рядів. Результати представлено у вигляді середніх значень із помилкою середніх ($M \pm m$). Розбіжності вважалися достовірними при значеннях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників перекисного окислення білків виявив, що рівень КБ у дітей із ПМ перевищував показники здорових дітей і становив $0,99 \pm 0,03$ Од/мл, $p_w = 0,05$. У дівчаток із ПМ рівень КБ був $1,03 \pm 0,05$ Од/мл ($p < 0,01$ проти контролю), у хлопчиків – $0,98 \pm 0,04$ Од/мл ($p_\phi < 0,01$). У той же час середні значення ферментів антиоксидантного захисту не відрізнялися від групи контролю. Не виявлено статеві-вікових розбіжностей цих показників як у групі контролю, так і при патології міокарда, що свідчить про те, що вільнорадикальні процеси не залежать від статі дітей і їх віку в межах від 10 до 18 років.

Показники вільнорадикальних процесів дітей із ПМ представлені в таблиці.

Таблиця

Показники вільнорадикальних процесів у дітей з патологією міокарда

Група дітей	СОД, Од/хв.*мл		ГПО, мкмоль/мл/хв.		КБ, Од/мл	
	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$	n	$M \pm m$
Група контролю	41	$1,41 \pm 0,04$	43	$10,69 \pm 0,46$	32	$0,82 \pm 0,05$
Патологія міокарда	197	$1,42 \pm 0,02$	197	$10,37 \pm 0,19$	197	$0,99 \pm 0,03^*$
МФ	45	$1,42 \pm 0,04$	45	$10,25 \pm 0,35$	45	$0,95 \pm 0,08$
ДКП	39	$1,41 \pm 0,04$	39	$10,69 \pm 0,54$	39	$1,02 \pm 0,08^{**}$
Аритмії	94	$1,42 \pm 0,03$	94	$10,36 \pm 0,26$	94	$0,98 \pm 0,05^{*w}$
ГКМП	7	$1,29 \pm 0,06$	7	$12,09 \pm 0,60^*$	7	$1,42 \pm 0,14^{***}$
ДКМП	5	$1,21 \pm 0,14$	5	$10,38 \pm 1,04$	5	$1,35 \pm 0,26^{**}$
Синдром перенапруження міокарда	7	$1,32 \pm 0,11$	7	$9,04 \pm 0,69^*$	7	$1,22 \pm 0,23^{*w}$

Порівняно з контролем: * $p < 0,05$; * w $p_w < 0,05$; ** $p_w < 0,01$; *** $p_w < 0,001$

Підвищені рівні КБ (від 0,91 до 2,54 Од/мл) відзначалися у $49,48 \pm 3,59\%$ дітей із ПМ. При цьому у $19,79 \pm 4,07\%$ з них спостерігалися низькі значення активності СОД і ГПО, що може свідчити про прояви оксидативного стресу в них. У $11,46 \pm 3,25\%$ дітей з високими рівнями КБ показники СОД і ГПО

були в межах нормальних значень. Лише в кожного десятого підлітка ($10,42 \pm 3,12\%$) відзначалося підвищення активності СОД і ГПО, яке можна розцінити як адекватну активацію системи антиоксидантного захисту у відповідь на активацію перекисного окислення білків. У інших дітей спостерігалися

різнонаправлені зміни з боку антиоксидантних ферментів, що вивчалися.

У третини досліджуваних ($31,44 \pm 3,33\%$) відзначалися низькі рівні КБ (від 0,2 до 0,7 Од/мл). Підвищена активність СОД виявлена у половини з них ($55,74 \pm 6,36\%$), підвищення активності СОД і ГПО разом – у $13,11 \pm 3,12\%$ дітей. Можна припустити, що антиоксидантні ферменти вже нейтралізували процес перекисного окислення білків, внаслідок чого відбулося зниження рівнів КБ. Проте також можливо, що система антиоксидантного захисту активувалася в даному випадку у відповідь на інші окислювальні процеси, наприклад, перекисне окислення ліпідів, нуклеїнових кислот.

Слід зазначити, що підвищення рівня КБ відзначалося при всіх варіантах патології міокарда, проте воно не досягало рівня достовірності порівняно з контролем у дітей із МФ ($p=0,08$) (табл.). Показники антиоксидантного захисту при МФ, ДКП, аритміях суттєво не відрізнялися від контролю. Можна констатувати, що в цілому при даній патології виявлена активація окислення білків не супроводжувалася суттєвим підвищенням активності СОД та ГПО.

Найбільш високі рівні КБ відмічалися у хлопчиків із ГКМП ($p<0,005$, $p_w<0,001$) на тлі достовірної активації системи ГПО ($p<0,05$) та помірному зниженні активності СОД ($p<0,07$; $p_w=0,08$). Вірогідно, посилення перекисного окислення білків притаманне посиленню систолічної функції міокарда та формуванню його гіпертрофії. У той же час відбувається дисоціація показників антиоксидантного захисту – активація системи ГПО та деяке пригнічення системи СОД.

У дітей із ДКМП значне підвищення рівня КБ у крові ($p=0,05$; $p_w<0,01$) також супроводжувалося тенденцією до зниження активності СОД ($1,21 \pm 0,14$ Од/хв.*мл; $p_w<0,09$).

Отримані дані дозволяють припустити, що при первинних кардіоміопатіях відбуваються процеси активації перекисного окислення білків на тлі зниження активації однієї з ланок антиоксидантного захисту – СОД.

У дітей із синдромом перенапруження міокарда паралельно з активацією вільнорадикального окислення білків спостерігалось достовірне зниження активності ГПО ($p<0,05$). Цей факт може констатувати наявність оксидативного стресу у дітей, які професійно займалися спортом.

При аналізі показників перекисного окислення білків залежно від функціональної здатності міокарда було встановлено, що при зниженні ФВ нижче 55% достовірно підвищувалась активність СОД ($1,47 \pm 0,04$ Од/хв.*мл проти $1,40 \pm 0,4$ Од/хв.*мл при

ФВ>56%; $p_w<0,05$). Проте рівень КБ у цих дітей в середньому був нижчим, ніж при значеннях ФВ в межах норми ($0,85 \pm 0,06$ Од/хв.*мл проти $1,05 \pm 0,04$ Од/хв.*мл; $p_w<0,02$), або знизився на тлі активації антиоксидантної системи. Тобто, при початкових ознаках серцевої недостатності спостерігається активація антиоксидантної системи, що непрямо може свідчити про посилення вільнорадикальних процесів.

При проведенні стресЕХОКГ з фізичним навантаженням виявлено, що в третини дітей, незалежно від ісходної ФВ ЛШ, має місце скрита систолічна дисфункція. Проте не виявлено різниці між рівнем КБ і активністю ферментів антиоксидантного захисту залежно від типу реакції на фізичне навантаження. Вірогідно, на цьому етапі, при відсутності клініко-інструментальних ознак серцевої недостатності в спокої, не спостерігається вираженої активації вільнорадикальних процесів.

Таким чином, при різних варіантах патології міокарда (крім МФ) у дітей відзначаються прояви оксидативного стресу. Вони проявляються істотною активацією перекисного окислення білків, більш вираженою при ГКМП. Цей процес супроводжується різноспрямованими змінами в системі антиоксидантного захисту: підвищенням активності ГПО при ГКМП, зниженням активності ГПО при синдромі перенапруження міокарда та тенденцією до зниження активності СОД при первинних кардіоміопатіях.

Вивчення перебігу вільнорадикальних процесів привертає увагу дослідників різних галузей медицини з метою визначення патогенетичних механізмів розвитку патології, удосконалення терапевтичних підходів і, можливо, розробкою профілактичних заходів. Ураховуючи захисну роль антиоксидантної системи, проводилися дослідження щодо ефективності препаратів антиоксидантної дії: вітамінів групи А, С, Е, кверцетину, тіотриазоліну тощо. Проте з позицій доказової медицини ефективність цих лік не доведена відносно хвороб серця [16-18]. Вивчаючи вміст маркерів оксидантного стресу в крові, ми лише приблизно можемо їх екстраполювати на внутріклітинні процеси. У той же час слід зазначити, що вивчення процесів перекисного окислення білків і стану антиоксидантної системи при патології міокарда сприятиме кращому розумінню патогенетичних механізмів пошкодження кардіоміоцитів, що призводить до їх ремоделювання та в подальшому – до формування ХСН.

Ураховуючи сучасні патогенетичні підходи щодо діагностики ХСН та лікування є доцільним визначення маркерів оксидатив-

ного стресу та виділення серед них факторів несприятливого перебігу патології. Перспективним вважаються дослідження стосовно доведення ефективності призначення антиоксидантних засобів при патології серцево-судинної системи, особливо в дитячому віці, в періоди інтенсивного росту та пубертатної перебудови. Розв'язання цих питань сприятиме удосконаленню терапії дітей із патологією міокарда, попередженню формування ХСН.

ВИСНОВКИ

1. У дітей із патологією міокарда відбува-

ється активація перекисного окислення білків, більше виражена при первинних кардіоміопатіях.

2. У дітей-спортсменів із синдромом перенапруження міокарда відмічено високі рівні карбонілованих білків у крові на тлі зниження активності глутатіонпероксидази.

3. При зниженні фракції викиду лівого шлуночка нижче 55%, тобто, початкових ознаках серцевої недостатності спостерігається активація антиоксидантної системи, що непрямо може свідчити про посилення вільнорадикальних процесів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология.-2000.-№7.-С.48-61
2. Н.Г.Малюкова Возрастные особенности состояния перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы при хронической сердечной недостаточности //Пробл.старения и долголетия.-2005.-14,№2.-С.143-150
3. Nedeljkovic L.S. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction / L.S. Nedeljkovic, N. Gokce, J. Loscalzo // Postgrad. Med. J.-2003.-Vol.79, № 930.-P.195-199
4. Cook S.A., Pool-Wilson P.A. Cardiac myocyte apoptosis //Eur.Heart J.-1999.-V.20.-P.1619-1629
5. Erlasser A., Suzuki K., Schapper J. Unresolved issues regarding the role of apoptosis in the pathogenesis of ischemic injury and heart failure // J Moll Cell Cardiol.-2000.-№32.-P.711-724.
6. Залесский В.Н., Фильченков А.А., Дынник О.Б. Кардиолипид мембран митохондрий в контроле апоптоза кардиомиоцитов при ишемии миокарда и старении // Пробл. старения и долголетия.-2005.-Т.14,№2.-С.185-197
7. Залесский В.Н., Поливода С.Н. Апоптоз кардиомиоцитов, сердечная недостаточность и постинфарктное ремоделирование (проблемы и перспективы) // Запорож. мед. журн. - 2003. - № 5. - С. 55-59.
8. Роль перекисного окислення ліпідів у патогенезі артеріальної гіпертензії / І.С.Чекман, Н.О.Дацюк, О.М.Лук'янова, М.І.Загородній //Ліки України.-2008.-№6.- С.76-81
9. Оцінка особливостей вільнорадикального окислення ліпідів та білків у хворих на ішемічну хворобу серця за умов застосування антигіперліпідемічних та бета-адреноблокуючих фармакологічних впливів / Л.С. Мхітарян, Н.М.Орлова, І.М.Євстратова та ін. // Укр. кардіол. журн.-2007.-№ 3.- С.19-23.
10. Каримов И.З. Окислительная модификация белков и перекисное окисление липидов в развитии метаболической интоксикации при патологии // Лабораторная диагностика -2005.-№1 / <http://www.ld.org.ua/2005.htm>
11. Фактори прогресування хронічної серцевої недостатності при патології міокарда у дітей / Л.Ф. Богмат, Л.І. Рак, Е.Л. Ахназарянц та ін. // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С.84.
12. Иммунохимические медиаторы повреждения миокарда у детей с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Шматкова, Т.В. Бердова, Е.Н. Басаргина и др. // Педиатрия.-2008.-Т.87, № 2.-С.6-10
13. Дубинина Е.Е. Окислювальна модифікація білків плазми крові хворих на психічні розлади / Е.Е. Дубинина із співав. // Питання практичної хімії .-2000.- №4.-С.47-49.
14. Костюк В.А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А.Костюк, А.К.Потапович, Ж.А.Ковалева // Вопр.мед.химии.- 1990.- Т.36, №2.- С.88-91.
15. Mills G.C. The purification and properties of glutathione peroxidase of erythrocytes / G.C.Mills // G.Biol.Chem.-Vol.234, №3.-P.502-506
16. Звайд Ф.Р., Антигипоксический эффект витамина Е и его производного в условиях моделирования гипоксических состояний различного генеза у крыс / Ф.Р. Звайд, Г.В. Донченко, И.В. Кузьменко //Укр. Биохим. журн.-2003.-Т.75, №2.-С.67-71
17. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle / Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S et all. // Circulation.-2005. – Vol. 111(14).- P.1763-70.
18. Морозова. Т.Е. Метаболические лекарственные средства в кардиологической практике //Лечащий врач -2008.-№6 / <http://www.lvrach.ru/doctore/2008/06/5395063/>.

© Коренев М.М., Рак Л.І., 2009

УДК: 616.44-002+616.44-006

РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ФОНОВОЇ ТИРЕОЇДНОЇ ПАРЕНХІМИ (двадцятип'ятирічне дослідження)

О.В. Мужичук¹, Н.І. Афанасьєва², В.В. Мужичук³

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології імені С.П. Григор'єва АМН України», м. Харків

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Було проведено аналіз клінічних випадків раку щитовидної залози (РЩЗ) у 2506 хворих, які були оперовані або консультовані в Інституті медичної радіології протягом 1982-2006 рр. Проводили аналіз стану тиреоїдної паренхіми, в якій виникла злоякісна пухлина, та визначали морфологічний варіант тиреоїдного раку. Визначали загальну кількість хворих на РЩЗ, кількість та відсоток раку, що перебігав разом з доброякісною патологією та, відповідно, кількість та відсоток випадків «чистого» тиреоїдного раку. Протягом двадцяти років, що минули після аварії на ЧАЕС визначалось збільшення кількості випадків вперше виявлених тиреоїдних карцином. Найбільш інтенсивне зростання кількості раків зафіксовано протягом останнього п'ятиріччя – 2001-2006 рр. В певному відсотку випадків (16-47) пухлинний процес розвивався на тлі доброякісної тиреоїдної патології, найчастіше на тлі різних варіантів зоба та аутоімунного тиреоїдиту. З часом простежується чітка направленість до зростання кількості всіх варіантів тиреоїдного раку, що виникає на тлі доброякісної патології щитовидної залози.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: щитовидна залоза, рак, статистика

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОСОБЕННОСТИ ФОНОВОЙ ТИРЕОИДНОЙ ПАРЕНХИМЫ (двадцатипятилетнее исследование)

А.В. Мужичук¹, Н.И. Афанасьева², В.В. Мужичук³

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²Государственное учреждение «Институт медицинской радиологии имени С.П. Григорьева АМН Украины», г. Харьков

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Был проведен анализ клинических случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) у 2506 больных, оперированных или консультированных в Институте медицинской радиологии на протяжении 1982-2006 гг. Анализировалось состояние паренхимы щитовидной железы в которой развивалась злокачественная опухоль, определялся морфологический вариант тиреоидного рака. Определялось общее количество больных РЩЖ, количество и процент рака, протекавшего совместно с доброкачественной тиреоидной патологией и, соответственно, количество и процент случаев «чистого» тиреоидного рака. На протяжении двадцати лет, минувших после аварии на ЧАЭС отмечалось увеличение количества случаев впервые выявленных тиреоидных карцином. Наиболее интенсивное увеличение количества случаев РЩЖ зафиксировано в течение последних пяти лет – 2001-2006 гг. В определенном проценте случаев (16-47) опухолевый процесс развивался на фоне доброкачественной тиреоидной патологии, чаще всего на фоне различных вариантов зоба и аутоиммунного тиреоидита. Со временем прослеживается четкое увеличение количества всех вариантов тиреоидного рака, возникающего на фоне доброкачественной патологии щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: щитовидная железа, рак, статистика

THYROID CANCER AND SPECIAL FEATURE OF BACKGROUND THYROID PARENCHYMA (twenty-five year old study)

A.V. Muzhichuk¹, N.I. Afanasyeva², V.V. Muzhichuk³

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

² State establishment «S.P. Grigoriev Institute for medical radiology academy of medical science of Ukraine», Kharkov

³V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Analysis of the clinical cases of thyroid cancer (TC) in 2506 patients, operated or treated in the Institute of medical radiology for the elongation 1982-2006 yr. was carried out. State of thyroid gland parenchyma, where malignant tumor was developed, was analyzed. Also, the morphological version of thyroid cancer was determined. The total quantity of the patients with TC, a quantity and the percentage of cancer, which flowed together with the benign thyroid gland pathology, correspondingly, a quantity and the percentage of the "clean" thyroid cancer was determined to. An increase of primary thyroid carcinomas for a twenty year

period, which passed after Chernobyl accident was noted. The most intensive increase of TC is fixed for the last five year period – 2001-2006. In the high percentage of cases (16-47) tumor was developed against the background benign thyroid pathology, most frequently on the diverse variants of goiter and autoimmune thyroiditis. Last time a clear increase in the quantity of all versions of thyroid cancer, which appears against the background of the benign thyroid pathology is outlined.

KEY WORDS: thyroid, cancer, medical statistics

Профілактика діагностики та лікування пухлин щитовидної залози – одна з актуальних проблем сучасної онкології. Це пов'язано із постійним удосконаленням методів діагностики новоутворів щитовидної залози, та існуванням великої кількості невирішених питань їх перебігу й лікування [1, 2].

Рак щитовидної залози (РЩЗ) є найбільш поширеною пухлиною ендокринної системи [3, 4]. Статистика раку в Україні протягом останніх майже трьох десятиріч свідчить, що темпи приросту РЩЗ за останнє десятиріччя становили 131-135 рази, що значно перевищує показники інших онкологічних захворювань і зараз РЩЗ становить близько 1,5-2% від усіх злоякісних новоутворів [5-7].

В останні роки простежується тенденція до зростання захворюваності на цю патологію [8]. І хоча певний відсоток зростання захворюваності пов'язаний з впровадженням у клінічну практику сучасних методів обстеження хворих [9, 10], все ж існують дані про дійсне зростання захворюваності на РЩЗ, що обумовлено цілою низкою чинників, в тому числі і впливом факторів довкілля. У сучасних радіаційно-екологічних умовах України, промислово розвинутого регіону центральної Європи, після катастрофи на Чорнобильській АЕС питання про поширеність РЩЖ стоїть дуже гостро.

При визначенні патогенетичних аспектів виникнення тиреоїдного раку крім стимулюючого впливу на проліферативну активність тиреоїдних клітин ТТГ і його рецепторів [11, 12] та ролі молекулярно-генетичних чинників у неопластичній трансформації тиреоцитів [13, 14], очевидно, треба враховувати такий важливий компонент, як стан фонової тиреоїдної паренхіми, на якому виникає та розвивається РЩЗ, оскільки фонові процеси хоч і не є безпосередніми попередниками пухлини з морфологічної точки зору, але сприяють злоякісній трансформації [15, 16].

В теперішній час до кінця ще не визначений взаємозв'язок РЩЗ із фоновою тиреоїдною патологією, та вплив останньої на його розвиток. У деяких роботах описаний переважний розвиток РЩЗ на тлі незміненої залози [17]. Частина дослідників відзначають, що відносний ризик розвитку РЩЗ зростає в 8,2-27,1 рази у хворих з будь-якою тиреоїдною патологією в анамнезі [18, 19]. Але, існує думка, що доброякісна патологія (ДП) щитовидної залози, зокрема аутоімунний тиреої-

дит (АІТ), полегшує перебіг тиреоїдного раку [20, 21].

Тому стає зрозумілим, що отримання знань з цього питання висвітлить не тільки теоретичні механізми тиреоїдного канцерогенезу, а й надасть у руки фахівців зброю для профілактики виникнення раку щитовидної залози та, що не менш важливе – для своєчасної діагностики захворювання на ранніх стадіях пухлинного процесу.

Робота виконана в рамках НДР "Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитовидної залози" (ОК №0301U000169).

Мета роботи: визначення ролі стану паренхіми щитовидної залози в осіб, оперованих з приводу РЩЗ в тиреоїдному канцерогенезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено аналіз клінічних випадків РЩЗ у 2506 хворих обох полів віком від 23 до 67 років які були оперовані або консультовані в Інституті медичної радіології (ІМР) протягом 1982–2006 рр. Вивчали кількість хворих (абсолютну та у відсотках), що були оперовані або зверталися до ІМР для подальшого лікування з приводу раку щитовидної залози протягом двадцятип'ятирічного періоду спостереження, стан паренхіми щитовидної залози, в якій виникла злоякісна пухлина, визначали морфологічний варіант тиреоїдного раку. Гістологічні препарати переглядали три незалежних морфологи. Для аналізу більш значних за масивом вибірок весь строк спостереження був розділений на 5 п'ятирічних періодів: 1982–86 рр. – 1-й період, 1987–91 рр. – 2-й період, 1992–96 рр. – 3-й період, 1997–01 рр. – 4-й період, 2002–06 рр. – 5-й період. Визначалась загальна кількість хворих на рак щитовидної залози (РЩЗ), кількість та відсоток РЩЗ, що перебігав разом з доброякісною патологією щитовидної залози (ДПЩЗ) та, відповідно, кількість та відсоток випадків «чистого» тиреоїдного раку. В ці ж часові періоди було проаналізовано також частість різних морфологічних варіантів тиреоїдного раку – визначена абсолютна та відсоткова доля хворих на папілярний, фолікулярний, медулярний та недиференційовані тиреоїдні раки та проаналізована частість поєднання кожного з цих морфологічних варіантів з доброякіс-

ною патологією щитовидної залози. Окремо проаналізовано характер та частість різноманітних варіантів доброякісної патології, яка поєднувалася з означеними вище морфологічними варіантами тиреоїдного раку.

Всі статистичні розрахунки проводили за формулами Гланца [22].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За весь період спостереження (1982-2006 рр.) було проаналізовано гістологічні препарати від 2506 хворих, що оперувались з приводу тиреоїдного раку. З цієї загальної кількості у 1024 (40,9%) пацієнтів РЩЗ поєднувався з ДПЩЗ, хоча кількість поєднаної злоякісної та доброякісної тиреоїдної патології значно змінювалась із плином часу. Аналіз частоти вперше виявленого РЩЗ та його поєднання з ДПЩЗ, проведений в означені часові періоди (табл. 1) показав, що в 1-й період спостереження, який відповідав п'яти рокам до Чорнобильської катастрофи до ІМР звернулися лише 264 хворих на РЩЗ, з них у 51 (19,3%) пухлина перебігала на тлі ДПЩЗ. Під час другого періоду спостереження за медичною допомогою звернулися 368 хворих, з них у 86 (23,4%) відзначалося поєднання РЩЗ з ДПЩЗ. В наступний період (1992-96 рр.) кількість звернень з приводу тиреоїдного раку зросла до 403, але відсоток поєднаного з ДПЩЗ тиреоїдного раку практично не відрізнялась від попереднього періоду спостереження та дорівнювала 96 (23,8%) випадкам. Протягом четвертого п'ятиріччя (1997-2001 рр.) ми спостерігали вірогідне зростання як загального звернення пацієнтів з РЩЗ (557 осіб), так і відсотку поєднання раку та доброякісної тиреоїдної патології – 39,1%. Треба відзначити, що за останні п'ять років кількість неопластичної патології щитовидної залози, яка була діагностована на тлі доброякісної тиреоїдної патології зросла порівняно з попереднім періодом у 2,6 рази та дорівнювала 573 (62,7%) випадкам з 914 хворих на тиреоїдний рак.

Таким чином, за минулі 25 років чітко простежується зростання вперше виявленого раку щитовидної залози, який за морфологічними даними поєднується з доброякісною тиреоїдною патологією. Порівняно з 1-им п'ятиріччям кількість таких поєднаних захворювань (РЩЗ на тлі ДПЩЗ) в останньому п'ятиріччі зросла у 11,2 рази, загальна кількість звернень хворих для лікування – в 3,5 рази, а звернень з приводу «чистого» раку – в 1,6 рази. Тобто, приріст звернень хворих з приводу поєднаної злоякісної та доброякісної патології щитовидної залози значно випереджає як приріст загальних звернень хворих з приводу тиреоїдного раку, так і звернень з приводу «чистого» раку. Очевидно, зростання звернень хворих, у яких після хірургічного лікування було діагностовано РЩЗ, пов'язано в першу чергу з кращою діагностикою неопластичного процесу (широке застосування УЗД та УЗД-контрольованої аспіраційної пункційної біопсії), але разом з тим не можна виключити і роль несприятливих чинників зовнішнього середовища, зокрема, наслідків Чорнобильської катастрофи та забруднення навколишнього середовища, які безумовно є одним з факторів, що обумовлюють зростання захворюваності на тиреоїдний рак. І хоча кількість звернень хворих на РЩЗ до спеціалізованого медичного закладу, що концентрує таких хворих після хірургічного лікування для проведення подальшого лікування, не відображує повною мірою епідеміологію захворювання, але все ж таки віддзеркалює сучасний стан захворюваності на РЩЗ на сході України. Значне збільшення раку, що виник або перебігає на тлі доброякісних тиреоїдних захворювань, очевидно, опосередковано свідчить про зростання кількості доброякісної тиреоїдної патології, що простежується в динаміці довгострокового спостереження, причому часто такий фон є підґрунтям для виникнення неопластичної трансформації тиреоцитів.

Таблиця 1
Динаміка морфологічних варіантів РЩЗ поєднаного з ДПЩЗ (1982-2006 рр.) (М, n, %)

Морфологічні варіанти РЩЗ	РОКИ											
	1982-86		1987-91		1992-96		1997-2001		2002-06		УСЬОГО	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ПРЩЗ+ДПЩЗ	44	24,7±3,2	70	31,0±3,1	74	30,8±3,0	163	44,3±2,6*	483	64,2±1,7*	834	47,8±1,2
ПРЩЗ усього	178	100	226	100	240	100	368	100	752	100	1764	100
ФРЩЗ+ДПЩЗ	7	11,9±4,2	12	12,5±3,4	17	15,0±3,4	45	36,9±4,4*	68	66,7±4,7*	149	30,3±2,1
ФРЩЗ усього	59	100	96	100	113	100	122	100	102	100	492	100
МРЩЗ+ДПЩЗ	-		1	4,5±4,4	5	13,5±5,6	5	12,2±5,1	14	31,8±7,0*	25	16,2±3,0
МРЩЗ усього	10		22	100	37	100	41	100	44	100	154	100
НРЩЗ+ДПЩЗ	-		3	12,5±6,7	-		5	19,2±7,7	8	50,0±12,5*	10	16,7±3,8
НРЩЗ усього	17		24	100	13		26	100	16	100	96	100
РЩЗ+ДПЩЗ	51	19,3±2,4	86	23,4±2,2	96	23,8±2,1	218	39,1±2,1*	573	62,7±1,6*	1024	40,9±1,0
РЩЗ усього	264	100	368	100	403	100	557	100	914	100	2506	100

Примітка:

* – відмінності вірогідні ($p < 0,01$) в порівнянні з усіма попередніми періодами

Оскільки кількість папілярних раків на сході України завжди переважала над фолікулярними (достатня забезпеченість регіону йодом), ми вивчили частість визначення доброякісного фону в залежності від структури самого раку як при високодиференційованих раках, так і при медулярному й недиференційованому (табл. 1). Це особливо є важливим у зв'язку з різними механізмами патогенезу цих морфологічних варіантів РЩЗ. Ними встановлено, що за двадцять років (порівняно з доаварійним п'ятиріччям) в 2002–2006 рр. загальна кількість папілярного РЩЗ зросла у 4,2 рази, а кількість поєднаних з ДПЩЗ форм – у 10 разів. І якщо в 1-й період спостереження поєднані форми складали лише 24,7% від кількості папілярного раку в цей період, то в подальшому спостерігалось поступове збільшення таких поєднаних варіантів, яке протягом останнього періоду стало дорівнювати 64,2% – зросло у 2,6 разів. Кількість фолікулярних варіантів за вивченні періоди зросла з 59 випадків у першому періоді до 102 – в останньому. Доля поєднаних форм при фолікулярному раку спочатку залишалась стабільною – на рівні 11,9–15,0% протягом перших трьох п'ятиріч, в останні ж два періоди стала значно зростати. Якщо в четвертому п'ятиріччі поєднані фолікулярні раки та доброякісні захворювання зросли порівняно з минулими роками удвічі, то в останньому п'ятиріччі вони сягнули 66,7%, (що вірогідно відрізнялось від усіх попередніх етапів) і навіть дещо перевищили долю папілярних раків поєднаних з ДПЩЗ (64,2%). Аналіз поєднаного перебігу медулярного РЩЗ показав, що поєднання його з доброякісною патологією ЩЗ зустрічається край рідко. Але якщо протягом 1-го періоду з десяти випадків – жодного поєднання з ДПЩЗ, то в 2-му – 4,5%, в 3-му та наступному періодах практично однаково – 13,5 і 12,2%, а в останньому п'ятиріччі спостерігалось вірогідне їх збільшення – з 44 випадків медулярного раку в 14 (31,8%) спостерігався перебіг С-клітинного раку на тлі ДПЩЗ. Така картина спостерігалась на тлі загального зростання кількості хворих, що були обстежені та лікувались з приводу медулярної карциноми (кількість таких хворих зросла у 4,5 рази). Схожа картина спостерігалась і щодо недиференційованого РЩЗ. В 1-му та 3-му періодах поєднаних форм не визначали. У другому періоді їх було лише 12,5%, у четвертому – 19,2%. Разом з тим протягом останніх п'яти років з 16 випадків вперше виявленого недиференційованого раку в половини хворих він розвивався поряд із доброякісними захворюваннями ЩЗ.

Таким чином, видно, що на протязі 25

останніх років визначається не тільки зростання вперше виявленого РЩЗ, а й збільшується відсоток його перебігу на тлі доброякісних тиреоїдних захворювань. Особливо чітко такі зміни зафіксовані протягом 20 років, що минули після Чорнобильської аварії. Порівняно з п'ятиріччям до аварії на ЧАЕС кількість вперше діагностованих випадків раку щитовидної залози, з приводу якого пацієнти звернулися до ІМР в період 2002–2006 рр., зросла в 3,5 рази, а кількість поєднаних злоякісних та доброякісних форм збільшилась у 11,2 рази, тобто, приріст поєднаних варіантів тиреоїдного раку та доброякісної патології щитовидної залози випереджає загальний приріст тиреоїдного раку. Цей факт свідчить про загальне збільшення доброякісної патології щитовидної залози та про переважне виникнення неопластичної трансформації тиреоцитів в уже ураженій щитовидній залозі.

Для подальшого можливого визначення механізмів тиреоїдного канцерогенезу з огляду на особливості фонових процесів у щитовидній залозі ми проаналізували морфологічні характеристики таких фонових процесів протягом означених вище часових періодів з урахуванням гістологічних варіантів тиреоїдного раку, що з ними поєднувався.

За весь період спостереження папілярний рак було визначено в 1764 випадках, у 834 (47,3%) осіб він поєднувався з ДПЩЗ (табл. 1). Протягом 1982–1986 рр. (табл. 2) папілярний рак, що поєднувався з ДПЩЗ, визначався в 44 випадках з 834 (5,3%). Фонові патології переважно був макро-мікрофолікулярний колоїдний зоб (2,6%), друге місце посідав АІТ (1,9%). Лише у незначній кількості випадків папілярний рак визначався на тлі аденом (0,7%). В другому часовому періоді відсоток поєднаних папілярних форм становив 8,4%. Як і в першому періоді, найчастіше папілярний рак поєднувався з різними формами зоба – 4,5%, в 3,2% випадків від перебігав на тлі АІТ і лише в 0,6% випадків, як і в 1 періоді – на тлі аденом. В наступні п'ять років відзначалось незначне збільшення частоти поєднаних папілярних раків – 8,9%, причому відсоток фона у вигляді зоба практично не відрізнявся від фона у вигляді АІТ – 4,1 та 3,95% відповідно. Аденоми, як і раніше, лише у 0,8% випадків були фоном для папілярного раку. Значне вірогідне збільшення перебігу папілярного тиреоїдного раку на тлі доброякісної патології простежувалось починаючи з 1997 р.

Загальна кількість папілярного раку, що перебігав на тлі ДПЩЗ в період 1997–2001 рр. порівняно з попереднім періодом зросла удвічі і досягла 19,5%. Відповідно

удвічі збільшилась частота поєднання такого раку із зобом, АІТ та аденомами, причому частота поєднань із зобом та з АІТ була близькою – 9,5 та 8,4% відповідно, та вірогідно відрізнялась від попередніх періодів. Дещо інша картина спостерігалась протягом останнього періоду спостереження. Загальна кількість папілярних раків, що виникли на тлі ДПЩЗ, порівняно з попередніми п'яти роками, зросла практично у три рази і становила 57,9% від усієї кількості папілярних

раків за 25 років. І якщо перед цим зоб та аутоімунна патологія практично однаково часто були фоном для папілярного раку, то зараз зоб був фоном у 37,3%, АІТ – тільки в 17,3%. В два рази частіше, ніж на 1997–2001 рр. папілярний рак спостерігався на тлі різних аденом (2,6%), з'явилися поодинокі випадки перебігу цієї гістологічної форми разом з кістами та базедовим зобом – 0,24 та 0,5% відповідно.

Таблиця 2

Динаміка морфологічних варіантів РЩЗ на тлі ДПЩЗ та стану фонові тиреоїдної паренхіми протягом 1982-2006 рр. (М, n, %)

Морфологічні варіанти РЩЗ	РОКИ											
	1982-86		1987-91		1992-96		1997-2001		2002-06		УСЬОГО	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ПРЩЗ+ДПЩЗ	44	5,3±0,8	70	8,4±1,0	74	8,9±1,0	163	19,5±1,4*	483	57,9±1,7*	834	100
ПРЩЗ+АІТ	16	1,9±0,5	27	3,2±0,6	33	3,95±0,7	70	8,4±1,0*	144	17,3±1,3*	290	34,8±1,6
ПРЩЗ+Зоб	22	2,6±0,5	38	4,5±0,7	34	4,1±0,7	79	9,5±1,0*	311	37,3±1,7*	484	58,0±1,7
ПРЩЗ+Аденома	6	0,7±0,3	5	0,6±0,3	7	0,8±0,3	12	1,4±0,4	22	2,6±0,5	52	6,2±0,8
ПРЩЗ+Кіста									2	0,24±0,17	2	0,24±0,17
ПРЩЗ+Базедов зоб							2	0,24±0,17	4	0,5±0,2	6	0,7±0,3
ФРЩЗ+ДПЩЗ	7	4,7±1,7	12	8,1±2,2	17	11,4±2,6 ¹	45	30,2±3,8*	68	45,6±4,1*	149	100
ФРЩЗ+АІТ	4	2,7±1,3	6	4,0±1,6	6	4,0±1,6	12	8,1±2,2 ¹	18	12,1±2,7 ²	46	30,9±3,8
ФРЩЗ+Зоб	2	1,3±0,9	5	3,4±1,5	7	4,7±1,7	19	12,8±2,7*	34	22,8±3,4*	67	45,0±4,1
ФРЩЗ+Аденома	1	0,7±0,68	1	0,7±0,68	4	2,7±1,3	14	9,4±2,4*	13	8,7±2,32	33	22,1±3,4
ФРЩЗ+Кіста												
ФРЩЗ+Базедов зоб									3	2,0±1,1	3	2,0±1,1
МРЩЗ+ДПЩЗ			1	4,0±3,9	5	20,0±8,0*	5	20,0±8,0	14	56,0±9,9*	25	100
МРЩЗ+АІТ			1	4,0±3,9	2	8,0±5,4	2	8,0±5,4	4	16,0±7,3	9	36,0±9,6
МРЩЗ+Зоб					3	12,0±6,5*	3	12,0±6,5	8	32,0±9,3*	14	56,0±9,9
МРЩЗ+Аденома									1	4,0±3,9	1	4,0±3,9
МРЩЗ+Кіста									1	4,0±3,9	1	4,0±3,9
НРЩЗ+ДПЩЗ			3	18,8±9,8			5	31,2±11,6	8	50,0±12,5	16	100
НРЩЗ+АІТ			1	6,2±6,0			2	12,5±8,3			3	18,8±9,8
НРЩЗ+Зоб			2	12,5±8,3			2	12,5±8,3	4	25,0±10,8	8	50,0±12,5
НРЩЗ+Аденома							1	6,2±6,0	4	25,0±10,8	5	31,2±11,6
НРЩЗ+Кіста												

Примітка: відмінності вірогідні (p<0,05) в порівнянні:

* – з усіма попередніми періодами;

¹ – з доаварійним періодом;

² – з першими трьома періодами

Таким чином, в період після аварії на ЧАЕС (через 15 років) ми спостерігали значне (у 10 разів) зростання кількості вперше виявлених випадків папілярного тиреоїдного раку, який у переважній кількості випадків (57,9%) розвивався в щитовидній залозі, яка уже була уражена доброякісною патологією. Основними фоновими захворюваннями були різні морфологічні варіанти зоба та АІТ.

Співвідношення папілярного до фолікулярного раку в доаварійному періоді було 6,2:1, що відповідає такому у регіонах з достатнім забезпеченням йодом. Надалі протягом 1987–2001 рр. це співвідношення планомірно змінювалось у бік зменшення папілярних форм та зростання кількості вперше виявлених фолікулярних раків і становила по п'ятирічних періодах 5,8:1; 4,3:1 та 3,6:1. Як відомо [23,24], в генезі фолікулярних раків певну роль може відігравати попередня радіаційна дія, а також ця форма практично є єдиною, асоційованою з дисгормоногенезом

у щитовидній залозі. Не виключено, що саме радіаційний вплив за рахунок ізотопів йоду обумовлює таке відносне зростання фолікулярних раків протягом 15 післяаварійних років. В останнє п'ятиріччя звичайне співвідношення папілярних та фолікулярних раків відновлюється та становить 7:1.

За весь період спостереження загальна кількість фолікулярних раків становила 492 випадки, причому в 149 осіб (30,3%) він визначався на тлі ДПЩЗ (табл. 1). Протягом п'яти доаварійних років поєднана фолікулярна форма раку була визначена в 7 (4,7%) випадках, причому в 2,7% від загальної кількості поєднаних форм фолікулярний рак визначався на тлі АІТ, в 1,3% – на тлі різних варіантів зоба і тільки в 0,7% – на тлі аденом (табл.2). Протягом наступного п'ятиріччя доля фолікулярних раків на тлі ДПЩЗ зросла до 8,1%, які переважно визначалися на тлі АІТ (4%) та різних форм зоба (3,4%). Як в першому, так і в другому часовому періодах

фонова патологія у вигляді аденом для фолікулярного і для папілярного раку визначалась однаково рідко (0,7%). Протягом 1992–1996 рр. доля поєднаних з ДПЩЗ фолікулярних раків продовжувала збільшуватися та досягла 11,4%, що відрізнялось від доаварійного періоду. Але якщо доля фонових зоба та АІТ лишалася практично незмінною, то відсоток аденом, на тлі яких виникав фолікулярний рак, збільшилась порівняно з доаварійними та попередніми роками втричі – 2,7 та 0,7% відповідно. Через 10 років після аварії на ЧАЕС ми констатували значний стрибок кількості вперше виявлених фолікулярних раків, що виникли на фоні ДПЩЗ (так же, як і для папілярних раків). Порівняно з доаварійним періодом відсоток таких фолікулярних раків зріс у 6,4 рази. Порівняно з тим же періодом інтенсивно зростала доля зоба як фонові патології – майже в 10 разів (з 1,3 до 12,8%), в 3 рази (з 2,7 до 8,1%) збільшилась доля аутоімунної фонові патології, та в 13,4 рази (з 0,7 до 9,4%) частіше став зустрічатися фолікулярний рак в аденомах. В останні п'ять років доля фолікулярного раку в аденомах практично не змінилась (8,7%), продовжувала зростати на тлі АІТ (12,1%) та особливо зросла доля фонових зобних уражень щитовидної залози – до 22,8% (в 17,5 разів порівняно з доаварійним періодом).

Таким чином, фолікулярний рак щитовидної залози, що виявлявся на тлі доброякісної тиреоїдної патології протягом 25 років спостереження все частіше спостерігався на тлі фонові тиреоїдної патології, причому найінтенсивніший приріст визначено для різних форм зоба (в 17,5 разів) та аденом (у 12,4 рази), хоча достатньо часто фолікулярний рак перебігав і на тлі аутоімунного тиреоїдиту – 12,1% в останньому п'ятиріччі.

Аналіз кількості виявлених медулярних карцином свідчить, що за 25 років таких хворих було 154, у 25 з них (16,2%) медулярний рак було діагностовано на тлі доброякісної тиреоїдної патології – АІТ, зоба та аденом (табл. 1).

Треба відзначити, що в першому періоді спостереження не було виявлено жодного пацієнта з медулярним раком (табл. 2). В наступні п'ять років – лише один випадок поєданого перебігу медулярного раку і макро-мікрофолікулярного зоба (лише 4,5% від 24 випадків медулярних раків за цей період). Протягом 3 періоду спостереження 5 з 37 випадків (13,5%) перебігали на ДПЩЗ, причому це становило 8 і 12% відповідно для фону у вигляді АІТ та зобу з усіх поєднаних з ДПЩЗ форм медулярного раку. В наступні 5 років незмінними були як доля поєднаних

медулярних раків (12,2%), так і розподіл фонові патології. Значне вірогідне зростання поєднаних з ДПЩЗ медулярних карцином, так же як і для папілярних та фолікулярних раків простежувалось через 15 років після аварії на ЧАЕС. Так, загальна доля поєднаних медулярних раків в період 2002–2006 рр. зросла до 56% (14 випадків з усіх 25 медулярних карцином на тлі ДПЩЗ за цей період). Так же, як і для папілярного та фолікулярного раків, найчастіше таким фоном був зоб – 32%, друге місце посідав в якості фону АІТ (16%), аденоми та кісти лише в 4% випадків були фоном для медулярного раку за останні п'ять років і зустрічались в поодиноких випадках.

Таким чином, незважаючи на незначну долю всіх медулярних раків у переліку злоякісних тиреоїдних пухлин (6,1% з 2506 випадків усіх раків) та зовсім інші походні клітини для розвитку медулярної карциноми, все ж таки така злоякісна патологія може виникати у змінній щитовидній залозі, причому в останнє п'ятиріччя більше половини медулярних раків виникали разом з ДПЩЗ. Переважно такою фонові патологією в цей період були різні форми зоба (32%) та АІТ (16%).

Доля недиференційованих (анapластичних) тиреоїдних раків становить лише 3,8% (96 з 2506 випадків) від усіх досліджених нами раків (табл. 1). У теперішній час прийнято концепцію патогенезу недиференційованого РЩЗ, згідно з якою мова йде про подальшу генетичну модифікацію папілярного та фолікулярного раків [25]. І хоча такий тип раку щитовидної залози зустрічається зрідка, вивчення фонові стану тиреоїдної паренхіми, на якому виявляють найбільш злоякісну анапластичну карциному, є важливим для порозуміння деяких аспектів його патогенезу. Наші дослідження показали, що загалом серед 96 випадків анапластичного раку в 16 (16,7%) він розвивався у зобозмінній щитовидній залозі (табл. 1). Разом з тим доля анапластичного раку, поєданого з ДПЩЗ протягом усього періоду спостереження постійно зростала (табл. 2). Так, у доаварійному періоді серед пацієнтів, що були обстежені, не виявлено жодного з недиференційованим раком. В наступні п'ять років було зафіксовано 24 таких випадки, причому в 3 пацієнтів анапластичний рак перебігав на тлі ДПЩЗ. Протягом 1992-1996 рр. – жодного хворого з таким видом раку, а в наступному п'ятиріччі – 26 випадків (5 – на тлі ДПЩЗ), причому однаково часто цей варіант раку поєднувався з АІТ та зобом і лише в 1 випадку від виник в аденомі. Протягом 2002-2006 рр. анапластичний рак був діагностова-

ний у 16 хворих, у половини з них – на тлі ДПЩЗ, що практично співпадає з усіма іншими формами РЩЗ та, очевидно, відображає єдині тенденції розвитку тиреоїдних карцином, включаючи і медулярну

Узагальнюючи результати двадцятип'ятирічного дослідження можна сказати, що протягом двадцяти років, що минули після аварії на ЧАЕС визначились чіткі закономірності, щодо особливостей перебігу різних морфологічних варіантів раку щитовидної залози, які проявились у вигляді збільшення кількості випадків уперше виявлених усіх видів тиреоїдних карцином. Найбільш інтенсивне зростання кількості раків зафіксовано протягом останнього п'ятиріччя – 2001-2006 рр. Загалом від 16% (для медулярного та анапластичного раків) до 30 і 47% випадків для фолікулярного і папілярного раків пухлинний процес виникає та розвивається на тлі доброякісної тиреоїдної патології, найчастіше на тлі різних варіантів зоба та АІТ. В аденомах найчастіше виникає фолікулярний рак. Незважаючи на нетиреоїдне походження медулярної карциноми, С-клітинний рак також може поєднуватися з доброякісною патологією щитовидної залози. З часом простежується чітка направленість до зростання кількості всіх варіантів тиреоїдного раку, що виникає на тлі доброякісної патології щитовидної залози. Тобто, доброякісна тиреоїдна патологія може слугувати не тільки фоном для виникнення тиреоїдного раку, а й вочевидь, за певних умов, бути і його попередником. Значне зростання вперше виявлених раків щитовидної залози протягом 20 років, що минули після Чорнобильської аварії, певною мірою підтверджує її роль в процесі тиреоїдного канцерогенезу через, очевидно, виникнення клінічного або лабораторного гіпотиреозу і стимулюючий вплив ТТГ на проліферацію тиреоцитів. Можливо, що радіаційний чинник і є тим, що детермінує виникнення соматичних мутацій у геномі й обумовлює прискорення клітинного циклу ділення тиреоцитів. Відновлення співвідношення папілярний: фолікулярний рак, що констатовано через 15 років після аварії на ЧАЕС, можливо, свідчить про по-

чаток припинення дії радіаційного чинника на тиреоїдний канцерогенез, але це припущення потребує перевірки протягом наступних років.

Крім зроблених теоретичних висновків щодо тиреоїдного канцерогенезу, отримані дані можуть слугувати основою для практичних висновків, які важливі для лікарів-радіологів, онкологів та ендокринологів. По-перше, результати роботи свідчать про можливість діагностики тиреоїдного раку на ранніх стадіях за умов вчасного та якісного обстеження пацієнтів з доброякісною тиреоїдною патологією, по-друге, очевидно відкривають нові можливості профілактики виникнення РЩЗ за умов ефективного обстеження та лікування хворих на ДПЩЗ при своєчасному прийнятті рішення про виконання хірургічного лікування та адекватної гормонотерапії вузлових утворень щитовидної залози.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш інтенсивне зростання кількості РЩЖ зафіксовано протягом останнього п'ятиріччя – 2001-2006 рр.
2. Достатньо велика кількість РЩЖ (від 16% для медулярного та анапластичного до 30 і 47% випадків для фолікулярного і папілярного раків відповідно) розвивається на тлі доброякісної тиреоїдної патології, найчастіше на тлі різних варіантів зоба та АІТ.
3. Медулярний рак, незважаючи на своє нетиреоїдне походження також може поєднуватися з доброякісною патологією щитовидної залози.
4. З часом простежується зростання кількості розвитку всіх варіантів тиреоїдного раку на тлі доброякісної патології щитовидної залози, яка може слугувати не тільки фоном для виникнення тиреоїдного раку, а й вочевидь, за певних умов, бути і його попередником.

В перспективі доцільним є вивчення імуногістохімічних маркерів малігнізації в параканкротній, доброякісно змінений тиреоїдний тканині з метою отримання морфологічних доказів виникнення раку на її фоні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Management of papillary and follicular thyroid cancer. / Mazzaferri E.L. //Endocrine surgery (ed. Schwartz A.E., Pertsemliadis D., Gagner M.). - New York - Basel. - 2004. - P.157-190.
2. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium / Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., et al. // Eur. J. Endocrinol. - 2006. - V.154. - P.787-803.
3. Заболевания щитовидной железы / Валдина Е.А.// Петербург.- 2006. – 264 с.
4. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / Плешков В.Г., Коренев С.В., Тугай В.В.// Рос. онкол. журнал. – 2002. – №5. – С.49-55.
5. Національний канцер-реєстр України /Федоренко З.П., Міщенко А.Н., Гулак Л.О. та ін. // К., 1998. – 117 с.

6. Рак в Україні, 2004-2005. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – №7. – К. – 2006. – 96 с.
7. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П.Федоренко, Л.О.Гулак, Є.Л.Горох та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – № 87. – К. – 2007. – 96 с.
8. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Бернштейн Л.М.// СПб: Наука. - 2004.- 343с.
9. Вузлові утворення щитоподібної залози: міжнародні алгоритми та вітчизняна клінічна практика / Фадєєв В. // Променева діагностика, променева терапія. – 2002. - №4. – с.7–12.
10. Диагностическая ценность пункционной биопсии узловых образований щитовидной железы под контролем ультразвука // Степанов С.О., Ратушная В.В. // Сб. мат. Всероссийского конгресса лучевых диагностов «Радиология 2007» 06.06.2007- 08.06.2007.- г. Москва.- с. 163-164.
11. TSH Signaling and Cancer / Garcia-Jimenez C., Santisteban P. // Arq. Bras. Endocrinol. Metab. 2007; 51 (5): 654-671
12. 12 Thyrotropin Receptor Mutations in Thyroid Diseases / Paul M.Yen. // Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2000;1 (1-2):123-129
13. Marcers of cell proliferation, apoptosis and angiogenesis in thyroid adenomas: a comparative immunohistochemical and genetic investigation of functioning and nonfunctioning nodules / Viacava P., Bocci G., Tonacchera M. // Thyroid 2007; 17 (3): 191–197.
14. The IGF system in thyroid cancer: new concepts / Vella V., Sciacca L., Pandini G. // Mol. Pathol. 2001; 54 (3): 121–124.
15. Клиническая характеристика рака щитовидной железы на фоне узловых и диффузных ее поражений / Касивцов О.А., Скобельдина Т.А. // Вестник РГМУ. 2006.- №2 /49/. - С. 138.
16. Микрокарцинома щитовидной железы / Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф.// М.: Медицина. - 2003. – 261 с.
17. Хирургическое лечение рака щитовидной железы. Современные аспекты хирургической эндокринологии / Амирова Н. М., Дубошина Т. Б. // Материалы одиннадцатого (тринадцатого) Российского симпозиума с международным участием по Хирургической эндокринологии. Санкт-Петербург.: Welcome. - 2003.- Том 1.- С. 7-8.
18. History of thyroid diseases and subsequent thyroid cancer risk. Cancer Epidemiology./ D'Avanzo B., LaVecchia C., Franceschi S. et al. // Biomarkers & Prevention.-1995.-Vol 4.- №3.- P.193-199.
19. Заболевания щитовидной железы / Рудницкий Л.В./ – «Питер», – Санкт–Петербург. – 2006. - 128с.
20. Аутоиммунный тиреоидит и рак щитовидной железы: клинико-морфологические аспекты сочетанной патологии / Гульчий Н.В., Аветисьян И.Л., Яровой А.О. // Український медичний часопис. – №3 (23). – V/VI 2001. - С. 84-87.
21. Рак щитовидной железы и аутоиммунный тиреоидит / Кошелюк Е.Г., Охлопкова Н.С. // Вестник РГМУ. – 2006. - №2/49/. - С.139-140
22. Медико-биологическая статистика / Гланц С. // М.: Практика. – 1999. – 460 с.
23. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer / Shore R.E. // Radiation Research 1992; 131: 98–111.
24. Human thyroid cancer induction by ionizing radiation: summary of studies based on external irradiation and radioactive iodine / Shore R.E. // The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.96). – ECSC-EC-EATC, Brussels-Luxemburg. 1996. – P. 669-675
25. Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы / Фюрер Д. // Міжнар. ендокринол. журнал 2007; 3 (9): 114-119.

© Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В., 2009

УДК: 616.12-008. 46-036.12: 616.127-005.4+616.127-007.64]-071

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДАНИХ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ХВОРИХ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, ОБУМОВЛЕНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА ДИЛАТАЦІЙНОЮ КАРДІОМІОПАТІЄЮ

О.М. Овчарова, Н.А. Ткач, Л.С. Мхітарян, Т.І. Гавриленко, Т.В. Пономарьова

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

Обстежений 391 пацієнт із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ) (фракція викиду < 40%) з ішемічною хворобою серця (ІХС) (265 пацієнтів) та дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) (126 пацієнтів) II-IV функціональних класів (ФК) за критеріями NYHA. У 171 пацієнта із ІХС діагностовано супутню артеріальну гіпертензію (АГ). Метою роботи стало порівняння рівнів лабораторних показників, які характеризують системні метаболічні порушення, імунно-запальну реакцію та процес перикисного окислення ліпідів у хворих ХСН, зумовлені

ною ДКМП та ІХС, в тому числі із супутньою АГ. В групі ІХС в порівнянні із групою ДКМП визначається більша частка хворих із зниженням швидкості клубочкової фільтрації <90 мл/хв та анемії. Ці відмінності обумовлені віковими змінами морфо-функціональної структури нирок у хворих на ІХС, а не нозологічним чинником. Для хворих ХСН на ґрунті ДКМП характерна достовірно більша частота зустрічаємості гіпохолестеринемії, а для хворих на ІХС гіперхолестеринемії, що узгоджується із віковими та патогенетичними особливостями характерними для ІХС та ДКМП. Активність цитокинової ланки імунізапальної відповіді та показників перикисного окислення ліпідів у хворих вказаних груп не відрізнялась, за винятком рівня малонового діальдегіду крові, який у хворих на ІХС виявився достовірно вищим в порівнянні із групою хворих на ДКМП.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, дилатаційна кардіоміопатія, анемія, швидкість клубочкової фільтрації, імунізапальна реакція, оксидантний стрес

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДАННЫХ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

О.М. Овчарова, Н.А. Ткач, Л.С. Мхитарян, Т.И. Гавриленко, Т.В. Понамарева

Национальный научный центр «Институт кардиологи имени академика Н.Д. Стражеско» АМН Украины, Киев

Обследован 391 пациент с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и систолической дисфункцией левого желудочка (СДЛЖ) (фракция выброса < 40%) с ишемической болезнью сердца (ИБС) (265 пациентов) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) (126 пациентов) II-IV функциональных классов по критериям NYHA. Целью нашего исследования стало сравнение уровней лабораторных показателей, которые характеризуют системные метаболические нарушения, иммунно-воспалительную реакцию и процесс перикисного окисления липидов у пациентов с ХСН, обусловленной ДКМП и ИБС, в том числе с сопутствующей АГ. В группе ИБС по сравнению с группой ДКМП определяется большее количество пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации < 90 мл/мин и анемии. Эти отличия обусловлены возрастными изменениями морфо-функциональной структуры почек у пациентов с ИБС, а не нозологическим фактором. Для пациентов ХСН на фоне ДКМП характерна достоверно большая частота встречаемости гипохолестеринемии, а для больных с ИБС – гиперхолестеринемии, что согласуется с возрастными и патогенетическими особенностями, характерными для ИБС и ДКМП. Активность цитокинового звена иммунно-воспалительного ответа и показателей перикисного окисления липидов у пациентов указанных групп не отличалась, за исключением уровня малонового диальдегида, который у больных с ИБС оказался достоверно более высоким по сравнению с группой пациентов с ДКМП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, дилатационная кардиомиопатия, анемия, скорость клубочковой фильтрации, иммунно-воспалительная реакция, оксидантний стресс

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF LABORATORY STUDIES DATA IN THE PATIENTS WITH CHF DUE TO CORONARY HEART DISEASE AND DILATED CARDIOMYOPATHY

О.М. Ovcharova, N.A. Tkach, L.S. Mkhitarjan, T.I. Gavrilenko, T.V. Ponomareva

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, MAS of Ukraine», Kyev

We studied 391 patient with congestive heart failure (CHF) and left ventricle systolic dysfunction (LVSD) (LV ejection fraction < 40%) with coronary heart disease (CHD) (265 patients) and dilated cardiomyopathy (DCMP) (126 patients) within II-IV functional class (FC) by NYHA. In 171 patients with CHD we found concomitant arterial hypertension (AH). The objective of the study was to compare levels of laboratory indices that mark systemic metabolic violations, immune inflammatory reaction and lipid peroxidation in the patients with CHF due to DCMP and CHD, with concomitant AH inclusively. In CHD group we found bigger segment of patients with decreased glomerular filtration rate < 90 ml/min. and anemia compared to DCMP. These differences are explained by age discrepancy and age morphological and functional renal changes in patients with CHD rather than by etiology of CHF. In the patients with CHF due to DCMP we found lower lipids panel levels, while in the patients with CHD we saw more often hypercholesterolemia, which matches with age and pathogenetic peculiarities of patients with CHD and DCMP. Cytokine link of immune inflammatory response and lipid peroxidation in the patients of the studied groups did not differ, except the level of serum malonic dialdehyde, which was significantly higher in the patients with CHD compared to those with DCMP.

KEY WORDS: heart failure, coronary heart disease, dilated cardiomyopathy, decreased glomerular filtration rate, anemia, immune inflammatory reaction, lipid peroxidation

На сьогоднішній день все більше зростає інтерес до патофізіологічних змін при хронічній серцевій недостатності (ХСН). Зокрема, істотна кількість робіт присвячена вивченню показників системних метаболічних порушень, імунзапальної реакції, оксидантного стресу внаслідок ХСН [3, 4, 5, 8, 9, 10, 21]. Але недостатньо висвітленим лишається питання визначення залежності дисбалансу лабораторних показників вказаних патогенетичних ланок та етіології СН. Найбільш поширеними серед захворювань серцево-судинної системи, що призводять до розвитку ХСН, в повсякденній практиці кардіолога, як відомо, є ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ) та дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП). Тому метою нашого дослідження стало вивчення в порівняльному аспекті рівнів лабораторних показників, які характеризують вищенаведені системні процеси, у хворих на ДКМП та на ІХС, в тому числі із супутньою АГ.

Дана робота являється фрагментом НДР відділу серцевої недостатності, № держреєстрації 0107U001439 «Вивчити медичні фактори, що визначають якість життя та прогноз виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю»

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включений 391 пацієнт з ХСН та СДЛШ (фракція викиду (ФВ) < 40%) з ІХС (265 пацієнтів) та ДКМП (126 пацієнтів) II-IV функціональних класів за критеріями NYHA, що спостерігалися у відділенні серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». Хворі на ІХС були додатково розподілені на підгрупи за наявністю та відсутністю АГ – 171 та 94 пацієнта, відповідно. Середній вік обстежених складав 57 (50,0-65,0) років, чоловіків було – 307 (78,5%), жінок – 84 (21,5%). В дослідження не включали пацієнтів, старших за 75 років та молодших 18 років, з безсимптомною (I ФК) дисфункцією ЛШ, гострою формою ІХС, інсультом або транзиторною ішемічною атакою, давністю < 6 місяців, клапанними, запальними та рестриктивними ураженнями серця, гіпертрофічною кардіоміопатією, бронхіальною астмою, онкологічними та хронічними інфекційними хворобами, хронічною хворобою нирок та/або швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв., інсулінозалежним цукровим діабетом, дисфункцією щитоподібної залози, а також з вираженою патологією опорно-рухового апарату, наявністю якої унеможлилювала виконання тесту з 6-хвилинною ходою. Діагноз ІХС встановлювали згідно з загальнопринятими клінічними критеріями (стенокардія

та/або документований перенесений інфаркт міокарда та/або відповідні дані коронароангіографії), діагноз ДКМП – за критеріями ВОЗ після виключення інших причин дисфункції серця [26].

Всім обстеженим проведено стандартне ехокардіографічне дослідження з визначенням основних показників структурно-функціонального стану лівих і правих відділів серця [2], рутинні загальноклінічні та біохімічні аналізи у відповідності до чинних стандартів діагностики ХСН [6] у клінічній лабораторії ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». Рівень цитокинів (ТНФ- α , ІЛ-6, ІЛ-10) визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-системи «ProCon» (Росія) та «Diacclone» (Франція). Функціональну активність моноцитів оцінювали за даними спонтанного НСТ-тесту, а функціональний резерв моноцитів за різницею з індукованим пірогеналом (і НСТ). Дослідження виконувались на базі відділу клінічної імунології ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». Показники інтенсивності перикисного окислення білків (спектрофотометричним методом) визначалися в лабораторії клінічної біохімії ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска».

Всім пацієнтам також був проведений тест з 6-хвилинною ходою за стандартною методикою [17]. Дослідження здійснювалося, як правило, після досягнення пацієнтами гемодинамічно стабільного стану на фоні прийому діуретиків, інгібіторів АПФ та, у більшості випадків, бета-адреноблокаторів (табл. 1), а також інших засобів, що призначалися за клінічними показаннями відповідно до чинних стандартів лікування ХСН [1, 20].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту «STATISTICA for Windows. Release 6.0». Для визначення виду розподілу застосовували критерії Ліллієфорса та Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл ознаки відрізнявся від норми, для його описання використовували медіану та інтерквартильний розмах (інтервал, що охоплює 50% значень ознаки у виборці). Гіпотезу про вірогідність різниці значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Основні клініко-інструментальні дані пацієнтів з ХСН на фоні ІХС та на фоні ДКМП надані у табл. 1. Із табл. 1 видно, що пацієнти коронарогенною та некоронарогенною ХСН не відрізнялись за співвідношенням чоловіків та жінок, тривалістю симптомів ХСН, середнім функціональним класом, наявністю постійної форми фібриляції передсердь, фракцією викиду ЛШ, мали однакову

частоту призначення діуретиків, інгібіторів АПФ та спіронолактону, однак, в хворі на ДКМП були достовірно молодшими та до-

стовірно частіше отримували бета-адрено-блокатори.

Таблиця 1

Основні клініко-демографічні та інструментальні показники хворих з систолічною дисфункцією ЛШ на фоні ДКМП та на фоні ІХС

Показник	ІХС (n=265)	ДКМП (n=126)	p
Вік, роки	61 (32-75)	43,96 (18-67)	0,000
Чоловіки, n (%)	210 (79%)	97 (77%)	0,51
Тривалість симптомів ХСН, місяці	24 (10,5-54,5)	23,5 (10,0-59,0)	0,57
Постійна форма фібриляції передсердь, n (%)	90 (32%)	47 (37%)	0,31
Середній ФК, у.о.	3,1	3,0	0,48
ФВ ЛШ, %	30,0	29,0	0,167
Діуретики, n (%)	246 (93%)	112 (89%)	0,17
Інгібітори АПФ, n (%)	217 (82%)	102 (81%)	0,4
Бета-адреноблокатори, n (%)	198 (74%)	116 (92%)	0,000
Спіронолактон, n (%)	205 (75%)	98 (79%)	0,135

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного дослідження показників клінічної гемограми та рутинного аналізу крові хворих чотирьох вищенаведених груп були виявлені такі патологічні відхилення: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гіперхолестеринемія, гіпохолестеринемія, гіперурикемія, гіпербілірубінемія, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), які за даними робіт [3, 8, 9, 12, 14, 25] є незалежними предикторами незадовільного виживання хворих та/або сприяють прогресуванню ХСН (табл. 2). Основним параметром, що відображає порушення функціонального стану нирок у хворих ХСН є показник ШКФ [8]. Зниження ШКФ <90 мл/хв частіше зустрічалось в групах хворих на ІХС, а також ІХС із АГ та ІХС без АГ в порівнянні із групою хворих на ДКМП (p=0,000, p=0,0012 та p=0,000 відповідно) (рис. 1). Проте, порівняльний аналіз частки хворих із низькою ШКФ між групами хворих на ДКМП та ІХС, співставних за віком, нівелює відмінності азотовидільної функції нирок хворих ХСН ішемічної та неішемічної етіології (p=0,479) (рис. 2). Отже, більшу частку хворих із зниженою ШКФ серед пацієнтів із ХСН внаслідок ІХС проти групи пацієнтів із ХСН внаслідок ДКМП можна пояснити віковими змінами морфо-функціональної стру-

ктури нирок, впливом АГ, а не нозологічним чинником. В групі хворих на ІХС проти групи хворих на ДКМП достовірно частіше зустрічається анемія (p=0,04). Більша частота анемії в групі хворих на ІХС обумовлена переважанням серед них хворих із супутньою АГ. Відомо, що в походженні анемічного синдрому вагому роль відіграє ниркова дисфункція, в тому числі внаслідок АГ [1]. За нашими результатами зниження ШКФ виявилось більш вираженим у хворих на ІХС, що, найбільш ймовірно, і визначило більшу частоту зустрічаємості анемії серед цієї групи хворих проти групи хворих на ДКМП.

Для хворих на ІХС та ІХС із АГ визначено достовірно більшу частоту зустрічаємості гіперхолестеринемії в порівнянні із групою хворих на ДКМП (p=0,0072 та p=0,005 відповідно). Серед пацієнтів із ДКМП, навпаки, достовірно частіше виявлялась гіпохолестеринемія в порівнянні із хворими на ІХС в загальній групі та ІХС із супутньою АГ (p=0,01 та p=0,03 відповідно). Отримані дані співпадають з результатами інших авторів [9, 12] та узгоджуються із патогенетичними і віковими особливостями, характерними для ІХС та ДКМП [9, 12, 25]. Також не виявлено достовірних відмінностей частоти зустрічаємості лейкопенії, лімфоцитопенії, тромбоцитопенії, гіперурикемії та гіпербілірубінемії у хворих чотирьох груп (табл. 2).

Таблиця 2

Частота зустрічаємості основних патологічних відхилень показників клінічної гемограми та рутинного біохімічного аналізу крові у пацієнтів з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка на ґрунті ДКМП та ІХС

Аномалія	ДКМП (n=126)	ІХС (n=265)	ІХС+АГ (n=265)	ІХС без АГ (n=94)	p (1-2)	p (1-3)	p (1-4)
ШКФ <90 мл/хв, (%)	48%	73%	66%	85%	0,000	0,0021	0,000
Анемія (Hb<122 г/л), (%)	10%	18%	16%	14%	0,04	0,014	0,36
Лейкопенія ($l < 4,0 \times 10^9/l$), (%)	2,4%	5%	7%	5,4%	0,23	0,074	0,21
Тромбоцитопенія ($t < 150 \times 10^9/l$), (%)	10%	16%	16%	18%	0,10	0,14	0,08
Лімфоцитопенія ($l < 20\%$), (%)	22%	21%	18%	28%	0,81	0,39	0,3
Гіперхолестеринемія ($ХС > 5,2$ ммоль/л), (%)	28%	42%	44%	37%	0,0072	0,0051	0,159
Гіпохолестеринемія ($ХС < 3,6$ ммоль/л), (%)	25%	15%	15%	18%	0,01	0,03	0,21
Гіперурикемія ($СК > 415$ мкмоль/л), (%)	18%	23%	25%	23%	0,25	0,15	0,36
Гіпербілірубінемія (біл > 25 мкмоль/л), (%)	27%	18%	18%	17%	0,120	0,064	0,0824

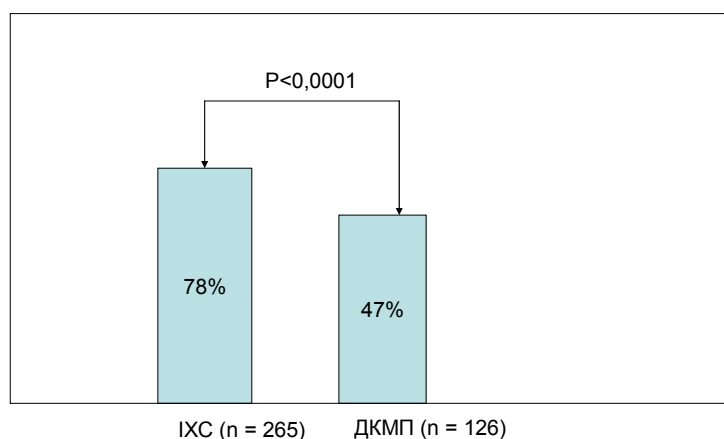
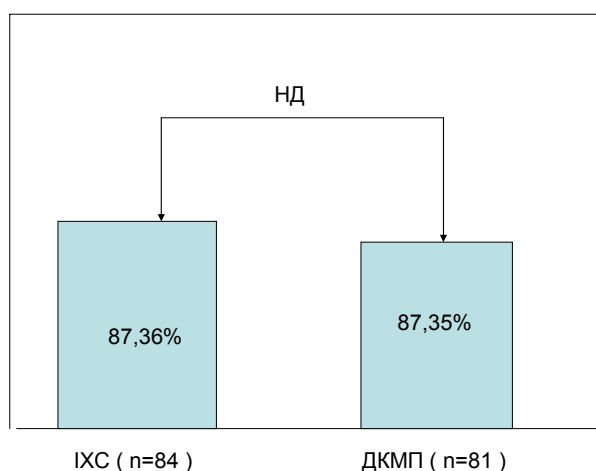


Рис. 1. Частота зустрічаємості ШКФ < 90 мл/хв у пацієнтів із ХСН та СДЛШ на ґрунті ІХС та ДКМП.



Примітки: НД – відмінності статистично недостовірні (p=0,48).

Рис. 2. Частота зустрічаємості ШКФ < 90 мл/хв у хворих ХСН та СДЛШ, співставних за віком, на ґрунті ІХС та на ґрунті ДКМП.

Підвищення рівня циркулюючих проти- запальних цитокінів та продуктів перекисно- го окислення ліпідів є предикторами виник- нення смерті у хворих з прогресуючою ХСН ішемічної та неішемічної етіології [10, 13, 19]. При порівняльному аналізі концентрації в крові маркерів цитокінової ланки імунза- пальної відповіді (ІЛ-6, ІЛ-10, ТНФ-а, НСТ- спонт., НСТ-індук.) у обстежених нами хво- рих ХСН коронарогенного та некоронаро- генного походження не виявлено достовір- них відмінностей (табл. 3). Отримані дані співпадають із результатами досліджень, які вказують на пряму залежність дисбалансу

запальних та протизапальних цитокінів (ІЛ- 6, ФНП-а) від важкості серцевої недостатно- сті та відсутність зв'язку між концентрацією цитокінів та етіологією серцевої недостатно- сті у пацієнтів [15, 22]. Проте, за деякими даними у хворих з ДКМП та ХСН II-IV ФК в порівнянні з хворими на ІХС в цілому харак- терна більш виражена цитокінова активація, особливістю якої є більш високі рівні ІЛ-6, ФНП-а [11, 17]. За іншими даними у пацієн- тів ішемічною кардіоміопатією концентрація ФНП сироватки крові виявилася підвище- ною, а в групі пацієнтів неішемічною кар- діоміопатією, навпаки, зниженою [11].

Таблиця 3

Показники гуморальної ланки імунзапальної відповіді спонтанного та індукованого НСТ-тесту та продуктів перекисного окислення ліпідів у хворих з ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка на ґрунті ДКМП та на ґрунті ІХС

Показники	ДКМП (n-31)	ІХС (n-39)	p
ФНП-а	31,0 (17,5-49,0)	23,0 (16,5-46,0)	0,238
ІЛ-6	12,0 (6,8-19,0)	14,2 (3,4-24,0)	0,851
ІЛ-10	1,9 (0,89-2,3)	1,3 (0,91-2,20)	0,747
НСТ спонт.	5,0 (3,0-7,0)	6,0 (4,0-7,0)	0,416
НСТ індук.	5,0 (2,0-9,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,989
Дієнові кон'югати у плазмі	2,1 (1,38-2,20)	2,3 (1,28-3,2)	0,254
Малоновий діальдегід у плазмі	7,8 (5,5-11,7)	12,5 (9,4-17,94)	0,0036

В наших дослідженнях в групі хворих на ІХС виявлено більш високий рівень малонового діальдегіду (МДА), який за даними деяких авторів корелює із тяжкістю захворювання [21]. В низці літературних джерел також наведені дані про переважання процесів перикисного окислення ліпідів у хворих ХСН та СДЛШ на ґрунті ІХС при порівнянні із групою пацієнтів ДКМП [23].

ВИСНОВКИ

1. Більша частка хворих із зниженням швидкості клубочкової фільтрації < 90 мл/хв та анемії визначається в групі ІХС в порівнянні з групою хворих на ДКМП. Ці відмінності обумовлені віковими змінами морфо-функціональної структури нирок у хворих внаслідок ІХС, а не нозологічним чинником.
2. Для хворих ХСН на ґрунті ДКМП харак-

терна достовірно більша частота зустрічаємості гіпохолестеринемії, а для хворих на ІХС – гіперхолестеринемії, що узгоджується із патогенетичними та віковими особливостями, характерними для ІХС та ДКМП.

3. Активність цитокинової ланки імунозапальної відповіді та показників перикисного окислення ліпідів у хворих ХСН різної етіології достовірно не відрізнялась, за винятком рівня малонового діальдегіду плазми крові, який у хворих на ІХС виявився достовірно вищим в порівнянні із групою хворих на ДКМП.

Отримані дані можуть бути враховані при здійсненні диспансерного нагляду хворих з ХСН, також мають бути використані при здійсненні наступного етапу роботи, а саме розробці алгоритму індивідуального прогнозування ХСН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова К.М. Клінічна кардіологія. – К.: Здоров'я, 1999. – 710 с.
2. Бобров В. О., Стаднюк Л. А., Крижанівський В. О. Ехокардіографія. – К.: Здоров'я, 1997. – 151 с.
3. Василенко В.А. Дисертаційна робота «Особливості діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності з проявами анемічного синдрому у хворих похилого віку» – Вінниця, 2009р. – 165 с.
4. Визир В.А., Березин А.Е. Імунозапальна активація як концептуальна модель формування та прогресування серцевої недостатності. // Терапевтичний архів. – 2000. – № 4. – С. 77–80.
5. Визир В.А., Березин А.Е. Особенности нейро-гуморальной и провоспалительной активации у больных с сердечной недостаточностью. // Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України (Київ) – УКЖ – 2007. – №5 – С.141–142.
6. Вялова С.С., Расіна Т.А. Загальна лікарська практика: діагностичне значення лабораторних аналізів. – Москва, 2006. – 158 с.
7. Заїка М.В., Ковальова О.Н. 8-ізопростан як маркер оксидантного стресу у хворих хронічною серцевою недостатністю. // УКЖ – 2006. – №4. – С.55–57.
8. Мірошниченко А.А. Функціональний стан нирок та кардіогемодинаміка у хворих з хронічною серцевою недостатністю в залежності від функціонального класу. Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України (Київ). // УКЖ – 2007. – №5. – С.146.
9. Митрохіна О.С., Л.В. Деменко, Задунаєв Н.А. «Особливості показників ліпідного обміну у хворих похилого та старечого віку з хронічною серцевою недостатністю із збереженою систолічною функцією» Матеріали VIII Національного конгресу кардіологів України (Київ) // УКЖ – 2007. – №5. – С. 144–145.
10. Серик С.А., Степанова С.В., Волков В.И. Про- и противовоспалительные цитокины у пациентов ИБС при прогрессировании ХСН // УКЖ – 2004. – №4 – С.77–80.
11. Серкова В.К., Майко О.В. Содержание цитокинов, СРП у пациентов ХСН // УКЖ – 2004. – №3 – С. 64–66.
12. Солейко О.В. Дисертація на здобуття ступеня к.м.н. «Особливості діагностики та прогнозування серцевої недостатності при ДКМП: клініко-математичне моделювання». – Вінниця, 1996. – 247 с.
13. Федоров С.В. Спонтанна продукція цитокинів моноцитами у хворих на хронічну серцеву недостатність. Матеріали VIII Нац. конгресу кардіологів України (Київ). // УКЖ – 2007. – №5. – С. 150.
14. Устименко О.В. Дисертація на здобуття ступеня к.м.н. «Вживання та його геодинамічні предиктори у хворих ХСН» – Київ, 2004р. – 155 с.
15. Aukrust P, Ueland T, Lien E, Bendtzen K, Mjølner F, Andreassen AK, Nordrehaug JE, Aass H, Espevik T, Simonsen S, Frøland SS, Gullestad L. Cytokine network in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. // Am J Cardiol. 1999. – Vol. 83(3) – P. 376–382.
16. Bick RJ, Bagwell SH, Jones CE, et al. Fluorescence imaging microscopy of cellular markers in ischemic vs non-ischemic cardiomyopathy after left ventricular unloading. // J Heart Lung Transplant. 2005. – Vol. 24(4) – P. 454–461.
17. Faggiano P., D'Aloia A., Gualeni A. et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. // Eur. J. Heart Fail. – 2003. – Vol. 6. – N 6. – P. 687–691.
18. Fukunaga T, Soejima H, Irie A, Sugamura K, Oe Y, Tanaka T, Nagayoshi Y, Kaikita, K, Sugiyama S, Yoshimura M, Nishimura Y, Ogawa H. Relation between CD4+ T-cell activation and severity of chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. // Am J Cardiol. 2007. – Vol.100(3) – P.483–488.
19. Giverts M.M., Wilson S.C. New targets for heart-failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines and oxidative stress. // Lancet.-1998. –Vol.352. – P.34–38.

20. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. // Eur. Heart J. – 2006. – Vol.22. – P. 1527–1562.
21. Keith M., Jeejeebhoy K., Sole M. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol.31. – №6. – P. 1352–1356.
22. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. // Am J Cardiol. – 1996. – Vol.77(9). – P. 723–727.
23. Rochette L, Tatou E, Vergely C, Maupoil V, Bouchot O, Mossiat C, Jazayeri S, Benkhadra S, Brenot R, Girard C, David M. Regional heterogeneity of decreased myocardial norepinephrine and increased lipid peroxidation levels in patients with end-stage failing heart secondary to dilated or ischemic cardiomyopathy // J Heart Lung Transplant. 2008.– Vol. 27(7). – P. 767–774.
24. Tziakas DN, Chalikias GK, Papaioakeim M, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, Tentes IK, Papanas N, Kortsaris A, Maltezos E, Hatseras DI. Comparison of levels of matrix metalloproteinase-2 and -3 in patients with ischemic cardiomyopathy versus nonischemic cardiomyopathy.//Am J Cardiol. 2005.– Vol. 96(10). – P. 1449–1451.
25. Vredevoe DL, Woo MA, Doering LV, Brecht ML, Hamilton MA Skin test anergy in advanced heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. //Am. J. Cardiol. 1998.– Vol. 82(3) – P. 323–328.

© Овчарова О.М., Ткач Н.А., Мхітарян Л.С.,
Гавриленко Т.І., Пономарьова Т.В., 2009

УДК: 616.12-008.331.1+616.72-002

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ОСІБ З ІЗОЛЬОВАНИМИ І КОМОРБІДНИМИ ОСТЕОАРТРОЗОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ

І.В. Солдатенко, Н.В. Лисенко, М.І. Яблунський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Проведена порівняльна характеристика ортостатичних реакцій (ОР) артеріального тиску (АТ) та варіабельності серцевого ритму (ВСР) у 90 пацієнтів з ізольованими і коморбідними остеоартрозом (ОА) та артеріальною гіпертензією (АГ) у віці 58±10 років. ОА, АГ та коморбідні ОА+АГ характеризуються однаковими закономірностями в ОР АТ та показниками ВСР, а також показниками ВСР в пробі з метрономізованим диханням, що свідчить на користь однакових системних нейрогуморальних механізмів розвитку ОА і АГ. Нижчі значення ТР і вищі LF/HF в групі пацієнтів ОА+АГ проти груп пацієнтів з ізольованими ОА і АГ і менш активні їх реакції на ортостаз і метрономізоване дихання, свідчать про важчий перебіг коморбідних порівняно з ізольованими ОА і АГ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, артеріальний тиск, ортостатичні реакції, артеріальна гіпертензія, варіабельність серцевого ритму

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЛИЦ С ИЗОЛИРОВАННЫМИ И КОМОРБИДНЫМИ ОСТЕОАРТРОЗОМ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

І.В. Солдатенко, Н.В. Лисенко, Н.І. Яблунський

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Проведена сравнительная характеристика ортостатических реакций (ОР) артериального давления (АД) и вариабельности сердечного ритма (ВСР) у 90 пациентов с изолированными и коморбидными остеоартрозом (ОА) и артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 58±10 лет. ОА, АГ и коморбидные ОА+АГ характеризуются одинаковыми закономерностями в ОР АД и показателей ВСР, а также показателей ВСР в пробе с метрономизированным дыханием, что свидетельствует в пользу одинаковых системных нейрогуморальных механизмов развития ОА и АГ. Более низкие значения ТР и более высокие LF/HF в группе пациентов ОА+АГ против групп пациентов с изолированными ОА и АГ и менее активные их реакции на ортостаз и метрономизированное дыхание, свидетельствуют о более тяжелом течении коморбидных в сравнении с изолированными ОА и АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартроз, артериальное давление, ортостатические реакции, артериальная гипертензия, вариабельность сердечного ритма

THE RELATIVE CHARACTERISTIC OF ORTHOSTATIC REACTIONS OF ARTERIAL PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY AT PERSONS WITH ISOLATED AND COMBINED AN OSTEOARTHRITIS AND AN ARTERIAL HYPERTENSIA

I.V. Soldatenko, N.V. Lysenko, M.I. Iabluchanskyi
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The relative characteristic of orthostatic reactions (OR) of blood pressure (BP) and heart rate variability (HRV) in 90 patients at the age of 58 ± 10 years with isolated and combined osteoarthritis (OA) and arterial hypertension (AH) is spent. OA, AH and combined OA+AH are characterised by identical patterns in OR a BP and measures of HRV, and also measures HRV in assay with breath modulation that testifies in favour of identical system neurohumoral mechanism of development OA and AH. Lower value TP and higher LF/HF in groups of patients OA+AH against groups of patients with isolated OA and AH and their less awake reactions on orthostate and in assay with breath modulation, testify to more serious flow combined OA+AH in comparison with isolated OA and AH.

KEY WORDS: osteoarthritis, blood pressure, orthostatic reactions, arterial hypertension, heart rate variability

Останнім часом увагу фахівців все більше приваблює проблема коморбідності, що обтяжує стан здоров'я пацієнтів погіршує якість їх життя [3, 7, 12]. Особливо актуальною вона виявляється відносно поширених та соціальнозначущих патологій опорно-рухової та серцево-судинної систем, перш за все, остеоартрозу (ОА) та артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. Ці два, на перший погляд різні, патологічні стани об'єднує не лише висока поширеність в популяції, що збільшується за віком, та спільні фактори ризику, але і, багато в чому, залучення єдиних нейрогуморальних механізмів та реалізація через ці механізми. Роль нейрогуморальних механізмів при АГ і ОА природньо оцінювати через дослідження регульованих по різним механізмам артеріального тиску, систоличного (САТ) та діастолічного (ДАТ), а також сукупності показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) в ортостатичних ре-

кціях. Якщо закономірності їх змін при АГ на сьогодні вивчені досить детально [6, 9, 11, 13], при ОА та коморбідних ОА і АГ вони практично не досліджувалися.

Робота виконана у межах НДР «Розробка та дослідження системи автоматичного керування варіабельністю серцевого ритму» № держресстрації 0109U000622.

Метою роботи є порівняння САТ, ДАТ та показників ВСР в ОР у пацієнтів із ізольованими та коморбідними ОА і АГ для подальшої розробки пропозицій по підвищенню якості їх діагностики і лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У амбулаторних умовах обстежено 90 пацієнтів, з них 11 із ОА, 49 із АГ та 30 – коморбідними ОА і АГ. Дані про пацієнтів трьох порівнюваних груп узагальнені в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів на групи з врахуванням факторів віку, статі, тривалості захворювання (n %, M \pm sd)

Показники		Групи пацієнтів		
		ОА	АГ	ОА+АГ
Кількість пацієнтів		11 (12%)	49 (55%)	30 (33%)
Вік, роки (M, sd)		57,7 \pm 10,2	58,1 \pm 10,7	58 \pm 10,6
Чоловіки		—	19 (39%)	6 (20%)
Жінки		11 (100%)	30 (61%)	24 (80%)
Тривалість ОА	до 5 років	27%	—	23%
	5-10 років	39%	—	43%
	більш 10 років	34%	—	34%
Тривалість АГ	до 5 років	—	42%	40%
	5-10 років	—	35%	34%
	більш 10 років	—	23%	26%
Стадія ОА	I	—	—	—
	II	55%	—	60%
	III	45%	—	40%
Стадія АГ	I	—	16%	10%
	II	—	82%	90%
	III	—	2%	—
Ступінь АГ	М'яка АГ	—	16%	13%
	Помірна АГ	—	62%	60%
	Тяжка АГ	—	22%	27%

У дослідження не включалися особи, що перенесли інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу, із фібриляцією передсердя, страждаючі ХСН IV функціонального класу (ФК), АГ III стадії, ожирінням III-IV ступеня, пацієнти з вторинними ОА та АГ, ураження суглобів 4 стадії рентгенологічно по класифікації Kellgren-Lawrence.

Дослідження САТ, ДАТ та показників ВСР проводилося в ранковий час. За 24 години до дослідження пацієнти не приймали кави, алкоголю і лікарських препаратів, за 30 хвилин – обмежувалося фізичне навантаження. САТ і ДАТ вимірювали по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1–20. ВСР вимірювали за допомогою апаратно-програмного комплексу CardioLab 2000. Вимір САТ і ДАТ і ВСР здійснювалося у кліностазі після 5 хвилинного відпочинку, через 3 хвилини після переходу в ортостаз. Проба з метрономізованим диханням проводилася при вимірі ВСР. За результатами дослідження ВСР оцінювали: TP, мс² – загальну потужність спектру; VLF, мс² – потужність дуже низькочастотного домена спектру; LF, мс² – потужність низьких частот; HF, мс² – потужність високочастотного домена; LF/HF – співвідношення потужностей низько- і високочастотних спектрів як міру симпатовагального балансу.

Пацієнтів за типом ОР АТ розділяли на 3 групи: з гіпертензивною, ізотензивною та гіпотензивною реакцією. Критеріями кваліфікованої ОР АТ було відхилення САТ в ортостазі від значення в кліностазі >20 мм рт.ст. та/або ДАТ – >10 мм рт.ст, ізотензивної – не більш, ніж на 10 мм рт.ст. САТ і 5 мм рт.ст. ДАТ. Проміжні значення розцінювалися як некваліфікована ОР АТ. Розраховували частотні співвідношення типів ОР в групах пацієнтів. Відповідно до завдань дослідження використані початкові (до початку терапії) результати визначення АТ та показників ВСР.

Дані заносилися в базу Microsoft Excel. Для статистичної оцінки результатів використовувалися параметричні критерії (середнє значення – M і стандартне відхилення – sd), достовірність відмінностей між групами па-

цієнтів визначали за допомогою критерію Пірсона, розрахунок показників проводився за допомогою SPSS 10.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до даних табл. 1 переважали пацієнти з ізольованою АГ та коморбідними ОА і АГ, тоді як частка пацієнтів з ізольованим ОА склала всього 12%. Крім того, якщо при АГ і ОА+АГ спостерігалися особи обох статей, з ізольованим ОА були одні жінки. Значущих вікових відмінностей між групами не виявлено. У групах ОА і ОА+АГ найбільша питома вага пацієнтів з ОА (39% і 43%) припала на тривалість захворювання (5-10) років. По ступеню тяжкості ОА в групі ізольованої і коморбідної патології позицію, що лідирує, займала II стадія ОА – 55% і 60%, відповідно. У групах АГ та ОА+АГ найбільша частка пацієнтів мала анамнез АГ до 5 років (42% і 40%), II стадію АГ ((82-90)%) і ступінь 2 АГ ((62-60)%).

У табл. 2. представлені частотні співвідношення ОР АТ в групах пацієнтів з ізольованою і коморбідною патологією. У всіх групах превалюють ізотензивний та гіпертензивний типи ОР. При ОА переважає некваліфікований тип гіпертензивної ОР по САТ і по ДАТ. При ізольованій АГ найбільшою виявляється частка пацієнтів з ізотензивним типом ОР по САТ і кваліфікованим гіпертензивним типом – по ДАТ. При ОА+АГ переважають пацієнти з кваліфікованим гіпертензивним типом ОР по ДАТ і некваліфікованим – по САТ і ДАТ.

У табл. 3. представлені ОР ЧСС в групах пацієнтів з ізольованими та коморбідними ОА і АГ. Реакції ЧСС у всіх трьох групах характеризуються близьким приростом при переході з кліностазу в ортостаз.

У табл. 4. представлені показники ВСР в ОР в групах пацієнтів з ізольованими і коморбідними ОА і АГ. У кліностазі при ізольованому ОА TP, VLF, LF, HF виявляються найбільшми, при ізольованій АГ – проміжними і при коморбідності ОА+АГ найменшими. Відношення LF/HF максимально в групі ОА+АГ, мінімально – ОА і проміжне – АГ.

Таблиця 2

Частотні співвідношення ортостатичних реакцій артеріального тиску в групах пацієнтів з ізольованою і коморбідною патологією (%)

Нозологія	Типи ортостатичних реакцій									
	Гіпертензивний				Ізотензивний		Гіпотензивний			
	кваліф.		некваліф.				кваліф.		некваліф.	
	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
ОА	1%	20%	10%	30%	70%	50%	—	—	10%	—
АГ	5%	37%	5%	27%	80%	27%	5%	3%	5%	5%
ОА+АГ	—	17%	26%	30%	52%	35%	4%	13%	17%	4%

Таблиця 3

Показники ортостатичних реакцій ЧСС в групах пацієнтів з ізольованою і коморбідною патологією (M, sd)

	ОА	АГ	ОА+АГ
ЧСС лежачи	69,2±9,2	71,2±10,3	70,8±10
ЧСС стоячи	77,8±12,1	78,8±13,3	78,7±12,9

Таблиця 4

Показники ВСР в ортостатичній пробі в групах пацієнтів з ізольованою і коморбідною патологією (M±sd)

Етапи дослідження		Групи пацієнтів					
		ОА		АГ		ОА+АГ	
		М	sd	М	sd	М	sd
Кліностаз	TP, мс ²	2225,6	2091,2	1422,2	1710,8	1177,01	1080,1
	VLF, мс ²	930,7	794,2	571,2	690,7	514,8	399,8
	LF, мс ²	638,7	591,9	377,1	439,4	294,9	247,5
	HF, мс ²	495,1	837,6	210,2	238	164,8	146,1
	LF/HF	2,32	1,6	2,4	1,7	2,52	1,8
Ортостаз	TP, мс ²	1669,1	962,7	1265,8	1289	1225,6	858,4
	VLF, мс ²	688,3	264	626,7	689,8	640,2	509,7
	LF, мс ²	610,8	550,1	388,6	470	239,2	178
	HF, мс ²	172	211,2	101,2	100	113,3	147,2
	LF/HF	4,95	3,3	4,5	3,4	3,94	2,6

У групі ОА при переході в ортостаз TP, VLF, LF, HF знижуються, LF/HF підвищується. У групі АГ TP і HF знижуються при одночасному підвищенні VLF, LF і LF/HF. При коморбідності ОА+АГ TP, VLF і LF/HF підвищуються, LF знижується, HF практично не змінюється.

У табл. 5. представлені показники ВСР

при проведенні проби з метрономізованим диханням в групах пацієнтів з ізольованими і коморбідними ОА і АГ. У всіх трьох групах відбувається приріст TP, VLF, LF, LF/HF, тоді як HF збільшується лише в групі ізольованої АГ і коморбідної патології, зменшуючись в групі ОА.

Таблиця 5

Показники ВСР у пробі з метрономізованим диханням в групах пацієнтів з ізольованою і коморбідною патологією (M±sd)

Етапи дослідження		Групи пацієнтів					
		ОА		АГ		ОА+АГ	
		М	sd	М	sd	М	sd
Вільне дихання	TP, мс ²	2225,6	2091,2	1422,2	1710,8	1177,01	1080,1
	VLF, мс ²	930,7	794,2	571,2	690,7	514,8	399,8
	LF, мс ²	638,7	591,9	377,1	439,4	294,9	247,5
	HF, мс ²	495,1	837,6	210,2	238	164,8	146,1
	LF/HF	2,32	1,6	2,4	1,7	2,52	1,8
Метрономізоване дихання	TP, мс ²	3700	3506,9	2291,8	2145,4	2118	1482,3
	VLF, мс ²	1240,3	797,8	874,5	1071	815	627
	LF, мс ²	1304,5	1822,5	811,4	765,1	665,3	553,3
	HF, мс ²	379,6	352,2	254,9	382,2	241,2	257
	LF/HF	3,26	2,3	4,8	4	4,16	2,3

Отримана в нашому дослідженні коморбідність ОА+АГ, що склала 33%, близька до встановленої P. Soropali з соавт. [7], які у 52% пацієнтів з ОА виявили АГ, а також до встановленої P. Wang з соавт. [12], які при обстеженні 13577 хворих ОА показали, що 80% з них приймали антигіпертензивні препарати. Збіг тривалості та стадій розвитку ОА і АГ в групах пацієнтів підтверджує уявлення, що склалися, про їх зв'язок як з віком пацієнтів, так і єдиними факторами ризику [5] і свідчать на користь єдиних системних механізмів розвитку ОА і АГ.

Результати дослідження ОР АТ, ортостатичних і метрономізованих дихальних реакцій

ВСР в групі пацієнтів з ізольованою АГ відповідають даним [2, 4, 8,10]. Результати по групах пацієнтів з ізольованим ОА та коморбідними ОА+АГ є новими.

Порівнюючи ОР АТ, ортостатичні і метрономізовані дихальні реакції ВСР в групах пацієнтів ОА, АГ і ОА+АГ, неважко перекоонатися в їх принциповій схожості, що підтверджує гіпотезу про спільність системних нейрогуморальних механізмів ОА і АГ. Нижчі значення TP і вищі LF/HF в групі пацієнтів ОА+АГ проти груп пацієнтів з ізольованими ОА і АГ і менш активні їх реакції на ортостази і метрономізоване дихання, свідчать про важчий перебіг коморбідних порів-

няно з ізольованими ОА і АГ.

ВИСНОВКИ

1. Коморбідні ОА+АГ складають переважну частку пацієнтів з ОА і не менше половини пацієнтів з АГ.
2. ОА, АГ та коморбідні ОА+АГ характеризуються однаковими закономірностями в ОР АГ та показниками ВСР, а також показниками ВСР в пробі з метрономізованим диханням, що свідчить на користь однакових системних нейрогуморальних механізмів розвитку ОА і АГ.

3. Нижчі значення ТР і вищі LF/HF в групі пацієнтів ОА+АГ проти груп пацієнтів з ізольованими ОА і АГ і менш активні їх реакції на ортостаз і метрономізоване дихання, свідчать про важчий перебіг коморбідних порівняно з ізольованими ОА і АГ.

Представляється доцільним дослідження змін нейрогуморальної регуляції при коморбідності ОА і АГ на етапах терапії для визначення її ролі в перебігу та наслідках даних захворювань та подальшого поліпшення якості їх діагностики і лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л. Остеопороз и дегенеративные заболевания позвоночника в общетерапевтической практике/ А.Л. Верткин, Наумов А.В. //РМЖ.– 2006.–№25.–С. 30–35.
2. Гапон Л.И. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией при проведений ортостатической пробы/ Л.И. Гапон, Середа Т.В., Коржова Н.Н. // Клиническая медицина. – 2008. – №86. – С.35–38.
3. Лазебник Л. Б. Старение и полиморбидность //Consilium medicum.– 2005. –№ 12.– С. 993– 996.
4. Динамика вариабельности сердечного ритма в период лечения артериальной гипертензии/ Г.В. Рябикина, И.Е. Чазова, В.Б. Мушка и др.//Кардиология.–2008.–№ 48.–С. 18–24.
5. Солдатенко И.В. Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше чем отличий / И.В.Солдатенко, Яблучанский Н.И.// Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна.–2008.–№ 831.–С.104–111.
6. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives./ Acampa M, Franchi M, Guideri F et. al.// Auton Neurosci. –2009.–Vol.146.–P.102-105.
7. Caporali P. Hypertension // Semin Arthritis Rheum.– 2005. – Vol.35. – P. 31–37.
8. The role of the autonomic nervous system in hypertension: a bond graph model study.// Chen S, Zhang S, Gong Y et. al.// Physiol Meas.– 2008.– Vol. 29.–P. 473–495.
9. Ejaz AA. 24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension/ AA Ejaz, Kazory A, Heimig ME// J Clin Hypertens.– 2007. – Vol. 9. –P. 952–955
10. Fagard R.H. Sympathetic activity, assessed by power spectral analysis of heart rate variability, in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension / R.H. Fagard, Stolarz K, Kuznetsova T // J Hypertens. –2007.– Vol. 25. – P.2280–2285.
11. Takahashi H. Sympathetic hyperactivity in hypertension // Nippon Rinsho. – 2008. – Vol. 66. – P. 1495–1502.
12. Wang P. Hypertension // J. Hypertension – 2005. – Vol.46. – P.273.
13. Population-based study on the prevalence and correlates of orthostatic hypotension/hypertension and orthostatic dizziness/ Wu JS, Yang YC, Lu FH et. al.// Hypertens Res. –2008–Vol.31–P.897–904.

© Солдатенко І.В., Лисенко Н.В., Яблучанський М.І., 2009

УДК: 616.24-002.5:616.36-008.6]-085.244

ВПЛИВ ГЛУТАРГІНУ НА ПОКАЗНИКИ МЕТАБОЛІЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О.І. Чопорова

Харківський національний медичний університет, Україна

Представлені дані про стан оксидантно-антиоксидантної системи, метаболічної інтоксикації, зв'язку їх патологічних зсувів з клінічними проявами туберкульозу легень, біохімічними ознаками порушень функції печінки. Показано, що рівень МДА крові дозволяє достовірно судити про тяжкість стану хворого, перебіг захворювання, спрогнозувати якість клінічного вилікування туберкульозу і вірогідності розвитку за час полі хіміотерапії біохімічних зсувів показників функції печінки. Встановлено, що використання гепатопротектора глутаргіна в комплексному лікуванні хворих на туберкульоз легень дозволяє усунути прояви метаболічної інтоксикації, коригувати баланс оксидантно-антиоксидантної системи, що може розцінюватися як підтвердження наукової обґрунтованості його клінічного використання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз легень, оксидантно-антиоксидантна система, середньомолекулярні пептиди, печінка, глутаргін

ВЛИЯНИЕ ГЛУТАРГИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

А.И. Чопорова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Представлены данные о состоянии оксидантно-антиоксидантной системы, метаболической интоксикации, связи их патологических сдвигов с клиническими проявлениями туберкулеза легких, биохимическими признаками нарушения функции печени. Показано, что уровень МДА крови позволяет достоверно судить о тяжести состояния больного, течении заболевания, прогнозировать качество клинического излечения туберкулеза и вероятности развития за время полихимиотерапии биохимических сдвигов показателей функции печени. Установлено, что применение глутаргина в комплексном лечении больных туберкулезом позволяет устранить проявления метаболической интоксикации, корегировать баланс оксидантно-антиоксидантной системы, что может расцениваться как подтверждение научной обоснованности его клинического применения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез легких, оксидантно-антиоксидантная система, среднемoleкулярные пептиды, печень, глутаргин

INFLUENCE OF GLUTARGIN ON INDICES OF METABOLIC INTOXICATION AT PATIENTS WITH TUBERCULOSIS OF LUNGS

A.I. Choporova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Presents the data about condition of oxidant-antioxidant systems, metabolic intoxication, connection of their pathological shifts with clinical manifestation of tuberculosis of lungs, biochemical signs of disturbances of liver function. It is shown, that the level MDA of blood allows to reliably judge about condition of the patient, current of disease, to predict quality of clinical treatment of tuberculosis and probability of development during polychemotherapy of biochemical shifts of signs of liver function. It is established, that application of glutargin in complex treatment of patients suffered from tuberculosis allows to eliminate displays of metabolic intoxication, make of correction of balance oxidant-antioxidant systems that can be regarded as confirmation of scientific validity of his clinical application.

KEY WORDS: tuberculosis of lungs, oxidant- antioxidant system, medium-sized peptides, liver, glutargin

До провідних патогенетичних механізмів розвитку туберкульозу є багаточисленні морфофункціональні порушення в організмі внаслідок дисбалансу між функціональними можливостями антиоксидантної системи організму і впливом прооксидантних факторів, які обумовлюють формування оксидативного стресу [8]. Наслідками зриву антиоксидантного захисту є перекисна модифікація ліпідів і білків, дисфункція біомембран, інактивація ферментів, пригнічення поділу клітин, накопичення у клітинах інертних продуктів полімеризації, розмежування біохімічних реакцій.

Найбільш чутливою до порушень регуляції кисеньзалежних процесів є печінка, яка в умовах туберкульозного процесу зазнає впливу як специфічної інтоксикації, так і інтенсивної поліхіміотерапії протитуберкульозними препаратами – антиметаболітами [2]. Початок ураження клітин печінки пов'язують з розвитком гіпоксії тканин і порушенням окислювального фосфорилування у мітохондріях. Зниження або зупинка синтезу АТФ у гепатоцитах веде до підсиленого утворення гіпоксантина з наступною активацією ксантиноксидази, яка призводить до підсилення продукції супероксидних ради-

калів і H_2O_2 , підвищених витрат тканинних антиоксидантів і стимуляції пероксидації мембранних структур, що було показано в експерименті на моделі ішемії печінки щурів [25]. Утворення вільних радикалів і реактивних форм кисню є одним з основних механізмів, які призводять до аутолізу і самоокислення гепатоцитів.

Активация перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), пригнічуючий вплив ліпідної складової мікобактерій («корд фактору»), на мембранну структуру мітохондрій, розпад білкових молекул, гіпоксія спричинюють накопичення середньо-молекулярних пептидів, підвищення концентрації аміаку крові, що обумовлює закислення крові та формує стан метаболическої інтоксикації [22, 26]. Як вважають більшість вітчизняних авторів важливою ланкою патогенезу ендотоксикозу є порушення функції детоксикації з наступним «зривом» основних інтегральних систем організму, які визначають тяжкість перебігу захворювання. [7].

Згідно сучасних уявлень до універсальних регуляторів функцій будь-яких фізіологічних систем організму крім процесів вільнорадикального окислення (ВРО) відносять систему оксиду азоту (L-аргінін- NO°) та існує тісний

взаємозв'язок між процесами ВРО, ініціаторами якого є активні форми кисню (АФК), антиоксидантною системою і системою оксиду азоту [3].

Вільнорадикальна природа NO° дозволяє йому, як активувати ланцюгові вільнорадикальні реакції, так і пригнічувати їх [19]. При цьому захисні механізми NO° пов'язані з його здібністю збільшувати активність антиоксидантних ферментів і експресію генів, які їх кодують і сповільнювати вільнорадикальне окислення ліпідів [18]. Оксид азоту може бути втягнутий і у механізми ушкодження поряд з процесами вільнорадикальної модифікації білків, нуклеїнових кислот активними формами кисню [19, 20]. В залежності від природи діючого фактора ці ушкоджуючі ефекти, можливо, можуть бути втягнуті або гіпо-, або гіперпродукцією АФК, а збитковий або недостатній синтез NO° в організмі є одним з факторів патогенезу різних захворювань, у тому числі туберкульозу [16,10].

Згідно наявних на теперішній час даних, утворення NO° підтверджено для гепатоцитів, клітин Купфера і ендотеліальних клітин печінки [18, 25]. У ряді праць *in vitro* було продемонстровано, що NO° може фактично сповільнювати ПОЛ, діючи як скавенджер кисневих радикалів [26]. Цей своєрідний «антиоксидантний» ефект NO° дозволив деяким дослідникам висунути гіпотезу, що взаємодія між супероксиданіоном і NO° може бути важливим шляхом детоксикації потенційно небезпечних активних форм кисню [15]. L-аргінін – оксид азоту – система, яка приймає участь у формуванні кисеньтранспортової функції крові, формує індуковані захисні механізми, які пригнічують апоптоз, активізується під впливом речовин, які виділяють NO° у дозах близьких до фізіологічних [4]. У той же час, існують дані, які свідчать про здатність гіперпродукції NO° підсилювати ефекти супероксидного радикалу та інших активних форм кисню [21].

У дослідженнях Л.М. Моделя, проведених у ЦНДІ туберкульозу у 50-60 роки, було встановлено, що концентрація амінокислот, які пригнічують зріст мікобактерій туберкульозу (МБТ) *in vitro* (аргінін, цистеїн), у крові і виділеннях організму суттєво змінюється при туберкульозі [9]. Зміни вмісту таких амінокислот, як глутамінова, аргінін, метіонін, і ряду інших сірковмістних амінокислот та їх похідних, можуть бути пов'язані з впливом МБТ на обмін азоту в організмі, порушенням всмоктування в кишечнику, пригніченням ферментативних систем, надмірним використанням на енергетичні і пластичні потреби організму [17]. Від особливостей обміну вільних амінокислот в організмі

(перш за все у печінці) і забезпеченості імунної та системи кровотворення цими метаболітами залежить чутливість піддослідних тварин до зараження МБТ.

Відомо, що безпосереднім попередником NO є незамінна амінокислота L-аргінін, який, поряд з глутаміновою кислотою, входить до хімічної структури гепатозахисного засобу глутаргін (L-глутаміл L-аргінін). Даний препарат володіє антиоксидантними властивостями (як власне амінокислот, так і їх метаболітів), має мембраностабілізуючу дію через здатність знижувати рівень продуктів ПОЛ та гепатопротекторну дію, яка зумовлена стимулюючим впливом його складових на процеси детоксикації в печінці, посиленням пластичного і енергетичного обміну в гепатоцитах, причому гепатозахисний ефект глутаргіну перевищує активність есенціале-Н і легальну (на основі проведених експеримент-тальних досліджень препаратів-гепатопротекторів) [1].

У науковій літературі є невелика кількість публікацій, які свідчать про вплив глутаргіну, на дисбаланс оксидантно-антиоксидантної системи (ОАС) та ендогенну метаболічну інтоксикацію у хворих з даною патологією [10]. Це може представляти реальну основу для обґрунтування більш ефективних способів лікування туберкульозу і методів запобігання та корекції порушень функції печінки, які його можуть супроводжувати.

Робота виконується відповідно до основного плану НДР Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми «Патогенетична роль та клінічне значення порушень функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень» (№ держреєстрації 0108U007977).

Метою роботи було вивчення впливу глутаргіну на показники стану оксидантно – антиоксидантної системи і метаболічної інтоксикації у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До обстеження були включені 89 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в Обласному протитуберкульозному диспансері №1, м. Харків. Серед обстежених було 64 (72,0%) чоловіків і 25 (28,0%) жінок. Вік пацієнтів у 1-ій групі варіював від 17 до 66 років, у 2-ій групі від 19 до 72 років. Для одержання репрезентативних даних відбір хворих проводився методом випадкової вибірки. Обстежені хворі були розподілені на дві групи – основну (46 осіб) і контрольну (43 особи), рандомізовані за віком, статтю та характером патологічного процесу в легенях. Критерієм виключення з дослідження були

дані анамнезу щодо перенесення вірусного гепатиту у минулому, наявність у крові HBs-Ag і сумарних антитіл до вірусу гепатиту С. Діагноз вперше діагностованого туберкульозу був поставлений на підставі даних анамнезу, комплексного клініко-лабораторного та рентгенологічного обстеження хворих. Домінуючою формою туберкульозу у 1-ї і 2-ї груп являвся інфільтративний туберкульоз (відповідно 95,6 і 97,6%). Казеозна пневмонія виявилась відповідно у 2,17 і 2,32% хворих, міліарний туберкульоз у 1(2,17%) пацієнта 1-ої групи. Поширені процеси (2 сегмента і більше) мали місце у 43,5% хворих 1-ої групи і у 48,8%-2-ї, розпад легеневої тканини виявився у 45,7 і 53,5% хворих, відповідно. Бактеріовиділення мало місце в 1-ій групі у 56,5% хворих, у 2-ї групі – у 65,1%. Медикаментозна чутливість була збережена у 41,3% хворих 1-ої групи і у 34,9% у 2-ї.

Усі хворі отримували стандартизовану антимікобактеріальну терапію згідно з чинними наказами МОЗ України [12, 13]. У основній групі хворих до базисної терапії додатково був доданий глутаргін, який призначали по 30-40 мл 4% розчину внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу протягом 3-5 діб поспіль, потім дозу знижували до 15-20 мл 4% розчину ще 2-3 доби, а потім переходили на пероральне вживання препарату за схемою: по 0,5 г 3 рази на добу – 2 тижні, по 0,25 г 3 рази на добу – 1 тиждень. У контрольній групі проводилась виключно загальноприйнята терапія, в якості препаратів з гепатозахисною дією призначали карсил, силібор, есенціале-Н у середньотерапевтичних до-

зах.

У хворих, які були під наглядом, поряд із загальноприйнятим обстеженням вивчали також рівень каталази (Кат), малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК) за загальноприйнятими методиками та вміст молекул середньої маси (МСМ) сироватки крові, як інтегральний показник ендогенної метаболічної інтоксикації, експрес-методом [16]. Дослідження в обох групах – основній і контрольній проводили до початку лікування та через місяць лікування. Отримані результати показників хворих на туберкульоз легень порівнювали з результатами досліджень 15 практично здорових донорів.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (програмне забезпечення Microsoft Excel XP, Statistica 6.0, використовуючи t-критерій Ст'юдента) [6]. Оцінювали отримані дані з визначенням середнього значення (М) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, яке відповідало 95%, або (p < 0,05).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень, проведених до початку хіміотерапії (ХТ), представлені у табл.1. Отримані результати свідчать про напруження компенсаторних сил у хворих на туберкульоз при значному зростанні інтенсивності процесів ПОЛ. За частотою вихідних порушень показників групи порівнювані, а окремі види порушень виявлялись з різною частотою.

Таблиця 1

Показники ОАС і МСМ у хворих на туберкульоз легень та у практично здорових донорів (M±m)

Групи	Кількість обстежених	ДК, мкмоль/л	МДА, мкмоль/л	Кат, мкмоль/л	МСМ, од.
Здорові	15	87,0±8,6	3,03±0,09	4,5±0,23	0,75±0,03
Основна	46	122,2±11,7*	4,81±0,23*	3,33±0,13*	1,20±0,04*
Контрольна	43	133,6±10,1*	4,40±0,25*	3,79±0,14*	1,34±0,12*

Примітка.

*-p < 0,05 у порівнянні з групою здорових осіб.

Найбільш рідшим відхиленням було підвищення ДК, яке відмічалось відповідно у 2,2 % і 2,3 % хворих. З більшою частотою спостерігалось зниження Кат (у 67,4% хворих 1-ої групи і 38,1% 2-ої), що свідчить про пригнічення антиоксидантного захисту від початку ХТ хворих. Далі за частотою зростає патологічний показник МДА (у 82,6% хворих 1-ої групи і 69,8% 2-ої). І, врешті, у всіх хворих рівень МСМ крові був вище за рівень групи здорових осіб. Наявність значимої кореляції рівня МДА з ДК (r=2,39) і МСМ (r=1,71) до початку лікування хворих вказує на єдність патологічних зсувів, які характе-

ризують стан метаболічної інтоксикації, пов'язаних із специфічним запаленням. Звертає на себе увагу те, що підвищення МДА було більш характерно для хворих, виявлених за зверненням, з гострим початком захворювання, які вживають алкоголь, мають загальний стан середньої важкості з клінічно вираженими ознаками захворювання (наявні продуктивний кашель, слизово-гнійна мокрота, задишка при фізичному навантаженні, виражені симптоми інтоксикації, втрату ваги тіла до 5 кг). Підвищення рівня МДА було характерно для поширеного туберкульозу легень, наявності деструкції легень, особли-

во при великих і численних порожнинах розпаду, наявності вогнищ бронхогенного обсеменення у інших сегментах легень, присутності помірного бактеріовиділення, встановлена кореляція з патологічними зсувами лімфоцитів ($r=-0,25$), ШОЕ ($r=0,44$).

Вважається, що при запаленні легень первинні продукти ПОЛ (дієнові кон'югати) накопичуються переважно у тканині легень, тоді як у мітохондріях печінки патологічний процес доходить до стадії утворення і накопичення МДА [14]. Було встановлено, що рівень МДА корелює зі змінами альбумінів крові ($r=-0,21$), альбуміно-глобуліновим (А/Г) коефіцієнтом ($r=-0,38$), гаптоглобіном ($r=0,26$), γ -глутамілтранспептидазою ($r=0,25$), що вказує на вплив процесів ПОЛ на ураження функції печінки.

Хоча вміст ДК, Кат крові чітко корелювали з лабораторними показниками як тяжкості туберкульозного процесу, так і біохімічними показниками ураження печінки, їх відхилення були менш суттєвими і тому, відповідно, вони мають другорядне діагностичне значення.

Підвищення МСМ у всіх хворих і, водночас, виявлення його кореляції з ознаками тяжкості перебігу туберкульозу і біохімічними показниками лише за деякими з перерахованих ознак є, можливо, наслідком неоднорідності фракцій МСМ та їх поліфункціональністю [18].

Відомо, що увесь пул МСМ складається з великомолекулярних імунних комплексів, які порівняно з іншими фракціями швидко елімінуються шляхом фагоцитозу клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи, а також з дрібномолекулярних імунних комплексів, які тривало циркулюють в крові, не спричиняючи патогенної дії в організмі. В той же час, максимальну токсичність мають пептиди з молекулярною масою 1000-5000 Да: вони відкладаються в стінках мікросудин альтеративним шляхом і тому сприяють порушенню мікрогемодинаміки [19].

Наявність однотипних змін показників окисидантно-антиоксидантної системи, проявів метаболічної інтоксикації у зв'язку з специфічним запаленням легень, так і за показниками функції печінки, відображає не тільки наявність і ступінь вираженості деструктивних процесів в легеневій тканині, але й метаболічні порушення, пов'язані із запаленням легень, впливом медіаторів запалення і функційних обмежень системи транспорту кисню, в органах з аеробним шляхом енергетичного обміну.

На підставі виявлених метаболічних розладів, які виникали у хворих на туберкульоз легень, вважали за доцільне включити до комплексної терапії глутаргін.

Результати динамічних досліджень у хворих обох груп при призначенні курсу глутаргину наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Показники ОАС крові і МСМ у хворих на туберкульоз легень до і після застосування курсу глутаргину (M \pm m)

Показники	Групи спостереження				Здорові донори (n=15)
	Основна (n=46)		Контрольна (n=43)		
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
ДК, мкмоль/л	122,2 \pm 11,7	92,6 \pm 8,9* ²	133,6 \pm 10,1	104,1 \pm 7,1* ²	87,0 \pm 8,6
МДА, мкмоль/л	4,81 \pm 0,23	3,78 \pm 0,16* ¹	4,40 \pm 0,25	4,12 \pm 0,23 ^{^1}	3,03 \pm 0,09
Кат, мкмоль/л	3,33 \pm 0,13	4,17 \pm 0,15* ¹	3,79 \pm 0,14	4,20 \pm 0,18* ³	4,5 \pm 0,23
МСМ, од	1,2 \pm 0,04	1,07 \pm 0,04* ²	1,34 \pm 0,12	1,41 \pm 0,12 ^{^1}	0,75 \pm 0,03

Примітка:

*¹- p < 0,001; *²- p < 0,01, *³- p < 0,1 - достовірність різниці до та після лікування в групі^{^1}- p < 0,05 - достовірність різниці стосовно показника здорових осіб

Як видно з табл. 2, у хворих основної групи після проведення курсу глутаргину відмічено зниження рівня ДК у 1,31 рази (p < 0,01), МДА у 1,27 раз (p < 0,001), МСМ у 1,12 разів (p < 0,01) і підвищення Кат у 1,25 рази (p < 0,001). Усі показники змінювалися у бік нормалізації, але не досягли значень групи здорових осіб, однак були у межах прийнятої норми, за винятком МСМ, що вказує на виражений ефект у корекції дисбалансу ОАС. Виявлення тенденції до нормалізації рівня МСМ вказує, з одного боку, на більш інтимний патогенетичний зв'язок показника з проявами туберкульозного процесу, пригніченням зв'язування низькомолекулярних

ендотоксинів сироватковими альбумінами, з іншого боку, на вагомий недолік експресметоду визначення МСМ за Н.І. Габриеляном і співав. [16]: неможливість використання стандарту для отримання точних кількісних показників при різних нозологічних формах, крім того, сама неоднорідність МСМ робить використання будь-якого стандарту в значному ступені умовним.

Встановлено, що у контрольній групі відмічено зниження рівня ДК на 22,08% (p < 0,01) і підвищення Кат на 10,81% (p < 0,1) по відношенню до показників до лікування, але залишились вищими, відповідно, на 19,6% і 7,14%, ніж у здорових осіб. Рівень

МДА став нижчим на 6,36 %, ніж до лікування, але був в 1,35 разів вище ($p < 0,05$) за показник здорових осіб, тоді як значення МСМ збільшилось на 5,2 % щодо попередніх його значень, і залишилось в 1,88 разів вище ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб, що вказує на збереження проявів метаболічної інтоксикації і вірогідність розвитку її наслідків з боку функції інших органів.

Враховуючи, що виникнення токсичного ушкодження печінки можливе вже з першого місяця інтенсивної поліхіміотерапії, була проведена оцінка зв'язку підвищеного рівня МДА у хворих контрольної групи з біохімічними показниками функції печінки через 1 місяць від початку лікування. Виявлено, що рівень МДА корелює з вмістом у крові альбумінів ($r = -0,31$), А/Г коефіцієнтом ($r = -0,25$), ШОЕ ($r = 0,41$), холін- естерази ($r = -0,33$), γ -ГТП ($r = 0,21$). Отримані результати вказують, що МДА, як показник вираженості пероксидації, є діагностично важливим маркером, який визначає ймовірність ушкодження функції печінки.

Про сприятливий перебіг захворювання у хворих, які отримували глутаргін, засвідчує висока кореляція позитивної динаміки клініки інтоксикаційного синдрому (t° С тіла, ЧСС, ЧД, відновлення апетиту і ваги тіла), лабораторних показників крові (ШОЕ, вмісту лейкоцитів, лімфоцитів, ДК, МДА, Кат та рівня МСМ).

У контрольній групі виявилось, що закриття порожнин розпаду спостерігалось на 38,11 разів рідше ($p < 0,05$), припинення бактеріовиділення – у 1,16 раз рідше, ніж в основній групі. В легенях залишались у 1,83 рази частіше ($p < 0,05$) великі і у 1,65 раз рідше ($p < 0,05$) малі залишкові зміни.

Таким чином, було встановлено, що рівень МДА крові при активному туберкульозі легень можна вважати за маркер тяжкості

перебігу захворювання, прогностичним критерієм щодо повноти клінічноговилікування хворих на туберкульоз легень, а також чинником, який передусь розвитку розладів функції печінки. Позитивний ефект від застосування донатора NO-гепатопротектора глутаргину щодо корекції дисбалансу ОАС, як прояву метаболічної інтоксикації, і рівня МСМ, на нашу думку, може розцінюватися як підтвердження наукової обґрунтованості його використання для корекції не тільки перебігу туберкульозного процесу, але, перш за все, для запобігання та усунення проявів ураження паренхіми печінки.

ВИСНОВКИ

1. Глибина дисбалансу між інтенсивністю процесів ПОЛ і ємкістю АОЗ при туберкульозі легень знаходиться у прямій залежності з розповсюдженістю і характером процесу, наявністю і об'ємом деструкцій, тяжкістю інтоксикації, бактеріовиділенням і розвитком залишкових змін у легенях.
2. Рівень МДА крові може вважатись діагностично значимим показником тяжкості стану хворого, перебігу лікування туберкульозу і предиктором метаболічних порушень функції печінки.
3. При активному туберкульозі легень існує достовірний вплив глутаргину на показники метаболічної інтоксикації: знижується МДА, ДК та МСМ і підвищується статус антиоксидантного захисту, що дозволяє рекомендувати його для використання у фтизіатричній практиці.

Перспективою щодо подальших досліджень є проведення досліджень з проблеми наслідків метаболічної інтоксикації при активному туберкульозному процесі, а також можливості використання глутаргину для корекції виявлених порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабак О.Я. Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии /О.Я.Бабак//Сучасна гастроентерологія.– 2003.– №2(12).– С.85–89.
2. Гріднев О.Є. ПОЛ і печінка / О.Є.Гріднев //Сучасна гастроентерологія.–2005.–№5.–С.80–83.
3. Зенков Н.К. NO- синтазы в норме и при патологии различного генеза /Н.К.Зенков, Е.Б. Меньщикова, В.П. Реутов //Вест.АМН Украины.–2000.–№4.–С.3–34.
4. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства/ В.И.Покровский// Терап. арх.–2005.–№1.–С.82–87.
6. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel/ С.Н. Лапач., А.В.Губенко, П.Н. Бабич. –Киев: Морион, 2000.–320с.
7. Лебедев В.В.Супероксидная теория патогенеза в терапии иммунных расстройств/ В.В. Лебедев //Вестник Российской АМН.–2004.–№2.–С.34–40.
8. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс при воспалении /Е.Б.Меньщикова, Н.К. Зенков //Успехи соврем.биол.–1997.–Т.117, вып.2.–С.155–171.
9. Модель Л.М.Очерки клинической патофизиологии туберкулеза/Модель Л.М.–М.: [Б.и.], 1962.–212с.
10. Клочков А.Е.Оценка эффективности глутаргина в лечении острого токсико-аллергического гепатита у больных туберкулезом легких// Глутаргін - нові перспективи фармакотерапії захворювань печінки: зб. наук. праць за матеріалами наук.-практ. конф.,Х.: [Б.и.], 2003, С.132–135.

11. Потапов И.В. Исследование нитроксидазических нарушений и их фармакологическая коррекция в клетках мононуклеаро-фагоцитирующей системы при туберкулезе легких: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / И.В. Потапов – Челябинск, 2002. – 20с.
12. *Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 9.06.2006 №385.* – 27с.
13. *Про затвердження протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз: наказ МОЗ України від 9.06.2006 №384.* – 86с.
14. Семенов В.Л. Диагностическое значение исследования перекисного окисления липидов при воспалении легких / В.Л. Семенов // Актуальные вопросы курортолог., физиотер. и мед. реабилитации – 1999. – С. 46–52.
15. Серая И.П. Современные представления о биологической роли оксида азота / И.П. Серая, Я.Р. Нарциссов // Успехи соврем. биологии. – 2002. – Т. 122, №3. – С. 249–258.
16. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: метод. рекомендации / Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. – М., 1985. – 20с.
17. Сулло К.М. Аммиак, амидный и аминный азот крови у больных с деструктивным туберкулезом легких и влияние глутаминовой кислоты на эти показатели: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.М. Сулло – Харьков, 1972. – 22с.
18. Тейлор Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тейлор, Л.Х. Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия. – 1998. – Т. 63, №7. – С. 905–923.
19. Усенко Л.В. Эндотоксикоз: современный взгляд на проблему (приглашение к дискуссии) / Л.В. Усенко, Л.Н. Мальцева // Лікування та діагностика. – 1999–2000. – С. 13–15.
20. Porterfield D.M. Proteins and lipids define the diffusional field of nitric oxide / D.M. Porterfield, J.D. Laskin, S.K. Jung et al. // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2001. – № 281. – P. 904–912.
21. Hon W.M. Nitric oxide and liver disease: friend, foe, or just passerby? / W.M. Hon, K.N. Lee, H.E. Khoo // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – № 962. – P. 275–295.
22. Kato M. Studies of a biochemical lesion in experimental tuberculosis in mice. Structural and functional damage in mouse liver mitochondria under the toxic action of cord factor / M. Kato // Am. Rev. Respir. Dis. – 1968. – № 98(2). – P. 260–269.
23. Laskin D.J. Role of macrophages and inflammatory mediators in chemically induced toxicity / D.J. Laskin, J.D. Laskin // Toxicology. – 2001. – № 160. – P. 111–118.
24. Laskin J.D. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity / J.D. Laskin, D.E. Heck, C.R. Gardner [and other] // Antioxidants & redox signalling. – 2001. – № 3 (2). – P. 261–271.
25. Rhoden E.L. The effects of Allopurinol in Hepatic Ischemia and reperfusion. Experimental Study in Rats / E.L. Rhoden // Eur. Surg. Res. – 2000. – № 32. – P. 215–222.
26. Nadler E.P. Scavenging nitric oxide reduces hepatocellular injury after endotoxin challenge / E.P. Nadler, E.C. Dickinson, D. Beer-Stolz [and other] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2001. – № 281(1). – P. 173–181.

© Чопорова О.І., 2009

Лекції

УДК: (616.36::616.61)-008.6

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИЦІ СІМЕЙНОГО ЛІКАРЯ (критерії діагнозу та лікування)

В.М. Савченко, Є.Я. Ніколенко, О.В. Сокруто, К.В. Вовк

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Під гепаторенальним синдромом (ГРС) розуміють функціональну олігуричну прогресуючу, але зворотно патологію нирок, що виникає при важких захворюваннях печінки з печінковою недостатністю, коли виключені інші чинники, що сприяють ураженню нирок. Основні патофізіологічні механізми розвитку ГРС – це зворотна ниркова вазоконстрикція та м'яка системна вазодилатація. В залежності від важкості клінічних проявів та прогнозу виділяють дві форми (типи) ГРС. I тип ГРС - гострий, швидко прогресуючий. II тип ГРС характеризується поступовим, на протязі декількох місяців, зниження функції нирок, що визначається підвищеним рівнем сирового точного креатиніну від 1,5 до 2,5 мг/дл. Консервативне лікування складається у введенні масивних доз альбуміну та вазоконстрикторів (терліпресину). Суттєве збільшення тривалості життя у хворих на ГРС забезпечує тільки трансплантація печінки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гепаторенальний синдром, печінкова недостатність, трансплантація печінки

ГЕПАТОРЕНАЛЬНИЙ СИНДРОМ В ПРАКТИКЕ СІМЕЙНОГО ВРАЧА (критерии диагноза и лечения)

В.Н. Савченко, Е.Я. Николенко, О.В. Сокруто, К.В. Вовк

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Под гепаторенальным синдромом (ГРС) понимают функциональную олигурическую прогрессирующую, но обратимую патологию почек, которая возникает при тяжелых заболеваниях печени с печеночной недостаточностью, когда отсутствуют другие причины, вызывающие поражения почек. Основные патофизиологические механизмы развития ГРС – это обратимая почечная вазоконстрикция и мягкая системная вазодилатация. В зависимости от тяжести клинических проявлений и прогноза выделяют две формы (типа) ГРС. I тип ГРС – острый, быстро прогрессирующий. II тип ГРС характеризуется постепенным, на протяжении нескольких месяцев, снижением функции почек, проявляющимся повышением уровня креатинина в крови от 1,5 до 2,5 мг/дл. Консервативное лечение заключается в введении массивных доз альбумина и вазоконстрикторов (терлипрессина). Существенное увеличение продолжительности жизни у больных с ГРС обеспечивает только трансплантация печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гепаторенальный синдром, печеночная недостаточность, трансплантация печени

HEPATORENAL SYNDROME IN PRACTICE OF FAMILY MEDICINE DOCTOR (the criteria of diagnostics and treatment)

V. N. Savchenko, Y. J. Nikolenko, O. V. Sokruto, K. V. Vovk

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The term «hepatorenal syndrome» (HRS) means a functional kidney pathology which manifests by oliguria, is potentially reversible and is developing in the condition of severe disease of liver, accompanied by liver failure and when there is no other reason for affection of kidneys. The main pathophysiologic mechanisms of HRS developing are: reversible kidney vasoconstriction and soft systemic vasodilation. Depending on the severity of the clinical manifestation and the prognosis of the disease there are two types of the HRS. The 1st type of HRS is an acute and rapidly developing; the 2nd type of HRS is characterized by gradual (during several months) decreasing of kidneys' function and increasing of blood creatinine level from 1,5 to 2,5 mg/dL. Conservative treatment includes entering of massive doses of albumin and vasoconstrictors (e.g. terlipressin). But only a liver transplantation can help to attain a considerable extension of life of patients with HRS.

KEY WORDS: hepatorenal syndrome, liver failure, liver transplantation

Наявність поєднаної патології печінки та нирок вперше описав в 1863 році A. Flint (New York), який спостерігав важких хворих на цироз печінки (ЦП) з асцитом та олігурією, при цьому на автопсії нирки були інтактні. Пізніше P. Claimont та співавтори та F. Steintal (1911) вперше доповіли про ураження нирок з летальним результатом, яким закінчилося оперативне втручання на жовчних шляхах з приводу механічної жовтяниці. Як «синдром печінка-нирки» ця патологія була описана F.G. Helwing та співавторами в 1932 році [1, 2].

Вперше термін «гепаторенальний синдром» (ГРС) був запропонований P. Merklen в 1916 році, а прийнятий в 1939 році за пропозицією Wh. Nunnenbruch як «поєднане захворювання печінки з обмеженням функції нирок при незначній або повній відсутності морфологічних змін в них» [3]. При цьому захворювання печінки може бути результатом гепатоцелюлярного ураження будь-якої

етиології.

Під ГРС розуміють функціональну олігурічну прогресуючу, але зворотню патологію нирок, що виникає при важких захворюваннях печінки з печінковою недостатністю, коли виключені інші чинники, що сприяють ураженню нирок [4].

Функціональний характер ниркової недостатності хворих з асцитом на тлі ЦП підтверджений повним відновленням функції нирок після трансплантації печінки.

Гепаторенальний синдром розвивається при багатьох хворобах печінки (табл.1). Так, за даними [5, 6, 7], у майже 10% госпіталізованих з приводу асциту спостерігається ГРС. При дослідженні 234 хворих на ЦП з асцитом без азотемії функціональна ниркова недостатність розвинулась у 18% хворих на першому році та у 39% - в наступні 5 років. Приблизно у 30% хворих на ЦП при спонтанному бактеріальному перитоніті також виникає ГРС [8, 9].

Таблиця 1

Хвороби печінки, при яких часто розвивається ГРС

№ п/п	Нозологічна форма
1.	Цироз печінки, особливо алкогольний, при наявності: - асциту та діуретичної терапії; - печінкової енцефалопатії; - стравохідно-шлунково-кишкової кровотечі
2.	Фульмінантна печінкова недостатність
3.	Гострі вірусні гепатити
4.	Гепатоцелюлярна карцинома
5.	Гемігепатектомія
6.	Гостра жирова печінка вагітних
7.	Метастатичне ураження печінки

ПАТОГЕНЕЗ

Часте співіснування ГРС, асциту та/або печінкової енцефалопатії припускає, що розвиток цих трьох синдромів обумовлений однаковими патогенетичними механізмами.

Основні патофізіологічні механізми розвитку ГРС – це зворотна ниркова вазоконстрикція та м'яка системна вазодилатація. Причини ниркової вазоконстрикції повністю невідомі, однак обговорюється питання щодо підвищення активності вазоконстрикторних та зниження дії вазодилатуючих чинників, які впливають на ниркову гемодинаміку [10].

Реалізація цих патогенетичних механізмів здійснюється через:

- 1) зміни гемодинаміки, які сприяють підвищенню ниркового перфузійного тиску;
- 2) активацію функції симпатичної нервової системи;
- 3) підвищення синтезу гуморальних та ниркових вазоактивних медіаторів.

Високий венозний тиск в портальній системі, розширення вісцеральних та перифе-

рійних судин з відкриттям артеріовенозних шунтів, гіпоальбумінемія сприяють зменшенню наповнення центрального артеріального русла. Серцевий викид не змінюється або навіть підвищується, однак, ефективний нирковий кровоплин зменшується через його перерозподіл. Спостерігається виражене звуження міждолькових та дугових артерій коркового шару нирок. При цьому мозкова речовина нирок має нормальне кровопостачання, що дозволяє нефронам функціонувати адекватно. Недостатність кори нирок супроводжується шунтуванням з відкриттям внутрішньо печінкових артеріовенозних анастомозів [11].

В розвитку системної вазодилатації та зменшенні ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК) при хворобах печінки беруть участь багато вазоактивних медіаторів, в тому числі оксид азоту, простагліцилін, глюкагон, ендотоксини, прозапальні цитокіни, субстанція P [12].

Недостатнє наповнення центрального судинного русла та зменшення ефективного об'єму плазми крові викликає вторинні реакції симпатичної нервової системи, що при-

водить до підвищення рівня норадреналіну в плазмі крові та активації системних та ниркових нейрогуморальних механізмів. Спостерігається значна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), підвищення рівня антидіуретичного гормону, простагландину E₂, ендотеліну-1, тромбоксану A₂, лейкотрієну D₄ та ін. [13].

Ендотелін-1, тромбоксан A₂, лейкотрієн D₄, аргінін та вазопресин стимулюють скорочення мезангіальних клітин. Результатом цього є зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Активація системних та ниркових механізмів дозволяє нормалізувати тиск артеріального русла та індукує ниркову вазоконстрикцію.

Основне значення в розвитку ГРС має зниження ниркового (клубочкового) кровоплину внаслідок вазоконстрикції судин нирок при вазодилатації судин органів черевної порожнини. Нирки являються важливим органом регуляції гемодинаміки. Доля системного кровоплину, що приходить на нирки, складає майже 25%. Ауторегуляція кровоплину в корковій речовині нирок успішно здійснюється при збереженні перфузійного артеріального тиску (АТ) не нижче 70-75 мм рт.ст. Навіть при неможливості удержати необхідний об'єм кровоплину в нирках продовжують працювати регуляторні механізми, які направлені на вазоконстрикцію [14, 15].

Системна вазодилатація при ураженні печінки являється давно встановленим фактом. Судинний тонус знижується внаслідок підвищення рівня вазодилаторів (NO, простагландин, глюкагон) та зниження активації K⁺-каналів. Глюкагон, рівень якого підвищений при ЦП, зменшує чутливість мезентеріальних артеріол до катехоламінів та ангіотензину-ІІ, що викликає вазодилатацію. Спостерігається зниження системного АТ, що являється несприятливим прогностичним фактором. Компенсаторно збільшується серцевий викид.

У відповідь на системну вазодилатацію в нирках виникає викид вазоконстрикторів, які повинні мати системний та органний ефект. На ранніх стадіях захворювання нирки забезпечують адекватну органну регуляцію гемодинаміки за рахунок виробки власних вазодилаторів. При наявності важких ускладнень цирозу (наприклад, при спонтанному бактеріальному перитоніті, вираженій печінковій недостатності) розвивається стійка вазоконстрикція нирок, так як включається механізм порочного круга, коли дефіцит кровопостачання викликає ще більший викид вазоконстрикторів. В таких випадках вазоконстрикція становиться незворотною. Через місцеву виробку великої кількості ва-

зодилаторів в мезентеріальних судинах їх вазоконстрикція не настає [16].

Гіпотензія через барорецептори приводить до активації РААС. РААС активірована у більшості хворих на ЦП, а при розвитку ГРС активність цього механізму значно збільшується. Ангіотензин-ІІ викликає спазм еферентних артеріол клубочків. Тому навіть якщо нирковий кровоплин знижується, клубочкова фільтрація (КФ) зберігається. В результаті такого механізму використання інгібіторів ангіотензиперетворюючого ферменту (ІАПФ), антагоністів ангіотензинових рецепторів та b-блокаторів у хворих на ЦП може викликати виражену артеріальну гіпотензію та знизити КФ [17].

Наступним за значимістю вазоконстрикторним механізмом являється неосмолярно обумовлений підйом рівня антидіуретичного гормону, або вазопресину. Наявність гіпонатріємії має вплив також через осмолярно-залежний механізм активації. Вазопресин викликає вазоконстрикцію через V1-рецептори судин, а збільшення каналцевої реабсорбції води – через V2-рецептори. Вазопресин в більшій мірі викликає мезентеріальний вазоспазм, ніж нирковий.

Ниркові простагландини мають захисну регуляторну роль для нирок в самих різних ситуаціях: при дегідратації, зниженні фракції викиду з розвитком недостатності кровообігу, шоку та печінковій недостатності, коли в плазмі крові підвищується рівень реніну, ангіотензину, норадреналіну та/або вазопресину. При ЦП екскреція з сечею простагландину E₂ та метаболітів простагландину (6-охо-PGF_{1a}) зазвичай збільшена, тобто синтез простагландинів збільшується. Механізм підвищення синтезу простагландинів при ЦП невідомий, але являється вторинним в результаті збільшення синтезу вазоконстрикторів.

Призначення інгібіторів циклооксигенази (нестероїдних протизапальних засобів – НПЗЗ) пацієнтам, що страждають ЦП з асцитом, приводить до пригнічення синтезу простагландинів, зменшенню плазматичного ниркового кровоплину і розвитку ниркової недостатності, яка зникає після відміни препарату. При розвитку ГРС синтез простагландинів в печінці зменшується та екскреція з сечею простагландину E₂ та 6-охо-PGF_{1a} відповідно також зменшується. Можливо й збільшення виробки простагландину [18].

Симпатична нервова система активується через барорецептори. Виникає вазоконстрикція та затримка натрію, що являється наступним важливим механізмом розвитку ГРС. Вазоконстрикція аферентних артеріол викликає зниження плинності плазми, КФ та збі-

льшення реабсорбції в каналцях натрію та води. Велике значення в розвитку ГРС має зменшення об'єму (констрикція) мезангіальних клітин, яке супроводжується зниженням КФ.

Ендотелін-1 являється сильним нирковим вазоконстриктором та агоністом зменшення об'єму мезангіальних клітин. Причина підвищення ендотеліну при ГРС невідома. Можливо є зв'язок з оксидативним стресом та гіпоксією, які мають місце.

Лейкотрієни C4 та D4, які виробляються лейкоцитами, також являються сильними вазоконстрикторами та приводять до зменшення об'єму мезангіальних клітин. При ГРС синтез лейкотрієнів C4 та D4 зростає.

В результаті ішемії нирок виробляється тромбоксан A2, який також є вазоконстриктором та сприяє зменшенню об'єму мезангіальних клітин, однак блокування синтезу тромбоксану A2 не приводить до покращення функції нирок.

Незважаючи на затримку натрію, що виникає при ГРС, концентрація натрію в плазмі крові знижена через затримку води. На ранніх стадіях ГРС компенсація кортикального кровоплину підтримується за рахунок продукції ренальних вазодилаторів – простагландинів [19].

Порушення функції нирок спостерігається більше ніж у 50% хворих, які померли від ЦП.

Предикторами розвитку ГРС являються:

- напружений асцит;
- швидкий рецидив асциту після парацентезу;
- інтенсивна діуретична терапія;
- зниження вмісту натрію в сечі при її малому об'ємі;
- підвищення рівня сироваточного креатиніну, азоту та сечовини при осмолярності крові нижче, чим сечі;
- прогресуюче зниження КФ;
- гіпонатріємія;
- спонтанний бактеріальний перитоніт;
- високий рівень реніну плазми крові;
- відсутність гепатомегалії [20].

Зазвичай відмічається систолічна артеріальна гіпотензія (<80 мм рт.ст.). Спровокувати розвиток ГРС у хворого на ЦП може інфекція (біля у половини хворих), видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі без адекватного введення альбуміну. Загроза розвитку ГРС значима, якщо рівень сироваточного білірубіна складає більше 68 мкмоль/л, а сироваточного креатиніну – більше 88 мкмоль/л [20, 21]. Швидке прогресування печінкової недостатності, що виникає внаслідок гострої шлунково-кишкової кровотечі та парацентезу, частіше за все

сприяє розвитку ГРС.

ДІАГНОСТИКА

Найчастіше чинниками ризику ГРС являються:

- 1) підвищення рівня реніну в плазмі;
- 2) зниження концентрації натрію в плазмі;
- 3) зменшення розмірів печінки;
- 4) асцит;
- 5) низький нутритивний статус хворого;
- 6) варикозне розширення вен стравоходу.

Перші три чинники є незалежними, значення останніх – менш значиме.

Міжнародне товариство з вивчення асциту (International Ascites Club) виділило великі та малі критерії щодо встановлення діагнозу ГРС (1996) [22].

До **великих критеріїв** відносяться (за V.Arroyo та співавт., 1996, модифікація L.Dagher, K.Moore, 2001):

- 1) наявність хронічного захворювання печінки з печінковою недостатністю та портальною гіпертензією або фульмінантною печінковою недостатністю;
- 2) низька КФ нирок (підвищення рівню сироваткового креатиніну більше 1,5 мг/д або зниження кліренсу креатиніну менше 40 мл/дл);
- 3) відсутність шоку, інфекції, гіповолемії та даних щодо використання нефротоксичних ліків;
- 4) недостатнє покращення функції нирок після введення 1,5 л ізотонічного розчину;
- 5) відсутність протеїнурії, паренхіматозних та обструктивних захворювань нирок.

До **малих критеріїв** відносяться:

- 1) зниження добового діурезу менше 500 мл/доб;
- 2) концентрація натрію в сечі менше 10 мекв/л;
- 3) концентрація натрію в сироватці крові менше 130 мекв/л;
- 4) осмолярність сечі більше за осмолярності сироватки крові (коефіцієнт більше 1,3);
- 5) відсутність гематурії (мікроскопія сечі - кількість еритроцитів менше 50 в полі зору).

Для визначення діагнозу ГРС необхідна наявність всіх великих критеріїв.

Малі критерії необов'язкові, але вони допомагають встановленню діагнозу.

Можливо ураження нирок через нефротоксичну дію речовини, що привела до гострої печінкової недостатності (ацетомінофен,

блідна поганка) або внаслідок дії препаратів, які використовують під час стаціонарного лікування (антибіотики, рентгеноконтрастні препарати). Ниркова недостатність у хворих на ЦП може мати місце як причина не ГРС

(табл. 2), а попереднє захворювання нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит та ін.) [9]. Існують дані, що ниркова недостатність у хворих на ЦП пов'язана з ГРС тільки в 8% випадків [23].

Таблиця 2

**Вторинні ураження нирок,
які розвиваються при хворобах гепатобіліарної системи**

№ п/п	Нозологічна форма
<i>Клубочкові захворювання нирок</i>	
1.	Порушення функції нирок при гострих вірусних гепатитах
2.	Імунокомплексний нефрит при гострих вірусних гепатитах
3.	Гломерулосклероз при цирозах: - мезангіальна форма - IgA-нефропатія - Мембранозно-проліферативна форм
<i>Канальцеві захворювання нирок</i>	
1.	Нирковий канальцевий ацидоз: - дистальна форма (тип I) - дистальна та проксимальна форма (тип II)
2.	Гострий канальцевий некроз (гостра ниркова недостатність)
3.	Біліарний нефроз

В більшості випадків гостра ниркова недостатність (ГНН) без попередньої патології печінки виникає при гострому вірусному гепатиті (ГВГ). В свою чергу ниркова недостатність може бути наслідком захворювань нирок, які пов'язані з вірусним гепатитом. Вірусний гепатит В викликає розвиток мембранозного та мембранопрولیферативного гломерулонефриту, IgA-нефропатії, фокального сегментарного гломерулосклерозу, есенціальної змішаної криоглобулінемії. Вірусний гепатит С може супроводжуватися мембранопрولیферативним, мембранозним та фібрилярним гломерулонефритом, криоглобулінемією, IgA-нефропатією, тубулоінтерстиціальним нефритом. Встановлено, що алкогольна хвороба печінки іноді супроводжується IgA-нефропатією. Механічна жовтяниця може супроводжуватися преренальною ГНН та канальцевим некрозом в результаті гіповолемії, зниженого серцевого викиду, сепсису, токсичного впливу жовчних кислот. Первинний склерозуючий холангіт асоціюється з мембранозним та мембранопрولیферативним гломерулонефритом, васкулітом з антинейтрофільними антитілами, тубулоінтерстиціальним нефритом. Хвороба Вільсона-Коновалова супроводжується вторинним канальцевим ацидозом (тип 1). Ураження печінки в результаті дефіциту α_1 -антитрипсина може супроводжуватися мембранопрولیферативним гломерулонефритом.

Деякі захворювання перебігають з одночасним ураженням печінки та нирок: саркоїдоз, амілоїдоз, системний червоний вовчак, синдром Шегрена, неалкогольний стеатогепатит при цукровому діабеті з діабетичною нефропатією, полікістоз печінки, шок, сепсис та недостатність кровообігу.

Можливий розвиток інтерстиціального нефриту внаслідок використання лікарських препаратів. Ураження нирок спостерігається у хворих на патологію печінки після прийому ряду препаратів, зокрема аміноглікозидів. Поєднаний прийом інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (або блокаторів ангиотензинових рецепторів) та НПЗЗ викликає падіння АТ, зниження КФ та розвиток преренальної гемодинамічної ниркової недостатності [24].

Дегідратація та зменшення ОЦК, які можуть розвинутиися при кровотечі, терапії діуретиками, парацентезі, перерозподілі крові, проносах, також можуть призвести до преренальної азотемії. У зв'язку зі зниженням синтезу сечовини в печінці при оцінці азотовидільної функції нирок слід орієнтуватися на рівень креатиніну. В той же час необхідно пам'ятати, що ГРС фактично і є преренальною нирковою патологією. Тому якщо при введенні 1,5 л ізотонічного розчину відновлюється внутрішньо судинний ОЦК та покращуються функція нирок, діагноз ГРС може викликати сумнів.

При виключенні первинних захворювань нирок (гломерулопатії, інтерстиціальні та судинні ураження), як і гострого тубулонекрозу, який розвивається в результаті сепсису, гіпоксії, шоку або впливу різних нефротоксинів, окрім клінічних особливостей виявляють зміни сечового осадка. Такий діагноз може бути підтверджений при біопсії нирок.

Захворювання печінки та жовчних шляхів з наявністю або без жовтяниці можуть супроводжуватися вторинним ураженням нирок. Вторинні захворювання нирок можуть розрізнятися за важкістю та за прогнозом і викликати певні складності щодо диференці-

альної діагностики [25].

Окрім клініко-лабораторних особливостей, що характерні для кожної нозологічної форми, спостерігаються більш-менш виражені зміни сечового осадку та порушення структури нирок при гістологічному дослідженні, які не є характерними для ГРС.

Після виключення первинних та вторинних захворювань нирок, а також псевдогепаторенального синдрому (ПГРС) при захворюваннях печінки з нирковими синдромами найбільш вірогідним стає діагноз ГРС.

Таким чином, діагноз ГРС потребує виключення преренальної, реальної та постренальної ниркової недостатності та так званого (ПГРС) (табл. 3).

В повсякденній клінічній практиці для визначення функціональної ниркової недостатності орієнтуються на показники добового діурезу та кліренсу креатиніну.

«Золотим стандартом» щодо оцінки швидкості КФ (ШКФ) вважається кліренс інуліну. L Saregato та співав. Порівнювали КФ нирок за кліренсом інуліну та креатиніну у 56 хворих: за кліренсом інуліну ШКФ у 29 хворих склала 106 ± 34 мл/хв., у 27 - 56 ± 19 мл/хв. При цьому в 1-й групі показники ШКФ за кліренсом креатиніну відповідали кліренсу інуліну, в той час як в 2-й групі вони були перевищені. Ці дані, можливо, обу-

мовлені каналцевою секрецією креатиніну. Тому автори прийшли до висновку, що результати оцінки функціональної здатності нирок за кліренсом креатиніну у хворих на ЦП слід інтерпретувати обережно [26].

Серед методів, які дозволяють прогнозувати розвиток ГРС у хворих на ЦП, розглядається дуплексне доплерівське ультразвукове дослідження (УЗД) [27]. При цьому визначається показник опору артеріального русла нирок. При дослідженні 180 хворих на ЦП без азотемії виявилось, що у 76 ($42,2 \pm 3,7\%$) цей показник був значно перевищений, у 104 ($53,8 \pm 3,7\%$) відповідав нормі. У пацієнтів 1-ї групи дисфункція нирок (підвищення рівня креатиніну в сироватці більше 1,5 мг/дл) розвилася в 55% випадків, ГРС – в 26%. В 2-й групі при нормальному показнику опору артеріального русла нирок дисфункція розвилася в 6% випадків, а ГРС – в 1%. Результати були високовірогідні ($p < 0,00005$) [6, 19].

Таким чином, визначення опору артеріального русла нирок за даними дуплексного доплерівського УЗД можна вважати високо вірогідним методом діагностики ГРС та використовувати його як ранній діагностичний маркер ГРС у хворих на ЦП з азотемією та нормальним рівнем креатиніну сироватки крові.

Таблиця 3

Диференційна діагностика ГРС та інших причин ниркової недостатності при захворюваннях печінки

Показник	ГРС	Преренальна ГНН	Гострий каналцевий некроз	Первинна хронічна патологія нирок
Натрій сечі	<10	<10 ммоль/л	>20 ммоль/л	>30 ммоль/л
Креатинін плаз-ма/сеча	>30	>20	<15	<20
Протеїнурія	<500 мг/день	—	<500 мг/день	>500 мг/день
Сечовий осадок	Без патології або невелика кількість білка, еритроцитів, лейкоцитів та гіалінових циліндрів	Нормальний або немає сечі	Канальцевий епітелій, клітини з пігментом, зернисті циліндри, можливо незначне збільшення еритроцитів та лейкоцитів	Збільшення кількості лейкоцитів, еритроцитів
Причини та провокуючі фактори	Захворювання печінки, рефрактерний асцит, шлунково-кишкова кровотеча, спонтанний бактеріальний перитоніт	Зменшення ефективного ОЦК	Зниження ефективного ОЦК, нефротоксичні речовини, сепсис	Залежить від варіанту захворювання
Ефект збільшення ОЦК	Немає ефекту	Покращення	Слід підтримувати нормоволемію	Слід підтримувати нормоволемію

КЛАСИФІКАЦІЯ

В залежності від важкості клінічних проявів та прогнозу виділяють дві форми (типи) ГРС.

I тип ГРС – гострий, швидко прогресую-

чий. Його діагностика ґрунтується на 2-кратному збільшенні начального рівня креатиніну сироватки крові більше 2,5 мг/дл або зниженні більше ніж 50% кліренсу креатиніну до рівня менше 20 мл/хв. на протязі 2 тижнів. ГРС I типу часто зустрічається при ЦП

алкогольної етіології з гострим алкогольним гепатитом, фульмінантною печінковою недостатністю, а також при некомпенсованому ЦП іншої етіології [4, 11]. В половині випадків ГРС I типу розвивається спонтанно, в 15-30% 0- при спонтанному бактеріальному перитоніті, в 10-15% – після значного парацентезу. Прогноз досить серйозний – летальність складає 80% протягом 2 тижнів.

II тип ГРС характеризується поступовим, на протязі декількох місяців, зниження функції нирок, що визначається підвищенням рівнем сирови точного креатиніну від 1,5 до 2,5 мг/дл. Основним клінічним синдромом при ГРС II типу є рефрактерний асцит. Прогноз при цьому типі ГРС трохи кращий, ніж при I типі, але гірший ніж в загальній популяції хворих на ЦП з асцитом [15].

ЛІКУВАННЯ

Рекомендації високого рівня доказовості щодо терапії ГРС відсутні. Є тільки одиничні, в більшості не рандомізовані дослідження щодо ефективності лікування ГРС. Терапевтичні можливості лікування ГРС обмежені в зв'язку з порушенням функції двох життєво важливих органів – печінки та нирок. Ідеальна мішень лікування – покращення функції печінки, оскільки значне відновлення функції ураженої печінки завжди приводить до зворотного розвитку ГРС. Складність патогенезу ГРС, появи якого варіюють в кожному конкретному випадку, пояснюють розбіжності в ефективності заходів, що використовуються.

Спроби лікування за допомогою «занурення з головою у вводу» вважаються ефективним і відносно неризикованим засобом та оцінюються як той, що підходить для хворих з важким перебігом захворювання. За допомогою цього простого засобу підвищується центральний об'єм крові (перехід екстрацелюлярної рідини до судин), що супроводжується підсиленням виділення води та натрійурезу, хоч у ряді випадків адекватної відповіді й не спостерігається [3, 7].

Для компенсації субклінічної гіповолемії необхідно заповнити ОЦК, задля чого використовується ізотонічний розчин (1,5 л) або альбумін. Але проводити це слід вкрай обережно через можливість виникнення переважання рідиною і розвитку кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу. Якщо рівень систолічного АТ складає менше 75 мм рт.ст., то слід використати вазопресори з метою підвищення його до 90 мм рт.ст. і підвищення виділення сечі [12, 24].

Надійних методів лікування ниркової недостатності при гострій печінковій недостатності немає [11, 12]. Ключове значення має

нормалізація гемодинаміки. Задача лікування – розширити ниркові та звужити системні судини. Для цього використовують який-небудь препарат з групи вазоконстрикторів: терліпресин, допамін, норадреналін, мідодрин та октреотид. При виникненні ГРС представляється виправданою наступна послідовність лікувальних заходів, яка рекомендована американськими авторами [10]:

- припинення введення сечогінних;
- внутрішньовенне введення альбуміну та кристалоїдних розчинів 1-1,5 л;
- парацентез;
- при відсутності діурезу 12 год. – допамін в ниркових дозах (2-4 мкг/кг/хв.);
- при необхідності – діаліз.

Цей комплекс лікувальних заходів використовувався при підготовці хворих на ГРС, частіше при гострій печінковій недостатності без вихідного ураження печінки, до ортотопічної пересадці органа.

Також використовуються препарати, які поліпшують ниркову гемодинаміку через зниження системної вазодилатації та підвищення ШКФ. Якщо при використанні 100 мг дофаміну на протязі доби немає збільшення діурезу, то його введення необхідно припинити [19].

Використання орніпресину (вазопресин) в дозі 25 ОД за 12 год. Сприяло зниженню рівнів реніну та ангіотензину в сироватці крові, що супроводжувалося посиленням ШКФ та натрійурезу. Пролонгована терапія хворих на ГРС орніпресином та альбуміном на протязі 15 днів супроводжувалась зниженням активності реніну та альдостерону, підвищенням рівнів АТ, передвердно-натрійуремічного пептиду та ШКФ. Однак, у декількох хворих в процесі лікування спостерігались ускладнення у вигляді ішемічного коїту, шлуночкової екстрасистолії, інфаркту язика та бактеріемії [16].

Першочергове значення в фармакотерапії ГРС має введення альбуміну та вазоконстрикторів (терліпресину).

Терліпресин являється синтетичним аналогом вазопресину. Препарат утворює активні метаболіти та виявляє судиннозвужуючий ефект. Протипоказаний при епілепсії, ішемічній хворобі серця, артеріальній гіпертензії, аритмії, бронхіальній астмі, ранніх термінах вагітності та токсикозі вагітних. Використання терліпресину в дозі 2 мг/доб на протязі 2 днів при лікуванні 9 хворих на ГРС I типу сприяло значному підвищенню АТ, ШКФ та посиленню діурезу. Також пролонгована терапія 9 хворих терліпресином та альбуміном на протязі 2 тижнів супроводжувалось суттєвим зменшенням клінічних проявів у 7 пацієнтів [22].

В теперішній час рекомендується в перший день лікування ввести альбумін в дозі 1 г/кг, потім – 20-50 мг в день [Cardenas].

В останні роки отримані гарні результати при поєднаному використанні альбуміну та терліпресину (Glypressin, 0,5-2 мг внутрішньовенно за 4-6 год. 2 рази на добу на протязі 2 тижнів) [2, 14, 15]. Терліпресин призначають з дози 0,5 мг кожні 4 год. При відсутності ефекту, тобто. зниження рівня креатиніну, збільшення дози проводять східчасто: через 2-3 дні до 1 мг/4 годч. Потім при необхідності через 2-3 дні дозу терліпресину підвищують до 2 мг/4 год [8]. Вірогідність виживання зростає при добовій дозі терліпресину більше 3 мг. Зазвичай введення терліпресину продовжують при сироваточному креатиніні вище 1,5 мг/100 мл (0,125 ммоль/л), але тільки у тих пацієнтів, у яких відмічається позитивна динаміка на тлі лікування, термін введення препарату не більше 15 днів [11]. Введення вазоконстриктора терліпресину зменшує вихідну вазодилатацію артеріол мезентеріальної системи, в результаті цього покращується ниркова перфузія артеріальної крові та КФ. Побічні ефекти (головний біль, блідість, утруднене дихання, підвищення АТ, ішемія міокарда, посилення перистальтики кишечника, скорочення матки) зазвичай спостерігається при дозі більше 2 мг/4 год. При звичайному дозуванні побічні ішемічні реакції після введення терліпресину спостерігається менше ніж в 5% випадків [24].

Є дані про успішне лікування хворих на ГРС типом 1 внутрішньовенним введенням норадреналіну (0,5-3 мг/год, титрування до підйому середнього АТ на 10 мм рт.ст., введення безперервне) в комбінації з альбуміном та фуросемідом в різних дозах, що забезпечують підтримку центрального венозного тиску на рівні 4-10 мм рт.ст. та діурезу 100 мл/год [11]. Тривалість лікування – 15 днів. Слід враховувати можливість "ішемічної" побічної дії норадреналіну. Вазоконстриктори треба вводити з обережністю хворим на ІХС, важким атеросклерозом мозкових та периферійних артерій.

Використання системи МАРС (Молекулярна Адсорбуюча Рециркулююча Система, MARS) - екстракорпорального альбумінового діалізу молекулярною абсорбентною рециркулюючою системою – при ГРС типа 1 дало досить підбадьорюючі результати (рис. 1). При рандомізованому контролюючому дослідженні порівнювалась ефективність стандартної терапії з гемо фільтрацією (1-а група) та використанням системи МАРС (2-а група) при лікуванні хворих на ГРС I типу. В 2-й групі летальність на 7-й день лікування

склала 62,5%, на 30-й – 75%. При цьому в 1-й групі летальність була 100% ($p < 0,01$) [5,13].

Хворим без трансплантації печінки позитивний ефект, який складається у подовженні тривалості життя, дає транс'югулярне внутрішньопечінкове портосистемне шунтування (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS). Лікування 14 хворих на ГРС I типу та 17 хворих на ГРС II типу супроводжувалось підвищенням кліренсу креатиніну з 18 до 42 мл/хв. та посиленням виділення натрію з 16 до 78 ммоль/доб. Загальна виживаність склала через 3 місяці 81%, через 6 місяців – 71%, через 12 місяців – 48%, через 18 місяців – 35%. Результати регресійного аналізу показали, що рівень білірубіну сироватки ($p < 0,001$) та тип ГРС ($p < 0,05$) явились незалежними чинниками, які визначають виживаність після TIPS. Таким чином, проведення TIPS сприяє поліпшенню функції нирок, клінічного стану хворих на ГРС та може розглядатися як етап підготовки щодо наступної трансплантації печінки [21].

Єдиним ефективним методом лікування ГРС являється ортотопічна трансплантація печінки, проведення якої сприяє повному відновленню функції нирок.

Т.А. Gopwa та співав. Було проведено ретроспективний аналіз 300 хворих на ГРС та без нього після ортотопічної трансплантації печінки. У хворих на ГРС було відмічено підвищення КФ з 19,9 до 32,5 мл/хв. через 6 тинів, до 49,5 мл/хв. – через 1 рік, до 37,9 мл/хв. – через 2 роки. Виживаність через 1-2 роки склала 76,6%. В групі хворих без ГРС встановлена тенденція до зниження КФ з 97,1 до 56,6 мл/хв. через 6 тижнів, до 62,6 мл/хв. – через 1 рік, до 58,3 мл/хв. – через 2 роки. Виживаність через 1 рік склала 87,2%, через 2 роки – 82,1%. Рання післяопераційна летальність (на потязі 90 днів) в обох групах була однаковою. Тривалість перебування в стаціонарі хворих з ГРС склала 42 дні, в групі без ГРС – 27 діб. Дані результати показують, що хворим з ГРС може бути успішно пересаджена печінка, незважаючи на тривале перебування в стаціонарі та пролонговане відновлення ураженої функції нирок.

ПРОФІЛАКТИКА

Профілактика ГРС передбачає попередження інфекції у хворих на ЦП. Після кровотечі з варикозних вен інфекційні ускладнення (частіше пневмонія) з'являються у половини хворих, тому їм слід назначати антибіотики профілактично. Крім того, слід враховувати, що нерідко ГРС розвивається при спонтанному бактеріальному перитоніті, що потребує його своєчасного лікування.

Ще один провокуючий фактор – видалення великої кількості асцитичної рідини при парацентезі. В останньому випадку на кожний літр видаленої рідини слід вводити внутрішньовенно 6-8 г альбуміну.

Небезпекою є надмірне безконтрольне введення діуретиків для лікування асциту. Як правило, така ситуація спостерігається в реанімаційному відділенні, де стереотип дії реаніматолога передбачає парентеральне введення масивних доз лазиксу, що в даному випадку недопустимо. При лікуванні асциту у хворих на ЦП кращим є пероральний шлях введення, доза складає 100 мг спіронолактону (верошпірон) з 40 мг фуросеміду, доза збільшується із збереженням вказаної пропорції до 400 мг спіронолактону з 160 мг фуросеміду. Якщо діурез під дією сечогінних у хворого, який не має периферичних набряків, збільшується більше ніж на 700-1000 мл, виникає втрата внутрішньосудинної рідини, що може спровокувати ГРС [9]. Після відміни діуретиків ниркова недостатність у хворих на ГРС зменшується.

Слід уникати використання нефротоксичних препаратів: аміноглікозидів, рентгеноконтрастних препаратів та НПЗЗ, бо вони можуть викликати розвиток ниркової недостатності.

В якості профілактики розвитку ГРС при появі інфекційних ускладнень у хворих на печінкову недостатність вивчалось внутрішньовенне введення великих доз альбуміну (1,5 г/кг при діагностиці інфекції та потім протягом 48 год 1 г/кг) разом з введенням антибіотиків. Введення альбуміну дозволило в 3,3 раза зменшити частоту розвитку ГРС [12].

При гострому алкогольному гепатиті продемонстрований позитивний ефект пенток-

сифіліну.

При II типі РС діуретини (фуросемід з верошпіроном) використовують, якщо вони викликають достатній натрійурез (>30 ммоль/доб). Знижують прийом хлориду натрію. При гіпонатріємії зменшують введення рідини. Здійснюють парацентез з введенням альбуміну.

За кордоном хворим широко проводять трансплантацію печінки, перед якою використовують вазоконстриктори та/або транс'югулярне портосистемне шунтування [5].

ПРОГНОЗ

Ефективність консервативного лікування ГРС низка, летальність без використання вазоконстрикторів (терліпресину) близька до 100%. До використання системних вазоконстрикторів середня тривалість життя при ГРС типу I складала 1-1,7 тиж, II типу – 6-12 міс [17]. Тільки 10% хворих на ГРС типом I жили більше 10 тижнів.

Задовільний ефект терапії альбуміном з терліпресином має місце у 60-75% хворих на ГРС типом I при класі важкості А та В за Чайлдом-Пью (табл. 4) на 7-14-й день лікування [12].

Клас ЦП виставляється в залежності від суми балів за всіма параметрами. Сума балів 5-6 відповідає класу А, при сумі 7-9 - клас В, а при загальній сумі в 10-15 виставляється клас С.

Аналогічне лікування при типі 2 зазвичай забезпечує виживаність в більшості випадків. Нерідко при типі 2 лікування комбінують з парацентезом. Самим ефективним методом лікування ГРС типу I є трансплантація печінки: 5-річна виживаність в цьому випадку складає 60% [17].

Таблиця 4

Класифікація за Чайлдом-Пью
Функція гепатоцитів при ЦП оцінюється за Чайлдом-Пью

Параметр	Бали		
	1	2	3
Асцит	Немає	М'який, легко піддається лікуванню	Напружений, погано піддається лікуванню
Енцефалопатія	Немає	Легка (I-II)	Важка (III-IV)
Білірубін, мкмоль/л(мг%)	менше 34 (2,0)	34-51 (2,0-3,0)	більше 51 (3,0)
Альбумін, г	більше 35	28-35	менше 28
ПТВ, (сек) або ПТІ (%)	1-4 (більше 60)	4-6 (40-60)	більше 6 (менше 40)
Харчування	Добре	Середнє	Знижене

ВИСНОВКИ

ГРС припускає несприятливий прогноз у хворих печінковою недостатністю. Основним патофізіологічним механізмом ГРС являється зниження ниркового кровоплину внаслідок вазоконстрикції судин нирок при

вазодилатації судин органів черевної порожнини. Консервативне лікування складається у введенні масивних доз альбуміну та вазоконстрикторів (терліпресину). Суттєве збільшення тривалості життя у хворих на ГРС забезпечує тільки трансплантація печінки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aleynik MK, Leo MA, Aleynik SI, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine opposes the increase of cytochrome P450E1 by ethanol and corrects its iron-induced decrease // *Alcohol Clin Exp Res* 2008. - Jan;23(1):96–100.
2. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome – has it changed with current practice? // *Aliment Pharmacol Ther* 2007. - 20 (Suppl. 3): 44–6.
3. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Hepatology* 2006 - 23: 164–7.
4. Arroyo V. Review article: hepatorenal syndrome – how to assess response to treatment and nonpharmacological therapy // *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 20 (Suppl. 3): 49–54.
5. Arroyo V, Terra C, Gines P. New treatments of hepatorenal syndrome // *Semin Liver Dis* 2006;26:254–264.
6. Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 119: 1637–48.
7. Angeli V. Review article: prognosis of hepatorenal syndrome – has it changed with current practice? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 3): 44–6.
8. Bataller R, North K, Brenner D. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal. *Hepatology* 2008;37(3):493–503.
9. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, et al. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc* 2004;63(1):49–63.
10. Curdenas A. Hepatorenal Syndrome: A Dreaded Complication of End-Stage Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 460–7.
11. Day C. Alcoholic liver diseases. *Ceska a slovenska gastroenterol. Hepatol* 2006;60(1):67–70.
12. Dagher L, Moore K. The hepatorenal syndrome. *Gut* 2007; 49: 729–37.
13. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rod_r J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2005; 362: 1819–27.
14. Gines P, Torre A, Terra C, Guevara M. Review article: pharmacological treatment of hepatorenal syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 3): 57–62.
15. Kuntz E, Kuntz H–D. *Hepatology: Principles and Practice*. Springer–Verlag Berlin, Heidelberg 2007;825.
16. Lebrech D. Review article: future indications for terlipressin therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 20 (Suppl. 3): 65–7.
17. Moreau R, Lebrech D. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 20 (Suppl. 3): 24–8.
18. Müller S, Henriksen JH. Review article: pathogenesis and pathophysiology of hepatorenal syndrome – is there scope for prevention? *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 20 (Suppl. 3): 31–41.
19. Naveau S, Chollet–Martin S, Dharancy P, et al. A double–blind randomized controlled trial of ifliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2006;39:1390–97.
20. Novelli G, Rossi M, Pretagostini R, Poli L, Peritore D, Berloco P, Di Nicuolo A, Iappelli M, Cortesini R. Use of MARS in the Treatment of Acute Liver Failure: Preliminary Monocentric Experience *Transplantation Proceedings*, 33, 1942–1944 (2008).
21. Ruiz–del–Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, Milicua JM, Jimenez W, Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439–447.
22. Sanyal Arun J. Hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 17: S248–52.
23. Solanki P, Chawla A, Garg R et al. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: A prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 18: 152–6.
24. Stickl F, Osterreicher C. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholism* 2006;41(3):209–22.
25. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti–tumor necrosis factor–alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2008;38: 419–25.
26. Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol. *Ceska a slovenska gastroenterol. Hepatol* 2006;60(1):61–62.
27. Yeung E, Yong E, Wong F. Renal dysfunction in cirrhosis: diagnosis, treatment, and prevention.

© Савченко В.М., Ніколенко Є.Я., Сокруто О.В., Вовк К.В., 2009

Огляди

УДК: 616.12-008.313-0737

**ЗНАЧЕНИЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ
В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ИСХОДАХ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ***И.Ю. Бурда, Н.В. Лысенко, Н.И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Комплекс QRS ЭКГ имеет ключевое значение для работы сердца. Изменение его продолжительности в сторону укорочения или удлинения приводит к серьезным нарушениям электрофизиологии и биомеханики сердца. Представлен обзор литературы, посвященный изменению продолжительности комплекса QRS ЭКГ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Уделено внимание электрофизиологии, биохимии и биомеханической реализации комплекса QRS ЭКГ и факторам, влияющим на его продолжительность. Рассмотрены причины и механизмы изменения продолжительности комплекса QRS ЭКГ при патологических состояниях. Подчеркнуто влияние продолжительности комплекса QRS ЭКГ не только на клинический статус, но и прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продолжительность комплекса QRS ЭКГ, укорочение комплекса QRS ЭКГ, удлинение комплекса QRS ЭКГ, сердечно-сосудистые заболевания

**ЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ У КЛІНІЧНОМУ
ПЕРЕБІГУ ТА НАСЛІДКАХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ***І.Ю. Бурда, Н.В. Лисенко, М.І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Комплекс QRS ЕКГ має ключове значення для роботи серця. Зміни його тривалості у бік вкорочення або подовження призводять до серйозних порушень електрофізіології та біомеханіки серця. Представлено огляд літератури, присвяченої зміні тривалості комплексу QRS ЕКГ при різних серцево-судинних захворюваннях. Приділено увагу електрофізіології, біохімії та біомеханічній реалізації комплексу QRS ЕКГ та факторам, що впливають на його тривалість. Розглянуто причини та механізми зміни тривалості комплексу QRS ЕКГ при патологічних станах. Підкреслено вплив тривалості комплексу QRS ЕКГ не тільки на клінічний статус, але й на прогноз пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тривалість комплексу QRS ЕКГ, вкорочення комплексу QRS ЕКГ, подовження комплексу QRS ЕКГ, серцево-судинні захворювання

**IMPORTANCE OF QRS COMPLEX DURATION IN THE CLINICAL COURSE
AND OUTCOMES OF CARDIOVASCULAR DISEASES***I.Yu. Burda, N.V. Lysenko, M.I. Iabluchanskyi*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

QRS complex plays an important role in heart work. Changes of its duration by shortening or prolongation cause serious difficulties in electrophysiology and biomechanics of the heart. Recent publications concerning changes of QRS complex duration in different cardiovascular diseases are given. The electrophysiology, biochemistry and biomechanical implementation of QRS complex and factors that influence its duration are discussed. The causes and mechanisms of changes of QRS complex duration during cardiovascular diseases are considered. It is emphasized that QRS complex duration influences not only clinical status, but also prognosis of the patients with cardiovascular diseases.

KEY WORDS: QRS complex duration, prolongation of the QRS complex, shortening of the QRS complex, cardiovascular diseases

Впервые интерес к комплексу QRS электрокардиограммы (ЭКГ) возник в 1962 г., когда в нескольких исследованиях было показано, что риск смерти пациентов, у кото-

рых наблюдалось сочетание сердечной недостаточности (СН) и удлиненного комплекса QRS ЭКГ, может достигать 70% в течение 50-60 месяцев наблюдения [29, 49].

Несмотря на то, что более поздние работы не подтвердили эти данные [40, 43], интерес к продолжительности комплекса QRS ЭКГ в последнее десятилетие возобновился, главным образом, из-за исследований, показавших, что его удлинение является независимым предиктором высокого риска кардиальной смерти [12, 20, 35, 50, 51, 62].

На сегодняшний день установлено, что удлинение комплекса QRS ЭКГ более 120 мс является маркером межжелудочковой и/или внутрижелудочковой десинхронизации [23, 42, 48], и прогностически связано с развитием СН [32, 39, 40, 64]. Замедление внутрижелудочковой проводимости и обусловленное этим удлинение комплекса QRS ЭКГ может приводить к механической десинхронизации желудочков [40, 52, 58].

По данным [47], удлинение комплекса QRS ЭКГ ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и может предрасполагать к появлению жизнеугрожающих желудочковых аритмий. С удлинением комплекса QRS на каждую 1 мс риск развития устойчивой монморфной желудочковой тахикардии (ЖТ) возрастает на 2.4% [40].

Прогрессивное удлинение комплекса QRS ЭКГ четко коррелирует с ухудшением систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) [23, 37].

В 2008 году в дополнение к этому появились данные о том, что укорочение комплекса QRS ЭКГ в сочетании с высоким зубцом R и колебаниями сегмента ST ассоциируется с синкопальными состояниями и риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Ожидается, что дальнейшие исследования, которые проводятся в настоящее время, помогут выявить причины и механизмы таких нарушений и, возможно, позволят выделить новый клинический синдром [38, 45].

Ключевое значение продолжительности комплекса QRS ЭКГ для работы сердца и связанные с его отклонениями в одну и другую сторону опасности серьезных нарушений биомеханики сердца, до ВСС включительно, определяют необходимость изучения связи его продолжительности с клиническим течением и исходами сердечно-сосудистых заболеваний. Первый, естественный шаг на этом пути – обобщение накопленных в этой проблеме знаний, что и стало целью настоящей работы.

Электрофизиология и биохимия комплекса QRS

Электрический импульс или потенциал действия (ПД), распространяющийся по сердцу, представляет собой смену процессов деполяризации и реполяризации мембраны кардиомиоцитов, вызванную энергозависимым трансмембранным током ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} с соответствующими изменениями внутриклеточного потенциала [9, 41].

Комплекс QRS ЭКГ отражает начальную быструю деполяризацию (фаза 0) мембраны кардиомиоцитов, как результат увеличения ее проницаемости для ионов Na^+ с их последующим быстрым током в них, а также раннюю неполную реполяризацию (фаза 1) как результат кратковременного выходящего из них тока ионов K^+ [22, 60].

Биомеханическая реализация комплекса QRS ЭКГ

В фазовой структуре сердечного цикла комплекс QRS ЭКГ соответствует наиболее ранним процессам систолы – фазам асинхронного и синхронного изометрического сокращения периода изометрического сокращения [13].

В фазу асинхронного сокращения электрическое возбуждение быстро распространяется по миокарду желудочков и инициирует сокращение отдельных мышечных волокон. Это сокращение, в соответствии с определением, является асинхронным. При нем внутрижелудочковое давление не возрастает, но форма желудочков существенно меняется, подготавливая их к изгнанию крови.

В фазу синхронного изометрического сокращения происходит быстрое нарастание давления в полостях желудочков, и с его превышением давления крови в легочном стволе и аорте начинается их гетерометрическое сокращение с изгнанием (начало периода изгнания) [9, 57].

Определение комплекса QRS ЭКГ

Комплекс QRS ЭКГ – электрофизиологический феномен (последовательности, продолжительности, синхронности) деполяризации и ранней реполяризации миокарда желудочков, реализующихся в его фазах асинхронного и синхронного изометрического сокращения как основы гетерометрического сокращения и изгнания крови в легочный ствол и аорту.

Соотношение продолжительности комплекса QRS ЭКГ и его амплитуды

В соответствии с данными [31], существует прямая зависимость между амплитудой и продолжительностью комплекса QRS ЭКГ: с увеличением амплитуды комплекса QRS ЭКГ на каждые 1000 μV его продолжительность увеличивается на 0.7 мс. Эта зависимость прослеживается при продолжительности комплекса QRS ЭКГ не более 105 мс.

Физиологические нормативы продолжительности комплекса QRS ЭКГ

У здоровых в возрасте до 5 лет продолжительность комплекса QRS ЭКГ составляет (40-80) мс, от 5 до 14 лет – (50-90) мс и более

14 лет – (60-100) мс [21, 33].

У лиц с черным цветом кожи продолжительность комплекса QRS ЭКГ может составлять (40-100) мс.

У женщин продолжительность комплекса QRS ЭКГ обычно короче, чем у мужчин [21].

Комплекс QRS ЭКГ большей и меньшей продолжительности считается, соответственно, удлиненным и укороченным [33].

Существует физиологическая десинхронизация между началом сокращения правого и левого желудочков, составляющая 6 мс [12].

Причины изменения продолжительности комплекса QRS ЭКГ

Комплекс QRS ЭКГ может быть укороченным и удлиненным.

Согласно [31], частота встречаемости укороченного комплекса QRS ЭКГ в популяции составляет 0.8%. Чаще укороченный комплекс QRS ЭКГ встречается у женщин (76%) и у лиц с черным цветом кожи (69%).

Удлинение комплекса QRS ЭКГ встречается гораздо чаще и может быть как врожденным (при генетически детерминированных внутрижелудочковых блокадах, синдромах Бругада и WPW), так и приобретенным (при многих сердечно-сосудистых заболеваниях) [7, 10, 13, 102].

Факторами, связанными с удлинением комплекса QRS ЭКГ, являются пожилой возраст, мужской пол, белая раса, сниженная фракция выброса и повышенный конечно-систолический объем ЛЖ [25].

Причины укорочения комплекса QRS ЭКГ

Причины укорочения комплекса QRS ЭКГ к настоящему моменту не исследованы. Имеются лишь данные, что укорочение комплекса QRS ЭКГ может наблюдаться при феномене ранней желудочковой реполяризации (РЖР) [26, 63].

Условно выделяют удлинение комплекса QRS ЭКГ в диапазонах (100-120) и более 120 мс, связывая с ними степень обусловленных им нарушений в биомеханике сердца [33].

Причины удлинения комплекса QRS ЭКГ в диапазоне (100-120) мс [7,33]:

1) неполная блокада правой ножки пучка Гиса (БПНПГ) или неполная блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ)

2) неспецифическое замедление внутрижелудочковой проводимости (ЗВЖП)

3) некоторые случаи блокады передней или задней ветвей левой ножки пучка Гиса

Причины удлинения комплекса QRS ЭКГ более 120 мс [7, 33]:

1) полная БПНПГ или БЛНПГ

2) неспецифическое ЗВЖП

3) эктопические ритмы, возникающие в

желудочках (например, желудочковая тахикардия, ритм пейсмекеров).

Механизмы нарушений в биомеханике сердца при укорочении комплекса QRS ЭКГ

По мнению исследователей [38, 63], укорочение комплекса QRS ЭКГ может быть свидетельством ускоренной деполяризации и, следовательно, трансмуральной активации, что может вызвать электрическую нестабильность миокарда в связи с более короткой длиной волны re-entry. Укорочение продолжительности комплекса QRS ЭКГ также может указывать на повышенную функцию натриевых каналов и предрасполагать к появлению триггерной активности и развитию фатальных желудочковых аритмий [83].

Механизмы нарушений в биомеханике сердца при удлинении комплекса QRS ЭКГ

Удлинение комплекса QRS ЭКГ свидетельствует о нарушении процессов деполяризации (ее последовательности, продолжительности, синхронности) и ранней реполяризации миокарда желудочков, что приводит к внутри- и межжелудочковому асинхронизму [42, 47, 48].

В зависимости от нарушения проведения (блокада ножки пучка Гиса – полная, неполная, ветвей ножки, на уровне волокон Пуркинье, внутрисстеночные блоки) имеет место либо межжелудочковая, либо внутрижелудочковая десинхронизация (между стенками желудочка, стенками и сосочковыми мышцами, десинхронизация отдельных участков в пределах одной стенки) [12, 23, 40, 48, 55].

Имеется связь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и степенью десинхронизации. Так, по данным [53] тяжёлая внутрижелудочковая десинхронизация (задержка между перегородкой и боковой стенкой более чем 60 мсек) наблюдается у 27% больных с относительно коротким QRS ЭКГ (менее 120 мсек), у 60% – с промежуточным QRS ЭКГ (120-150мсек) и у 70% – с удлиненным QRS ЭКГ (более 150мсек).

Несинхронное сокращение миокарда желудочков может вызывать его ремоделирование, в частности, утолщение сегментов, возбуждение которых запаздывает [23, 50].

В рамках Фремингемского исследования [23, 64] были оценены данные ЭКГ и ЭхоКГ у лиц (средний возраст – 54 года) без перенесенного инфаркта миокарда и СН. Удлинение комплекса QRS ЭКГ было прямо пропорционально связано с массой, толщиной стенок и конечно-диастолическим размером ЛЖ. С удлинением комплекса QRS ЭКГ выявлена достоверная тенденция к увеличению

массы (на 10-12 г) и размеров ЛЖ.

БЛНПГ достоверно коррелировала с более высокой массой ЛЖ и более низкой его сократительной способностью. БПНПГ только у женщин была связана с большей массой ЛЖ и толщиной его стенок.

Десинхронизация работы желудочков способствует изменению градиента давления между ними, а также уменьшению сердечного выброса [12].

Удлинение комплекса QRS ЭКГ свидетельствует об увеличении периода изометрического сокращения миокарда, что проявляется в нарушении последующего периода изгнания и снижении эффективности систолы.

Происходящие при этом более позднее открытие и закрытие аортального клапана и открытие митрального клапана приводят к укорочению времени диастолического наполнения ЛЖ [37, 52]. Прогрессирование несоответствия по времени сокращения левого предсердия и окончания систолы желудочков способствует увеличению градиента давления между левым предсердием и ЛЖ и возникновению митральной регургитации [14, 50]. В дальнейшем увеличивается конечный диастолический размер ЛЖ и снижается фракция выброса. Укорочение диастолического наполнения и неэффективное сокращение миокарда еще больше снижают сердечный выброс [12].

Нарушение процессов деполяризации и ранней реполяризации и связанное с ним замедление электрической активации может предрасполагать к возникновению re-entry и, следовательно, жизнеугрожающих желудочковых аритмий [47].

Факторы, влияющие на продолжительность комплекса QRS

Частота сердечных сокращений

По результатам исследования [31], существует обратная зависимость между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и продолжительностью комплекса QRS ЭКГ: при увеличении ЧСС на каждые 10 ударов продолжительность QRS ЭКГ уменьшалась на 1.14 мс.

Кинетика ионов калия

Повышение концентрационного градиента калия в плазме крови сопровождается постепенным снижением мембранного потенциала покоя, в результате чего скорость нарастания ПД уменьшается. Это в свою очередь замедляет внутрипредсердное и внутрижелудочковое проведение, что проявляется увеличением продолжительности комплекса QRS ЭКГ [1, 8].

Удлинение комплекса QRS ЭКГ наблюдается в том случае, если концентрация калия в плазме крови превышает (6,5-6,7)

мэкв/л. Продолжительность QRS ЭКГ постепенно возрастает с повышением плазматической концентрации калия – между этими двумя параметрами отмечается достаточно тесная корреляция [1].

При снижении концентрационного градиента калия менее 2,5 мэкв/л амплитуда и продолжительность комплекса QRS ЭКГ увеличиваются. Удлинение комплекса QRS ЭКГ у взрослых редко превышает 20 мс. У детей удлинение комплекса QRS ЭКГ может быть более выраженным [1]. Удлинение комплекса QRS ЭКГ является результатом его расширения без изменения формы, что свидетельствует о замедлении внутрижелудочкового проведения без изменения последовательности деполяризации. Замедление внутрижелудочкового проведения может быть обусловлено гиперполяризацией миокарда желудочков или замедленным распространением импульсов в не полностью реполяризованных волокнах Пуркинью или миокардиальных волокнах желудочков [1, 8].

Кинетика ионов натрия

Повышение концентрационного градиента натрия в плазме крови увеличивает (а его снижение уменьшает) скорость нарастания ПД. Снижение концентрационного градиента натрия менее 115 мэкв/л проявляется на ЭКГ в виде удлинения комплекса QRS [1].

Кинетика ионов кальция

Только крайне высокие или слишком низкие концентрации кальция в плазме крови способны вызвать изменения на ЭКГ [1]. Так, при концентрации общего кальция более (3,0-3,5) ммоль/л наблюдается удлинение комплекса QRS ЭКГ и интервала PR [3]. Продолжительность фазы 2 ПД и эффективного рефрактерного периода уменьшается при увеличении концентрационного градиента кальция и увеличивается при его снижении [1]. Повышение концентрации кальция увеличивает порог возбудимости и слегка ускоряет диастолическую деполяризацию в волокнах Пуркинью [1, 3].

Снижение концентрационного градиента кальция проявляется на ЭКГ удлинением интервала QT за счет сегмента ST без изменения продолжительности комплекса QRS [3].

Кинетика ионов магния

Повышение концентрационного градиента магния вызывает угнетение предсердно-желудочкового и внутрижелудочкового проведения, однако, изменения концентрации магния, наблюдаемые в клинических ситуациях, не оказывают существенного влияния на ПД. Лишь увеличение концентрационного градиента магния более 4 мЭкв/л проявляется на ЭКГ удлинением ин-

тервалов PQ, QT и комплекса QRS [1].

Изолированное снижение концентрационного градиента магния не оказывает существенного влияния на электрофизиологические свойства кардиомиоцитов и на ЭКГ [30].

Антиаритмические препараты

Из всех антиаритмических препаратов (ААП) наиболее выраженным влиянием на продолжительность комплекса QRS ЭКГ обладают ААП I класса благодаря их способности блокировать натриевые каналы клеточных мембран [5].

Препараты IA подкласса увеличивают продолжительность ПД и эффективный рефрактерный период (ЭРП), препараты IB подкласса уменьшают продолжительность ПД и мало влияют на ЭРП, а препараты IC подкласса практически не изменяют продолжительность ПД и мало влияют на ЭРП. Описанные эффекты проявляются следующими изменениями на ЭКГ: препараты IA подкласса вызывают удлинение комплекса QRS и интервала QT. Препараты IB подкласса не оказывают заметного влияния на продолжительность интервалов PQ, QT и комплекса QRS ЭКГ [5, 22]. ААП препараты IC подкласса увеличивают продолжительность интервала PQ и комплекса QRS и не оказывают заметного влияния на продолжительность интервала QT.

Электрофизиологическое действие ААП III класса проявляется блокадой выходящего K^+ -тока с увеличением длительности ПД и рефрактерного периода предсердий, желудочков, атриовентрикулярного узла, пучка Гиса, волокон Пуркинье и дополнительных путей проведения. Помимо этого ААП III класса частично блокируют Ca^{2+} -каналы и медленные Na^+ -каналы и снижают активность α - и β -адренорецепторов без их блокады, что создает защиту от повышенной симпатической стимуляции. В результате, ААП III уменьшают автоматизм (фаза 4) и скорость проведения (фаза 0), удлиняют рефрактерность (фаза 3), что приводит к увеличению продолжительности интервалов PR и QT и удлинению комплекса QRS ЭКГ [17, 22].

ААП других классов не оказывают влияния на продолжительность комплекса QRS ЭКГ [22].

Сердечные гликозиды

Сердечные гликозиды обладают способностью ингибировать Na-K-АТФазу в мембране сарколеммы кардиомиоцитов, что приводит к повышению содержания внутриклеточного Ca^{2+} и увеличению силы миокардиального сокращения. На ЭКГ положительный инотропный эффект проявляется

увеличением вольтажа и укорочением продолжительности комплекса QRS ЭКГ [4].

Изменение продолжительности комплекса QRS ЭКГ при патологических состояниях

Изменения продолжительности комплекса QRS ЭКГ в сторону укорочения или удлинения наблюдаются при многих сердечно-сосудистых заболеваниях.

В литературе в основном встречаются данные относительно удлиненного комплекса QRS ЭКГ, и, лишь в последние годы, стали появляться статьи, посвященные его укорочению [26, 38, 46, 63].

По данным [36, 63], укорочение комплекса QRS ЭКГ может наблюдаться при феномене РЖР.

По мнению Voineau et al. [18, 63], причиной укорочения комплекса QRS ЭКГ при РЖР может быть ускоренная трансмуральная активация как следствие повышенной трабекуляции стенки желудочка и глубокого проникновения волокон Пуркинье в субэпикардальный слой.

Исследования [19, 27, 36, 59, 63] свидетельствуют, что РЖР может быть субстратом для фатальных желудочковых аритмий и ВСС. Однако, клиническая значимость ее в качестве маркера ВСС и роль в стратификации риска еще до конца не определены [36].

В 2008 г. появилось сообщение о трех пациентах мужского пола с повторными синкопальными состояниями в анамнезе и характерными ЭКГ изменениями: вертикальное положение ЭОС, относительно короткая продолжительность комплекса QRS ЭКГ в диапазоне (66-80) мс, высокий зубец R, колебания сегмента ST и зубца T и нормальный или немного укороченный интервал QT [45]. Колебания сегмента ST (чередование элевации и депрессии) и зубца T наблюдались при спонтанном увеличении ЧСС либо во время физической нагрузки. Гипертрофия левого желудочка была исключена путем проведением эхокардиографического исследования и МРТ. В семейном анамнезе не было случаев синкопе и ВСС [38].

По мнению исследователей [45, 38], подобные изменения ЭКГ могут быть следствием либо расширенных межклеточных взаимодействий и аномальной сети волокон Пуркинье (увеличенное их количество или степень пенетрации стенки желудочков), либо ускоренного процесса деполяризации. Предполагается, что такое сверхпроведение может быть аритмогенным субстратом в связи с более короткой длиной волны re-entry.

Укорочение продолжительности комплекса QRS ЭКГ с увеличением его амплитуды также может быть свидетельством по-

вышенной функции натриевых каналов, что может способствовать появлению триггерной активности [38].

Несмотря на то, что генетические тесты не выявили никаких значительных изменений основных ионных каналов, это не исключает возможность мутаций или хромосомных рекомбинаций [38].

Предполагается, что дальнейшие исследования позволят выявить, является ли «укороченный и высокий» комплекс QRS ЭКГ индикатором электрической нестабильности миокарда, приводящей к возникновению желудочковых тахикардий, объясняющих синкопальные состояния.

Удлинение комплекса QRS ЭКГ свидетельствует о наличии внутри- и межжелудочкового асинхронизма и проявляется значительными нарушениями биомеханики сердца [12, 34, 40].

Выделяют врожденные и приобретенные патологические состояния, при которых наблюдается удлинение комплекса QRS ЭКГ.

К врожденным относятся синдром Бругада, WPW-синдром и первичные дегенеративные заболевания проводящей системы сердца [6, 7, 16].

Ионным механизмом удлинения комплекса QRS ЭКГ при синдроме Бругада является уменьшение количества или ускоренная инактивация натриевых каналов в клетках эпикарда правого желудочка, что приводит к уменьшению плотности потока натрия и преждевременной реполяризации эпикарда. Дисперсия реполяризации стенки желудочка и трансмуральный градиент напряжения проявляются на ЭКГ удлинением комплекса QRS (сходным с таковым при БЛНПГ) за счет появления зубца J и подъема сегмента ST [15, 16, 28, 36].

Удлинение комплекса QRS ЭКГ при WPW-синдроме происходит за счет того, что часть миокарда желудочков возбуждается по дополнительным врожденным путям проведения [7, 13, 33]. Комплекс QRS ЭКГ при этом имеет сливной характер, он удлинен до (110-120) мс у взрослых и до 110 мс (иногда более) у детей за счет появления дельта волны. Степень расширения комплекса QRS ЭКГ и направление дельта волны зависит от того, какая часть миокарда возбуждается через дополнительные пути [7].

Первичные дегенеративные заболевания проводящей системы сердца объединяет врожденный (во многих случаях – семейный) характер заболевания, отсутствие очевидной связи с поражением миокарда и коронарных сосудов и удлинение комплекса QRS ЭКГ [10]. Среди них наиболее изученными являются двусторонние прогресси-

рующие внутрижелудочковые блокады (болезнь Лева, Ленегра) и односторонние доброкачественные внутрижелудочковые блокады [6].

При болезни Ленегра и Лева наблюдается первичное склеродегенеративное двустороннее поражение ветвей пучка Гиса. Причиной удлинения комплекса QRS ЭКГ является сочетание полной БЛНПГ и блокады передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса [7]. Для обоих заболеваний характерно прогрессирование процесса до дистальной (трехпучковой) атриовентрикулярной блокады, которая обычно требует имплантации электрокардиостимулятора [6, 10].

Имеются данные о доброкачественных непрогрессирующих односторонних внутрижелудочковых блокадах, в частности, выделяют фиброз межжелудочковой перегородки, при котором наблюдается удлинение комплекса QRS ЭКГ по типу полной БЛНПГ. Описаны семьи, в которых БЛНПГ передавалась по наследству в двух и в трех поколениях [10].

Наиболее частой причиной приобретенного удлинения комплекса QRS ЭКГ являются блокады ножек пучка Гиса (БНПГ), которые в большинстве случаев (80%) сопровождают органические заболевания сердца. У половины лиц с БНПГ имеет место ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 7-66% – артериальная гипертензия, у 19-20% прослеживается связь с ревматической болезнью и врожденными пороками сердца [1, 7].

Около 15% БНПГ приходится на идиопатические кардиомиопатии и поражение миокарда при сахарном диабете, ожирении, тиреотоксикозе, микседеме, саркоидозе, алкоголизме, прогрессивной мышечной дистрофии Дюшенна и других нейромышечных заболеваниях [7].

БНПГ развиваются более чем у 30% больных, перенесших операции аортокоронарного шунтирования [7].

БЛНПГ и передневерхнего разветвления левой ножки может быть следствием травмы грудной клетки, а также возникать у 40% больных, оперированных по поводу врожденных пороков сердца (стеноза устья легочной артерии, тетрады Фалло, большого дефекта межжелудочковой перегородки) [1, 7].

Большинство исследований, в которых изучалось значение продолжительности комплекса QRS ЭКГ, посвящены его удлинению при СН и инфаркте миокарда (ИМ).

По данным [40], удлинение комплекса QRS ЭКГ (более 120 мс) наблюдается у 14-47% пациентов с СН. При этом наиболее распространенной причиной удлинения является полная БЛНПГ [61], при которой за-

держка между началом сокращения правого и левого желудочков составляет 85 мс [12].

Замедление проведения по левой ножке пучка Гиса ассоциируется с более тяжелой стадией СН, более низкой функцией ЛЖ, худшим прогнозом и более высокой общей смертностью [23, 47]. Полная БЛНППГ также повышает риск развития желудочковых тахикардий у пациентов с СН. Кроме того, у 70% пациентов с СН, имеющих замедление межжелудочкового проведения по левой ножке пучка Гиса, имеет место механическая десинхрония ЛЖ [34, 40].

У пациентов с СН наблюдается обратная зависимость между удлинением QRS ЭКГ и фракцией выброса ЛЖ. В исследовании [20] у пациентов с СН было выявлено прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ при удлинении комплекса QRS ЭКГ более 120 мс.

БНППГ регистрируются у 8-13% пациентов в острый период ИМ [7, 2]. Статистика свидетельствует о следующей частоте нарушений внутрижелудочковой проводимости у пациентов с острым ИМ: полная БЛНППГ – 4,5%, полная БПНППГ – 2,3%, полная БПНППГ в сочетании с блокадой передневерхней ветви левой ножки – 4%, полная БПНППГ с блокадой задненижнего разветвления левой ножки – 0,8%. Часте внутрижелудочковые блокады осложняют течение ИМ передней локализации, что связано с вовлечением в процесс межжелудочковой перегородки [2].

По результатам исследования [54], у пациентов с острым ИМ без подъема сегмента ST продолжительность комплекса QRS ЭКГ коррелирует с частотой сердечно-сосудистых событий, а удлинение комплекса QRS ЭКГ более 90 мс является независимым предиктором смерти от сердечно-сосудистых причин.

По данным [56], у пациентов с ИМ передней локализации с подъемом сегмента ST и БПНППГ отмечается 3-4-кратное повышение 30-дневной смертности в сравнении с пациентами, имеющими нормальную внутрижелудочковую проводимость. При этом удлинение комплекса QRS ЭКГ на каждые 20 мс связано с достоверным увеличением смертности.

Клинический интерес представляет изучение продолжительности комплекса QRS

ЭКГ при фибрилляции предсердий (ФП), наиболее широко встречающейся в клинической практике аритмии и составляющей треть из всех случаев госпитализации по поводу нарушений ритма [44].

ФП является независимым предиктором смерти и может быть как следствием, так и единственной причиной развития СН [11]. Распространенность ФП увеличивается с I до IV функционального класса [5].

Частый ритм желудочков, его нерегулярность и утрата систолы предсердий ухудшают сократительную функцию сердца на 20-40% [44].

Поскольку удлинение комплекса QRS ЭКГ в результате десинхронизации работы желудочков вызывает ремоделирование миокарда и снижение сердечного выброса [12, 23], можно предположить, что его сочетание с ФП может ухудшать клинические проявления и исход последней.

К настоящему моменту не проводилось исследований, изучающих значение продолжительности комплекса QRS ЭКГ при ФП. Имеются лишь данные [24], что у пациентов с застойной СН сочетание БЛНППГ с ФП ассоциируется со значительным увеличением смертности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс QRS ЭКГ является ключевым временным интервалом в работе сердца. Его укорочение является свидетельством ускоренной деполяризации и трансмуральной активации и может способствовать электрической нестабильности миокарда и развитию фатальных желудочковых аритмий.

Удлинение комплекса QRS ЭКГ связано с нарушениями деполяризации и ранней реполяризации миокарда желудочков, что приводит к внутри- и межжелудочковому асинхронизму, ремоделированию миокарда, нарушениям внутрисердечной гемодинамики, снижению эффективности сердечного выброса и может предрасполагать к возникновению фатальных желудочковых аритмий.

Несмотря на высокую значимость проблемы продолжительности комплекса QRS ЭКГ при сердечно-сосудистых заболеваниях, она остается недостаточно изученной, особенно при ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. В 3-х томах. Т.1 / Под редакцией В.Дж. Мандела.- М.: Медицина, 1996. – 512 с.
2. Бобров В.А., Тхор Н.В. Нарушение внутрижелудочковой проводимости при инфаркте миокарда: электрокардиографический аспект // Украинський кардіол. журнал. – 2005. – № 3. – С. 121 – 126.
3. Бондарук О.С., Пономарева О.В. Злокачественная гиперкальциемия: механизмы возникновения и принципы терапии (Обзор литературы и результаты собственных исследований) // Онкология. – 2005. – Т. 7. – № 3. – С. 219-229.

4. Дядык А.И., Багрий А.Э., Колесник Н.А. Сердечные гликозиды. – Донецк, 2000. – 300 с.
5. Дядык А.И. Фибрилляция предсердий. – Донецк, КП «Регион». – 2001. – 390 с.
6. Кушаковский М.С., Балябин А.А., Успенская М.К. Хронические идиопатические блокады ножек пучка Гиса: болезни Ленегра и Лева // Кардиология. – 1991. – № 8. – С. 99 – 103.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: «Гиппократ», 1992. – 464 с.
8. Мальцев В. И., Казимирко В. К. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения. // Здоровье Украины. 2004. – № 89. www.health-ua.com
9. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Издательство «Питер», 2000. – 256 с.
10. Первичные (генетически детерминированные) заболевания проводящей системы сердца / Шульман, Никулина С., Матюшин Г. и др. // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 89 – 92.
11. Применение амиодарона у больных с фибрилляцией предсердий / Соловьян А.Н., Романова Е.Н., Срибная О.В. и др. – 2006. www.medicusamicus.com
12. Ресинхронизация работы сердца - современный метод коррекции хронической сердечной недостаточности / Никифоров В.С., Диденко М.В., Хубулава Г.Г. и др. // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 87– 93.
13. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М.: Бином-пресс, 2007. – 856 с.
14. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy Insights from mechanical activation strain mapping/ Kanzaki H., Bazaz R., Schwartzman D. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44(8). – P. 1619 – 1625.
15. Antzelevitch C. Heterogeneity and cardiac arrhythmias: an overview// Heart Rhythm. – 2007. – Vol. 4. – P. 964 – 972.
16. Antzelevitch C. Brugada syndrome // PACE. – 2006. – Vol. 29. – P. 1130–1159.
17. Arcangelo V. P., Peterson A.M. Pharmacotherapeutics for advanced practice. – 2005. – 959 p.
18. Boineau J.P. The early repolarization variant — an ECG enigma with both QRS and J-STT anomalies // J Electrocardiol. – 2007. – Vol. 40(1). – P. 3.e1 – 3.e10.
19. Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy / Haissaguerre M., Sacher F., Nogami A. et al. // J Am Coll Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 612 – 619.
20. Congestive heart failure and QRS duration establishing prognosis study/ Shenkman H.J., Pampati V., Khandelwal A.K. et al. // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P.528 – 534.
21. Constant J. Learning electrocardiography: a complete course. – 2003. – 630 p.
22. Craig C. R., Stitzel R. E. Modern pharmacology with clinical applications. – 2003. – 824 p.
23. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions The Framingham Heart Study / Dhingra R., B. Ho Nam, Benjamin E.J. et al. // J Am Coll Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 685 – 689.
24. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure / Baldasseroni S., De Biaseb L., Fresco C. et al. // European Heart Journal. – 2002. – Vol. 23(21). – P. 1692 – 1698.
25. Determinants of QRS Prolongation in a Generalized Heart Failure Population: Findings from the Conquest Study / Shenkman H.J., McKinnon J.E., Khandelwal A.K. et al. // Circulation. – 2000. – Vol. 102(18 Suppl II).
26. Early repolarization electrocardiography pattern with unexplained syncope during training in a young black African non-elite athlete: An accidental finding? / Bonny A., Ditah I., Amara W. et al. // Cardiology Journal. – 2009. – Vol. 16. – № 3. – P. 259 – 263.
27. Early repolarization in the inferolateral leads: a new syndrome associated with sudden cardiac death / Haissaguerre M., Sacher F., Derval N., et al. // J Interv Card Electrophysiol. – 2007. – Vol. 18. – № 3. – P. 281.
28. Electrocardiographic QRS Duration and the Risk of Congestive Heart Failure. The 28. El-Sh. Nabil, P. Ronald, H. IV Herman. Role of Pharmacotherapy in Cardiac Ion Channelopathies // Current Vascular Pharmacology. – 2009. Vol. 7. – № 3. – P. 358 – 366(9).
29. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy/ Unverferth D.V., Magorien R.D., Moeschberger M.L. et al. // Am J Cardiol. – 1984. – Vol. 54. – P. 147 – 152.
30. Farouque H.M., Sanders P., Young G.D. Intravenous magnesium sulfate for acute termination of sustained monomorphic ventricular tachycardia associated with coronary artery disease // Am J Cardiol. – 2000. Vol. 86. – P. 1270 – 1272.
31. Features of an exceptionally narrow QRS data set / Childers R., Holmes A., Kocherginsky M. et al. / Journal of Electrocardiology. – 2008. – Vol. 41. – P. 501–507.
32. Framingham Heart Study / Dhingra R., Pencina M. J., Wang T.J et al. // Hypertension. – 2006. – Vol. 47. – P. 861 – 867.
33. Frank G. Yanowitz, M.D. The Alan E. Lindsay ECG Learning Center. – 2006. <http://library.med.utah.edu/kw/ecg>
34. Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width / Emkanjool Z., Esmailzadeh M., Hadi1 M. et al // Europace. – 2007. – Vol. 9(12). – P. 1171 – 1176.
35. Grigioni F., Piovaccari G., Boriani G. Prolonged QRS and QTc interval and mortality // Heart. – 2007. – Vol 93(9). – P. 1093 – 1097.
36. Gussak I., George S. ECG Phenomena of the Early Ventricular Repolarization in the 21 Century // Indian Pacing Electrophysiol. J. – 2008. – Vol. 8(3). – P. 149 – 157.
37. Incremental changes in QRS duration in serial ECGs over time identify high risk elderly patients with heart failure / Shamim W., Yousufuddin M., Cicoria M., et al. // Heart. – 2002. – Vol. 88(1). – P. 47–51.

38. Is a narrow and tall QRS complex an ECG marker for sudden death? / Wolpert C., Veltmann C., Gussak I. et al. // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5. – P. 1339–1345.
39. Jeevanantham V., Daubert J.P., Zareba W. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: an update // *Cardiol J*. – 2009. – Vol. 16(3). – P. 197–209.
40. Kashani A., Barold S. Significance of QRS Complex Duration in Patients With Heart Failure // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46. – P. 2183–2192.
41. Katz A. M. Physiology of the heart. – 2005. – 644 p.
42. Left ventricular dyssynchrony evaluated by echocardiography in chronic heart failure patients with normal and wide QRS duration / Sun Y.G., Shen W.F., Zhang F.R. et al. // *Zhonghua xin xue guan bing za zhi [Chinese journal of cardiovascular diseases]*. – 2008. – Vol. 36(1). – P. 44–48.
43. Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy / Olshausen K.V., Stienen U., Schwarz F. et al. // *Am J Cardiol*. – 1988. – Vol. 61. – P. 146–151.
44. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / Neuberger H.-R., Mewis C., J. van Veldhuisen D. et al. // *European Heart Journal*. – 2007. – Vol. 28(21). – P. 2568–2577.
45. Moss A.J. Do “narrow and tall” QRS complexes “stand tall” and have arrhythmogenic implications? // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5. – № 9. – P. 1346–1346.
46. Narrow and tall QRS complex: a novel ECG marker for sudden cardiac death? / Wolpert C., Veltmann C., Antzelevitch C. et al. // *Heart Rhythm*. – 2008. – Vol. 5. – P. 1339–1345.
47. Olshansky B. Wide QRS, Narrow QRS .What’s the Difference? // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 46. – P. 317–319.
48. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations / Haghjoo M., Bagherzadeh A., Fazelifar A.F. et al. // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2007. – Vol. 30(5). – P. 616–622.
49. Primary myocardial disease part Iclinical features / Dye C.L., Rosenbaum D., Lowe J.C. et al. // *Ann Intern Med*. – 1963. – Vol. 58. – P. 426–441.
50. Prolonged QRS Duration and Severity of Mitral Regurgitation are Unfavorable Prognostic Markers of Heart Failure in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy / Amiya E., Tanabe K., Ikari Y. et al. // *Circulation Journal*. – 2006. – Vol. 70. – P. 57–62.
51. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure / Breidthardt T., Christ M., Matti M., et al. // *Heart*. – 2007. – Vol. 93. – P. 1093–1097.
52. QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure / Bode-Schnurbus L., Böcker D., Block M. et al. // *Heart*. – 2003. – Vol. 89. – P. 1157–1162.
53. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure / Bleeker G.B., Schalij M.J., Molhoek S.G. et al. // *J Cardiovasc Electrophysiol*. – 2004. – Vol. 15. – P. 544–549.
54. Relationship between QRS duration and prognosis in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome / Javier J.-C., Ignacio C.G., Francisco M. et al. // *Int J Cardiol*. – 2008. – Vol. 126. – P. 196–203.
55. Relationship between QRS complex notch and ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS duration / Fazelifar A.F., Bonakdar H.R., Alizadeh K. et al. // *Cardiol J*. – 2008. – Vol. 15(4). – P. 351–356.
56. Risk Stratification of Patients With Acute Anterior Myocardial Infarction and Right Bundle-Branch Block. Importance of QRS Duration and Early ST-Segment Resolution After Fibrinolytic Therapy / Wong C.-K., Gao W., Stewart R. et al. // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P.783–789.
57. Rogers J. Cardiovascular Physiology // *Physiology*. – 1999. – Vol. 10. –P. 1–4.
58. Significance of QRS morphology in determining the prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients eligible for cardiac resynchronization: particular focus on patients with right bundle branch block with and without coexistent left-sided conduction defects / Haghjoo M., Bagherzadeh A., Farahani M.M. et al. // *Europace*. – 2008. – Vol. 10(5). – P. 566–571.
59. Sudden Cardiac Arrest Associated with Early Repolarization / Haïssaguerre M., Derval N., Sacher F. et al. // *N Engl J Med*. – 2008 Vol. 358. – P. 2016–2023.
60. The Textbook of Emergency Cardiovascular Care and CPR/ Field J. M., O'Connor R., Bresler M. et al. – 2008. – 640 p.
61. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction // *Am J Cardiol*. – 2009. – Vol. 103(11). – P. 1578–1585.
62. Wang N. C., Maggioni A. P., Marvin A. Clinical Implications of QRS Duration in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction // *JAMA*. – 2008. – Vol. 299(22). – P. 2656–2666.
63. Wellens H.J. Early repolarization revisited // *N Engl J Med*. – 2008. – Vol. 358. – P. 2063–2065.
64. Williams B. The Year in Hypertension // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1803–1817.

© Бурда І.Ю., Лисенко Н.В., Яблучанський М.І., 2009

Екологія і здоров'я

УДК: 556.53 (282.247.364): 504

ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА КОНЦЕПЦІЯ ОХОРОНИ ВЕРХІВ'Я РІКИ СІВЕРСЬКИЙ ДОНЕЦЬ – ВАЖЛИВИЙ ВНЕСОК В РОЗВИТОК ТРАНСКОРДОННОЇ ПОЛІТИКИ УПРАВЛІННЯ ВОДНИМИ РЕСУРСАМИ УКРАЇНИ

М.Г. Щербань¹, О.О. Шевченко², В.М. Савченко²

¹Харківський національний медичний університет, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Дано системний аналіз і оцінку адміністративно-законодавчих актів України з проблем охорони, використання й оздоровлення транскордонних ресурсів у зв'язку з рекомендаціями Генеральної Асамблеї ООН і Європейського Союзу. Виконано довгострокові, комплексні, цільові еколого-гігієнічні дослідження з оцінки антропогенного впливу на верхів'я ріки С. Донець у межах Белгородської та Харківської областей. Обґрунтовано еколого-гігієнічну концепцію санітарної охорони верхів'я ріки С. Донець, як основу для оптимізації водозабезпечення регіонів України та Росії, розташованих в басейні водного джерела.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: транскордонні водойми, законодавство України, ріка Сіверський Донець

ЭКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ОХРАНЫ ВЕРХОВЬЯ РЕКИ СИВЕРСКИЙ ДОНЕЦ – ВАЖНЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ТРАНСГРАНИЧНОЙ ПОЛИТИКИ УПРАВЛЕНИЯ ВОДНЫМИ РЕСУРСАМИ УКРАИНЫ

Н.Г. Щербань¹, Е.А. Шевченко², В.Н. Савченко²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Даны системный анализ и оценка административно-законодательных актов Украины по проблемам охраны, использования и оздоровления трансграничных ресурсов в связи с рекомендациями Генеральной Ассамблеи ООН и Европейского Союза. Выполнены долгосрочные, комплексные, целевые эколого-гигиенические исследования по оценке антропогенного воздействия на верховья реки С. Донец в пределах Белгородской и Харьковской областей. Обоснована эколого-гигиеническая концепция санитарной охраны верховья реки С. Донец, как основа для оптимизации водоснабжения регионов Украины и России, расположенных в бассейне водного источника.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансграничные водоемы, законодательство Украины, река Сиверский Донец

ECOLOGICAL AND HYGIENIC CONCEPT OF PRESERVATION OF SIVERSKIY DONETS RIVER UPPER REACHES AS IMPORTANT CONTRIBUTION TO TRANSBOUNDARY POLITICS OF WATER RESOURCES MANAGEMENT IN UKRAINE

N.G. Shcherban¹, E.A. Shevchenko², V.N. Savchenko²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

System analysis and assessment of administrative and legislative acts of Ukraine regarding problems of use and preservation of transboundary resources were performed in the view of recommendations of UN General Assembly and European Union. Long-term complex specific ecological and hygienic studies were done for assessment of anthropogenic effect on upper reaches of Siverskiy Donets river within Belgorod and Kharkiv regions. Ecological and hygienic concepts of sanitary preservations of Siverskiy Donets river was developed as a basis for optimization of water supply of the regions in Ukraine and Russia within the basin of Siverskiy Donets river.

KEY WORDS: transboundary reservoirs, Ukraine legislation, Siverskiy Donets river

На сьогодні більш за мільярд чоловік в світі не мають стійкого доступу до чистої води. Це приводить до катастрофічних наслідків: щорічно більше 2,2 мільйонів чоловік, головним чином в країнах, що розвиваються, вмирають від хвороб, пов'язаних з низькою якістю води; близько 6000 дітей вмирають щодня від хвороб, яким можна запобігти шляхом поліпшення санітарно-гігієнічних умов водопостачання.

23 грудня 2003 року Генеральна Асамблея ООН проголосила період 2005-2015 рр. Міжнародним десятиріччям дій «Вода для життя». Цілями Десятиріччя є приділення підвищеної уваги до проблем, пов'язаних з водними ресурсами, на всіх рівнях і здійснення програм і проектів, що стосуються водних ресурсів, а також подальший розвиток міжнародної співпраці на всіх рівнях для сприяння досягненню узгодженої на міжнародному рівні мети відносно водних ресурсів [1].

На сучасному періоді одним з пріоритетів екологічної політики України є гармонізація законодавства України з законодавством Європейського Союзу (ЄС). На виконання Указу Президента України «Про програму інтеграції України в Європейський Союз» Кабінетом Міністрів України опрацьований ряд заходів, спрямованих на поетапну гармонізацію українського законодавства у сфері навколишнього природного середовища, природних ресурсів і екологічної безпеки з відповідними директивами ЄС, зокрема, з Водною Директивою 2000/60/ЄС Європейського Парламенту і Ради Європейського Союзу від 23 жовтня 2000 р. [2].

Ключовою вимогою законодавства ЄС є положення про організацію басейнового управління водами на основі врахування економічних та екологічних аспектів. Обов'язковою умовою при цьому є недопущення подальшого погіршення стану водного об'єкта.

Необхідність впровадження принципів басейнового управління в Україні визначена Водним кодексом України [3] і «Основними напрямками державної політики України у галузі охорони довкілля, використання природних ресурсів і забезпечення екологічної безпеки», затверджених постановою Верховної Ради України від 05 березня 1998 року [4]. Законом Верховної Ради України від 17 січня 2002 р. затверджена Загальнодержавна програма розвитку водного господарства України, що передбачає створення умов для переходу до управління водними ресурсами виключно за басейновим принципом [5].

Вдосконалення правового регулювання у сфері управління водними ресурсами здійс-

нюється також шляхом прийняття постанов Кабінету Міністрів України, що є складовою частиною природоохоронного законодавства. Так, Кабінет Міністрів України постановою №634 від 26.04.2003р. затвердив Комплексну програму реалізації на національному рівні рішень, прийнятих на Всесвітньому Саміті Стійкого розвитку в Йоганнесбурзі [6]. Одним із заходів Програми є впровадження інтегрованого управління водними ресурсами.

Реалізація рішень, прийнятих на Всесвітньому Саміті Стійкого розвитку, є одним з пріоритетних напрямків діяльності центральних і місцевих органів виконавчої влади.

З метою вирішення питань інтегрованого управління водними ресурсами в Україні створені міжвідомчі державні і басейнові ради, проводиться робота в рамках міжнародних екологічних проектів, організуються науково-практичні конференції, семінари.

У 2003 р. створена і затверджена постановою Кабінету Міністрів України Міжвідомча координаційна рада з питань розвитку водних ресурсів. До її складу увійшли відповідальні представники центральних органів виконавчої влади, комітетів Верховної Ради, вчені, народні депутати [2].

На основі аналізу космічних, геоінформаційних і інтернет-технологій передбачається створення постійно діючої системи підтримки управлінських рішень, оцінки й аналізу водно-ресурсного потенціалу транскордонних вод басейну Дніпра.

Формуються міждержавні консультативні органи інтегрованого управління басейнами транскордонних річок. Передбачається впровадження сучасних комп'ютерних систем підтримки інтегрованим управлінням.

В Україні ратифіковані більшість міжнародних екологічних конвенцій і угод, що вступили в силу в світі. З 23 документів Україною ратифіковані 22. Всі ратифіковані конвенції і угоди мають силу національних законів. Як показав їх аналіз, усі вони відповідають діючому екологічному законодавству України. Тому не виникає необхідності внесення в нього будь-яких змін.

Річковий басейн Сіверського Дінця є унікальним на підставі того, що верхня та нижня частини його ділянки лежать у Росії, а середня частина знаходиться в Україні, що створює у двох сусідніх країнах взаємний великий інтерес у налагодженні транскордонних зв'язків для управління ним. На регіональному рівні прибережні інтереси представлені п'ятьма областями: Белгородською, Харківською, Донецькою, Луганською та Ростовською [7].

Україна та Росія ратифікували Конвенцію

про охорону та використання транскордонних водотоків та міжнародних озер від 1992 р. (ратифіковано Україною 1 липня 1999 р.), що була запропонована Економічною Комісією ООН для Європи (UNECE), та викреслили свої взаємні обов'язки в угоді 1992 р. «Про спільне використання та охорону транскордонних водних об'єктів». В 1995 р. дві сторони розширили цю угоду поза межі водних об'єктів, включивши до неї питання про екологічний захист, раціональне використання та відновлення природних ресурсів.

В угоді від 1992 р. обидва уряди домовилися про збереження та покращення екологічного стану транскордонних водних об'єктів. У річковому басейні Сіверського Дінця транскордонне співробітництво у сфері водних ресурсів зробило також крок у 1999 р. в Угоді про спільне використання, відтворення та захист водних ресурсів у річковому басейні р. Кундрюча, яка була підписана між Луганською та Ростовською областями. У 2000 р. управління водними ресурсами зробило ще один крок уперед, коли лідери 5 сусідніх областей, що розташовані у басейні ріки Сіверського Дінця, а саме: Белгородської, Харківської, Донецької, Луганської та Ростовської, підписали меморандум про транскордонне співробітництво з метою покращити поєднані природні комплекси та обмежити транскордонне забруднення водних об'єктів басейну Сіверського Дінця.

У проєкті Загальнодержавної програми екологічного оздоровлення басейну ріки Сіверський Донець (Екологічна програма Сіверського Дінця) уряд України висловив стратегічний напрямок цієї діяльності: «покращення екологічного стану басейну з пріоритетним напрямком охорони водних ресурсів від забруднення та вичерпання, а також створення сприятливих умов для їхнього відновлення» [10].

На основі вищезначеного можна заключити, що у двосторонній угоді та національних програмах Україна та Росія віддають пріоритет покращенню та відновленню екологічного стану транскордонних вод та їхньому захисту від забруднення та вичерпання.

Ці політичні заяви повністю співпадають з ключовою метою управління водами Європейського Союзу, а саме: «захищати, покращувати та відновлювати всі поверхневі та підземні водні об'єкти з метою досягнення їхнього доброго стану протягом 15 років».

Згідно з Меморандумом від 16 лютого 2001 р., який було підписано в м. Харкові між Україною та Росією, було створено Міжрегіональну комісію з екологічного оздоровлення річки Сіверський Донець на рівні віце-

губернаторів 5 областей.

Меморандум доручив Координаційній Раді підготувати Міжрегіональну екологічну програму з охорони та використання вод басейну ріки Сіверський Донець, складовою проєкту якої стала обґрунтована еколого-гігієнічна концепція санітарної охорони верхів'я ріки Сіверський Донець [10].

Міністерством охорони навколишнього природного середовища України розроблений проєкт Концепції охорони вод України [1], який повинен визначити управління охороною водного середовища, як один із головних пріоритетів у забезпеченні екологічної безпеки, сталого розвитку економіки і соціальної сфери нашої держави на найближчі роки. Головна мета Концепції полягає у визначенні передумов та напрямів створення в Україні сучасного механізму, ґрунтованого на басейновому принципі використання, охорони і відтворення вод, який відповідатиме найбільш ефективній міжнародній практиці і надасть змогу реалізувати стратегію державної водної політики, спрямованої на запобігання виснаженню водних ресурсів та досягнення і підтримання до 2025 року доброї якості води і безпечного екологічного стану водних об'єктів та пов'язаних з ними екосистем.

Комплексні еколого-гігієнічні дослідження виконані в рамках «Загальнодержавної програми екологічного оздоровлення басейну р. Сіверський Донець» в Харківському національному медичному університеті сумісно з Харківським національним університетом імені В.Н. Каразіна.

Метою даного дослідження було обґрунтування еколого-гігієнічної концепції санітарної охорони верхів'я ріки Сіверський Донець в умовах антропогенної взаємодії Белгородського (Росія) і Харківського регіонів, як приклад практичної реалізації та розвитку сучасної транскордонної політики України в проблемі управління водними ресурсами.

Еколого-гігієнічна концепція повинна визначати, насамперед, стратегічну направленість і послідовність у розробці та реалізації першочергових і довготермінових гігієнічних, екологічних, санітарно-технічних, економічних та організаційних заходів і рішень, спрямованих на ліквідацію джерел забруднення верхів'я Сіверського Дінця, а також забезпечення населення питною водою високої якості на основі узгодженої та комплексної міждержавної стратегії і тактики у межах Белгородського і Харківського регіонів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Еколого-гігієнічна оцінка проблем складної водної екосистеми – верхів'я Сіверського

Дінця – визначила необхідність застосування комплексного підходу і системного аналізу ситуації як оптимально адекватних меті обґрунтування положень концепції санітарної охорони джерела водопостачання й оптимізації умов водокористування населення.

З метою одержання необхідного масиву даних для обґрунтування еколого-гігієнічної концепції санітарної охорони верхів'я ріки С. Донець був використаний провідний та офіційно визнаний метод гігієнічних досліджень – метод санітарного обстеження і опису 80-ти об'єктів – забруднювачів верхів'я ріки С. Донець стічними водами, що відносились до різних галузей промисловості, комунального та сільського господарства та ін.

Санітарне обстеження об'єктів здійснювалось відповідно до розроблених схем-алгоритмів з використанням даних інструментально-лабораторних досліджень, що були виконані раніше на цих об'єктах санепідслужбою, що надавало можливість одержати максимально об'єктивну характеристику ступеню небезпеки даного об'єкту для водного джерела водопостачання – ріки С. Донець.

З метою оцінки впливу на санітарний стан водного джерела та подальшого ранжування водоохоронних заходів для кожного з 80-ти об'єктів визначено індекси еколого-гігієнічної небезпеки джерел її забруднення. Індекси обґрунтовано за п'ятибальною шкалою, що відповідає нормативним документам (СанПіН 4630-88; МВ № 2875-83; ДСТУ 2569-94; ДСТУ-3041-95). В основі еколого-гігієнічної оцінки джерел забруднення лежали такі показники, як кількість стічних вод, характеристика їхнього складу, наявність та ефективність роботи локальних очисних каналізаційних споруд, наявність регламентованих умов випуску стічних вод, місце випуску стічних вод стосовно Сіверського Дінця тощо.

Якісна характеристика шкали індексів дозволяла визначити ступінь небезпеки для водойми джерела забруднення: 1 – «оптимальний»; 2 – «помірний»; 3 – «допустимий»; 4 – «небезпечний»; 5 – «дуже небезпечний».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженнями встановлено [8-12], що ріка Сіверський Донець є однією з численних транскордонних водойм Європи, басейн якої характеризується несприятливою екологічною і санітарною ситуацією. У населених пунктах басейну водного джерела мешкає близько 11млн. чоловік, у т.ч. 85% у містах і селищах міського типу, щільність населення

становить майже 200 чол/км². У басейні ріки розташовано близько 500 великих підприємств, серед них понад 100 водоемних і небезпечних в екологічному відношенні. Водні об'єкти басейну Сіверського Дінця є головними джерелами водопостачання Харківської, Донецької, Луганської областей України. У Белгородській і Ростовській областях Російської Федерації води річки також використовуються для комунального, промислового, сільськогосподарського водопостачання і рибного господарства. Комплексний аналіз проблемних еколого-гігієнічних аспектів санітарної охорони верхів'я Сіверського Дінця дозволяє зробити висновок, що головна проблема – в інтенсивному органічному та мінеральному забрудненні водного джерела у межах Белгородської та Харківської областей.

У Белгородській області близько 1% території зайнято поверхневими водотоками і водоймами. У межах території практично всіх населених пунктів басейну верхів'я Сіверського Дінця відсутні водоохоронні зони як на самій водоймі, так і на її притоках: річках Нежиголь, Разуменка, Везелиця, Гостенка. Внаслідок цього значні площі прибережних територій виявилися розораними і використовуються населенням із застосуванням добрив і гною. Спостерігається інтенсивний змив порушених ґрунтів, швидке замулення русел річок. Більшість поверхневих водних об'єктів має тісний гідравлічний зв'язок з підземними водами крейдових відкладень, що використовуються для водопостачання м. Харкова і області. На підземне водопостачання припадає близько 30-40% річного стоку. Долини малих річок у басейні Сіверського Дінця, як правило, глибоко вирізані, перепади висот на заплавах і межирічних просторах сягають 40-90 м. Заплави річок яскраво виражені, часто заболочені, ширина їх сягає 0,5-1,2 км. Схили – круті, з ухилом поверхні до 40 градусів.

За даними гідрогеологічної служби Белгородської області відомо, що відкачування води з водозабірних свердловин істотно змінило режим підземних вод у водоносних горизонтах алювіальних і турон-маастрихтських відкладень. У природних умовах рух підземних вод спрямований від вододілу до річки. У процесі експлуатації водозаборів у підземних водах утворилися депресійні лійки, площі яких становлять 100 км². Максимальна величина зниження рівня сягає 30-40 м, а на периферійних частинах – 5-10 м. Утворення депресійних лійок призвело до відриву рівня підземних вод. Між дзеркалом підземних вод турон-маастрихтського водоносного горизонту і рівнем води у Сіверсь-

кому Дінці утворилася зона вільної інфільтрації. Вода з річки через слабо проникливі мулисті донні відкладення надходить до аллювію, з якого проникає у крейдові породи і далі надходить у потік підземних вод та водозабірні свердловини. Така схема взаємодії підземних і поверхневих вод у районах великих водозаборів є найбільш імовірною і, практично, типовою для басейнів усіх малих річок Белгородської і Харківської областей.

З іншого боку, басейни малих річок у межах великих населених пунктів (Белгород, Шебекино, Губкін, Старий Оскол та ін.) характеризуються високим рівнем техногенного навантаження.

У Белгородській області виявилися підтоплені 23% забудованих територій, у т.ч. м. Белгород, Шебекино, Старий Оскол, Грайворон – загалом 237 населених пунктів, розташованих у басейні Сіверського Дінця.

У межах Белгородської області існує також еколого-гігієнічна проблема, пов'язана з несприятливим впливом на верхів'я річки твердих побутових відходів. Загалом на території області є 5 місць поховання відходів загальною площею 28,3 га, що належать підприємствам. В області щорічно накопичується 1-1,5 млн. м³ твердих побутових відходів.

Аналіз проблемних екологічних і санітарних аспектів транскордонного джерела водопостачання - верхів'я ріки Сіверський Донець – свідчить, що вони переважно ідентичні у межах Белгородської і Харківської областей. Екологічне і санітарне благополуччя джерела водопостачання залежить від складного і взаємозалежного у межах двох областей впливу антропогенного комплексу, що включає промислові і сільськогосподарські стічні води; поверхневий стік з території населених пунктів і сільгоспугідь; тверді побутові відходи; підтоплення територій; неефективне функціонування промислових і комунальних очисних каналізаційних споруд; несприятливий гідрогеологічний, технічний, санітарний та екологічний стан Белгородського водосховища тощо.

Характеризуючи джерела забруднення верхів'я ріки С. Донець, слід зазначити, що найбільш значущим та негативним є вплив об'єктів, розташованих у верхів'ї водного джерела, – Шебекинського промислового вузла, в якому сконцентровано 20 підприємств, що випускають стічні води на міські очисні каналізаційні споруди, які одночасно є локальними каналізаційними очисними спорудами хімічного та біохімічного заводів, представленими традиційними спорудами для механічної і біологічної очистки побутових стічних вод. Після очистки стічні води

потрапляють у річку Орельку, яка впадає у верхів'я Сіверського Дінця.

Методичну основу еколого-гігієнічної концепції обґрунтовано на підставі багаторічних експериментальних і натурних гігієнічних досліджень і оцінок впливу антропогенного забруднення на санітарний стан верхів'я Сіверського Дінця у межах Белгородського і Харківського регіонів. У даному конкретному випадку верхів'я ріки взято за типову транскордонну, натурну еколого-гігієнічну модель, а обґрунтовані положення еколого-гігієнічної концепції можуть бути рекомендовані для застосування в інших регіонах басейну Сіверського Дінця.

Встановлено, що санітарний стан верхів'я річки, якість води, умови водокористування і здоров'я населення регіонів, що використовують поверхнєве джерело водопостачання, залежать від великої кількості системостворюючих факторів, які вимагають прийняття адміністративних, санітарно-технічних, екологічних, економічних та інших рішень на місцевому, регіональному, державному і міждержавному рівнях.

Головною особливістю проблеми охорони верхів'я Сіверського Дінця, на відміну від інших водойм, є статус транскордонного єдиного поверхневого водного джерела водопостачання регіонів України та Росії. Ця особливість обумовила наші рекомендації щодо значущості та першочерговості реалізації організаційних профілактичних заходів з охорони басейну верхів'я річки.

У зв'язку з цим, першим положенням еколого-гігієнічної концепції є принцип єдиного басейну річки у межах Белгородської та Харківської областей. Тобто необхідне створення взаємопов'язаного геоінформаційного простору на основі інтегрованої системи міждержавного еколого-гігієнічного моніторингу басейну верхів'я ріки.

Друге положення – принцип єдності і комплексності у системі міждержавного і міжрегіонального адміністративного управління рішеннями з проблеми оптимізації санітарної та екологічної охорони верхів'я Сіверського Дінця, умов водокористування і охорони здоров'я населення на основі централізації зусиль фахівців різного профілю в умовах пріоритетності науково обґрунтованих рішень, спрямованих на охорону здоров'я населення.

Третє положення – принцип гармонійної узгодженості у діяльності служб і установ регіонів Росії та України для ефективної реалізації гігієнічних, екологічних, технічних, економічних, адміністративних та інших заходів, спрямованих на вирішення проблем з санітарної та екологічної охорони джерела

водопостачання, удосконалення технологій очистки питних і стічних вод; систем санітарної очистки населених пунктів; підвищення ефективності роботи очисних водопровідних споруд для досягнення головної мети – забезпечення населення доброякісною питною водою.

Четверте положення – принцип уніфікації методичних підходів, методик досліджень та ін. для оцінки якості води верхів'я Сіверського Дінця на основі інтегрованої еколого-гігієнічної системи нормативів: ГДК для води водойм господарсько-питного водокористування; ГДК для води водойм рибогосподарського призначення; НЕБ (нормативи екологічної безпеки), що у відповідності до ст.36 Водного кодексу України служать для оцінки можливості використання води, водних об'єктів для потреб населення і галузей економіки; ЕНЯВ (екологічний норматив якості води), що відповідно до ст.37 Водного кодексу України відтворює величину концентрації забруднюючих речовин і показник якості води. Аналіз свідчить, що має бути відпрацьовано погоджену, єдину, еколого-гігієнічну, комплексну, інтегровану й оперативну систему експрес оцінки якості води верхів'я ріки Сіверський Донець на основі гармонізації конкретних нормативів, прийнятих в Україні та Російській Федерації.

ВИСНОВКИ

1. Національне екологічне законодавство України поступово інтегрується до вимог і положень Водної Директиви 2000/60/ЄС, Європейського парламенту і Ради Європейського Союзу.
2. Одна із головних вимог ЄС – необхідність впровадження принципів басейнового управління водними ресурсами в Україні визначена Водним кодексом і «Основними напрямками державної політики України у галузі охорони довкілля, використання природних ресурсів і забезпечення екологічної безпеки», затверджених постановою Верховної ради України від 05.03.1998 р. та Законом України від 17.01.2002 р., яким затверджена Загальнодержавна програма розвитку водного господарства України та іншими законодавчими та нормативно-методичними документами.
3. Ріка Сіверський Донець, яка є джерелом водопостачання Харківської, Донецької, Луганської (Україна) та Белгородської і Ростовської (Росія) областей, є прикладом визначених двосторонніх міждержавних та міжрегіональних угод щодо охорони та оздоровлення басейну водного джерела, але вони на сучасному періоді недостатньо ефективно реалізуються.
4. Еколого-гігієнічна концепція санітарної охорони верхів'я ріки С. Донець, що обґрунтована вченими в процесі довгострокових цільових досліджень визначила наявність багатьох адміністративних, економічних, політичних, законодавчих та інших проблем, які чекають свого вирішення на основі спільних зусиль фахівців багатьох профілів України та Росії.
5. На основі положень еколого-гігієнічної концепції і матеріалів проведених досліджень дано конкретні рекомендації, що реалізовані на рівні Белгородського Центру санепіднагляду, Харківської облсанепідстанції, Шебекинського хімзаводу, Українського НДІ екологічних проблем (м. Харків), ТВО «Харківкомунпромвод» та включені у ТЕО «Стабільність, надійність та безпека Харківського Донецько-Сіверського водопроводу», а також використані координаційним комітетом (м. Харків) для реалізації Українсько-Російського інвестиційного проекту оздоровлення басейну ріки Сіверський Донець з метою оптимізації водопостачання Харківської, Донецької, Луганської, Белгородської і Ростовської областей.

Проблема, що визначена в статті, вельми перспективна з багатьох чинників.

Перш за все – вона визнана першочерговою загальнодержавною задачею відповідними Указами Президента та Постановою Кабінету Міністрів України щодо загальнодержавної програми оздоровлення басейну ріки С. Донець як джерела питного водопостачання Харківської, Донецької та Луганської областей.

По друге – ця програма далеко не реалізована.

По третє – ріка С. Донець – транскордонна водойма, що використовується Белгородською та Ростовською областями РФ. Відповідно до вимог ЄС ця проблема повинна бути вирішена на міждержавному рівні. З відомих чинників вона не вирішується.

Четверте – згідно з вибором МОЗ України ця проблема віднесена до одних із перспективних еколого-гігієнічних напрямків.

Таким чином, перспектива проблеми статті визначена майбутніми цільовими, довгостроковими, комплексними еколого-гігієнічними дослідженнями, що мають державне і міждержавне значення, наукову та практичну цінність.

ЛІТЕРАТУРА

1. Концепція охорони вод України // Вода і водоочисні технології.-2007.-№1(21).-С.11-19.
2. Бабич М. Розвиток системи інтегрованого управління водними ресурсами України // Вода і водоочисні технології.-2004.-№2(10).-С.5-9.
3. Водний кодекс України // Відомості Верховної Ради ВВР, 1995. - №24. – С.189.
4. Постанова Верховної Ради України 188\98-ВР від 05 березня 1998 року «Основні напрямки державної політики України у галузі охорони довкілля, використання природних ресурсів і забезпечення екологічної безпеки» // Відомості Верховної Ради, 1998. - №38-39, С.248.
5. Закон України «Про загальнодержавну програму розвитку водного господарства» // Відомості Верховної Ради, 2002. - №25, С.172.
6. Постанова Кабінету Міністрів України №634 від 26.04.2003р. «Комплексна програма реалізації на національному рівні рішень, прийнятих на Всесвітньому Саміті Стійкого розвитку в Йоганнесбурзі» // Урядовий кур'єр, 2003. - № 81, С.8.
7. Сіверський Донець: Водний та екологічний атлас/ Васенко О.Г., Гриценко А.В., Карабаш Г.О., Станкевич П.П. та інш./ Під ред. Гриценко А.В., Васенко О.Г.-Х.: ВД «РАЙдер».-2006.-188 с.
8. Щербань М.Г. Обґрунтування еколого-гігієнічної концепції санітарної охорони верхів'я трансграничного джерела водопостачання населення // Довкілля та здоров'я.-2006.-№2.- С.50-54.
9. Щербань М.Г. Еколого-гігієнічне обґрунтування деяких профілактичних заходів з оптимізації водопостачання Харківського промислового регіону // Гигиена населенных мест. – Киев. – 2000. – Вып. 37. – С. 92-95.
10. Щербань Н.Г. Проблемные эколого-гигиенические аспекты санитарной охраны верховья реки С.Донец в связи с реализацией проекта оптимизации водоснабжения ряда регионов Украины и России // Гигиена населенных мест. – Киев. – 2002. – Вып. 40. – С. 62-66.
11. Щербань М.Г. Концептуальна програма гігієнічного моніторингу водного джерела, оптимізації умов водокористування та донозологічної діагностики впливу на організм хімічних забруднювачів верхів'я ріки С. Донець // Тези доп. 6-ї наук.-методичної конф. «Безпека життєдіяльності». – Харків. – 2006. – С. 71.
12. Щербань Н.Г., Шевченко Е.А. Гигиеническая оценка блоксополимеров окиси этилена и пропилена как загрязнителей водных объектов // Экспериментальна і клінічна медицина. – 2007.- №3. – С.144-146.

© Щербань М.Г., Шевченко О.О., Савченко В.М., 2009

Наукове видання

Вісник

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 855/2009

СЕРІЯ: МЕДИЦИНА

Випуск 17

Збірник наукових праць

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 12.10.2009 р. Формат 60x84/8
Папір офсетний. Друк різнографічний.
Ум. друк. арк. 9,3. Обл.-вид. арк. 10,8.
Наклад 100 прим. Ціна договірна

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Видавничий центр

Надруковано ХНУ імені В.Н. Каразіна
61077, м. Харків, пл. Свободи, 4
Тел.: 705-24-32

Свідоцтво про державну реєстрацію ДК № 3367 від 13.01.09 р.