

Міністерство освіти і науки України

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№898

2010

ISSN 2074-5397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 898

серія: МЕДИЦИНА

Випуск 19

Започаткована у 2000 р.

ХАРКІВ
2010

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

Затверджено до друку рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол № 6 від 28.05.2010 р.)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.І. Яблчанський, 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. Хвисьюк, 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>Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В., Старіков В.І., Вінник Ю.О., Михаліцин В.В.</i> РОЛЬ СПАДКОВСТІ В ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ТА КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПРИ ТИРЕОЇДНОМУ РАКУ	5
<i>Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М., Попович А.С., Шеремет Г.О., Бондар В.В.</i> ВПЛИВ НАДМІРНОГО ХАРЧУВАННЯ В РАННЬОМУ ПЕРІОДІ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС І NO-СИНТАЗНУ АКТИВНІСТЬ В ТКАНИНАХ СТАРИХ ЩУРІВ	12
<i>Сіренко О.В.</i> ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛЮЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ОРГАНІВ БЛИХ ЩУРІВ	17
<i>Яблучанський А., Савла Ф., Гомер-Ванніасінкам Ш., Грін К., Мотерліні Р.</i> ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ПОШУК КРАЩОЇ МОДЕЛІ	21
Клінічні дослідження	
<i>Бурда І.Ю.</i> ЗАЛЕЖНІСТЬ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ ВІД КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	31
<i>Власенко О.М.</i> СТАН КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У СТАДІЇ: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ, В УМОВАХ МИКОПЛАЗМОВОГО ІНФІКУВАННЯ	37
<i>Копиця М.П., Литвін О.І.</i> ІНТЕРЛЕЙКІН-10 І С-РЕАКТИВНИЙ ПРОТЕЇН ЯК ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПОВТОРНИХ СУДИННИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ	42
<i>Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шульгін В.І., Мартиненко О.В., Яблучанський М.І.</i> ЗАХОПЛЕННЯ ТА УТРИМАННЯ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ МЕТРОНОМІЗОВАНОЮ ЧАСТОТОЮ ДИХАННЯ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ	46
<i>Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шульгін В.І., Мартиненко О.В., Яблучанський М.І.</i> ПОРІВНЯННЯ РІЗНИХ МЕТОДИК ЗНАХОДЖЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ЧАСТОТ ДИХАННЯ НА ОСНОВІ ВИВЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕНЬ СПЕКТРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ	53
<i>Неханевич О.Б.</i> ДИНАМІКА ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ В ПРОЦЕСІ РІЧНОЇ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНОК, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ ТХЕКВОНДО ТА ВАЖКОЮ АТЛЕТИКОЮ	56
<i>Солдатенко І.В.</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТРОЛЮ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ДОБОВИХ ПРОФІЛЕЙ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ	61
<i>Старенький В.П., Сухіна О.М., Тарасова О.М.</i> ШЛЯХИ ПОЛІПШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНІ З МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНИЙ МОЗОК	65
<i>Томіна О.Є.</i> ЦИРКАДІАННІ РИТМИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, КОМОРБІДНІЙ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ	71
Огляди	
<i>Ватутін М.Т., Калінкіна Н.В., Смирнова Г.С.</i> АНЕМІЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ	76
<i>Петюніна О.В., Копиця М.П., Дегтярьова О.В.</i> НОВЕ У ВИКОРИСТАННІ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ	82
<i>Попов М.М., Огнівенко О.В.</i> ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ З ЛОР-ПАТОЛОГІЄЮ ТА СПОСОБИ ЇХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ	88
Екологія і здоров'я	
<i>Щербань М.Г., М'ясоєдов В.В., Шевченко О.О., Савченко В.М.</i> МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ОЦІНКИ РИЗИКУ ЗДОРОВ'Ю НАСЕЛЕННЯ ПРИ ВПЛИВІ ФАКТОРІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА В УКРАЇНІ ТА РОСІЇ	97
Лекції	
<i>Кулік В.Л., Бурда І.Ю., Макієнко Н.В., Власенко О.О., Савченко В.М.</i> КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ІІІ КЛАСУ	104

CONTENTS

Fundamental researches	
<i>Muzhychuk A.V., Afanasyeva N.I., Muzhychuk V.V., Starikov V.I., Vinnik Y.A., Michalycyn V.V.</i> THE ROLE OF HEREDITY IN APOPTOSIS AND CELL PROLIFERATION MARKERS EXPRESSION IN THYROID CANCER	5
<i>Nikitchenko Yu.V., Dzyuba V.N., Popovich A.S., Sheremet A.A., Bondar V.V.</i> THE EFFECT OF EARLY POSTNATAL OVERNUTRITION ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE AND NO-SYNTASE ACTIVITY IN OLD RATS TISSUES	12
<i>Sirenko E.V.</i> THE MORPHOLOFANCTIONAL DESTROYS IN THE ORGANS TISSUE OF WHITE RATS, TAKEN A SUBTOXIC DOZES OF ORGANIC MIXES, BASED ON THE POLIOLES	17
<i>Yabluchanskiy Andriy, Sawle Philip, Homer-Vanniasinkam Shervanthi, Green Colin, Motterlini Roberto</i> EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE: SEARCH FOR A BETTER MODEL	21
Clinical researches	
<i>Burda I.Yu.</i> RELATIONSHIP BETWEEN THE QRS COMPLEX DURATION AND CLINICAL MANIFESTATION OF ATRIAL FIBRILLATION	31
<i>Vlasenko H.M.</i> IMMUNE RESPONSE AND ITS PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE V STAGE: GLOMERULONEPHRITIS ON LONG-TERM HEMO-DIALYSIS BY OCCASION OF MYCO-PLASMA INFECTION	37
<i>Kopytsa N.P., Lytvyn O.I.</i> INTERLEUKIN-10 AND C-REACTIVE PROTEIN AS PROGNOSTIC MARKERS OF RECCURENT VASCULAR EVENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME	42
<i>Kulik A.L., Zaderykhin O.K., Shulgin V.I., Martynenko A.V., Iabluchansky M.I.</i> CAPTURE AND WITHHOLDING OF HEART RATE VARIABILITY INDEXES WITH PACED BREATHING IN HEALTHY VOLUNTEERS	46
<i>Kulik A.L., Zaderykhin O.K., Shulgin V.I., Martynenko A.V., Iabluchansky M.I.</i> COMPARISON OF DIFFERENT METHODS OF OPTIMAL BREATHING FREQUENCIES DETECTION ON THE BASIS OF HEART RATE VARIABILITY SPECTRAL INDEXES' RATIOS	53
<i>Nekhanevich O.B.</i> THE PECULIARITIES OF EATING BEHAVIOR AND PSYCHOLOGICAL STATE AT WOMEN ATHLETES ARE TRAINING BY TAEKWONDO	56
<i>Soldatenko I.V.</i> EFFECTIVENESS OF CONTROLS COMORBID WITH OSTEOARTHRITIS HYPERTENSION AT STAGES OF THERAPY IN THE LIGHT OF DAY PROFILE OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE	61
<i>Starenkiy V.P., Sukhina H.N., Tarasova O.M.</i> WAYS OF LIFE QUALITY IMPROVEMENT OF THE PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL CANCER OF LUNG WITH BRAIN METASTASES	65
<i>Tomina O.E.</i> CIRCADIAN RHYTHMS OF BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN ARTERIAL HYPERTENSION, COMORBID WITH PEPTIC ULCER	71
Reviews	
<i>Vatutin M.T., Kalinkina N.V., Smyrnova G.S.</i> ANEMIA AND RHEUMATOID ARTHRITIS	76
<i>Petyunina O.V., Kopitsa N.P., Degtyareva O.V.</i> NEW IN THE USE OF BIOMARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME	82
<i>Popov N.N., Ognivenko E.V.</i> NATURE OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH ENT ABNORMALITIES AND METHODS OF THEIR CORRECTION	88
Ecology and health	
<i>Scherban N.G., Myasoedov V.V., Shevchenko E.A., Savchenko V.N.</i> THE METHODOICAL ASPECTS OF THE USE OF ENVIRONMENTAL EFFECT RISK ASSESSMENT METHODOLOGY OF PUBLIC HEALTH IN UKRAINE AND RUSSIA	97
Lectures	
<i>Kulik V.L., Burda I.Yu., Makienko N.V., Vlasenko O.A., Savchenko V.N.</i> THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS CLASS III	104

Фундаментальні дослідження

УДК: 611.08: 616.441-006.6+006.55

РОЛЬ СПАДКОВОСТІ В ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ТА КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ ПРИ ТИРЕОЇДНОМУ РАКУ

*О.В. Мужичук¹, Н.І. Афанасьєва², В.В. Мужичук³, В.І. Старіков¹, Ю.О. Вінник⁴,
В.В. Михалицин⁴*

¹Харківський національний медичний університет, Україна

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

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

⁴Харківський обласний клінічний онкологічний центр, Україна

Досліджено 128 зразків тканини вилученої щитовидної залози. У всіх випадках діагностований диференційований тиреоїдний рак. У зрізах вивчали експресію p53, p21^{WAF1/CIP1} та p63 з аналізом показників залежно від наявності й виду обтяженої спадковості. Встановлено, що експресія досліджуваних маркерів у пухлинній тканині хворих на диференційований тиреоїдний рак, що мали здорових родичів знаходиться на найнижчому рівні. У пацієнтів, родичі яких страждали на різноманітну тиреоїдну неонкологічну патологію показники експресії були вище. Найбільші показники експресії маркерів спостерігалися у хворих з обтяженою онкологічною спадковістю.

В параканкротній тканині тенденції щодо зміни експресії маркерів апоптозу та проліферації при обтяженій спадковістю хоча й були менш виразними, але мали подібні риси зі злоякісними пухлинами. Цей факт свідчить, що молекулярно-генетичні порушення відзначають не тільки в пухлинних, але й у немалігнізованих клітинах, що можливо свідчить на користь гіпотези, що наслідком таких порушень може бути виникнення злоякісної пухлини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак щитовидної залози, маркери p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ЕКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ ПРИ ТИРЕОИДНОМ РАКЕ

*А.В. Мужичук¹, Н.И. Афанасьева², В.В. Мужичук³, В.И. Стариков¹, Ю.А. Винник⁴,
В.В. Михалицин⁴*

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

⁴Харьковский областной клинический онкологический центр, Украина

Исследовано 128 образцов ткани удаленной щитовидной железы. Во всех случаях диагностирован дифференцированный тиреоидный рак. В срезах изучали экспрессию p53, p21^{WAF1/CIP1} и p63 с анализом показателей в зависимости от наличия и вида отягощенной наследственности. Установлено, что экспрессия исследуемых маркеров в опухолевой ткани больных дифференцированным тиреоидным раком, имевших здоровых родственников находится на наименьшем уровне. У пациентов, родственники которых страдали на различную тиреоидную неонкологическую патологию, показатели экспрессии были выше. Наибольшие показатели экспрессии маркеров наблюдались у больных с отягощенной онкологической наследственностью.

В параканкротной ткани тенденции относительно изменения экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации при отягощенной наследственности хотя и были менее выраженными, но имели сходные черты со злокачественными опухолями. Этот факт свидетельствует, что молекулярно-генетические нарушения отмечают не только в опухолевых, но и в немалігнізованных клетках, что очевидно свидетельствует в пользу гипотезы о том, что следствием таких нарушений может быть возникновение злокачественной опухоли.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, маркеры p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63

THE ROLE OF HEREDITY IN APOPTOSIS AND CELL PROLIFERATION MARKERS EXPRESSION IN THYROID CANCER

A.V. Muzhychuk¹, N.I. Afanasyeva², V.V. Muzhychuk³, V.I. Starikov¹, Y.A. Vinnik⁴, V.V. Michalycyn⁴

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

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

³V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

⁴Kharkiv regional oncology clinic, Ukraine

128 samples of removed thyroid gland tissue were studied. In all cases differentiated thyroid cancer was diagnosed. We analyzed the results of immunohistochemical staining for p53, p21^{WAF1/CIP1} and p63 and the correlation with presence and type of patients burdened heredity. Established, that the expression of studied markers in tumor of patients, which had a healthy family, was at lowest level. The expression rates were higher in patients whose relatives had various non-neoplastic thyroid pathology. The highest rates of markers expression observed in patients with cancer burdened heredity.

In paratumor tissue the trends of markers expression changes in patients with burdened heredity, although were less pronounced, but had similarities with malignant tumors. It indicates that the molecular-genetic disorder is occurring not only in tumor but also in nonmalignant cells. This fact obviously is in favor of the hypothesis that the effect of such disorders may be the malignant tumor appearance.

KEY WORDS: thyroid cancer, markers p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63

Однією з найбільш поширених пухлин ендокринної системи є рак щитовидної залози (РЩЗ) [1, 2]. Останнім часом в Україні спостерігається значний приріст захворюваності на цю патологію. [3-5].

Однією з причин виникнення злоякісних пухлин взагалі, та тиреоїдного раку зокрема, є порушення в генетичному апараті клітини з накопиченням численних мутацій у генах [6]. Найважливішим антионкогеном чи геном-супресором росту пухлини є ген p53. Він забезпечує стабільність багатоклітинного організму та здатен активувати або репресувати транскрипцію великої кількості генів. Зокрема їм активується p21^{WAF1/CIP1} – низькомолекулярний інгібітор циклін-залежних кіназ з сімейства CIP/KIP [7]. І якщо p53 розглядають як «страж геному», то щодо ролі його гомологу p63 в канцерогенезі (зокрема тиреоїдному) думка неоднозначна. [8].

В більшості випадків пухлини, розвиток яких пов'язаний з мутаціями або пошкодженнями в генетичному матеріалі, є спадковими. У випадку мутації в генах-супресорах, кожна клітина організму має лише одну непошкоджену копію цього гену. При спорадичній мутації в гомологічному гені, яка може бути викликана як ендо-, так і екзогенним фактором, відбувається виникнення трансформованої клітини, яка дає початок пухлинному клону [9].

Відомо, що патологія щитовидної залози в певному відсотку випадків є спадково детермінованою. Причому це стосується як злоякісних пухлин, так і доброякісних патологічних процесів [10].

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитовидної залози» (№ державної реєстрації ОК

0301U000169).

Мета роботи: оцінка експресії біомолекулярних маркерів p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 в пухлинній та параканкротній тканинах диференційованих форм тиреоїдного раку залежно від агрегації онкологічної та тиреоїдної доброякісної патології в родовах хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено тканину видаленої щитовидної залози 128 хворих на диференційований рак. З них у 26 хворого в родоводі спостерігали різноманітну тиреоїдну неонкологічну патологію. Родичі 21 хворого страждали на різні онкологічні захворювання. Решта (82) хворих обтяженої спадковості не мала. Слід зазначити, що у 1 хворого в родоводі були випадки як злоякісних захворювань, так і тиреоїдної неонкологічної патології.

Видалену тканину фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуференого формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм. забарвлювали гематоксиліном та еозином. Імуногістохімічне виявлення p53, p21^{WAF1/CIP1} та p63 проводили на депарафінованих зрізах товщиною 4-5 мкм, із попереднім демаскуванням антигену у цитратному буфері (pH 6,0) у мікрохвильовій печі протягом 10 хв. Для візуалізації продуктів реакції застосовували систему En Vision (Dako Cytomation). В якості первинних антитіл використовували моноклональні антитіла до p21^{WAF1/CIP1} (клон SX118), p53 (клон DO-7), p63 (клон 4A 4). Інкубацію з первинними антитілами проводили протягом 18 годин. Ідентифікація реакції проводилась за допомогою хромогену 3,3'-діамінобензидин тетрачлориду (DAB, Dako Cytomation). Зрізи контрастували за допомогою гематоксилина Майєра. Оцінку результатів імуногістохімічного забарвлення проводили за допомогою світлового мікро-

скопа (збільшення $\times 1250$, масляна імерсія). Результати імуногістохімічних реакцій оцінювали шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин (індекс мітки – ІМ) із різною інтенсивністю, яку оцінювали візуально. У кожному випадку аналізували від 800 до 1000 епітеліальних клітин. Отримані дані оцінювали за такими параметрами: для p53 $ІМ < 10,0\%$ – низький рівень експресії, $10,0\% \leq ІМ < 30,0\%$ – високий рівень, $ІМ \geq 30,0\%$ – гіперекспресія; для p21^{WAF1/CIP1} $ІМ < 7,0\%$ – низький рівень експресії, $7,0\% \leq ІМ < 15,0\%$ – високий рівень, $ІМ \geq 15,0\%$ – гіперекспресія [11]. Експресію p63 оцінювали за принципом її наявності [12]. Експресію зазначених маркерів вивчали як у пухлинній тканині, так і в її безпосередньому оточенні – параканкротній тканині.

Всі статистичні розрахунки і порівняння проводили після попереднього підтвердження нормальності розподілення даних за критеріями Д'агостіно ексцес та Д'агостіно асиметрія методами параметричної статистики з визначенням середніх арифметичних величин (M), їх середніх похибок (m) та t-критерію Ст'юдента [13].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі експресії білка p53 встановлено, що у хворих на диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ) з відсутністю обтяженої спадковості ІМ p53 був вірогідно нижчим, ніж у групах з онкологічною та тиреоїдною неонкологічною патологією в родовах (табл. 1).

Таблиця 1
Експресія p53 у хворих на ДРЩЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

Вид патології родичів	Число хворих, n	Показники експресії p53			
		ІМ, %	Рівень експресії		Позитивних випадків
			Низький, % випадків	Високий або гіпер-експресія, % випадків	
Відсутня	82	3,04±0,63	81,71±4,27	18,29±4,27	53,29±5,51
Пухлинна	21	10,19±2,37*	47,62±10,90*	52,38±10,90*	84,38±7,92*
Тиреоїдна неонкологічна	26	6,92±1,26*	69,23±9,05	30,77±9,05	67,77±9,17

Примітка:

* – відмінності вірогідні ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними показниками при відсутності обтяженої спадковості

В той же час, частота реєстрації експресії p53 в пухлинній тканині ДРЩЗ у хворих, що мали здорових родичів, була вірогідно меншою ніж в групі з обтяженою онкологічною спадковістю. Порівняно з пацієнтами, які мали в родовах тиреоїдну неонкологічну патологію, цій показник також мав тенденцію до зниження.

Низькі показники рівня експресії p53 у хворих на ДРЩЗ зі здоровими родичами спостерігали вірогідно частіше, ніж у групі з обтяженою онкологічною спадковістю. Так само, висока експресія p53 найчастіше від-

значалась в хворих з онкологічною патологією в родовах. Другою за частотою високої експресії p53 була група хворих на ДРЩЗ з тиреоїдною неонкологічною патологією у родичів. І найрідше висока експресія p53 спостерігалась в хворих без обтяженої спадковості.

В зв'язку з існуванням двох гістологічних варіантів ДРЩЗ – папілярного (ПР) та фолікулярного (ФР), оцінку експресії p53 в залежності від агрегації обтяженої спадковості в родовах було проведено з урахуванням гістологічної будови пухлини (табл. 2).

Таблиця 2
Експресія p53 у хворих на папілярний та фолікулярний РЩЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Гістологічний варіант пухлини	Вид патології родичів		
			Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n		ПР	46	11	15
		ФР	36	10	11
Показники експресії p53	ІМ, %	ПР	2,09±0,87	13,82±3,99*	6,20±1,93
		ФР	5,31±1,10	6,20±1,95	6,00±2,59
	низький, %	ПР	89,13±4,59	36,36±14,50*	73,33±11,42
		ФР	72,22±7,47	60,00±15,49	63,64±14,50
	високий або гіперекспресія, %	ПР	10,87±4,59	63,64±14,50*	26,67±11,42
		ФР	27,78±7,47	40,00±15,49	36,36±14,50
	% позитивних випадків	ПР	51,87±7,37	89,64±9,19*	55,67±12,83
		ФР	54,78±8,23	77,06±13,30	74,36±13,17

Примітка:

* – відмінності вірогідні ($p < 0,01$) порівняно з аналогічними показниками при відсутності обтяженої спадковості

ІМ р53 в усіх хворих на фолікулярний тиреоїдний рак був однаковим і не залежав від наявності в них обтяженої онкологічної чи тиреоїдної неонкологічної спадковості.

На противагу цьому, в хворих на ПР простежувалась залежність експресії р53 від наявності обтяженої спадковості. Найнижчий ІМ р53 спостерігається в групі зі здоровими родичами, далі експресія підвищувалась у хворих з обтяженою тиреоїдною неонкологічною спадковістю, та найбільший показник спостерігається в пацієнтів з онкологічною патологією в родовах.

Щодо відсотка випадків реєстрації експресії р53, серед хворих на ФР в усіх випадках показники між собою практично не відрізнялись.

В той же час за ПР спостерігалась тенденція щодо росту кількості випадків експресії р53 серед хворих від пацієнтів без обтяженої спадковості до хворих з онкологічною патологією в родовах.

Оцінка експресії р53 показала, що у хворих на ФР як низький, так і високий його рівень спостерігався в усіх групах приблизно з однаковою частотою.

У випадках ПР, найчастіше низька експресія р53 спостерігалась при відсутності обтяженої спадковості. Приблизно з такою ж частотою низька експресія цього маркера спостерігалась і у хворих, що мали родичів з тиреоїдною неонкологічною патологією. Але в пацієнтів, з онкологічною патологією в родовах, низький рівень експресії р53 спостерігався найрідше. Аналогічно, високий рівень експресії р53 при ПР найчастіше зустрічали в групі з обтяженою онкологічною спадковістю. У хворих на ПР, що мали родичів з тиреоїдною неонкологічною патологією, частота високої експресії цього маркера зустрічалась значно рідше, а в хворих без обтяженої спадковості – ще рідше.

При вивченні експресії р53, жодного випадку експресії маркера в параканкротній тканині встановлено не було.

При аналогічному аналізі експресії р21^{WAF1/CIP1} було встановлено вірогідне збільшення ІМ цього маркера в параканкротній тканині у хворих з обтяженою як онкологічною, так і тиреоїдною неонкологічною спадковістю порівняно з показником у хворих без її обтяження (табл. 3).

Таблиця 3

Експресія р21^{WAF1/CIP1} у хворих на ДРЦЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

Вид патології родичів	Число хворих, n	Показники експресії р21 ^{WAF1/CIP1}			
		ІМ, %	Рівень експресії		% позитивних випадків
			низький, % випадків	високий або гіперекспресія, % випадків	
Відсутня	82	8,27±1,43 [*]	62,20±5,35 [*]	37,80±5,35 [*]	42,68±5,46 [*]
Пухлинна	21	19,52±4,14 ¹	23,81±9,29 ³	76,19±9,29 ³	76,19±9,29 ³
Тиреоїдна неонкологічна	26	16,62±1,77 ²	23,08±8,26 ³	76,92±8,26 ³	76,92±8,26 ³

Примітка:

* – відмінності вірогідні (¹ – p<0,02; ² – p<0,01; ³ – p<0,001) порівняно з аналогічним показником в інших групах

При визначенні рівня експресії р21^{WAF1/CIP1} встановлено, що його низький рівень експресії в пацієнтів, що мали здорових родичів, спостерігали вірогідно частіше, а високий рівень або гіперекспресію маркера – вірогідно рідше, ніж у хворих з обома видами обтяженої спадковості.

Так само серед хворих з наявністю обох видів обтяженої спадковості частота реєстрації експресії р21^{WAF1/CIP1} була вірогідно вищою, ніж за її відсутності.

Аналогічно експресії р53, оцінку експресії р21^{WAF1/CIP1} залежно від агрегації обтяженої спадковості в родовах хворих на ДРЦЗ було проведено з урахуванням гістологічної будови пухлини (табл. 4).

В обох групах хворих на ПР з наявністю обтяженої спадковості ІМ р21^{WAF1/CIP1} був вірогідно вищим, ніж у пробандів за здоровими родичами.

У випадку ФР, ІМ р21^{WAF1/CIP1} в усіх хво-

рих, незалежно від наявності обтяженої спадковості та її виду статистично не відрізнявся.

Щодо рівня експресії р21^{WAF1/CIP1}, його низький рівень або відсутність експресії у хворих на ПР, які мали здорових родичів, спостерігали вірогідно частіше, а високий рівень та гіперекспресію маркера – відповідно рідше, ніж в групах з обтяженою онкологічною та тиреоїдною неонкологічною спадковістю.

Низький рівень експресії р21^{WAF1/CIP1} за ФР також найчастіше спостерігався у хворих без обтяженої спадковості. Найрідше низький рівень маркера спостерігали при обтяженій тиреоїдній неонкологічній спадковістю. Приблизно з тією ж частотою низький рівень експресії р21^{WAF1/CIP1} був зафіксований у хворих на ФР з онкологічною патологією в родовах.

Таблиця 4

Експресія p21^{WAF1/CIP1} у хворих на папілярний та фолікулярний РЩЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Гістологічний варіант пухлини	Вид патології родичів		
			Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n		ПР	46	11	15
		ФР	36	10	11
Показники експресії p21 ^{WAF1/CIP1}	ІМ, %	ПР	10,91±2,10*	28,45±6,99 ¹	22,40±3,54 ²
		ФР	4,89±1,22	9,70±2,38	9,45±2,20
	низький, %	ПР	56,52±7,31*	9,09±4,39 ³	13,33±8,78 ³
		ФР	69,44±7,68*	40,00±15,49	36,36±14,50 ¹
	високий або гіперекспресія, %	ПР	43,48±7,31*	90,91±8,67 ³	86,67±8,78 ³
		ФР	30,56±7,68*	60,00±15,49	63,64±14,50 ¹
	% позитивних випадків	ПР	52,17±7,37*	90,91±8,67 ²	86,67±8,78 ²
		ФР	30,56±7,68*	60,00±15,49	63,64±14,50 ¹

Примітка:

* – відмінності вірогідні (¹ – p<0,05; ² – p<0,01; ³ – p<0,001) порівняно з аналогічним показником

Високий рівень та гіперекспресію p21^{WAF1/CIP1} у хворих на ФР, що мали здорових родичів, спостерігали в третині випадків, а в групах з обтяженою пухлинною та тиреоїдною неонкологічною спадковістю – в 2 рази частіше.

Щодо відсотка випадків реєстрації експресії p21^{WAF1/CIP1} серед хворих, то при ПР за наявності обтяженої онкологічної та тиреоїдної неонкологічної спадковості цей показник був приблизно на одному рівні, та вірогідно вище, ніж в пацієнтів, що мали здорових родичів.

Відсоток виявлення експресії цього ж маркера за ФР у хворих з обтяженою тиреоїдною неонкологічною спадковістю приблизно дорівнював показникові в групі з обтяженою онкологічною, та був втричі більшим, ніж у хворих, що мали здорових родичів. Разом з дослідженням експресії p21^{WAF1/CIP1} в пух-

линній, нами було вивчено експресію маркера в параканкротній тканині залежно від агрегації онкологічної та тиреоїдної патології в родовах пробандів.

ІМ цього маркера в параканкротній тканині пацієнтів, які мали здорових родичів, був в декілька разів меншим за показники у хворих з обтяженою онкологічною та тиреоїдною неонкологічною спадковістю (табл. 5). У хворих з обома видами обтяженої спадковості відсоток випадків реєстрації експресії p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині значно перевищував такий в групі з її відсутністю.

У зв'язку з розбіжностями в експресії p21^{WAF1/CIP1} у хворих на папілярний та фолікулярний раки було вивчено його експресію в параканкротній тканині залежно від агрегації обтяженої спадковості в родовах при кожному гістологічному варіанті пухлини окремо (табл. 6).

Таблиця 5

Експресія p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині хворих на ДРЩЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Гістологічний варіант пухлини	Вид патології родичів		
			Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n			82	21	26
Показники експресії p21 ^{WAF1/CIP1}	ІМ, %		0,22±0,18*	1,48±0,59 ¹	1,19±0,51
	% позитивних випадків		6,10±2,64*	23,81±9,29	30,77±9,05 ²

Примітка:

* – відмінності вірогідні (¹ – p<0,05; ² – p<0,02), порівняно з аналогічним показником в іншій групі.

Таблиця 6

Експресія p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині хворих на папілярний та фолікулярний РЩЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Гістологічний варіант пухлини	Вид патології родичів		
			Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n		ПР	46	11	15
		ФР	36	10	11
Показники експресії p21 ^{WAF1/CIP1}	ІМ, %	ПР	0,07±0,06*	0,91±0,80	1,80±0,77 ¹
		ФР	0,42±0,31	2,10±1,08	0,27±0,20
	% позитивних випадків	ПР	4,35±3,01*	18,18±11,63	40,00±13,09 ²
		ФР	8,33±4,61	30,00±14,49	18,18±11,63

Примітка:

* – відмінності вірогідні (¹ – p<0,05; ² – p<0,02), порівняно з аналогічним показником в іншій групі

Так експресія p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині хворих на ПР без обтяженої спадковості спостерігалась в поодиноких випадках та на незначному рівні. В той же час, в групі з обтяженою онкологічною спадковістю спостерігалась тенденція щодо збільшення ІМ p21^{WAF1/CIP1}. Цей показник в параканкротній тканині хворих з обтяженою тиреоїдною неонкологічною спадковістю був на найвищому рівні.

При фолікулярному раку ІМ p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині при відсутній обтяженій спадковості був приблизно на тому ж рівні, що в групі з тиреоїдною неонкологічною патологією в родовах. Разом з тим у хворих з обтяженою онкологічною спадковістю цей показник мав тенденцію до збільшення порівняно з іншими групами.

Серед хворих на ПР зі здоровими родичами, відсоток випадків реєстрації експресії p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині спостерігали значно рідше, ніж при наявності обтяженої онкологічної і особливо тиреоїдної неонкологічної спадковості.

Серед хворих на ФР, що мали здорових родичів, спостерігалась аналогічна тенденція щодо зниження частоти випадків позитивної експресії p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині порівняно з іншими групами.

З урахуванням можливої проканцерогенної дії p63, його експресія як в пухлинній, так і в параканкротній тканинах також була вивчена залежно від агрегації онкологічної та тиреоїдної патології у родовах хворих на ДРЦЗ.

При визначенні експресії p63 було встановлено її наявність в пухлинній тканині лише при папілярному раці.

Тому, зрозуміло, вивчення залежності експресії p63 в пухлинній тканині від наявності обтяженої спадковості проводилось лише всередині групи хворих на ПР (табл. 7).

Як видно з наведених даних, ІМ p63 в пухлинній тканині хворих на ПР, що мали здорових родичів не відрізнявся від показника в групах з обома видами обтяженої спадковості.

Таблиця 7

Експресія p63 в хворих на ПРЦЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Вид патології родичів		
		Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n		46	11	15
Показники експресії p63	ІМ, %	7,04±3,00	10,45±3,19	6,07±1,62
	% позитивних випадків	52,17±7,37*	81,82±11,63 ¹	73,33±11,42

Примітка:

* – відмінності вірогідні (p<0,05) порівняно з аналогічним показником в групі з обтяженою онкологічною спадковістю

Встановлено, що частота реєстрації експресії p63 серед хворих на ПР без обтяженої спадковості була найрідшою. Тенденція щодо збільшення відсотку хворих з наявною експресією цього маркера в пухлині спостерігалась в групі з тиреоїдною неонкологічною патологією в родовах. Наявність експресії p63 спостерігали вірогідно найчастіше (p<0,05) серед пацієнтів з обтяженою онкологічною спадковістю порівняно з групою

хворих, що мали здорових родичів.

Експресію p63 в параканкротній тканині спостерігали при обох гістологічних варіантах ДРЦЗ.

У хворих з обтяженою онкологічною та тиреоїдною неонкологічною спадковістю простежувалась незначна тенденція щодо збільшення цього показника порівняно з пробандами без обтяженої спадковості (табл. 8).

Таблиця 8

Експресія p63 в параканкротній тканині хворих на ДРЦЗ в залежності від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Вид патології родичів		
		Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n		82	21	26
Показники експресії p63	ІМ, %	0,45±0,20	1,19±0,71	1,65±1,11
	% позитивних випадків	14,63±3,90	19,05±8,57	19,23±7,73

Аналогічна картина склалася і з частотою випадків виявлення позитивної експресії p63 в параканкротній тканині.

При розподілу хворих за гістологічним варіантом пухлини (табл. 9) було з'ясовано,

що при ПР з наявною онкологічною та різноманітною тиреоїдною неонкологічною патологією в родовах, ІМ p63 мав тенденцію до збільшення в порівнянні з хворими, що мали здорових родичів.

Експресія p63 в параканкротній тканині хворих на папілярний та фолікулярний РЩЗ залежно від наявності обтяженої спадковості та її виду (M±m)

		Гістологічний варіант пухлини	Вид патології родичів		
			Відсутня	Пухлинна	Тиреоїдна неонкологічна
Число хворих, n		ПР	46	11	15
		ФР	36	10	11
Показники експресії p63	IM, %	ПР	0,39±0,30	2,27±1,20	2,80±1,69
		ФР	0,53±0,35	0,0±0,0	0,09±0,09
	% позитивних випадків	ПР	15,22±5,30	36,36±14,50	26,67±11,42
		ФР	13,89±5,76	0,0±0,0	9,09±8,67

Східна картина була також при підрахунку частоти виявлення випадків з наявною експресією маркеру.

На протипагу цьому, при ФР збільшення показників експресії p63 залежно від наявності онкологічної чи тиреоїдної патології в родовах встановлено не було.

Таким чином встановлено, що експресія всіх досліджуваних маркерів в пухлинній тканині хворих на ДРЩЗ, які мали здорових родичів знаходиться на найнижчому рівні. Разом з тим, у пацієнтів, родичі яких страждали на різноманітну тиреоїдну неонкологічну патологію показники експресії підвищувалися. Найбільші ж показники експресії маркерів спостерігались у хворих з обтяженою онкологічною спадковістю. Зазначені зміни в експресії маркерів були більш значущими при папілярному раці.

В параканкротній тканині тенденції щодо зміни експресії маркерів апоптозу та проліферації при обтяженій спадковістю хоч і є менш виразними, але мають схожі риси зі злаякісними пухлинами, особливо при ПР. Цей факт свідчить, що молекулярно-генетичні порушення відзначають не тільки у пухлинних, але і в немалігнізованих клітинах. Це, вочевидь свідчить на користь підтвердження нашої гіпотези про те, що нас-

лідком таких порушень, при певних умовах може бути виникнення злаякісної пухлини щитовидної залози [14].

ВИСНОВКИ

1. Наявність у хворих на ДРЩЗ обтяженої спадковості несприятливо впливає на експресію маркерів апоптозу та проліферації.
2. Обтяжена тиреоїдна доброякісна та онкологічна спадковість в родоводі хворих на ДРЩЗ супроводжується найвищими показниками експресії маркерів апоптозу та проліферації.
3. Наявність онкологічної патології в родоводі призводить до більш суттєвих змін в експресії маркерів апоптозу та проліферації серед хворих на ДРЩЗ.
4. Особи з доброякісними захворюваннями щитовидної залози, що мають тиреоїдну або онкологічну патологію в родовах, є групою ризику щодо виникнення тиреоїдного раку, особливо його папілярного варіанту.

Доцільним є імуноцитохімічне дослідження зазначених маркерів в пунктаті утворень щитовидної залози у хворих з обтяженою спадковістю.

ЛІТЕРАТУРА

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина. – Петербург, 2006. – 264 с.
2. Плешков В.Г. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / В.Г. Плешков, С.В. Корнев, В.В. Тугай // Рос. онкол. журнал. – 2002. – № 5. – С.49–55.
3. Федоренко З.П. Національний канцер-реєстр України / З.П. Федоренко, А.Н. Міщенко, Л.О. Гулак [та ін.] // К, 1998. – 117 с.
4. Федоренко З.П. 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.
5. Федоренко З.П. 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.
6. Заридзе Д.Г. Канцерогенез / Д.Г. Заридзе. – М. Медицина, 2004. – 574 с.
7. Bar J. Understanding the role of p53 in cancer/ J. Bar, G. Blander, A. Damalas [et al.] //Cancer Research and Therapy. – 2002. – Vol. 92. – P. 174–175.
8. Malaguarnera R. The p53-homologue p63 may promote thyroid cancer progression / R. Malaguarnera, A. Mandarino, E. Mazzon, [et al.]// Endocr Relat Cancer. – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 953–971.
9. Лихтенштейн А.В. Генодиагностика рака: реальность и перспективы. / А.В. Лихтенштейн, Г.И. Потапова // Патол. физиол. эксперим. Терапия. – 2005. – № 1. – С. 2–7.
10. Мужичук А.В. Роль наследственности в течении дифференцированного тиреоидного рака / А.В. Мужичук, Н.И. Афанасьева, В.В. Мужичук // Международный медицинский журнал 2009. – Т. 15, № 3(59). – С. 93–97.
11. Несіна І.П. Дослідження медикаментозної резистентності злаякісних новоутворень ендометрію

- залежно від агрегації пухлинної патології у родовах хворих. /Л.П. Несіна, Л.І. Воробйова, Л.Г. Бучинська // Онкологія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 201–204.
12. Unger P. Expression of p63 in papillary thyroid carcinoma and in Hashimoto's thyroiditis: a pathobiologic link? / P. Unger, M. Ewart, B.Y. Wang, [et al] // *H. Pathology*. – 2003. – Vol. 34(8). – P.764-769
 13. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. Практика, 1999. – 460 с.
 14. Мужичук О.В. Роль структурно-функціонального стану паренхіми щитовидної залози у тиреоїдному канцерогенезі / О.В. Мужичук, Н.І. Афанасьєва // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2009. – № 2. – С. 47–53.

© Мужичук О.В., Афанасьєва Н.І., Мужичук В.В.,
Старіков В.І., Вінник Ю.О., Михаліцин В.В., 2010

УДК: 577.15.03.04

ВПЛИВ НАДМІРНОГО ХАРЧУВАННЯ В РАНЬОМУ ПЕРІОДІ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС І NO-СИНТАЗНУ АКТИВНІСТЬ В ТКАНИНАХ СТАРИХ ЩУРІВ

Ю.В. Нікітченко, В.М. Дзюба, А.С. Попович, Г.О. Шеремет, В.В. Бондар

Науково-дослідний інститут біології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, Україна

Досліджено особливості змін прооксидантно-антиоксидантного балансу, тиреоїдного статусу та NO-синтазної активності у тканинах 20-місячних щурів, які одержували надмірне харчування протягом першого місяця після народження. Виявлено, що у піддослідних тварин маса тіла, концентрація тироксину, вміст гідроперекисів ліпідів і NO-синтазна активність були вище, ніж у контрольних щурів. При цьому в печінці піддослідних щурів спостерігалось вірогідне зниження Se-залежної глутатіонпероксидазної активності. Припускається, що одними з ключових ланок механізму виживаємості щурів в умовах надмірного харчування можуть бути прооксидантно-антиоксидантна система та тиреоїдний статус.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: надмірне харчування, прооксидантно-антиоксидантний баланс, тиреоїдний статус, NO-синтазна активність, щури

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ПИТАНИЯ В РАННЕМ ПЕРИОДЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС И NO-СИНТАЗНУЮ АКТИВНОСТЬ В ТКАНЯХ СТАРЫХ КРЫС

Ю.В. Никитченко, В.Н. Дзюба, А.С. Попович, А.А. Шеремет, В.В. Бондарь

Научно-исследовательский институт биологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина, Украина

Исследованы особенности измененный прооксидантно-антиоксидантного баланса, тиреоидного статуса и NO-синтазной активности в тканях 20-месячных крыс, которые получали избыточное питание в течение первого месяца после рождения. Обнаружено, что у подопытных животных масса тела, концентрация тироксина, содержание гидроперекисей липидов и NO-синтазная активность были выше, чем у контрольных крыс. При этом в печени подопытных крыс наблюдалось достоверное снижение Se-зависимой глутатинпероксидазной активности. Предполагается, что одними из ключевых звеньев механизма выживаемости крыс в условиях избыточного питания могут быть прооксидантно-антиоксидантная система и тиреоидный статус

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: избыточное питание, прооксидантно-антиоксидантний баланс, тиреоидний статус, NO-синтазна активність, крысы

THE EFFECT OF EARLY POSTNATAL OVERNUTRITION ON PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE AND NO-SYNTASE ACTIVITY IN OLD RATS TISSUES

Yu.V. Nikitchenko, V.N. Dzyuba, A.S. Popovich, A.A. Sheremet, V.V. Bondar

Scientific-research Institute of Biology of V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The peculiarities of changes of prooxidant-antioxidant balance, thyroid status and NO-synthase activity in tissues of 20-month-old rats after overnutrition during first month after birth were investigated. It was found

out that body weight, thyroxine concentration, lipid hydroperoxides content and NO-synthase activity in experimental rats were higher than in control ones. At the same time Se-dependent glutathione peroxidase activity was significantly decreased in liver of experimental rats. It is assumed that prooxidant-antioxidant system and thyroid state may be ones of the key links of the mechanism determining rats surviving in conditions of overnutrition.

KEY WORDS: overnutrition, prooxidant-antioxidant balance, thyroid status, NO-synthase activity, rats

Надмірне харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу щурів приводить до збільшення маси тіла, епідидимального жиру, показників ліпідного обміну (вміст холестерину, тригліцеридів, апо- β -ліпопротеїдів) і концентрації ряду гормонів (інсулін, лептин, тироксин), які регулюють ліпідний обмін [1, 2]. При цьому виживаємість піддослідних щурів на ранніх етапах постнатального онтогенезу зростала, а на пізніх – значно знижувалась [1]. Конкретні механізми впливу надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу на виживаємість піддослідних тварин не відомі. Проте накопичені до теперішнього часу дані літератури свідчать щодо важливої ролі активних форм кисню, азоту та ліпідів у механізмах природного, прискороного та уповільненого старіння організму [3-5]. Певну роль у механізмах старіння відводять також ферментативній антиоксидантній системі та тиреоїдному статусу організму [6, 7]. Це особливо важливо у зв'язку з тим, що зміни тиреоїдного статусу та активності антиоксидантної системи в тканинах молодих, 3-місячних, щурів, які протягом першого місяця після народження одержували надмірне харчування, були протилежні виявленню при двомісячному (з 1- до 3-місячного віку) застосуванні калорійно обмеженої дієти, яка збільшує тривалість життя тварин [7, 8].

Роботу виконано в рамках науково-дослідної теми «Роль аліментарних факторів у віковій перебудові прооксидантно-антиоксидантної системи організму» (№ державної реєстрації 0109U001341), яка виконується в НДІ біології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.

Метою даної роботи було дослідження тиреоїдного статусу, прооксидантно-антиоксидантного балансу та NO-синтазної активності в тканинах старих, 20-місячних, щурів, які одержували надмірне харчування протягом першого місяця після народження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження стану прооксидантно-антиоксидантного балансу, NO-синтазної активності та тиреоїдного статусу було проведено на 20-місячних щурах-самцях лінії Вістар з дотриманням правил Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних і наукових цілей (Страсбург, 1986).

Надмірне харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу моделювали шляхом зменшення кількості новонароджених щурят до двох особин у гнізді на одну годуючу самку [1]. До контрольної групи входили щури, яких вирощували у кількості 8 – 10 особин у гнізді на одну годуючу самку. У віці 1 місяць тварин контрольної та дослідної груп переводили на стандартний раціон віварию.

Щурів декапітували, застосовуючи інгаляційний ефірний наркоз. Із крові загальновищеними методами отримували сироватку. Печінку, мозок, серце та нирки охолоджували у 100 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4). Наважки охолоджених тканин продавлювали крізь прес і гомогенізували у 100 мМ трис-НСІ буфері (рН 7,4) протягом 1 хв. при 800 об./хв. Співвідношення наважки тканини та об'єму середовища виділення – 1:3.

Вимірювання вмісту гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) у гомогенатах печінки проводили по методу Ohkawa et al. [9], а у сироватці крові – по методу Asakawa et al. [10]. Спектр поглинання забарвленого продукту реєстрували на двупроменевому спектрофотометрі Specord UV VIS та вимірювали різницю екстинкцій при 535 и 520 нм. Вміст гідроперекисів ліпідів розраховували в еквівалентній кількості малонового діальдегіду (МДА), приймаючи коефіцієнт молярної екстинкції рівним $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, на 1 мг білка або 1 мл сироватки крові.

Глутатіонпероксидазну (ГП) активність (КФ 1.11.1.9) визначали у гомогенатах печінки та у сироватці крові спектрофотометрично при 340 нм [11] та виражали в нмоль NADPH/хв на 1 мг білка або 1 мл сироватки, приймаючи коефіцієнт молярної екстинкції рівним $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Вміст ферментативно-активного церулоплазміну (ЦП) (КФ 1.16.3.1) визначали у сироватці крові, як описано в роботі [12]. Забарвлені зразки спектрофотометрували при 530 нм, вміст церулоплазміну виражали в нмоль/мл сироватки крові. NO-синтазну активність (КФ 1.14.13.39) визначали у гомогенатах тканин спектрофотометрично при 340 нм по зменшенню рівня NADPH у середовищі, яке містило 0,1 М трис-НСІ буфер, рН 7,4, 1мМ CaCl₂, 0,08 мМ NADPH та 0,011 мМ L-аргініну, як описано [13]. Реєстрацію активності проводили при температурі 37°C проти контролю, який додатково до описаного ви-

ще середовища містив 0,05 мМ інгібітора NO-синтаз L-NNA. Визначення вмісту нітритів у гомогенатах тканин проводили з використанням реактиву Грисса [14]. Кількість забарвленого продукту реєстрували спектрофотометрично при 540 нм. Вміст нітритів розраховували з використанням калібрувальної кривої (з NaNO₂). Концентрацію тироксину (T₄) та трийодтироніну (T₃) в сироватці крові визначали радіоімунологічним методом з використанням стандартних наборів реактивів «Total T₄ RIA» та «Total T₃ RIA» виробництва IMMUNOTECH (Чеська республіка). Вміст білка в зразках, що досліджувались, визначали за методом Lowry et al. у модифікації Miller [15].

Статистичну обробку результатів було проведено за допомогою комп'ютерного пакета програм «Statistika V.6». Дані наведені у вигляді середніх арифметичних величин та їх середніх похибок. З метою виявлення вірогідності різниць показників, що порівнюються, використовували t-критерій Ст'юдента. Достовірно різними вважались результати при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті дослідження впливу надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу було встановлено, що маса тіла піддослідних 1-місячних щурів була на 32,6% вище маси тіла контрольних тварин (табл. 1).

Таблиця 1
Вплив надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу на масу тіла щурів (M±m; г; n=12-107)

Вік, міс	Контроль	Дослід
1	53,1±1,8	70,4±1,5*
2	123,0±4,2	159,9±3,3*
3	199,0±3,7	231,5±3,9*
4	246,1±3,0	278,1±4,4*
5	274,0±6,2	301,6±4,3*
11	403,2±6,7	434,5±7,1*
14	420,0±5,9	451,0±6,5*
20	467,8±8,4	503,0±7,9*

Примітка:
* – P<0,05 у порівнянні з відповідним контролем

Навіть після переведення піддослідних тварин на стандартний раціон харчування

Таблиця 3
Вплив надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу на прооксидантно-антиоксидантний баланс у тканинах щурів (M±m; n=7-8)

Показник, що вимірюється	Контроль	Дослід
ГПЛ, печінка, нмоль МДА/мг білка	0,231±0,012	0,268±0,010*
ГПЛ, сироватка, нмоль МДА/мл	2,06±0,15	2,47±0,08*
Загальна ГП, печінка, нмоль NADPH/хв·мг білка	481,5±29,9	433,0±18,2
Se-незалежна ГП, печінка, нмоль NADPH/хв·мг білка	221,6±18,8	226,0±11,9
Se-залежна ГП, печінка, нмоль NADPH/хв·мг білка	258,9±16,6	207,0±13,3*
Se-залежна ГП, сироватка, мкмоль NADPH/хв·мл	3,34±0,09	3,50±0,15
ЦП, сироватка, нмоль/мл	1,66±0,10	1,77±0,20

Примітка:
* – P<0,05 у порівнянні з відповідним контролем

віварію маса їх тіла у віці від 2 до 20 місяців залишалась вірогідно вище контрольного рівня. Вміст T₃ у сироватці крові старих піддослідних щурів, як і у 3-місячних тварин [8], не змінювався, а концентрація T₄ була вірогідно вище, ніж у контролі (табл. 2).

Одержані результати добре узгоджуються з даними авторів роботи [1], які встановили, що такі зміни вмісту T₄ та маси тіла піддослідних щурів зберігаються до 21-31-місячного віку. У зв'язку з цим важливо відмітити, що зміни маси тіла та рівня тиреоїдних гормонів у щурів, які утримувались на калорійно обмеженій дієті, були протилежними встановленим при надмірному харчуванні [7].

Таблиця 2
Вплив надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу на вміст тиреоїдних гормонів у сироватці крові щурів (M±m; n=6-8)

Показник, що вимірюється	Контроль	Дослід
T ₄ , нмоль/л	62,8±2,2	74,7±3,6*
T ₃ , нмоль/л	1,38±0,06	1,41±0,04

Примітка:
* – P<0,05 у порівнянні з відповідним контролем

При дослідженні вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) встановлено, що в гомогенаті печінки та у сироватці крові старих щурів за умов надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу концентрація ГПЛ вірогідно (на 16,0 та 19,9 %, відповідно) зростала (табл. 3). Встановлене збільшення вмісту ГПЛ у печінці та крові старих піддослідних щурів узгоджується з виявленим нами зростанням рівню цих продуктів ПОЛ у тканинах молодих, 3-місячних, тварин, які протягом першого місяця після народження одержували надмірне харчування [8]. Таке збільшення вмісту ГПЛ у тканинах молодих піддослідних щурів пояснювалось в основному зниженням Se-залежної ГП активності.

На відміну від молодих піддослідних тварин, у 20-місячних щурів Se-залежна ГП активність у сироватці крові не змінювалась (табл. 3).

Не виявлено істотних змін активності загальної та Se-незалежної ГП у печінці та вмісту ферментативно-активного церулоплазміну у крові старих піддослідних тварин. Разом з тим Se-залежна ГП активність у печінці 20-місячних щурів, які одержували надмірне харчування, була вірогідно нижче, ніж активність у контрольних тварин (табл. 3).

З даних літератури відомо, що оксид азоту є інгібітором вільних радикалів і, таким чином, виявляє захисну дію по відношенню до клітин і тканин в умовах окисного стресу [16]. Утворення NO[•] в організмі людини та тварин відбувається під час ферментативного окиснення L-аргініну кальмодулін- і кальцій-залежними конститутивно експресуємими NO-синтазами та кальцій-незалежною індукційно експресуємою NO-синтазою [4, 5, 16].

Наведені в табл. 4 дані свідчать, що NO-синтазна активність в гомогенатах печінки, мозку, серця та нирок 20-місячних щурів у відповідь на надмірне харчування зростала у порівнянні з контролем на 64,7, 104,8, 38,6 та 75,0 %, відповідно. В зв'язку з цим можна припустити, що надмірне харчування приводить до збільшення концентрації NO-ради-

калів у вивчених тканинах старих тварин. Стабільними продуктами перетворення NO-радикалів у тканинах є нітрити та нітрати [16]. Наведені в табл. 4 дані свідчать, що концентрація нітритів у відповідь на надмірне харчування вірогідно зростала в печінці, а в інших вивчених тканинах істотно не змінювалась.

Синтез NO-радикалів багатьма авторами розглядається як захисний механізм, оскільки NO[•] інгібує активність NADPH-оксидази та ксантиоксидази, модулює продукцію активних форм кисню в мітохондріях, OH-радикалів у реакції Фентона та ін. [16]. При цьому показано, що інгібування NO-синтаз приводить до зростання продукції активних форм кисню у тканинах [17]. Разом з тим необхідно відмітити, що у літературі є в наявності дані, які свідчать, що активація NO-синтази може бути причиною загибелі макрофагів, тимоцитів, клітин підшлункової залози, міобластів скелетних м'язів, нейронів та ряду інших клітин організму [16]. Така двоїста дія NO-синтази не дозволяє однозначно трактувати роль цього ферменту у регуляції прооксидантно-антиоксидантного балансу в тканинах 20-місячних піддослідних щурів.

Таблиця 4

Вплив надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу на NO-синтазну активність і вміст нітритів у гомогенатах тканин щурів (M±m; n =7-8)

Тканина, що досліджується	Контроль	Дослід
NO-синтазна активність, нмоль NADPH/год·мг білка		
Печінка	52,82±2,39	88,42±6,33*
Мозок	60,29±4,02	123,50±12,90*
Серце	57,27±5,57	79,38±7,20*
Нирки	32,15±4,30	56,27±8,59*
Вміст нітритів, нмоль NO ₂ /мг білка		
Печінка	0,360±0,019	0,411±0,008*
Мозок	0,540±0,015	0,503±0,017
Серце	0,480±0,035	0,467±0,031
Нирки	0,340±0,018	0,347±0,021

Примітка:

* – P<0,05 у порівнянні з відповідним контролем

Таким чином, одержані дані свідчать, що надмірне харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу приводило до збільшення маси тіла, концентрації тироксину, вмісту гідроперекисів ліпідів та NO-синтазної активності. При цьому в печінці старих піддослідних щурів відбувалося істотне зниження Se-залежної глутатіонпероксидазної активності. В цілому, результати, які одержано в даній роботі та в раніше проведених дослідженнях на молодих тваринах [8], дозволяють зробити висновок, що надмірне харчування призводить до певних змін прооксидантно-антиоксидантного балансу та тиреоїдного статусу, які протилежні встановленим при гіпокалорійному харчуванні.

Оскільки за умов гіпокалорійного харчування спостерігається зростання тривалості життя, а за умов надмірного харчування – її зниження, припускається, що одними з ключових ланок механізму регуляції тривалості життя можуть бути прооксидантно-антиоксидантна система та тиреоїдний статус.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження впливу надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу на стан прооксидантно-антиоксидантного балансу, NO-синтазну активність та концентрацію тиреоїдних гормонів у тканинах старих щурів дозволили встановити наступне:

1. Маса тіла тварин при надмірному харчуванні зростала к 1-місячному віку на 32,6 % у порівнянні з контрольними тваринами та в подальшому (2-20 місяців) залишалась істотно підвищеною навіть після переведення тварин на стандартний раціон. При цьому концентрація трийодтироніну не змінювалась, а вміст тироксину зростав на 18,9 %.
 2. Вміст гідроперекисів ліпідів у відповідь на надмірне харчування вірогідно зростав у сироватці крові та гомогенатах печінки щурів у порівнянні з рівнем цього показника у тварин, які утримувались на стандартному раціоні.
 3. У печінці старих щурів, які одержували надмірне харчування, відбувалося істотне зниження Se-селензалежної глутатіо-
нпероксидазної активності.
 4. NO-синтазна активність в гомогенатах печінки, мозку, серця та нирок 20-місячних щурів у відповідь на надмірне харчування зростала у порівнянні з контролем на 64,7, 104,8, 38,6 та 75,0 %, відповідно. При цьому концентрація нітритів вірогідно зростала лише в печінці піддослідних щурів.
- З метою встановлення молекулярних механізмів старіння уявляється перспективним подальше дослідження взаємозв'язку змін прооксидантно-антиоксидантної системи, тиреоїдного статусу та виживаємості щурів різного віку, які зазнавали впливу надмірного харчування в ранньому періоді постнатального онтогенезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Влияние переедания в постнатальном периоде на старение и продолжительность жизни крыс / В.В. Фролькис, Ю.Г. Григоров, К.Л. Писарчук [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 1992. – Т. 2, № 4. – С. 339–347.
2. Prenatal and postnatal pathways to obesity: different underlying mechanisms, different metabolic outcomes / N.M. Thompson, A.M. Norman, S.S. Donkin [et al.] // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, N 5. – P. 2345–2354.
3. Proton leak and hydrogen peroxide production in liver mitochondria from energy-restricted rats / J.J. Ramsey, K. Nagopian, T.M. Kenny [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 286, № 1. – P. E31–E40.
4. Кульчицький О.К. Система оксиду азоту та вік / О.К. Кульчицький // Буковинський мед. вісник. – 2005. – № 2. – С. 143–144.
5. Mitochondria and mitochondrial nitric oxide synthase alterations participate in energetical dysbalance, aging and age-related diseases / R. Dzurik, Z. Krivosikova, K. Stefikova [et al.] // Bratisl. Lek. Listy. – 2006. – Vol. 107, № 11-12. – P. 405–411.
6. Yu B. P. Dietary restriction downregulates free radical and lipid peroxide production: plausible mechanism for elongation of life span / B.P. Yu, B.O. Lim, M. Sugano // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). – 2002. – Vol. 48, № 4. – P. 257–264.
7. Белостоцкая Л.И. Влияние трех различных гипокалорийных диет на окислительное фосфорилирование и активность ферментативной антиоксидантной системы в митохондриях печени крыс / Л.И. Белостоцкая, В.Н. Дзюба, Ю.В. Никитченко // Успехи геронтол. – 2008. – Т. 21, № 2. – С. 235–239.
8. Стан ферментативної антиоксидантної системи в тканинах щурів за умов надмірного харчування / Ю.В. Нікітченко, В.М. Дзюба, А.С. Попович [та ін.] // Мед. хімія. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 159–161.
9. Ohkawa H. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction / H. Ohkawa, N. Ohahi, K. Jodi // Anal. Biochem. – 1979. – Vol. 95, № 2. – P. 351–358.
10. Asakawa T. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakawa, S. Matsushita // Lipids. – 1980. – Vol. 15, № 3. – P. 137–140.
11. Ланкин В.З. Ингибирование переокисления липидов и детоксикация липоперекисей защитными ферментными системами (супероксиддисмутаза, глутатион-пероксидаза и глутатион-редуктаза) при экспериментальном злокачественном росте / В.З. Ланкин, С.М. Гуревич // Докл. АН СССР. – 1976. – Т. 226, № 3. – С. 705–708.
12. Ravin H. A. Rapid test for hepatolenticular degeneration / H. A. Ravin // Lancet. – 1956. – Vol. 1. – P. 7267–7271.
13. An assay method for nitric oxide synthase in crude samples by determining product NADP⁺ / W. Wang, N. Inoue, T. Nakayama [et al.] // Anal. Biochem. – 1995. – Vol. 227, № 2. – P. 274–280.
14. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // Anal. Biochem. – 1982. – Vol. 126. – P. 131–138.
15. Miller S. I. Protein determination for large numbers of samples / S. I. Miller // Anal. Chem. – 1959. – Vol. 31, № 5. – P. 964–966.
16. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – М. : Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
17. Inhibition of nitric oxide synthase enhances superoxide activity in canine kidney / D.S. A. Majid, A. Nishiyama, K.E. Jackson [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2004. – Vol 287. – P. R27–R32.

© Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М., Попович А.С.,
Шеремет Г.О., Бондар В.В., 2010

УДК: 616-092.18-008.9:661.177

ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ПОЛІОЛІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТКАНИН ОРГАНІВ БІЛИХ ЩУРІВ

О.В. Сіренко

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Визначено здатність субтоксичних доз складних органічних сумішей пригнічувати активність флавін- і піридинзалежних дегідрогеназ, наслідком чого є інгібіція ОВП і відновлювальних синтезів в організмі щурів, розвиток дистрофічних і атрофічних змін у тканинах печінки, нирок, головного мозку, наднирників, що може супроводжувати незворотню деструкцію тканин даних органів. Тривалий вплив 1/100 DL₅₀ досліджуваних речовин призводить до виснаження адаптаційних механізмів, порушення гомеостазу, внутрішньоклітинного метаболізму, білкового та вуглеводного обміну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліоли, дегідрогенази, детоксикація

ВЛИЯНИЕ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ СЛОЖНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ ПОЛИОЛОВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ОРГАНОВ БЕЛЫХ КРЫС

Е.В. Сиренко

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Установлена способность субтоксических доз сложных органических смесей угнетать активность флавино- и пиридинзависимых дегидрогеназ, что сопровождается ингибированием ОВП и восстановительных синтезов в организме крыс, развитием дистрофических и атрофических изменений ткани печени, почек, головного мозга, надпочечников, соответствующих необратимой деструкции тканей данных органов. Длительное воздействие 1/100 DL₅₀ исследуемых веществ приводит к истощению адаптационных механизмов, нарушениям гомеостаза, внутриклеточного метаболизма, белкового и углеводного обменов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полиолы, дегидрогеназы, детоксикация

THE MORPHOLOGOFUNCTIONAL DESTROYS IN THE ORGANS TISSUE OF WHITE RATS, TAKEN A SUBTOXIC DOZES OF ORGANIC MIXES, BASED ON THE POLIOLES

E.V. Sirenko

Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

The ability of subtoxic doses of organic mixes to inhibit activity of flavin- and piridin dehydrogenases, the disorders of ORP and synthesis processes was presented. It was registered the morphologic disorders in the tissue of liver, had brain, kidney, adrenal glands: the degenerative atrophy, caused toxic action of organic substances, which negatively influences tissues of organs. Influence of ksenobiotics caused some changes of a functional adaptive pressure of a homeostasis, endocellular metabolism, albuminous and exchanges.

KEY WORDS: polioles, dehydrogenases, detoxication

Однією з важливих проблем сучасної медичної науки і практики є постійно зростаюче антропогенне навантаження на організм великої кількості хімічних речовин, які використовуються у побуті та народному господарстві [1, 2]. Визначення впливу ксенобіотику на морфофункціональний стан і метаболічні процеси у тканинах внутрішніх органів експериментальних тварин є важливим етапом оцінки змін гомеостазу, здатності організму до адаптації шляхом обґрунтування механізмів біологічної дії хімічної речо-

вини [3]. Дані наукової літератури свідчать, що провідним органом детоксикації є печінка, однією з функцій якої є катаболізм ксеногенних агентів, тому дезинтеграція обмінних процесів у цьому органі призводить до порушень гомеостатичної рівноваги, накопичення токсичних метаболітів в організмі, зниження адаптаційних резервів організму [4]. Важливу роль у детоксикації та елімінації ксенобіотиків відіграють нирки, а оптимальне функціонування цього органу забезпечує такі енергоємні процеси як фільтрація

та реабсорбція, тому ушкодження хімічним патогеном клубочко-канальцевого апарату нирок призводить до порушення окислювально-відновлювальних процесів (ОВП) у першу чергу [5, 6]. Саме печінка, нирки і наднирники зазнають максимального навантаження в умовах шкідливого впливу хімічних патогенів, як і головний мозок, тканини якого дуже чутливі до дії токсикантів, що і обумовило актуальність оцінки морфофункціонального стану тканин саме цих органів після впливу субтоксичних доз охолоджувальних рідин, синтезованих на основі поліолів.

Метою роботи було визначення характеру морфологічних змін та динаміки ОВП у тканинах печінки, нирок, наднирників і головного мозку білих щурів в умовах хронічного навантаження субтоксичними дозами органічних сумішей.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом дослідження були морфологічні зміни тканин органів щурів популяції Вістар обох статей (8 груп по 12 тварин) під впливом 1/100 DL₅₀ охолоджувальної рідини (ОР-40) і охолоджувальної рідини (ОР-65), що склало 0,184 г/кг та 0,191 г/кг маси тіла тварин. Розчини органічних сумішей щоденно протягом 90 діб вводили внутрішньошлунково за допомогою металевого зонду, контролем була група інтактних тварин, які отримували 2,0 мл водопровідної води. Наприкінці експерименту проводили декапітацію під легким ефірним наркозом з урахуванням етичних вимог щодо тварин, які були використані в експерименті [7]. Вилучені органи фіксували 100% нейтральним формаліном, зневоднювали у спиртах, парафінізували, після чого фарбували пікрофуксином і гематоксілін-еозіном [8]. Клітинні ультраструктури досліджували з використанням електронного мікроскопу ПЕМ-100. Вміст ліпідів визначали шляхом забарвлення суданом чорним Б, вуглеводів – шифф-йодною кислотою, нуклеїнових кислот – галлоціаніном за Ейнарсоном. Гістохімічні дослідження проводили після заморожування органів у рідкому азоті, у кріостаті (-18°C) та приготування зрізів товщиною 10 мкм, у яких реєстрували активність лактатдегідрогенази (ЛДГ), малатдегідрогенази (МДГ), сукцинатдегідрогенази (СДГ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), λ-гліцерофосфатдегідрогенази (λ-ГФДГ) та НАД•Н – де гідрогенази [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 [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Гістологічним дослідженням встановлено, що вплив субтоксичних доз органічних сумішей обумовлював виникнення деформацій печінкових балок, формування вип'ячувань цитоплазми гепатоцитів, лімфоїдну інфільтрацію та стази у паренхімі печінки. Гепатоцити відзначалися слабо оконтурованою цитоплазмою, наявністю дистрофічних змін ядра у вигляді крупнодисперсної конденсації хроматину, сплюснення та поліморфізму ядер, у цитоплазмі реєстрували зменшення кількості гранул, вакуолізацію та незначну базofilію, що може супроводжувати порушення білкового обміну та синтезу нуклеїнових кислот [11]. Електронно-мікроскопічним дослідженням зареєстровано вип'ячування каріолемми ядер гепатоцитів, велику кількість гомогенізованих нуклеол, фрагментоз цитоплазматичного ретикулуму, розширення його цистерн і часткове зменшення кількості рибосом, в мітохондріях спостерігали редукцію кіст та гомогенізацію ультраструктур. Кількість печінкових макрофагів була значно збільшена, у цитоплазмі гепатоцитів зареєстровано зменшення рівнів РНК, хаотичне розташування гранул глікогену на тлі просвітлень і підвищення рівнів глікозаміногліканів.

Значні атрофічні зміни були визначені у ниркових клубочках, набухання та розривлення яких призводило до здавлювання капсули нефрону, периваскулярної інфільтрації та витончення судин, а у деяких канальцях – некрозу епітеліоцитів, у цитоплазмі яких спостерігали дистрофічні зміни у вигляді зернистої (білкової) та гідропічної вакуолізації, пікнозу ядер клітин. Зареєстроване у звужених канальцях накопичення гомогенних еозинофільних мас дозволяє припустити розвиток інфільтрації паренхіми органу еозинофілами внаслідок сенсibiliзуючої дії органічних сумішей [12]. Електронно-мікроскопічним дослідженням встановлено наявність гострого некрозу гломерулярного фільтру клубочків, дегенеративні зміни у кубічному епітелії, цитоплазматичні вип'ячування, розривлення і порушення структури базальної мембрани. Цитоплазма подоцитів була змінена внаслідок мілкодисперсної жирової дистрофії, вміст РНК і вуглеводів знижений, що співвідноситься з розвитком незворотніх деструктивних змін тканини нирок.

У головному мозку щурів вплив складних органічних сумішей обумовлював виникнення значних периваскулярних і перицелюлярних набряків, розширення судин, яке су-

проводжувалося ерітростазом, а також дистрофічні і атрофічні зміни ендотелію у вигляді фрагментації та сплюснення ендотеліоцитів. У тканині органу виявлені багаточисленні кісти, мікроскопічно-дистрофічні зміни нейроцитів – зменшення клітин у розмірах, утворення порожнин у міжтутчній тканині, коагуляцію цитоплазми, пікноз та фрагментоз ядра, набряк мітохондрій і зменшення кількості рибосом. Морфологічні прояви ушкодження супроводжувалися зниженням рівнів РНК і відсутністю глікогену у цитоплазмі нейроцитів, що могло бути наслідком значних зсувів тканинного і внутрішньоклітинного метаболізму і супроводжуватися функціонально неповноцінністю тканини [6, 8].

Гістологічно у наднирниках реєстрували зменшення клубочкової зони, зсув ядерно-цитоплазматичного співвідношення ендокриноцитів у бік ядра, зменшення у цитоплазмі клітин вмісту білку та РНК. Електронно-мікроскопічним дослідженням встановлено наявність вип'ячувань цитоплазми ендокриноцитів пучкової зони, пікнозу ядер, конденсації хроматину, ознаки зон просвітлень у матриксі, гомогенізацію та набухлість міто-

хондрій, суттєве збільшення та неправильну форму ендоплазматичного ретикулуму, що може призводити до незворотніх морфофункціональних змін тканини наднирників.

В усіх випадках вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей обумовлював порушення структури і функції клітин і тканин внутрішніх органів щурів, при чому деструктивні зміни супроводжувалися пошкодженням білково-ліпідного шару цитоплазматичної мембрани, дезинтеграцією ядра і клітинних ультраструктур. Визначені дистрофічні та деструктивні зміни тканин органів можуть супроводжуватися розвитком тканинної гіпоксії та інгібіцією біоенергетичних процесів, стан яких непрямо віддзеркалює динаміка активності мембранозалежних ферментів, у тому числі, дегідрогеназ, які забезпечують переміщення електронів і протонів від субстрату окиснення до молекулярного кисню в електронно-транспортному ланцюзі, процеси тканинного дихання і синтезу макроергічних сполучень [2]. Дані щодо динаміки активності дегідрогеназ у тканинах органів щурів, які отримували субтоксичні дози органічних речовин протягом хронічного експерименту, наведені у таблиці.

Таблиця
Вплив 1/100 DL₅₀ охолоджувальних рідин на інтенсивність гістохімічних реакцій у тканинах органів білих щурів, (M±m)

Тканини	Активність ферменту, (бали)		
	OP-40	OP-65	Контроль
	Лактатдегідрогеназа		
Наднирники, кора	3,51±0,26*	4,35±0,48	4,80±0,30
Наднирники, мозкова речовина	3,78±0,46	3,10±0,57	3,00±0,25
Нирки, тільце	1,82±0,18*	1,98±0,33	2,80±0,03
Нирки, каналці	4,65±0,31	4,72±0,31	4,50±0,23
Печінка	3,32±0,20*	4,83±0,35	4,69±0,23
Головний мозок	3,86±0,45	4,20±0,65	4,80±0,05
	Сукцинатдегідрогеназа		
Наднирники, кора	3,59±0,32	4,75±0,20	4,65±0,30
Наднирники, мозкова речовина	3,60±0,35	4,57±0,33*	3,20±0,40
Нирки, тільце	2,75±0,24*	3,29±0,42*	1,50±0,10
Нирки, каналці	4,56±0,21	4,82±0,55	4,60±0,30
Печінка	3,48±0,26	3,00±0,23*	3,80±0,30
Головний мозок	1,86±0,32*	2,81±0,16*	3,4±0,20
	Малатдегідрогеназа		
Наднирники, кора	3,75±0,29	5,23±0,48	4,72±0,30
Наднирники, мозкова речовина	2,54±0,39	2,95±0,35	2,20±0,15
Нирки, тільце	1,96±0,37	2,54±0,18	2,10±0,17
Нирки, каналці	2,39±0,19*	3,67±0,54	3,50±0,25
Печінка	2,51±0,13*	3,64±0,17	3,30±0,32
Головний мозок	2,56±0,14	2,88±0,16	2,60±0,15
	Глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа		
Наднирники, кора	4,20±0,42	4,73±0,57	4,45±0,45
Наднирники, мозкова речовина	1,73±0,14*	2,36±0,17	2,53±0,20
Нирки, тільце	1,84±0,16	2,35±0,20	2,00±0,17
Нирки, каналці	2,25±0,46*	3,20±0,53	3,60±0,25
Печінка	2,68±0,42*	3,95±0,45	3,80±0,20
Головний мозок	2,53±0,28	1,34±0,35*	2,40±0,45
	λ-глицерофосфатдегідрогеназа		
Наднирники, кора	2,28±0,63	3,16±0,61	2,90±0,40

Тканини	Активність ферменту, (бали)		
Наднирники, мозкова речовина	1,95±0,19*	2,36±0,09	2,25±0,16
Нирки, тільце	1,40±0,38	0,86±0,36*	1,70±0,20
Нирки, каналці	2,16±0,22*	2,95±0,42	3,60±0,25
Печінка	2,63±0,20*	3,28±0,27	3,60±0,20
Головний мозок	2,17±0,19	1,72±0,32*	2,43±0,16
	НАД·Н-дегідрогеназа		
	ОР-40	ОР-65	Контроль
Наднирники, кора	2,40±0,18*	2,85±0,43	3,00±0,30
Наднирники, мозкова речовина	1,14±0,22*	1,53±0,24	1,80±0,14
Нирки, тільце	1,35±0,22*	1,79±0,21*	2,80±0,29
Нирки, каналці	1,16±0,18*	1,94±0,34	1,80±0,23
Печінка	2,47±0,31*	2,35±0,23*	3,80±0,23
Головний мозок	1,56±0,25*	1,39±0,22*	2,60±0,20

Примітка:
різниця показників вірогідна, (p<0,05).

Встановлено, що в усіх випадках показники активності піридин- та флавінзалежних дегідрогеназ у тканинах експериментальних тварин були значно нижче, ніж у інтактних, що свідчить про порушення окислювально-відновлювальних процесів та окислювально-фосфорилування під впливом субтоксичних доз органічних сумішей. Результати дослідження активності ферментів ОВП добре співвідносяться з даними щодо структурних порушень у тканинах органів щурів і дозволяють припустити, що під впливом охолоджувальних рідин деструктивні зміни клітинної мембрани та органел супроводжувалися втратою клітиною функціональної повноцінності, зокрема, інгібіцією дегідрогеназ та тканинного дихання, що призводить до порушення енергетики метаболізму у даних органах і їх здатності до екскреції токсичних речовин. Тривале зниження активності дихальних ферментів, які забезпечують отримання клітиною вільної енергії, здатне призвести до виснаження адаптаційних гомеостатичних механізмів, порушення внутрішньоклітинного метаболізму та функціональної неповноцінності клітини. Вищезазначене дозволяє сформувати наступні

ЛІТЕРАТУРА

1. Дейнека С.Є. Концепція використання методу культур клітин при оцінці засобів цитопротекції / С.Є. Дейнека, М.Г. Проданчук // Мат. Науково-практ. конференції «Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій». м. Чернівці, 13-14 жовтня, 2009. – С. 115.
2. Рахманин Ю.А. Донозологическая диагностика в проблеме окружающая среда – здоровье населения / Ю.А. Рахманин, Ю.А. Ревазова // Гигиена и санитария. – М.: Медицина. – 2004. – № 6. – С. 3–5.
3. Роль процесів внутрішньоклітинної взаємодії в механізмах хронізації вірусного гепатиту С / С.В. Нікітін, К.Л. Сервецький, К.М. Усиченко [та ін.] // Одеський мед. журн. – 2005. – № 3(89). – С. 93–97.
4. Громашевская Л.Л. Нарушение метаболических процессов во внутриклеточном матриксе, их регуляция при развитии фиброза печени: маркеры его в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С / Л.Л. Громашевская, Л.Л. Пинский // Лаб. диагностика. – 2004. – № 4. – С. 3–11.
5. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1(35). – С. 3–12.
6. Apoptosis pathway of liver cells in chronic hepatitis / N.L. Chen, L.Bal, L.Li [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 10, № 21. – P. 3201–3204.
7. Руднева Е. Хельсинская декларация этических принципов: версия 2008 г. / Е. Руднева // Український медичний часопис. – 2009. – № 1(69) – ІІІ. – С. 107–112.
8. Шабалова И.П. Основы клинической цитологической диагностики / И.П. Шабалова, Н.Ю. Полонская // Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 136 с.
9. Методы клинической лабораторной диагностики / Под ред. В.С.Камышников, 3-е изд., М.:МЕД

ВИСНОВКИ

1. Субтоксичні дози ОР-40 та ОР-65 в умовах хронічного експерименту пригнічують активність як флавін-, так і піридинзалежних дегідрогеназ в організмі щурів, що свідчить про інгібіцію ОВП, внутрішньоклітинного метаболізму і відновлювальних синтезів та може негативно впливати на морфофункціональний стан тканин досліджуваних органів.
2. Вплив 1/100 DL₅₀ складних органічних сумішей обумовлює виникнення деструктивних, дистрофічних та атрофічних змін у тканинах печінки, нирок, наднирників і головного мозку щурів, порушує білковий та вуглеводний внутрішньоклітинний обмін, що призводить до зменшення вмісту РНК і глікогену в цитоплазмі клітин досліджуваних тканин.

Перспективою подальшого пошуку у даному напрямку є дослідження стану регуляторних систем організму, у тому числі, гістогормонів, після тривалого впливу субтоксичних доз складних органічних сумішей на основі поліолів.

- пресс-информ, 2009. – 752 с.
10. Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К.: «Фірма Малий Друк», 2006. – С. 381–391.
 11. Морозова В.Т. Лимфатические узлы. Цитологическая диагностика / В.Т. Морозова, С.А. Луговская // Пособие для врачей. – М.: Тверь, Триада, 2008. – 78 с..
 12. Фаллер Д.М. Молекулярная биология клетки [руководство для врачей] / Д.М. Фаллер, Д. Шилдс, пер. с англ., М.: Бином-Пресс, 2003. – 272 с.

© Сіренко О.В., 2010

УДК: 616.831-005

EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE: SEARCH FOR A BETTER MODEL

Andriy Yabluchanskiy¹, Philip Sawle¹, Shervanthi Homer-Vanniasinkam¹, Colin J. Green¹ and Roberto Motterlini^{1,2}

¹Department of Surgical Research, Northwick Park Institute for Medical Research, Harrow, Middlesex, HA1 3UJ, United Kingdom

²Department of Drug Discovery and Development, Italian Institute of Technology, 16146 Genova, Italy

Hemorrhagic stroke is one of the least studied problems in the modern neurology. Development of the treatment leads to examination of the pathophysiology of the process, which mainly can be performed in animal models. Recent years few animal model of the hemorrhagic stroke have been proposed. In this review we discuss the differences and benefits of the existing models in the compliance with the process that take place in human patients with hemorrhagic stroke.

KEY WORDS: hemorrhagic stroke, experimental study, biological model, laboratory animal

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ПОИСК ЛУЧШЕЙ МОДЕЛИ

Андрей Яблущанский¹, Филипп Савле¹, Шерванти Гомер-Ванниасинкам¹, Колин Грин¹, Роберто Мотерлини^{1,2}

¹Отделение хирургических исследований, Нортвик Парк институт медицинских исследований, Великобритания

²Отделение открытия и разработки лекарственных препаратов, Итальянский институт технологии, Италия

Геморрагический инсульт является одной из наименее изученных проблем в современной неврологии. Развитие новых подходов к его лечению невозможно без установления тонких механизмов развития, которые возможно установить только на адекватных моделях у экспериментальных животных. В последние годы было предложено несколько моделей геморрагического инсульта у животных. В обзоре обсуждаются различия среди существующих моделей в соответствии с процессами, протекающими у пациентов с геморрагическим инсультом, и обосновывается выбор наиболее адекватных среди них.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геморрагический инсульт, экспериментальное исследование, биологическая модель, лабораторное животное

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ПОШУК КРАЩОЇ МОДЕЛІ

Андрій Яблущанський¹, Філіп Савла¹, Шерванті Гомер-Ванніасінкам¹, Колін Грін¹, Роберто Мотерліні^{1,2}

¹Відділення хірургічних досліджень, Нортвік Парк інститут медичних досліджень, Великобританія

²Відділення відкриття та розробки лікарських препаратів, Італійський інститут технології, Італія

Геморагічний інсульт є однією з найменш вивчених проблем в сучасній неврології. Розвиток нових підходів до його лікування неможливий без встановлення тонких механізмів розвитку, які можливо встановити тільки на адекватних моделях у експериментальних тварин. В останні роки було запропоновано кілька моделей геморагічного інсульту у тварин. В огляді обговорюються відмінності серед існуючих моделей відповідно до процесами, що протікають у пацієнтів з геморагічним інсультом, і обґрунтовується вибір найбільш адекватних серед них.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: геморагічний інсульт, експериментальне дослідження, біологічна модель, лабораторна тварина

INTRODUCTION

Hemorrhagic stroke is one of the most severe stroke types and accounts for 20% of stroke patients [1, 2]. 30% of stroke patients die within the first month after stroke incidence, 23% die within a year and only 65% of the survivors can function independently [3-5]. Despite such a high incidence, stroke remains poorly explored, highlighting the necessity of understanding its processes. One of the ways to investigate the processes in hemorrhagic stroke and to find a possible treatment is an experimental animal model. The model should possess certain characteristics such as be standardised, reproducible and represent the main mechanisms of the process as it is in humans [6-9].

This review will discuss and compare current main experimental hemorrhagic stroke models nowadays.

RATS AS A PREFERENTIAL EXPERIMENTING MODEL

Modelling of human neurological disorders in animals is not an easy task.

Rodents, rats in particular, are probably the only laboratory animals that have been studied in detail, providing numerous behavioural studies, which have shown the similarity in human and rats' motor components which are responsible for upper extremity movements in humans and forelimbs in rats during reaching behaviour [9].

There are a few major disadvantages that can be found in the rats' model. The organization of the rat brain is obviously not identical to that of the human brain. Therefore, the clinical relevance of neuroanatomical information obtained in the rat in principle should be confirmed in human material, which often may not be possible for ethical reasons; and conversely, certain important problems like the neurobiology of language in the rat [10].

On the other hand the principle structural organization, functional, behavioral (survival, search for solutions), as well as compensatory mechanisms of lost functions, repair mechanisms, which are realized through the inflammation, as well as fundamental biochemical, immune, functional and other processes are common for all the mammal world, and thus any treatment found for animals could also be applicable in humans [11-14].

A lot of the factors are determined by physiology and thus the reaction to the pathological conditions, which are determined by age, gender, genetical heredity (e.g. vessel pathology). For example in the case of gender it was shown that female hormones, such as estrogens, preserve females rats' brain and narrows the clini-

cal picture in conditions when free blood is present, such as hemorrhagic stroke [15]. The same tendency can be seen in women patients with hemorrhagic stroke, as it was shown that women aged 25-44 have less hemorrhagic stroke death when compared to men at the same age [16]. However other studies suggest that women had higher hemorrhagic stroke associated deaths rate than men [17, 18]. Study performed by Wassertheil-Smoller et al. reported estrogen plus progesterin to increase the risk of ischemic stroke in generally healthy postmenopausal women [18]. However the role of female hormones is clearly present in the conditions of hemorrhagic stroke, and neuroprotective effects of estrogen were shown to be of benefit in female rats when give prior the ICH [15]. These findings suggest to use male rats in the hemorrhagic stroke experiments. Age, as an individual evolution – stable period, involution and conditions that are associated with involution such as atherosclerosis (including atherosclerosis of cerebral arteries); genetical problems – aneurysms, stenosis, etc. All these factors influence the research and thus standardization is really important, which limits the research by the gender, age, genetical line according the aims (e.g. hypertensive rats) and etc.

NEOSTRIATUM AS A SITE FOR EXPERIMENTAL HEMORRHAGIC STROKE

Similarity in organization, functional and behavioural mechanisms in neostriatum between human and rats made it a site for modelling hemorrhagic stroke [19, 20] [9, 21-23]. This information has led to the development of a battery of sensorimotor tests that can measure various aspects of both motor impairment and recovery after ischemic and hemorrhagic insult. Further, investigation of the anatomical and neurophysiological organization of the rodent motor system facilitates the identification of the neural mechanisms underlying motor recovery, information that in turn allows for the development of novel adjuvant therapies that may enhance recovery or limit impairment [13, 22, 24, 25]. In addition, rat models enable the use of more complex experimental designs to examine issues such as time course of recovery and dose-response relationships that are not feasible in nonhuman primate experiments [26-29].

HEMORRHAGIC STROKE MODELS

Under normal conditions the blood does not have direct access to the neurons. They are separated by the blood-brain barrier, which is mainly formed by the astrocytes, endothelial cells and extracellular matrix. When an artery in the brain ruptures, this causes a blood leakage

into the brain tissues thus causing a non-physiological condition with corresponding outcome. This condition is called hemorrhagic stroke [30-32].

The volume of the blood leaked out, that forms hematoma, directly correlates to the clinical signs. The blood that has leaked out from the blood vessels in the brain presses the surrounding tissues against the skull thus forming an ischemic zone and hemorrhagic injury [33, 34].

An ideal experimental hemorrhagic stroke model should have the following characteristics characteristics:

- 1) blood deposition in a distribution consistent with the type of haemorrhage desired;
- 2) uniform degree of hemorrhage;
- 3) a mechanism of hemorrhage which closely simulates the human conditions;
- 4) easily performed;
- 5) reasonable cost.

The most common experimental intracerebral hemorrhage stroke models are:

- 1) balloon inflation model;
- 2) blood injection model;
- 3) bacterial collagenase model [7,8, 35-37].

BALLOON INFLATION MODEL

This model was introduced by Sinar et.al in 1987. The balloon inflation model is a pure mechanical model of ICH which mimics the space-occupying effect of a hematoma and its removal. The model studies the pathophysiology of these events. A microballoon mounted on a 25-gauge blunted needle is inserted into caudate to a depth of 5.5 mm and inflated to a 50 μ l volume over a period of 20 sec with a radiopaque contrast medium. Inflation is confirmed by X-ray fluoroscopy and the balloon is deflated 10 minutes later. Since then the model has been modified for in terms of both the duration and the volume [38, 39].

As the model is performed mechanically the lesion generated is reproducible. Moreover, as it was reported, reproducibility of results and the extent of CBF fall and ischemia in this model can be controlled by the volume and the duration of balloon inflation [10].

Still, cerebral blood flow falls for the next 4 hours after balloon inflation regardless of the time of balloon deflation. Ischemia develops 4 hrs after balloon inflation. Also it has been shown in two separate studies by *Mendelow and Valdes et al.* that ischemic brain injury level can be limited by early deflation of the balloon and that the damage in the region is mainly represented by ischemic processes and that cell death in the lesion is apoptotic [40].

The absence of both blood vessel rupture and the subsequent leakage of blood highlights the

physiological differences between this model and hemorrhagic stroke.

BLOOD INJECTION MODEL

A model that used an injection of autologous blood into the brain was firstly proposed by *Bullock et al, 1984*. The blood is collected from the rat's tail vein and stereotaxically injected into the region of interest. The site for injection is based on the common human ICH blood distribution. The basal ganglion is still considered to be the favourite site of blood injection. The volume of the blood injected may vary depending on how big the hemorrhage is designed, but many researches agree that the volume of blood should not exceed 100 μ l [23, 41, 42].

One of the major disadvantages in the use of blood injection model is that the hematoma size is hardly reproducible in a series of experiments [10, 43, 44]. The reasons for the lack of reproducibility vary but are most commonly: rupture of ventricle, backflow of the blood infused along the needle track, excess of blood injected.

To minimize the lack of reproducibility the double-injection model has been introduced [45], when the desired volume of blood is injected in two portions at a slow rate over a certain time period with 7 minutes break. The break allows blood to clot along the needle thus prevents the backflow, resulting in no leakage into the subarachnoid space.

However, having the leak limited, the distribution of the blood injected remains inconsistent and as some researches report about 25% of the hematomas have extensions into the adjacent white matter [35, 41], at the same time other researches observe a different size of damage after autologous blood injection and not consistent location of the hematoma [46]. Irregular morphology and variable location of hematoma are the problems encountered with slow infusion [37].

Recent papers suggest using the curved tip of a metallic microcatheter through the canula with turning it four full times to the left and right, thus creating the space for the blood being further injected [6]. However this model is not perfect either, as the canula used for injection is of a quite a large diameter, as 23 G, which leaves a stab wound and produces trauma preceding blood injection.

The main disadvantage of the model most probably lays in that it doesn't represent all the real mechanisms of the hemorrhagic stroke.

BACTERIAL COLLAGENASE MODEL

Collagen IV is the major protein of the basal lamina of blood vessels and plays an important role in integrity. The main principle of the model is that the collagenase disrupts the pro-

tein bonds in collagen and thus rupturing the vessel wall. Originally the collagenase model was introduced by Rosenberg [36] when 0.1-1 units of bacterial collagenase in 2 μ l of saline was injected stereotaxically into the brain, and reported that 0.5 units gave expected results, while 1 unit collagenase limited 24-hrs survival of experimental animals. Since then the model has been modified by different authors and the different types of collagenase have been used [23, 47].

The site of collagenase injection in this model remains the striatum. The only other site used collagenase injection model is the primary somatosensor cortex, performed in swine model of intracerebral hemorrhage [48].

The main disadvantage of the collagenase injection model is thought to be an exaggerated inflammatory response, what was suggested by Xue et al. and later by researchers at National Institute of Neurological Disorders and Stroke with an idea that collagenase damages the tissue in the place of injection and plays a role as an artificial chemoattractant [35].

As was suggested, the collagenase model is clearly more suitable to assessing treatments that affect bleeding and hematoma expansion, such as hemostatic therapies or blood pressure therapies. The collagenase model would suit studies in detecting treatment side effects, such as elevated blood pressure by induced hypothermia [14]. The collagenase model was shown to better represent the physiological conditions of hematoma expansion in clinical patients with ICH, as it was suggested that hematoma expansion continues up to 24 hrs [49] after incident.

Most researches report that this model showed good reproducible results with hemorrhage volumes that correlate the collagenase amount injected [10, 25, 50].

COMPARING TWO ICH MODELS

Choosing the model for investigating intracerebral hemorrhage is really important, that is why it is vital to compare existing models and choose the most appropriate one for the research criteria.

The blood injection model and collagenase injection model are the most widely used for intracerebral hemorrhage modulation [7]. However there are a few major differences between.

Starting from the very beginning, from choosing the substance to be injected, in the blood model for example, it is important to consider that in most of the research done the blood has been collected from rat tail vein, which means that venous blood has been injected. Not many researches use arterial blood to simulate hemorrhage, which differs from the real life situations when in most cases arterial vessels

rupture, thus causing blood leakage into the brain tissues [6, 14, 51]. Besides blood injection model simulate more the final stage of the intracerebral hemorrhage – the appearance of the blood in the brain tissue, while the speed and the pressure with which the blood have been injected remains questionable. In the collagenase injection model the enzyme affects the basal lamina of the blood vessel directly causing the blood leak into the brain tissues, and the blood mainly appears to be of the mixed type.

The blood injection model was mainly introduced to represent a single large blood leak into the brain tissue [51, 52] and does not represent spontaneous bleeding. As clinical data in ICH patients suggests that bleeding continues up to 24 hours after the incident, the blood injection model is not appropriate for studying the bleeding or interventions that might affect bleeding and is mainly used for routine pathophysiology examination of ICH [14]. That is compared to the collagenase model where the bleeding can be observed in its “natural way” and continues up to 24 hours as in patients after stroke incidence [50]. For example MacLellan et al. showed an increase in hematoma volume in collagenase model compared to a blood injection model over the first 4 hrs after incident [14, 50].

The injection methodology also varies. As the best results in blood injection model have been achieved using a double-injection model, which mean injection of the whole blood in two portions with a short break in between [6, 10, 45]. However 5-7-minute break during whole blood injection doesn't represent the natural way of blood leakage and the first portion may affect the second portion, e.g. blocking injection by the clot formation. As compared to the collagenase injection model where there is a completely different situation. The collagenase affecting the vessel does represent bleeding as it would be found in real life [36].

The double-injection model demonstrates higher reproducibility of the hematoma due to preventing the backflow of the blood, which is achieved by the blood clotting along the needle tract during the break. However having the leakage limited, the distribution of the blood injected remains inconsistent and as some researches report about 25% of the hematomas have extensions into the adjacent white matter [35, 41]. At the same time other researchers have observed different scales of damage after autologous blood injection which were not consistent with the position of the hematoma [46]. Irregular morphology and variable location of hematoma are problems encountered with slow infusion [37]. A collagenase injection model produces consistent hematoma size and location, according the collagenase concentration

that has been injected [10, 25, 50].

One more important disadvantage of the blood injection model that should be taken into account is that the disrupted vessel wall metabolites do not appear to get into the bloodstream as would happen naturally, and in the collagenase model [51].

It was proposed by Xue et al. that collagenase itself acts as a chemoattractant and that it plays some role in the inflammatory response [35]. It was also stated in the report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop, 2005, that collagenase produces exaggerated inflammatory response and is directly toxic to the neurons. However, some groups using *in vitro* studies showed that collagenase at concentrations used *in vivo* don't cause neuronal death or inflammation, while large doses of collagenase remain toxic to neurons [53]. MacLellan *et al.* also have proposed that the increased damage due to bacterial collagenase injection can be as a result of higher dosage used and thus the distribution of the active enzyme [14]. Another possible reason for more pronounced inflammatory response could be the more natural way of stroke incidence, which is represented by the blood vessel wall disruption, blood leakage and disrupted vessel wall metabolites entering the blood stream, which triggers natural chemoattractive mechanisms and thus, probably, a more natural inflammatory reaction.

On the other hand, the study performed by Xue and Del Bigio showed that in the acute stage all the models of hemorrhagic stroke (both blood injection and collagenase injection models) were characterized with the same signs, such as presence of the cell debris and hypereosinophilic reaction within the first day within the lesion, it was also shown that neutrophils begin to appear in intact brain tissue around the lesion. Neutrophilic reaction, though it was slightly increased in collagenase injection model (compared to a blood injection model), showed the same tendency as the blood injection model – the peak was reached on day 2 after experiment, then it was significantly reduced on day 3 and did not appear to be present on day 7. At the same time it was shown that active lymphocytic reaction was increased reaching its peak on day 7, compared to the blood injection model where the peak was reached on day 2 and decreased [35]. However the exact numbers and changes of the cell types in the hemorrhage region in both models, and in humans, are absent, what makes hard the comparison in between the models and the models to the humans.

Looking deeper into the main stated disadvantage of the collagenase model, pronounced inflammatory response, we should compare the

inflammatory response in the model to the inflammatory response in humans, which is represented by local and systemic responses (alteration, exsudation, proliferation) [54-57]. System reaction is presented by the immune and inflammation system cell kinetics, which ideally goes through the steps of leukocyte migration (neutrophils 1-2 days, monocytes 2-3 days), chemotaxis (endogenous signaling molecules – lymphokines, exogenous – toxins), phagocytosis (lysosomal enzymes, free radicals, oxidative burst) [12, 58, 59]. The next step of normal inflammatory reaction is a resolution (which is mainly represented by chemical substances neutralization, normalization of vascular permeability, apoptosis of inflammatory cells, lymphatic drainage) and healing by scar (tissue destruction, fibrinous inflammation, purulent inflammation which leads to abscess formation). Taking into account that these processes are regulated by the attractants from the injury area (the metabolites of the vessel rupture, the products of died cells, etc) there are the grounds to believe that the collagenase model processes are more relevant to ones in the humans.

Inflammatory molecules, including cytokines (TNF- α , IL-1b, IL-8 and IL-18) and soluble adhesion molecules (L-selectin, E-selectin, P-selectin, sICAM and sVCAM), are elevated in the blood of stroke patients [12]. Cytokines such as IL-1b, IL-6, IL-8 and IL-10 also can be found elevated in the cerebrospinal fluid from the first day of stroke [60-62]. High levels of TNF- α in plasma were shown to be associated with increased perihematoma [63]. Interestingly, neurological impairment on the third day after stroke is correlated with the mRNA levels of IL-1b, IL-8 and IL-17 in peripheral blood mononuclear cells [64]. Serum IL-18 levels within the first 24 h predict the size of the infarct detected by CT scan and clinical outcome at 2 weeks [65]. Similarly, peak plasma IL-6 concentration within the first week of stroke correlates significantly with CT brain infarct volume, early clinical deterioration and clinical outcome after 3 months [66, 67]. The ESR level at 48 h correlates with the clinical outcome at 6 months, and CRP level at 72 h correlates with the mortality rate at 4 years after onset of stroke [68, 69].

A lot of the investigators demonstrate local and systemic inflammatory responses after stroke incidence. Peripheral white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) are increased within 24 hours after the onset of stroke [70, 71]. More recent studies showed an elevated rate of WBC, CRP and ESR even 3 months after incidence [72].

In an experimental collagenase induced intracerebral hemorrhage model performed by

Wasserman et al. it was shown that TNF- α , IL-1b, IL-6, ICAM-1 and VEGF increase within hours of ICH incidence, and play a role in BBB disruption and neutrophil recruitment into the area [73, 74].

Wasserman *et al.* presented the data showing that extravasated neutrophils could be observed within 6 hrs at the periphery of hematoma, and on day 3 it was shown neutrophil reaction around the hematoma with separation from the healthy striatum with the band of activated microglia/macrophages [73, 75, 75]. It was also shown that after ICH stroke incidence the cells around hematoma were positive for TNF- α [76]. Infiltrating neutrophils can damage brain tissue directly by generating ROS and secreting pro-inflammatory proteases [77]. Besides, the contents of dying leukocytes can promote inflammatory tissue injury indirectly by stimulating macrophages to release pro-inflammatory mediators [78].

Activated microglia/macrophages were reported to be observed on day 1 throughout the damaged striatum and weakly present in healthy striatum, with further activation and migration of activated microglia/macrophages toward the hematoma and creation of a dense band around the hematoma on day 3. By day 7 it was shown

that the hematoma was completely infiltrated with activated microglia/macrophages. Though the primary role for activated microglia is to clear the hematoma, it also expresses and release a variety of cytokines [79-81], ROS [82-84], nitric oxide [85] and other potentially toxic agents, suggesting that activated microglia/macrophages might contribute to ICH induced early brain injury [86, 87]. In addition, a greater degree of microglial activation has been found in aged rats after ICH than in young rats, suggesting that activated microglia might be a contributing component to enhanced brain injury in aged rats [88]. More recently, studies by Yang et al [89] have shown that complement activation may affect inflammatory responses, including microglial activation and neutrophil infiltration, thereby contributing to ICH-induced brain injury.

In the table below can be found the comparative characteristics of the main differences and advantages of the collagenase model in comparison to the blood injection model and in-patient data. It is easy to see that most appropriate model to represent the ‘natural’ mechanisms of the hemorrhagic stroke is the collagenase model.

Table

Comparative characteristics of the most used model of ICH and in-patients data

Factors	Blood injection model	Collagenase injection model	In-human-process
Technique	Injection model with 5-7 minutes break giving the total volume up to 100 uL in 2 portions	Collagenase injected slowly, in one portion. The volume of portion is 1-3 uL. Collagenase affects basal lamina of the blood vessel, thus causing blood leak into the brain tissue	Due to the damage of the vessel blood leaks into the surrounding brain tissue
Hematoma formation	Autologous blood injection into the chosen region of the brain without damaging the blood vessel wall and participation of its metabolites	Bacterial collagenase disrupts basal lamina of cerebral blood vessel thus causing the blood leak into brain tissue	Blood vessel disruption and thus blood leak into the brain tissue
Blood type	The blood injected into the brain tissue is represented as venous or arterial	Blood type is characterized by the vessel been involved, mainly present mix type (both arterial and venous)	Blood type is characterized by the vessel been involved, mainly present mix type (both arterial and venous)
Bleeding time	Represents one large leak into the brain tissue, thus doesn't represent bleeding	Continues most commonly up to 24 hrs	Continues most commonly up to 24 hrs
WBC count, CRP	—	—	Increased within 24 hrs and stays elevated over 2 month after incidence
Leukocyte reaction	Hypereosinophilia around hematoma on day 1, reaching peak on day 2 and then decreasing	Hypereosinophilia around hematoma on day 1, reaching peak on day 2 and then decreasing. Neutrophilic reaction within 4 hours post-incidence.	Neutrophilic reaction can be observed within 5-8 hours pos-incidence, cell migration 1-2 days
Microglia activation	Activated microglia can be observed withing 1-4 hours in perihematoma region, reaching the peak at day 7 and decreasing at day 28	Activated microglia can be observed within 1-2 hours in the perihematoma region, reaching peak at day 7 and decreasing at day 21	Microglia/macrophages infiltration starts about 3 days and lasts for several years

Factors	Blood injection model	Collagenase injection model	In-human-process
Cytokines	Increase in inflammatory molecules TNF- α , IL-1b	Increase in inflammatory molecules TNF- α	TNF- α , IL-1b, IL-8, IL-18, L-selectin, E-selectin, P-selectin, sICAM and sVCAM are elevated
Reactive oxygen species (ROS)	ROS are present on day 1-3 in the perihematoma region	ROS are present on day 1-3 in the perihematoma region	ROS can be found in perihematoma region
Metalloproteases	MMPs can be found in activated microglia/macrophages	MMPs can be found in activated microglia/macrophages	—
Technique	Injection model with 5-7 minutes break giving the total volume up to 100 μ L in 2 portions	Collagenase injected slowly, in one portion. The volume of portion is 1-3 μ L. Collagenase affects basal lamina of the blood vessel, thus causing blood leak into the brain tissue	Due to the damage of the vessel blood leaks into the surrounding brain tissue
Hematoma formation	Autologous blood injection into the chosen region of the brain without damaging the blood vessel wall and participation of its metabolites	Bacterial collagenase disrupts basal lamina of cerebral blood vessel thus causing the blood leak into brain tissue	Blood vessel disruption and thus blood leak into the brain tissue
Blood type	The blood injected into the brain tissue is represented as venous or arterial	Blood type is characterized by the vessel been involved, mainly present mix type (both arterial and venous)	Blood type is characterized by the vessel been involved, mainly present mix type (both arterial and venous)
Bleeding time	Represents one large leak into the brain tissue, thus doesn't represent bleeding	Continues most commonly up to 24 hrs	Continues most commonly up to 24 hrs
WBC count, CRP	—	—	Increased within 24 hrs and stays elevated over 2 month after incidence
Leukocyte reaction	Hypereosinophilia around hematoma on day 1, reaching peak on day 2 and then decreasing	Hypereosinophilia around hematoma on day 1, reaching peak on day 2 and then decreasing. Neutrophilic reaction within 4 hours post-incidence.	Neutrophilic reaction can be observed within 5-8 hours post-incidence, cell migration 1-2 days
Microglia activation	Activated microglia can be observed withing 1-4 hours in perihematoma region, reaching the peak at day 7 and decreasing at day 28	Activated microglia can be observed within 1-2 hours in the perihematoma region, reaching peak at day 7 and decreasing at day 21	Microglia/macrophages infiltration starts about 3 days and lasts for several years
Cytokines	Increase in inflammatory molecules TNF- α , IL-1b	Increase in inflammatory molecules TNF- α	TNF- α , IL-1b, IL-8, IL-18, L-selectin, E-selectin, P-selectin, sICAM and sVCAM are elevated
Reactive oxygen species (ROS)	ROS are present on day 1-3 in the perihematoma region	ROS are present on day 1-3 in the perihematoma region	ROS can be found in perihematoma region
Metalloproteases	MMPs can be found in activated microglia/macrophages	MMPs can be found in activated microglia/macrophages	—

CONCLUSION

As hemorrhagic stroke remains one of the serious problems, the experimental models have been designed to study the pathophysiology for further investigation of possible interventions into the process with subsequent clinical improvement. Although there are many different experimental models used in a variety of different animals, the favoured species for intracerebral hemorrhage is the rat due to its similarity in characteristics to human brain architecture and the relative cost-effectiveness of the model.

Recent decades brought a variety of the experimental hemorrhagic stroke models in rats, among which the most used ones are blood injection model and collagenase injection model. Despite these models are broadly used, there is still no agreement on which model is better for representing the hemorrhagic stroke process. Hence a lot of comparing in between the models has been done, still none of the publications have compared existing model to the processes that take place in humans.

In correspondence to the review the main aim for the intracerebral hemorrhage model

should be reproducibility for further standardization and further precise conclusions on the therapies investigated. The comparison of the main mechanisms of the models, both mechanical and pathophysiological showed that collagenase injection model remains the most appropriate to the mechanisms present in stroke-

patients.

Standardization of the approach in experimental hemorrhagic stroke, beginning with the choice of model, is the primary goal for obtaining comparable data, which obviously would highlight further avenues of investigation.

REFERENCE

1. Gere J., Minier D., Osseby G.V., Couvreur G., Moreau T., Ricolfi F., Giroud M., Epidemiology of hemorrhagic strokes, *Journal of Neuroradiology* 30 (2003) 291-297.
2. Testai F.D., Aiyagari V., Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles, *Neurol.Clin.* 26 (2008) 963-985.
3. Bamford J., Sandercock P., Dennis M., Burn J., Warlow C., A Prospective-Study of Acute Cerebrovascular-Disease in the Community - the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86 .2. Incidence, Case Fatality Rates and Overall Outcome at One Year of Cerebral Infarction, Primary Intracerebral and Subarachnoid Hemorrhage, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 53 (1990) 16-22.
4. Lovelock C.E., Molyneux A.J., Rothwell P.M., Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study, *Lancet Neurol.* 6 (2007) 487-493.
5. Santalucia P., Intracerebral hemorrhage: medical treatment, *Neurol.Sci.* 29 Suppl 2 (2008) S271-S273.
6. Barth A., Guzman R., Andres R.H., Mordasini P., Barth L., Widmer H.R., Experimental intracerebral hematoma in the rat, *Restorative Neurology and Neuroscience* 25 (2007) 1-7.
7. Andaluz N., Zuccarello M., Wagner K.R., Experimental animal models of intracerebral hemorrhage, *Neurosurgery Clinics of North America* 13 (2002) 385-+.
8. Deinsberger W., Vogel J., Kuschinsky W., Auer L.M., Boker D.K., Experimental intracerebral hemorrhage: Description of a double injection model in rats, *Neurological Research* 18 (1996) 475-477.
9. Kleim J.A., Boychuk J.A., Adkins D.L., Rat models of upper extremity impairment in stroke, *Ilar Journal* 48 (2007) 374-384.
10. Kleim J.A., Boychuk J.A., Adkins D.L., Rat models of upper extremity impairment in stroke, *Ilar Journal* 48 (2007) 374-384.
11. Jordan J., Segura T., Brea D., Galindo M.F., Castillo J., Inflammation as therapeutic objective in stroke, *Curr.Pharm.Des* 14 (2008) 3549-3564.
12. Perera M.N., Ma H.K., Arakawa S., Howells D.W., Markus R., Rowe C.C., Donnan G.A., Inflammation following stroke, *Journal of Clinical Neuroscience* 13 (2006) 1-8.
13. MacLellan C.L., Auriat A.M., Megie S.C., Yan R.H.Y., Huynh H.D., De Butte M.F., Colbourne F., Gauging recovery after hemorrhagic stroke in rats: implications for pytoprotection studies, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26 (2006) 1031-1042.
14. MacLellan C.L., Silasi G., Poon C.C., Edmundson C.L., Buist R., Peeling J., Colbourne F., Intracerebral hemorrhage models in rat: comparing collagenase to blood infusion, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (2007).
15. Nguyen A.P., Arvanitidis A.P., Colbourne F., Failure of estradiol to improve spontaneous or rehabilitation-facilitated recovery after hemorrhagic stroke in rats, *Brain Research* 1193 (2008) 109-119.
16. Ayala C.N., Croft J.B., Greenlund K.J., Keenan N.L., Donehoo R.S., Malarcher A.M., Mensah G.A., Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998, *Stroke* 33 (2002) 1197-1201.
17. Aikawa V.N., Bambirra A.P., Seoane L.A., Bensenor I.M., Lotufo P.A., Higher burden of hemorrhagic stroke among women - An autopsy-based study in Sao Paulo, Brazil, *Neuroepidemiology* 24 (2005) 209-213.
18. Wassertheil-Smoller S., Hendrix S.L., Limacher M., Heiss G., Kooperberg C., Baird A., Kotchen T., Curb J.D., Black H., Rossouw J.E., Aragaki A., Safford M., Stein E., Laowattana S., Mysiw W.J., Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women - The Women's Health Initiative: A randomized trial, *Jama-Journal of the American Medical Association* 289 (2003) 2673-2684.
19. Canales J.J., Graybiel A.M., A measure of striatal function predicts motor stereotypy, *Nature Neuroscience* 3 (2000) 377-383.
20. West M.O., Carelli R.M., Pomerantz M., Cohen S.M., Gardner J.P., Chapin J.K., Woodward D.J., A Region in the Dorsolateral Striatum of the Rat Exhibiting Single-Unit Correlations with Specific Locomotor Limb Movements, *Journal of Neurophysiology* 64 (1990) 1233-1246.
21. Phillips J.G., Bradshaw J.L., Ianssek R., Chiu E., Motor Functions of the Basal Ganglia, *Psychological Research-Psychologische Forschung* 55 (1993) 175-181.
22. Hua Y., Schallert T., Keep R.F., Wu J.M., Hoff J.T., Xi G.H., Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat, *Stroke* 33 (2002) 2478-2484.
23. Strbian D., Durukan A., Tatlisumak T., Rodent models of hemorrhagic stroke, *Curr.Pharm.Des* 14 (2008) 352-358.
24. Allred R.P., Adkins D.L., Woodlee M.T., Husbands L.C., Maldonado M.A., Kane J.R., Schallert T., Jones T.A., The Vermicelli Handling Test: A simple quantitative measure of dexterous forepaw function in rats, *J.Neurosci.Methods* (2008).
25. Ferland C., Veilleux-Lemieux D., Vachon P., Effects of buprenorphine on intracerebral collagenase-induced hematoma in Sprague-Dawley rats, *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* 46 (2007) 13-16.

26. Andres R.H., Guzman R., Ducray A.D., Mordasini P., Gera A., Barth A., Widmer H.R., Steinberg G.K., Cell replacement therapy for intracerebral hemorrhage, *Neurosurg.Focus* 24 (2008) E16.
27. Chesney J.A., Kondoh T., Conrad J.A., Low W.C., Collagenase-induced intrastriatal hemorrhage in rats results in long-term locomotor deficits, *Stroke* 26 (1995) 312-316.
28. Nakamura T., Keep R.F., Hua Y., Schallert T., Hoff J.T., Xi G.H., Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage, *Journal of Neurosurgery* 100 (2004) 672-678.
29. Copin J.C., Merlani P., Sugawara T., Chan P.H., Gasche Y., Delayed matrix metalloproteinase inhibition reduces intracerebral hemorrhage after embolic stroke in rats, *Exp.Neurol.* 213 (2008) 196-201.
30. Badjatia N., Rosand J., Intracerebral hemorrhage, *Neurologist* 11 (2005) 311-324.
31. Smith E.E., Rosand J., Greenberg S.M., Hemorrhagic stroke, *Neuroimaging Clin.N.Am.* 15 (2005) 259-72, ix.
32. Rincon F., Mayer S.A., Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage, *Crit Care* 12 (2008) 237.
33. Xi G.H., Keep R.F., Hoff J.T., Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage, *Lancet Neurology* 5 (2006) 53-63.
34. Liebeskind D.S., American Stroke Association--28th International Conference. 13-15 February 2003, Phoenix, AZ, USA, *IDrugs.* 6 (2003) 288-289.
35. Xue M., Del Bigio M.R., Comparison of brain cell death and inflammatory reaction in three models of intracerebral hemorrhage in adult rats, *J.Stroke Cerebrovasc.Dis.* 12 (2003) 152-159.
36. Rosenberg G.A., Munbryce S., Wesley M., Kornfeld M., Collagenase-Induced Intracerebral Hemorrhage in Rats, *Stroke* 21 (1990) 801-807.
37. Barth A., Guzman R., Andres R.H., Mordasini P., Barth L., Widmer H.R., Experimental intracerebral hematoma in the rat, *Restorative Neurology and Neuroscience* 25 (2007) 1-7.
38. Sinar E.J., Mendelow A.D., Graham D.I., Teasdale G.M., Experimental Intracerebral Hemorrhage - Effects of A Temporary Mass Lesion, *Journal of Neurosurgery* 66 (1987) 568-576.
39. Strbian D., Durukan A., Tatlisumak T., Rodent models of hemorrhagic stroke, *Current Pharmaceutical Design* 14 (2008) 352-358.
40. Nakashima K., Yamashita K., Uesugi S., Ito H., Temporal and spatial profile of apoptotic cell death in transient intracerebral mass lesion of the rat, *Journal of Neurotrauma* 16 (1999) 143-151.
41. MacLellan C.L., Gyawali S., Colbourne F., Skilled reaching impairments follow intrastriatal hemorrhagic stroke in rats, *Behavioural Brain Research* 175 (2006) 82-89.
42. He Y., Wan S., Hua Y., Keep R.F., Xi G., Autophagy after experimental intracerebral hemorrhage, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 28 (2008) 897-905.
43. Cossu M., Dorcaratto A., Pau A., Rodriguez G., Viale E.S., Siccardi D., Viale G.L., Changes in Infratentorial Blood-Flow Following Experimental Cerebellar Hemorrhage - A Preliminary-Report, *Italian Journal of Neurological Sciences* 12 (1991) 69-73.
44. Masuda T., Dohrmann G.J., Kwaan H.C., Erickson R.K., Wollman R.L., Fibrinolytic-Activity in Experimental Intracerebral Hematoma, *Journal of Neurosurgery* 68 (1988) 274-278.
45. Deinsberger W., Vogel J., Kuschinsky W., Auer L.M., Boker D.K., Experimental intracerebral hemorrhage: Description of a double injection model in rats, *Neurological Research* 18 (1996) 475-477.
46. Hua Y., Schallert T., Keep R.F., Wu J.M., Hoff J.T., Xi G.H., Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat, *Stroke* 33 (2002) 2478-2484.
47. Wasserman J.K., Yang H., Schlichter L.C., Glial responses, neuron death and lesion resolution after intracerebral hemorrhage in young vs. aged rats, *European Journal of Neuroscience* 28 (2008) 1316-1328.
48. Mun-Bryce S., Wilkerson A.C., Papuashvili N., Okada Y.C., Recurring episodes of spreading depression are spontaneously elicited by an intracerebral hemorrhage in the swine, *Brain Research* 888 (2001) 248-255.
49. Brott T., Broderick J., Kothari R., Barsan W., Tomsick T., Sauerbeck L., Spilker J., Duldner J., Khoury J., Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage, *Stroke* 28 (1997) 1-5.
50. Terai K., Suzuki M., Sasamata M., Miyata K., Amount of bleeding and hematoma size in the collagenase-induced intracerebral hemorrhage rat model, *Neurochemical Research* 28 (2003) 779-785.
51. Belayev L., Obenaus A., Zhao W.Z., Saul I., Busto R., Wu C.Y., Viggdorichik A., Lin B.W., Ginsberg M.D., Experimental intracerebral hematoma in the rat: Characterization by sequential magnetic resonance imaging, behavior, and histopathology. Effect of albumin therapy, *Brain Research* 1157 (2007) 146-155.
52. HERBSTEIJ, SCHAUMBU.HH, Hypertensive Intracerebral Hematoma - Investigation of Initial Hemorrhage and Rebleeding Using Chromium Cr-51-Labeled Erythrocytes, *Neurology* 24 (1974) 373.
53. Matsushita K., Meng W., Wang X., Asahi M., Asahi K., Moskowitz M.A., Lo E.H., Evidence for apoptosis after intercerebral hemorrhage in rat striatum, *J.Cereb.Blood Flow Metab* 20 (2000) 396-404.
54. Goldstein D.S., Kopin I.J., Evolution of concepts of stress, *Stress* 10 (2007) 109-120.
55. Harbuz M.S., Lightman S.L., Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation, *J.Endocrinol.* 134 (1992) 327-339.
56. Reznikov O.H., Nosenko N.D., [The perinatal stress modification of the reactivity of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal system], *Fiziol.Zh.* 46 (2000) 146-158.
57. Jezova D., Skultetyova I., Makatsori A., Moncek F., Duncko R., Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis function and hedonic behavior in adult male and female rats prenatally stressed by maternal food restriction, *Stress* 5 (2002) 177-183.
58. Chuaqui R., Tapia J., Histologic assessment of the age of recent brain infarcts in man, *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 52 (1993) 481-489.
59. Mena H., Cadavid D., Rushing E.J., Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases, *Acta Neuropathol.* 108 (2004) 524-530.
60. Zaremba J., Losy J., The levels of TNF-alpha in cerebrospinal fluid and serum do not correlate with the

- counts of the white blood cells in acute phase of ischaemic stroke, *Folia Morphol.(Warsz.)* 60 (2001) 91.
61. Tarkowski E., Rosengren L., Blomstrand C., Wikkelso C., Jensen C., Ekholm S., Tarkowski A., Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke, *Clin.Exp.Immunol.* 110 (1997) 492-499.
 62. Intiso D., Zarrelli M.M., Lagioia G., Di R.F., Checchia De A.C., Simone P., Tonali P., Cioffi Dagger R.P., Tumor necrosis factor alpha serum levels and inflammatory response in acute ischemic stroke patients, *Neurol.Sci.* 24 (2004) 390-396.
 63. Castillo J., Davalos A., varez-Sabin J., Pumar J.M., Leira R., Silva Y., Montaner J., Kase C.S., Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage, *Neurology* 58 (2002) 624-629.
 64. Bitsch A., Klene W., Murtada L., Prange H., Rieckmann P., A longitudinal prospective study of soluble adhesion molecules in acute stroke, *Stroke* 29 (1998) 2129-2135.
 65. Zaremba J., Losy J., Interleukin-18 in acute ischaemic stroke patients, *Neurol.Sci.* 24 (2003) 117-124.
 66. Smith C.J., Emsley H.C., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., Barberan E.M., del Zoppo G.J., Hallenbeck J.M., Rothwell N.J., Hopkins S.J., Tyrrell P.J., Peak plasma interleukin-6 and other peripheral markers of inflammation in the first week of ischaemic stroke correlate with brain infarct volume, stroke severity and long-term outcome, *BMC Neurol.* 4 (2004) 2.
 67. Vila N., Castillo J., Davalos A., Chamorro A., Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke, *Stroke* 31 (2000) 2325-2329.
 68. Muir K.W., Weir C.J., Alwan W., Squire I.B., Lees K.R., C-reactive protein and outcome after ischemic stroke, *Stroke* 30 (1999) 981-985.
 69. Godoy-Torres D.A., Pineiro G., [Inflammatory response in spontaneous intracerebral haemorrhage], *Rev.Neurol.* 40 (2005) 492-497.
 70. Zaremba J., Losy J., Early TNF-alpha levels correlate with ischaemic stroke severity, *Acta Neurol.Scand.* 104 (2001) 288-295.
 71. Vila N., Filella X., Deulofeu R., Ascaso C., Abellana R., Chamorro A., Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome, *J.Neurol.Sci.* 162 (1999) 185-188.
 72. Emsley H.C., Smith C.J., Gavin C.M., Georgiou R.F., Vail A., Barberan E.M., Hallenbeck J.M., del Zoppo G.J., Rothwell N.J., Tyrrell P.J., Hopkins S.J., An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischaemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis, *J.Neuroimmunol.* 139 (2003) 93-101.
 73. Wasserman J.K., Schlichter L.C., Minocycline protects the blood-brain barrier and reduces edema following intracerebral hemorrhage in the rat, *Exp.Neurol.* 207 (2007) 227-237.
 74. Zhang X.J., Li H.Y., Hu S.C., Zhang L.Y., Liu C.Y., Zhu C.H., Liu R.C., Li C.Y., Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: The role of inflammation, *Neurology India* 54 (2006) 402-407.
 75. Wasserman J.K., Schlichter L.C., Neuron death and inflammation in a rat model of intracerebral hemorrhage: effects of delayed minocycline treatment, *Brain Res.* 1136 (2007) 208-218.
 76. Mayne M., Ni W., Yan H.J., Xue M., Johnston J.B., Del Bigio M.R., Peeling J., Power C., Antisense oligodeoxynucleotide inhibition of tumor necrosis factor-alpha expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage, *Stroke* 32 (2001) 240-248.
 77. Weiss S.J., Tissue Destruction by Neutrophils, *New England Journal of Medicine* 320 (1989) 365-376.
 78. Stern M., Savill J., Haslett C., Human monocyte-derived macrophage phagocytosis of senescent eosinophils undergoing apoptosis - Mediation by alpha(v)beta(3)/CD36/thrombospondin recognition mechanism and lack of phlogistic response, *American Journal of Pathology* 149 (1996) 911-921.
 79. Gregersen R., Lambertsen K., Finsen B., Microglia and macrophages are the major source of tumor necrosis factor in permanent middle cerebral artery occlusion in mice, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20 (2000) 53-65.
 80. Hanisch U.K., Microglia as a source and target of cytokines, *Glia* 40 (2002) 140-155.
 81. Stoll G., Schroeter M., Jander S., Siebert H., Wollrath A., Kleinschnitz C., Bruck W., Lesion-associated expression of transforming growth factor-beta-2 in the rat nervous system: Evidence for down-regulating the phagocytic activity of microglia and macrophages, *Brain Pathology* 14 (2004) 51-58.
 82. Banno M., Mizuno T., Kato H., Zhang G.Q., Kawanokuchi J., Wang J.Y., Kuno R., Jin S., Takeuchi H., Suzumura A., The radical scavenger edaravone prevents oxidative neurotoxicity induced by peroxynitrite and activated microglia, *Neuropharmacology* 48 (2005) 283-290.
 83. Min K.J., Yang M.S., Kim S.U., Jou I., Joe E.H., Astrocytes induce hemoxygenase-1 expression in microglia: A feasible mechanism for preventing excessive brain inflammation, *Journal of Neuroscience* 26 (2006) 1880-1887.
 84. Wang J., Tsirka S.E., Tuftsin fragment 1-3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage, *Stroke* 36 (2005) 613-618.
 85. Mander P., Borutaite V., Moncada S., Brown G.C., Nitric oxide from inflammatory-activated glia synergizes with hypoxia to induce neuronal death, *Journal of Neuroscience Research* 79 (2005) 208-215.
 86. Power C., Henry S., Del Bigio M.R., Larsen P.H., Corbett D., Imai Y., Yong V.W., Peeling J., Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases, *Annals of Neurology* 53 (2003) 731-742.
 87. Wang X.Y., Lo E.H., Triggers and mediators of hemorrhagic transformation in cerebral ischemia, *Molecular Neurobiology* 28 (2003) 229-244.
 88. Gong Y., Hua Y., Keep R.F., Hoff J.T., Xi G., Intracerebral hemorrhage: effects of aging on brain edema and neurological deficits, *Stroke* 35 (2004) 2571-2575.
 89. Yang S.X., Nakamura T., Hua Y., Keep R.F., Younger J.G., He Y.D., Hoff J.T., Xi G.H., The role of complement C3 in intracerebral hemorrhage-induced brain injury, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 26 (2006) 1490-1495.

© Яблунський А., Савла Ф., Гомер-Ванніасінкам Ш.,
Грін К., Мотерліні Р., 2010

Клінічні дослідження

УДК: 616.12-008.313:616.12-073.7

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

И.Ю. Бурда

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Изучена зависимость продолжительности комплекса QRS ЭКГ от совокупности клинических проявлений фибрилляции предсердий (ФП) у 126 пациентов в возрасте (65±10) лет с давностью заболевания (6±5) лет. Диапазон продолжительности комплекса QRS ЭКГ в группе составил (65-190) мс. У 54% пациентов имел место удлинённый комплекс QRS ЭКГ, укороченных комплексов QRS ЭКГ не наблюдалось. Частота внутрижелудочковых блокад у пациентов с нормальным комплексом QRS ЭКГ составила 14%, и с удлинённым – 41%. У пациентов с удлинённым комплексом QRS ЭКГ и внутрижелудочковыми блокадами имели место более тяжелые клинические признаки ФП, чем без блокад. Блокада левой ножки пучка Гиса и двухпучковые блокады ассоциировались с более тяжелыми клиническими признаками ФП, чем другие виды внутрижелудочковых блокад. С удлинением комплекса QRS ЭКГ возрастали функциональный класс сердечной недостаточности, степень артериальной гипертензии, переднезадний размер левого предсердия, конечно-диастолический диаметр и толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), снижались фракция выброса ЛЖ и частота сердечных сокращений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: продолжительность комплекса QRS ЭКГ, фибрилляция предсердий, удлинённый комплекс QRS ЭКГ, укороченный комплекс QRS ЭКГ

ЗАЛЕЖНІСТЬ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ ВІД КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

І.Ю. Бурда

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Досліджено залежність тривалості комплексу QRS ЕКГ від сукупності клінічних проявів фібриляції передсердь (ФП) у 126 пацієнтів віком (65±10) років з давністю захворювання (6±5) років. Діапазон тривалості комплексу QRS ЕКГ склав (65-190) мс. У 54% пацієнтів був подовжений комплекс QRS ЕКГ, вкорочених комплексів QRS ЕКГ не спостерігалось. Частота внутрішньошлуночкових блокад у пацієнтів з нормальним комплексом QRS ЕКГ склала 14%, з подовженням – 41%. У пацієнтів з подовженим комплексом QRS ЕКГ та внутрішньошлуночковими блокадами були більш важкі клінічні прояви ФП, ніж без блокад. Блокада лівої ніжки пучка Гіса та двопучкові блокади асоціювалися з більш важкими клінічними проявами ФП, ніж інші види внутрішньошлуночкових блокад. З подовженням комплексу QRS ЕКГ збільшувався функціональний клас серцевої недостатності, ступінь артеріальної гіпертензії, передньо-задній розмір лівого передсердя, кінцево-діастолічний діаметр й товщина задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ), знижувалася фракція викиду ЛШ й частота серцевих скорочень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тривалість комплексу QRS ЭКГ, фібриляція передсердь, подовжений комплекс QRS ЭКГ, вкорочений комплекс QRS ЭКГ

RELATIONSHIP BETWEEN THE QRS COMPLEX DURATION AND CLINICAL MANIFESTATION OF ATRIAL FIBRILLATION

I.Yu. Burda

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Relationship between the QRS complex duration (QRSD) and clinical manifestation of atrial fibrillation (AF) was studied in 126 patients mean age (65±10) years with duration of the disease (6±5) years. In study population the range of QRSD was (65-190) ms. Of these patients, 54 % had prolonged QRS complexes, shortened QRS complexes were absent. The frequency of intraventricular blocks in patients with normal QRS complex was 14% and with prolonged – 41%. Patients with prolonged QRS complex and intraventricular blocks had more severe clinical manifestation of AF, than without blocks. Left bundle branch block and bifascicular block were associated with more severe clinical manifestation of AF than other types of intraventricular blocks. QRS complex prolongation was associated with the increase in severity of heart failure and arterial hypertension, left atrial anteroposterior diameter, left ventricular (LV) end-diastolic diameter, LV posterior wall thickness and decrease of the LV ejection fraction and heart rate.

KEY WORDS: QRS complex duration, atrial fibrillation, prolonged QRS complex, shortened QRS complex

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее широко встречающаяся в клинической практике аритмия, составляющая треть из всех случаев госпитализации по поводу нарушений ритма [1]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом и составляет менее 1 % у лиц моложе 60 лет и почти 10 % у лиц старше 80 лет [1, 2]. ФП может быть как следствием, так и единственной причиной развития сердечной недостаточности (СН) [1, 3]. Распространенность ФП увеличивается с 10 до 40% по мере нарастания тяжести СН от I до IV функционального класса (ФК) [3]. ФП ассоциируется с повышенным риском развития инсульта и более высокой общей смертностью [4, 5].

Изменение продолжительности комплекса QRS электрокардиограммы (ЭКГ) в сторону укорочения или удлинения может приводить к электрической нестабильности миокарда и развитию фатальных желудочковых аритмий [6], внутри- и/или межжелудочковому асинхронизму [7, 8, 9, 10, 11], ремоделированию миокарда, нарушению внутрисердечной гемодинамики [12, 13], снижению эффективности сердечного выброса и является независимым предиктором высокого риска смерти [14, 15, 16, 17].

Несмотря на высокую актуальность проблемы продолжительности комплекса QRS ЭКГ при ФП, она остается слабо изученной. Имеются данные [18], что у пациентов с застойной СН сочетание блокады левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) с ФП ассоциируется со значительным увеличением смертности. Согласно данным [2], прогрессивное увеличение продолжительности комплекса QRS ЭКГ является предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ФП.

Притом, что частой причиной удлинения комплекса QRS ЭКГ являются внутрижелудочковые блокады, их связь с удлиненным комплексом QRS ЭКГ не изучалась.

Данная работа выполнена в рамках НИР ХНУ имени В.Н. Каразина «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма», № регистрации 0109U000622.

Целью работы является изучение зависимости продолжительности комплекса QRS ЭКГ от клинических проявлений ФП для разработки предложений по повышению качества ее диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического отделения Государственного лечебно-профилактического учреждения «Центральная клиническая больница Укрзалізничниці» обследовано 126 пациентов с ФП (84 мужчины и 42 женщи-

ны) в возрасте (65±10) лет. Средняя продолжительность заболевания на момент обследования составила (6±5) лет. У 81 пациента диагностирована постоянная, у 34 – персистирующая и у 11 – пароксизмальная ФП. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 107, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 78, патология клапанов сердца – у 27 пациентов. У 20 пациентов были симптомы СН I ФК, у 58 – СН II ФК, у 45 – СН III ФК.

В исследование не включались лица со стабильной стенокардией напряжения IV ФК, острым коронарным синдромом, СН IV ФК.

Оценивались следующие классифицирующие признаки: пол (мужской, женский); возраст – зрелый (мужчины 45-60 лет, женщины 45-55 лет), – пожилой (мужчины 61-74 года, женщины 56-74 года), – старческий (мужчины и женщины 75-87 лет); форма ФП (постоянная, персистирующая и пароксизмальная); класс частоты сердечных сокращений (ЧСС) – бради- (менее 60 уд/мин), нормо- (60-90 уд/мин) и тахисистолическая ФП (более 90 уд/мин); степень тяжести СН (I-III ФК); фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (20-42%, 43-65% и 66-88%); конечно-диастолический диаметр (КДД) ЛЖ (до и более 55 мм); переднезадний размер левого предсердия (ЛП) (до и более 40 мм); толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ (до 14 и более 14 мм); уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД): нормальное АД (САД менее 140 мм рт.ст., ДАД менее 90 мм рт.ст.); мягкая АГ (САД 140-159 мм рт.ст., ДАД 90-99 мм рт.ст.); умеренная АГ (САД 160-179 мм рт.ст., ДАД 100-109 мм рт.ст.); тяжелая АГ (САД 180 и более мм рт.ст., ДАД 110 и более мм рт.ст.).

Для диагностирования ФП, внутрижелудочковых блокад и измерения продолжительности комплекса QRS ЭКГ производилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+». Продолжительность комплекса QRS ЭКГ измеряли в отведениях II, V₁, V₅, V₆ (три последовательных комплекса) с выбором максимального значения для отведения и зарегистрированных комплексов. Оценка ФВ, КДД, ТЗС ЛЖ и переднезаднего размера ЛП производилась с помощью эхокардиографа «SIM 5000 plus». САД и ДАД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20.

Для изучения связи между клиническими проявлениями ФП и продолжительностью комплекса QRS ЭКГ были выделены следующие ее диапазоны: (61-70) мс, (71-80) мс, (81-90) мс, (91-100) мс, (101-110) мс, (111-

120) мс, (121-130) мс, (131-140) мс, (141-150) мс, (151-160) мс, (161-170) мс, (171-180) мс, (181-190) мс. Также выделены следующие классы продолжительности комплекса QRS ЭКГ: укороченный (менее 60 мс), нормальный (60-100 мс) и удлиненный (более 100 мс).

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Строилась таблица, в которой представлялись абсолютное количество пациентов (n) и частотное соотношение в пределах каждого подкласса (p). Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение (M) и стандартное отклонение (sd), асимметрия и эксцесс).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В изученной популяции пациентов с ФП диапазон продолжительности комплекса QRS ЭКГ составляет (65-190) мс (рис.). У 46 % пациентов продолжительность комплекса

QRS ЭКГ находится в пределах физиологических значений, у 54% – имеет место удлиненный комплекс QRS ЭКГ. Укороченных комплексов QRS ЭКГ не наблюдается. Распределение продолжительности комплекса QRS ЭКГ асимметричное со сдвигом в сторону более коротких значений: асимметрия распределения продолжительности комплекса QRS ЭКГ составляет (1,26), эксцесс – (1,96).

В табл. 1 представлено распределение пациентов с ФП по выделенным диапазонам продолжительности комплекса QRS ЭКГ. Выделены следующие классы диапазонов: нормальной продолжительности комплекса QRS ЭКГ, некритического удлинения и критического удлинения комплекса QRS ЭКГ, в определенных случаях требующего проведения сердечной ресинхронизирующей терапии.

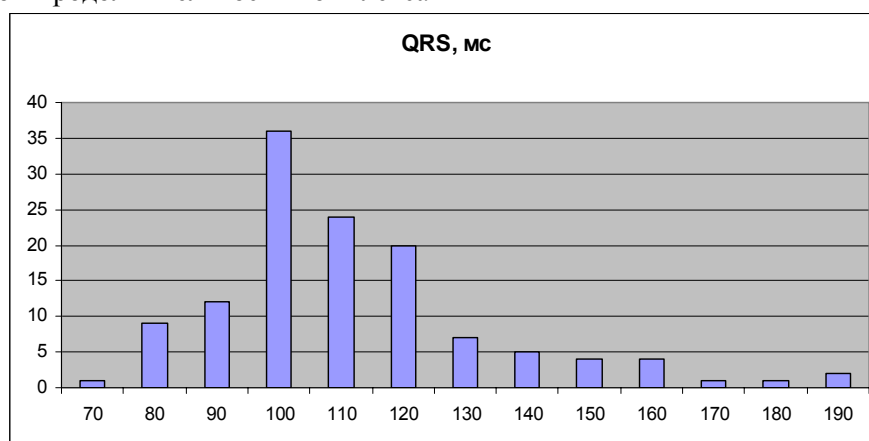


Рис. Распределение продолжительности комплекса QRS ЭКГ в изученной популяции пациентов

Таблица 1

Распределение пациентов с ФП по выделенным диапазонам продолжительности комплекса QRS ЭКГ

Класс диапазона	Диапазон продолжительности комплекса QRS ЭКГ, мс	Число пациентов, n (p, %)						
		Всего	Без в/ж блокад	Внутрижелудочковые (в/ж) блокады				
				Все в/ж блокады	Блокада ПНПГ	Блокада ЛНПГ	Блокада ветвей ЛНПГ	Двухпучковые блокады
Нормальный	61-70	1 (100)	1 (100)	-	-	-	-	-
	71-80	9 (100)	8 (89)	1 (11)	-	-	1 (11)	-
	81-90	12 (100)	11 (92)	1 (8)	-	-	1 (8)	-
	91-100	36 (100)	30 (83)	6 (17)	4 (11)	1 (3)	1 (3)	-
Некритического удлинения	101-110	24 (100)	22 (92)	2 (8)	1 (4)	-	1 (4)	-
	111-120	20 (100)	14 (70)	6 (30)	2 (10)	2 (10)	2 (10)	-
Критического удлинения	121-130	7 (100)	2 (29)	5 (71)	4 (57)	-	-	1 (14)
	131-140	5 (100)	1 (20)	4 (80)	2 (40)	1 (20)	1 (20)	-
	141-150	4 (100)	1 (25)	3 (75)	2 (50)	-	-	1 (25)
	151-160	4 (100)	-	4 (100)	2 (50)	1 (25)	-	1 (25)
	161-170	1 (100)	-	1 (100)	-	1 (100)	-	-
	171-180	1 (100)	-	1 (100)	1 (100)	-	-	-
	181-190	2 (100)	-	2 (100)	1 (50)	1 (50)	-	-

В диапазонах нормальной продолжительности и некритического удлинения комплекса QRS ЭКГ преобладают пациенты без вну-

трижелудочковых блокад, в диапазоне критического удлинения комплекса QRS ЭКГ большинство пациентов имеют внутрижелу-

дочковые блокады. Удлинение комплекса QRS ЭКГ за счет неспецифического замедления внутрижелудочковой проводимости представлено преимущественно в диапазоне (101-120 мс), удлинение комплекса QRS ЭКГ за счет внутрижелудочковых блокад – в диапазоне (121-190) мс.

С удлинением комплекса QRS ЭКГ наблюдается увеличение частоты внутрижелудочковых блокад. При этом она у пациентов с нормальной продолжительностью комплекса QRS ЭКГ не превышает 17% и дости-

гает 100% у пациентов с продолжительностью комплекса QRS ЭКГ более 150 мс. Внутрижелудочковые блокады у пациентов с нормальной продолжительностью комплекса QRS ЭКГ представлены преимущественно блокадой ПНПГ и блокадой ветвей ЛНПГ, у пациентов с удлинением комплексом QRS ЭКГ – всеми видами внутрижелудочковых блокад.

Связь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и клиническими признаками ФП представлена в табл. 2.

Таблица 2

Связь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и клиническими признаками ФП

Клинические признаки		QRS ЭКГ, мс	Число пациентов, n (p, %)						
			Всего	Без в/ж блокад	Внутрижелудочковые (в/ж) блокады				Двухпучковые блокады
					Все в/ж блокады	Блокада ПНПГ	Блокада ЛНПГ	Блокада ветвей ЛНПГ	
Пол	М	111±24	84 (100)	58 (69)	26 (31)	10 (12)	7 (8)	6 (7)	3 (4)
	Ж	109±22	42 (100)	32 (76)	10 (24)	9 (21)	-	1 (2)	-
Возраст, лет	Зрелый	105±19	45 (100)	34 (76)	11 (24)	5 (11)	1 (2)	5 (11)	-
	Пожилой	106±18	57 (100)	46 (81)	11 (19)	7 (12)	2 (3,5)	2 (3,5)	-
	Старческий	128±32	24 (100)	10 (42)	14 (58)	7 (29)	4 (17)	-	3 (12)
ЧСС уд/мин	До 60	129±33	11 (100)	7 (64)	4 (36)	-	3 (27)	-	1 (9)
	60-90	110±23	70 (100)	50 (71)	20 (29)	13 (19)	3 (4)	3 (4)	1 (2)
	Более 90	106±18	45 (100)	33 (73)	12 (27)	6 (14)	1 (2)	4 (9)	1 (2)
Форма ФП	Пароксизмальная и персистирующая	111±25	45 (100)	31 (69)	14 (31)	4 (9)	5 (11)	4 (9)	1 (2)
	Постоянная	109±22	81 (100)	59 (73)	22 (27)	15 (19)	2 (2)	3 (4)	2 (2)
ФК СН	I	105±16	20 (100)	15 (75)	5 (25)	2 (10)	1 (5)	2 (10)	-
	II	108±19	58 (100)	43 (74)	15 (26)	8 (14)	4 (7)	2 (3)	1 (2)
	III	116±30	45 (100)	30 (68)	15 (32)	9 (20)	2 (4)	2 (4)	2 (4)
	Без СН	98±3	3 (100)	2 (67)	1 (33)	-	-	1 (33)	-
Уровень АД	Норма	108±28	19 (100)	14 (74)	5 (26)	3 (16)	-	2 (10)	-
	Мягкая АГ	107±21	14 (100)	10 (71)	4 (29)	-	3 (22)	-	1 (7)
	Умерен. АГ	108±22	68 (100)	49 (72)	19 (28)	12 (18)	3 (4)	3 (4)	1 (2)
	Тяжелая АГ	118±24	25 (100)	17 (68)	8 (32)	4 (16)	1 (4)	2 (8)	1 (4)
ФВ ЛЖ, %	20-42	118±33	15 (100)	10 (67)	5 (33)	1 (6)	2 (15)	1 (6)	1 (6)
	43-65	110±25	72 (100)	52 (72)	20 (28)	11 (15)	4 (6)	4 (6)	1 (1)
	66-88	109±20	39 (100)	28 (72)	11 (28)	7 (18)	1 (3)	2 (4)	1 (3)
КДД ЛЖ, мм	Менее 55	108±22	80 (100)	57 (71)	23 (29)	15 (19)	3 (4)	5 (6)	-
	55 и более	113±25	46 (100)	33 (72)	13 (28)	4 (9)	4 (9)	2 (4)	3 (6)
Размер ЛП, мм	Менее 40	109±23	77 (100)	49 (64)	28 (36)	14 (18)	6 (8)	6 (8)	2 (2)
	40 и более	111±23	49 (100)	41 (84)	8 (16)	5 (10)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
ТЗС ЛЖ, мм	Менее 14	107±21	54 (100)	42 (78)	12 (22)	10 (18)	-	2 (4)	-
	14 и более	113±24	72 (100)	48 (67)	24 (33)	9 (12)	7 (10)	5 (7)	3 (4)

Продолжительность комплекса QRS ЭКГ у мужчин превышает таковую у женщин. Внутрижелудочковые блокады встречаются почти у трети мужчин и у четверти женщин. У женщин внутрижелудочковые блокады представлены блокадой ПНПГ и блокадой ветви ЛНПГ. Блокады ЛНПГ и двухпучковые блокады наблюдаются только у мужчин.

С возрастом удлиняется комплекс QRS

ЭКГ и увеличивается частота внутрижелудочковых блокад. Изолированные блокады ветвей ЛНПГ встречаются только у пациентов зрелого и пожилого возраста, а двухпучковые – старческого. Блокады ЛНПГ наиболее часто встречаются у пациентов старческого возраста.

С увеличением ЧСС наблюдается укорочение комплекса QRS ЭКГ. Наиболее часто

внутрижелудочковые блокады встречаются при брадисистолической форме ФП, наименее часто – тахисистолической форме ФП.

С повышением ФК СН удлиняется комплекс QRS ЭКГ и возрастает частота внутрижелудочковых блокад.

С увеличением тяжести АГ наблюдаются удлинение комплекса QRS ЭКГ и рост частоты внутрижелудочковых блокад. У пациентов с нормальным уровнем АД внутрижелудочковые блокады представлены блокадой ПНПГ и ветвей ЛНПГ, у пациентов с мягкой АГ – преимущественно блокадой ЛНПГ, у пациентов с умеренной и тяжелой АГ – всеми видами внутрижелудочковых блокад.

Максимальная продолжительность комплекса QRS ЭКГ и наибольшая частота внутрижелудочковых блокад наблюдаются при пароксизмальной и персистирующей форме ФП. При постоянной форме ФП преобладает блокада ПНПГ, при пароксизмальной и персистирующей – блокада ЛНПГ.

Со снижением ФВ ЛЖ удлиняется комплекс QRS ЭКГ и увеличивается частота внутрижелудочковых блокад. У пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне (20-42)% преобладают блокады ЛНПГ, и в диапазоне (43-88)% – блокады ПНПГ.

С увеличением КДД ЛЖ удлиняется комплекс QRS ЭКГ. Частота внутрижелудочко-

вых блокад приблизительно равна в обоих подклассах КДД ЛЖ. У пациентов с КДД ЛЖ менее 55 мм внутрижелудочковые блокады представлены преимущественно блокадой ПНПГ, у пациентов с КДД ЛЖ 55 мм и более – всеми видами блокад.

С увеличением переднезаднего размера ЛП наблюдаются удлинение комплекса QRS ЭКГ и уменьшение частоты внутрижелудочковых блокад.

С увеличением толщины задней стенки ЛЖ наблюдаются удлинение комплекса QRS ЭКГ и рост частоты внутрижелудочковых блокад. В первом подклассе толщины задней стенки ЛЖ имеют место только блокады ПНПГ и ветвей ЛНПГ, второй подкласс представлен всеми видами внутрижелудочковых блокад.

В табл. 3 представлена сравнительная характеристика клинических признаков ФП у пациентов с удлинённым комплексом QRS ЭКГ с внутрижелудочковыми блокадами и без них. У пациентов с внутрижелудочковыми блокадами продолжительность комплекса QRS ЭКГ, возраст, ЧСС, ФВ, КДД и ТЗС ЛЖ превышают таковые у пациентов без блокад. Переднезадний размер ЛП у пациентов без внутрижелудочковых блокад превышает таковой у пациентов с блокадами.

Таблица 3

Сравнительная характеристика клинических признаков ФП у пациентов с удлинённым комплексом QRS ЭКГ (M, sd)

Внутрижелудочковые блокады	QRS, мс	Возраст, лет	ЧСС, уд/мин	ФВ, %	КДД, мм	ЛП, мм	ТЗС, мм
Нет	113±10	64±8	74±23	58±15	52±8	40±6	14±2
Есть	141±23	72±10	79±19	59±14	53±6	38±7	15±3

В изученной популяции пациентов с ФП имеют место только нормальные и удлинённые комплексы QRS ЭКГ. Отсутствие укороченных комплексов QRS ЭКГ подтверждает данные [6, 19, 20] об их крайне редкой встречаемости.

Нам встретилась только одна публикация, в которой изучалась частота внутрижелудочковых блокад (а именно – полной блокады ЛНПГ) у пациентов с ФП [18]. Полученная в нашей работе доля пациентов с ФП и полной блокадой ЛНПГ (4,7) близка к установленной [19] (3,3).

Нам не удалось найти публикаций, в которых была бы изучена связь удлинённого комплекса QRS ЭКГ с внутрижелудочковыми блокадами.

В нашей работе удлинение комплекса QRS ЭКГ у пациентов с ФП преимущественно за счет внутрижелудочковых блокад представлено в диапазоне (121-190) мс и за счет неспецифического замедления внутрижелудочковой проводимости – в диапазоне

(101-120 мс). Частота внутрижелудочковых блокад у пациентов с ФП и нормальным комплексом QRS ЭКГ составляет 14%, у пациентов с удлинённым комплексом QRS ЭКГ – 41%. Согласно результатам нашего исследования у пациентов с удлинённым комплексом QRS ЭКГ и внутрижелудочковыми блокадами имеют место более тяжелые клинические признаки ФП и большая продолжительность комплекса QRS ЭКГ, чем без блокад.

В нашей работе мы выявили, что внутрижелудочковые блокады ассоциируются с мужским полом, брадисистолической формой ФП, пароксизмальной и персистирующей ФП. Частота внутрижелудочковых блокад повышается с возрастом, увеличением тяжести СН и АГ, снижением ФВ ЛЖ и утолщением задней стенки ЛЖ, уменьшением переднезаднего размера ЛП и удлинением комплекса QRS ЭКГ.

Следует отметить, что блокада ЛНПГ и двухпучковые блокады ассоциируются с бо-

лее тяжелыми клиническими признаками ФП, чем другие их виды. Эти результаты в целом совпадают с данными [18, 21, 22], что блокада ЛНПГ ассоциируется с более тяжелой стадией СН, более низкой функцией ЛЖ, худшим прогнозом и более высокой общей смертностью.

Полученные результаты, в соответствии с которыми удлинённый комплекс QRS ЭКГ ассоциируется со старческим возрастом, мужским полом, более тяжелой стадией СН и сниженной ФВ ЛЖ в целом соответствуют данным [7, 14], полученным у пациентов без ФП.

Полученные нами данные о снижении ЧСС при удлинении комплекса QRS ЭКГ такие же, как и установленные Childers R и соавт. [19].

Данные о том, что удлинённый комплекс QRS ЭКГ ассоциируется с пароксизмальной и персистирующей ФП, увеличением переднезаднего размера ЛП, КДД и ТЗС ЛЖ у пациентов с ФП также являются новыми.

ВЫВОДЫ

1. В изученной популяции пациентов с ФП диапазон продолжительности комплекса QRS ЭКГ составляет (65-190) мс. У 46 % пациентов продолжительность комплекса QRS ЭКГ находится в пределах физиологических значений, у 54% – имеет место удлинённый комплекс QRS ЭКГ. Укороченных комплексов QRS ЭКГ не наблюдается. Распределение продолжительности комплекса QRS ЭКГ асимметричное со сдвигом в сторону более коротких значений.
2. С удлинением комплекса QRS ЭКГ наблюдается увеличение частоты внутрижелудочковых блокад. Частота внутрижелудочковых блокад у пациентов с ФП и нормальным комплексом QRS ЭКГ составляет 14%, у пациентов с удлинённым

комплексом QRS ЭКГ – 41%.

3. Комплекс QRS ЭКГ у пациентов с ФП удлинённый преимущественно за счет неспецифического замедления внутрижелудочковой проводимости в диапазоне (101-120) мс, за счет внутрижелудочковых блокад – в диапазоне (121-190) мс.
4. У пациентов с удлинённым комплексом QRS ЭКГ и внутрижелудочковыми блокадами имеют место более тяжелые клинические признаки ФП и большая продолжительность комплекса QRS ЭКГ, чем без блокад.
5. Внутрижелудочковые блокады у пациентов с ФП ассоциируются с мужским полом, брадисистолической формой ФП, пароксизмальной и персистирующей ФП. Их частота повышается с возрастом, увеличением тяжести СН и АГ, снижением ФВ ЛЖ и утолщением задней стенки ЛЖ, уменьшением переднезаднего размера ЛП и удлинением комплекса QRS ЭКГ.
6. Блокада ЛНПГ и двухпучковые блокады ассоциируются с более тяжелыми клиническими признаками ФП, чем другие их виды.
7. С удлинением комплекса QRS ЭКГ возрастает ФК СН, степень АГ, переднезадний размер ЛП, КДД и ТЗС ЛЖ, а также снижается ФВ ЛЖ и ЧСС.
8. В ведении пациентов с ФП важно учитывать продолжительность комплекса QRS ЭКГ и наличие внутрижелудочковых блокад. Мерой эффективности врачебных вмешательств может служить степень изменения продолжительности комплекса QRS ЭКГ.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение роли продолжительности комплекса QRS ЭКГ в клиническом течении и исходах ФП для повышения качества диагностики и лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H.R. Neuberger, C. Mewis, J. van Veldhuisen D. [et al.] // *European Heart Journal*. – 2007. – № 28(21). – P. 2568–2577.
2. Lin Y. Incremental Changes in QRS Duration Predict Mortality in Patients with Atrial Fibrillation / Y. Lin, Y. Liu, C. Chu // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2009. – № 32(11). – P. 1388–1394.
3. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation / G. Arriagada, A. Berruezo, L. Mont [et al.] // *Europace*. – 2008. – № 10(1). – P. 9–14.
4. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa, D. Kuip, A. Hofman [et al.] // *European Heart Journal*. – 2006. – № 27(8). – P. 949–953.
5. The Relationship Between Stature and the Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients With Left Ventricular Dysfunction / I. Hanna, B. Heeke, H. Bush [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – № 47. – P. 1683–1688.
6. Is a narrow and tall QRS complex an ECG marker for sudden death? / C. Wolpert, C. Veltmann, I. Guskak [et al.] // *Heart Rhythm*. – 2008. – № 5. – P. 1339–1345.
7. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions. The Framingham Heart Study / R. Dhingra, B. Ho Nam, E. Benjamin [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – № 45. – P. 685–689.
8. Jeevanantham V. Cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: an update / V. Jeevanantham, J.P. Daubert, W. Zareba // *Cardiol J*. – 2009. – № 16(3). – P. 197–209.

9. Left ventricular dyssynchrony evaluated by echocardiography in chronic heart failure patients with normal and wide QRS duration / Y.G. Sun, W.F. Shen, F.R. Zhang [et al.] // Zhonghua xin xue guan bing za zhi [Chinese journal of cardiovascular diseases]. – 2008. – № 36(1). – P. 44–48.
10. Prevalence of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with different QRS durations / M. Haghjoo, A. Bagherzadeh, A.F. Fazelifar [et al.] // Pacing Clin Electrophysiol. – 2007. – № 30(5). – P. 616–622.
11. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute decompensated heart failure / T. Breidthardt, M. Christ, M. Matti [et al.] // Heart. – 2007. – № 93. – P. 1093–1097.
12. Frequency of inter- and intraventricular dyssynchrony in patients with heart failure according to QRS width / Z. Emkanjool, M. Esmaeilzadeh, M. Hadi1 [et al.] // Europace. – 2007. – № 9(12). – P. 1171–1176.
13. Prolonged QRS Duration and Severity of Mitral Regurgitation are Unfavorable Prognostic Markers of Heart Failure in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy / E. Amiya, K. Tanabe, Y. Ikari [et al.] // Circulation Journal. – 2006. – № 70. – P. 57–62.
14. Congestive heart failure and QRS duration establishing prognosis study/ H.J. Shenkman, V. Pampati, A.K. Khandelwal [et al.] // Chest. – 2002. – № 122. – P. 528–534.
15. Grigioni F. Prolonged QRS and QTc interval and mortality / F. Grigioni, G. Piovaccari, G. Boriani // Heart. – 2007. – № 93(9). – P. 1093–1097.
16. Relationship between QRS complex notch and ventricular dyssynchrony in patients with heart failure and prolonged QRS duration / A.F. Fazelifar, H.R. Bonakdar, K. Alizadeh [et al.] // Cardiol J. – 2008. – № 15(4). – P. 351–356.
17. Wang N.C. Clinical Implications of QRS Duration in Patients Hospitalized With Worsening Heart Failure and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction / N.C. Wang, A.P. Maggioni, A. Marvin // JAMA. – 2008. – № 299(22). – P. 2656–2666.
18. Cumulative effect of complete left bundle-branch block and chronic atrial fibrillation on 1-year mortality and hospitalization in patients with congestive heart failure / S. Baldasseronia, De Biaseb L., C. Fresco [et al.] // European Heart Journal. – 2002. – № 23(21). – P. 1692–1698.
19. Features of an exceptionally narrow QRS data set / R. Childers, A. Holmes, M. Kocherginsky [et al.] // Journal of Electrocardiology. – 2008. – № 41. – P. 501–507.
20. Moss A.J. Do «narrow and tall» QRS complexes «stand tall» and have arrhythmogenic implications? / A.J. Moss // Heart Rhythm. – 2008. – № 5. – № 9. – P. 1346–1346.
21. 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 / M. Haghjoo, A. Bagherzadeh, M.M. Farahani [et al.] // Europace. – 2008. – № 10(5). – P. 566–571.
22. Varma N. Left ventricular conduction delays and relation to QRS configuration in patients with left ventricular dysfunction / N. Varma // Am J Cardiol. – 2009. – № 103(11). – P. 1578–1585

© Бурда І.Ю., 2010

УДК: 616.611-002-036.12-076:576.8.097

СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК V СТАДИИ: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, В УСЛОВИЯХ МИКОПЛАЗМЕННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

Е.М. ВласенкоХарьковский национальный медицинский университет, Украина
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Обследовано 84 больных хронической болезнью почек V стадии: гломерулонефритом, находившихся на программном гемодиализе по поводу терминальной уремии. У 44 (52%) пациентов в плазме крови были обнаружены специфические антимикоплазменные антитела к *M. pneumoniae* и *M. hominis*, наблюдались изменения показателей Т-клеточного иммунитета, содержания Ig, активности комплемента и фагоцитоза по сравнению с больными гломерулонефритом без инфицирования и здоровыми донорами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая болезнь почек, хронический гломерулонефрит, терминальная уремия, иммунитет клеточный, иммунитет гуморальный, микоплазменное инфицирование

СТАН КЛІТИННОГО ТА ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК V СТАДІЇ: ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ, ЩО ЛІКУЮТЬСЯ ПРОГРАМНИМ ГЕМОДІАЛІЗОМ, В УМОВАХ МИКОПЛАЗМОВОГО ІНФІКУВАННЯ

О.М. Власенко

Харківський національний медичний університет, Україна
Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Обстежено 84 хворих на хронічну хворобу нирок V стадії: гломерулонефритом, які лікувались програмним гемодіалізом з приводу термінальної уремії. У 44 (52%) пацієнтів у плазмі крові були виявлені специфічні антимікоплазмові антитіла до *M.pneumoniae* і *M.hominis*, спостерігалися зміни показників Т-клітинного імунітету, вмісту Ig, активності комплекменту й фагоцитозу в порівнянні із хворими гломерулонефритом без інфікування та здоровими донорами

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічна хвороба нирок, хронічний гломерулонефрит, термінальна уремія, імунітет клітинний, імунітет гуморальний, мікоплазмове інфікування

IMMUNE RESPONSE AND ITS PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE V STAGE: GLOMERULONEPHRITIS ON LONG-TERM HEMODIALYSIS BY OCCASION OF MYCOPLASMA INFECTION

Н.М. Власенко

Kharkov national medical university, Ukraine
Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

During inspection 84 uraemic patients with chronic glomerulonephritis by occasion of mycoplasma infection were found to have a specific antimycoplasmas Ig for *M.pneumoniae* and *M.hominis* in about 52% of patients (44). The present study also delineated the changes in T-cell population, production of Ig, complement and phagocytosis activity in blood serum of uraemic patients, infected by *M.pneumoniae* et *M.hominis*, in comparison with non-infected patients and healthy donors.

KEY WORDS: chronic kidney disease, chronic glomerulonephritis, terminal uremia, cell-mediated immunity, humoral immunity, mycoplasma infection

Одной из основных проблем современной клинической нефрологии является рост распространенности хронической болезни почек (ХБП), результатом прогрессирования которой есть формирование хронической почечной недостаточности (ХПН) терминальной степени, требующей лечения в виде методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1, 2]. На сегодняшний день методы ЗПТ являются самыми дорогостоящими в медицинской практике, в то же время по прогнозам ВОЗ уже в 2010 году формирование ХПН в ряде регионов достигнет эпидемического порога, что составит серьезную экономическую проблему даже для высокоразвитых стран [3]. В структуре ХБП хронический гломерулонефрит (ХГН) занимает лидирующее место среди первичных заболеваний почек и характеризуется преимущественным поражением лиц молодого возраста, ранней потерей трудоспособности и инвалидизацией больных [4]. При всех значительных достижениях современной нефрологии в плане исследования механизмов прогрессирования ХГН, до сих пор часто остается невыясненным этиологический момент развития данной патологии почек, в том числе инфекционный, и соотношение иммунных и неимун-

ных механизмов прогрессирования заболевания [1, 5]. Помимо самостоятельного клинического значения, микоплазменная инфекция может вызывать аутоиммунные заболевания и иммунодефицитные состояния, активировать различные вирусы [6, 7], что позволяет рассматривать возбудителей данной оппортунистической инфекции в качестве этиологического и патогенетического факторов в клинической картине некоторых форм ХГН [8, 9]. При персистенции микоплазм в инфицированном организме, клиническое выражение инфекционного процесса в значительной степени зависит не от инфекционного агента как такового, а от особенностей иммунореактивности организма хозяина [10, 11]. В основе развития хронических воспалительных заболеваний почек лежит поражение системы лимфопоэза с различными изменениями иммунокомпетентных Т-клеток, эти изменения появляются при обострении ХГН, развитии нефротического синдрома и не зависят от морфологической формы гломерулонефрита [5]. Тем не менее в современной нефрологии нет единого мнения по поводу прогностического значения преобладания той или иной субпопуляции Т-лимфоцитов для неимунных меха-

низмов прогрессирования ГН. Торпидное течение ХГН ассоциировано с преобладанием субпопуляций Т-лимфоцитов с кластерами дифференцировки CD3+, CD4+, CD54+, экспрессирующих молекулы адгезии, и повышенной экспрессией Fas-рецептора – CD95+ [12, 13]. Угнетение или усиление функций одной из субпопуляций Т-лимфоцитов ведет к сдвигу их соотношения, вызывая дисбаланс в иммунном статусе, в результате которого развиваются нарушения в других звеньях иммунной системы: изменяется активность Т-лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов, нарушается фагоцитарная функция макрофагов и активность комплемента [14].

Работа выполнена в рамках научной программы кафедры пропедевтики внутренней медицины № 2 Харьковского национального медицинского университета и является фрагментом комплексной НИР: «Роль инфекционной концепции в возникновении, хронизации и течения воспалительных заболеваний почек» (№ государственной регистрации 01980002623).

Целью исследования стало изучение состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных хронической болезнью почек V стадии: гломерулонефритом, находившихся на программном бикарбонатном гемодиализе с кратностью его проведения 2 раза в неделю, в условиях инфицирования *M.pneumoniae* и *M.hominis*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование 84 больных ХБП V ст.: ГН, 33 женщин и 51 мужчин в возрасте от 18 до 62 лет, проводилось в условиях отделения хронического гемодиализа областного клинического центра урологии и нефрологии г. Харькова (ХОКЦУН). Контрольную группу составляли 10 практически здоровых лиц – доноров крови в возрасте от 20 до 45 лет: 5 мужчин и 5 женщин. Бактериологические исследования проводились на базе лаборатории диагностики заболеваний, передающихся половым путем, Харьковской медицинской академии последипломного образования (ХМАПО). Иммунологические исследования проводились на базе иммунологической лаборатории ХОКЦУН. Изучались количественные и функциональные показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Фенотипический состав лимфоцитов периферической крови оценивали по наличию мембранных дифференцировочных антигенов в реакции РИФ с использованием моноклональных АТ (НПО Препарат, Россия) к следующим детерминантам: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD19+. Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию IgA, IgM, IgG, аутоАТ лим-

фоцитотоксических и гетерофильных гемолизинов при помощи стандартизированных методик [15]. Анализ фагоцитарного звена и активности комплемента производили на основании изучения активности и интенсивности фагоцитоза и активности комплемента по 50% гемолизу по стандартным методикам [15]. Диагностика микоплазменной инфекции проводилась на основании определения антимикоплазменных (АМ) антител (АТ) IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) к двум видам микоплазм: *M.pneumoniae* и *M.hominis* с помощью иммуноферментной тест-системы для диагностики первичного микоплазмоза. Принцип метода основывается на выявлении «ранних» специфических к виду возбудителя иммуноглобулинов М (IgM), образующихся при размножении микоплазмы в организме, начиная с 1-2 дня после инфицирования и сохраняющихся в крови в пределах 1-1,5 лет. Также определялись так называемые «поздние» антитела, или иммуноглобулины G (IgG), которые являются анамнестическими антителами, указывающими на хроническую латентную инфекцию [16]. В зависимости от наличия или отсутствия специфических антимикоплазменных антител (АМ-АТ) и вида специфических серологических маркеров (АМ-IgM, АМ-IgG) все пациенты были разделены на группы следующим образом: больные ХГН без АМ-АТ – 40 пациентов (48%), АМ-IgM к *M.pneumoniae* – 11 пациентов, АМ-IgM к *M.hominis* – 6 пациентов и больные с АМ-IgG к *M.pneumoniae* и *M.hominis* – 27 пациентов, что в общей сложности составило 44 больных (52%).

Статистическую обработку данных производили при помощи прикладных программ Statistica 6.0 для Windows с использованием параметрических методов сравнения. Оценка достоверности в сравнимых группах (p) проводилась с помощью критерия Стьюдента-Фишера (t). Расхождения считались достоверными при значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных ХБП V ст.: ГН при наличии специфических АМ-антител к возбудителям микоплазменной инфекции в плазме крови отмечались сочетанные иммунные нарушения, затрагивающие все звенья иммунного ответа: клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет и фагоцитоз (табл. 1-3). Наличие специфического АМ-IgM к *M.hominis* у обследуемых больных ХГН сопровождалось достоверным снижением CD3+ и CD4+ и повышением CD16+ на фоне тенденции к снижению общего количества лимфоцитов и CD8+ по сравнению со здоровыми донора-

ми, соотношение CD4+/CD8+ не изменялось. По сравнению с группой больных ХГН без АМ-АТ наблюдалось достоверное увеличе-

ние CD16+ с тенденцией к снижению количества CD8+, за счет чего возрастал иммуно-регуляторный индекс (ИРИ) CD4+/CD8+.

Таблица 1

Показатели клеточного звена иммунитета у больных ХБП Уст.: ГН (M±σ)

Показатель	Больные ХГН без АМ-АТ N=40	Больные ХГН с АМ-IgG к M.pneumoniae + M.hominis N=27	Больные ХГН с АМ-IgM к M.pneumoniae N=11	Больные ХГН с АМ-IgM к M.hominis N=6	Контроль N=10
Лейкоциты 10 ⁹ /л	4,31±1,39	3,99±0,88 p<0,05	4,37±1,36	4,42±0,74	5,9±0,96
Лимфоциты 10 ⁹ /л	1,98±0,38	1,95±0,6	1,87±0,53 p<0,05	1,91±0,31	2,63±0,35
CD3+	49,0±5,5	46,5±4,5 p<0,05	47,5±4,5	48,0±5,5	64,5±4,5
CD4+	34,5±4,5 p<0,05	47,5±4,5 p<0,05	45,5±4,5 p<0,05	36,0±5,5 p<0,05	47,5±4,5
CD8+	33,5±4,5	21,5±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	22,0±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	31,5±4,5	34,5±4,0
CD4+/CD8+	1,09	2,21 p<0,05 p ₂ <0,05	2,06 p<0,05 p ₂ <0,05	1,4	1,34
CD16+	8,0±3,5	16,5±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	14,5±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	13,5±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	9,5±3,0
CD19+	8,5±3,5	15,5±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	13,5±3,5 p<0,05 p ₂ <0,05	12,5±3,5	10,0±3,0

p<0,05 – достоверность разности показателей группы контроля и групп больных с ХГН

p₂<0,05 – достоверность разности показателей у больных ХГН с АМ-Ig и больных ХГН без АМ-Ig.

Наличие специфического АМ-IgM к M.pneumoniae сочеталось с достоверным уменьшением содержания количества CD3+ (Т-лимфоцитов), повышением содержания CD16+ (NK-клеток) и CD4+, повышением иммуно-регуляторного индекса (соотношения CD4+/CD8+) за счет угнетения CD8+ (Т-супрессоров и цитотоксических лимфоцитов) по сравнению с аналогичными показателями у больных ХГН без АМ-АТ и со здоровыми донорами. У больных ХГН с АМ-IgG к обоим видам микоплазм достоверно снижалось количество CD3+ и CD8+, достоверно увеличивался ИРИ и повышалось количество CD16+ по сравнению со здоровыми донорами. По сравнению с больными ХГН без АМ-АТ наблюдалось достоверное увеличение содержания CD16+, CD4+ на фоне уменьшения содержания CD8+, что сопровождалось достоверным возрастанием соотношения CD4+/CD8+. Наличие у больных специфических АМ-IgM к M.hominis ассоциировалось с достоверными изменениями показателей гуморального иммунитета: уменьшением титра комплемента CH₅₀, повышением содержания лимфоцитотоксических аутоАТ по сравнению с неинфицированными больными ХГН и здоровыми донорами и сопровождалось умеренным увели-

чением количества CD19+ (В-лимфоцитов) на фоне уменьшения содержания IgM, умеренного повышения содержания IgG и повышения содержания IgA, достоверного по отношению к больным ХГН без АМ-АТ. У больных с наличием специфических АМ-IgM к M.pneumoniae обнаруживалось достоверное увеличение содержания CD19+ (В-лимфоцитов) в сочетании с достоверным повышением содержания IgA, М и G по отношению к контрольной группе и больными ХГН без АМ-АТ, что сопровождалось умеренным повышением активности комплемента CH₅₀ и достоверным повышением содержания лимфоцитотоксических аутоАТ. Наличие у обследованных больных АМ-IgG к M.pneumoniae и M.hominis сопровождалось достоверным повышением содержания CD19+ (В-лимфоцитов), IgA и IgG, повышением содержания лимфоцитотоксических аутоАТ при снижении содержания IgM и уменьшении активности комплемента CH₅₀, достоверными по отношению к контрольной группе и больным ХГН без АМ-АТ. Содержание гетерофильных гемолизин у всех больных с АМ-АТ изменялось однонаправлено в сторону уменьшения по сравнению с контрольной группой и больным ХГН без АМ-АТ.

Таблиця 2

Показатели гуморального звена иммунитета и активности комплемента у больных ХБП V ст.: ГН (M±σ)

Показатель	Больные ХГН без АМ-АТ N=40	Больные ХГН с АМ-IgG M.pneumoniae+ M.hominis N=27	Больные ХГН с АМ-IgM к M.pneumoniae N=11	Больные ХГН с АМ-IgM к M.hominis N=6	Контроль N=10
IgA, г/л	1,62±0,57	4,33±1,07 p<0,05 p ₂ <0,05	3,75±0,88 p<0,05 p ₂ <0,05	2,51±0,88 p ₂ <0,05	2,17±0,63
IgM, г/л	1,05±0,52	0,64±0,13 p<0,05 p ₂ <0,05	2,42±0,29 p<0,05 p ₂ <0,05	0,97±0,13	1,35±0,06
IgG, г/л	9,51±1,48	16,35±1,03 p ₂ <0,05	15,05±2,38 p ₂ <0,05	11,02±5,33	12,37±0,18
CH ₅₀	93,0±17,95	61,75±5,33 p<0,05 p ₂ <0,05	121,77±5,33	66,15±2,93 p<0,05 p ₂ <0,05	103,0±15,55
Ауто АТ Лимфоцитотоксические	8,95±3,05	19,54±3,94 p<0,05 p ₂ <0,05	17,88±3,14 p<0,05 p ₂ <0,05	17,05±2,50 p<0,05 p ₂ <0,05	7,9±3,01
Гетерофильные Гемолизины	0,079±0,019	0,067±0,021	0,063±0,018	0,061±0,013 p<0,05	0,086±0,014

p<0,05 – достоверность разности показателей группы контроля и групп больных с ХГН

p₂<0,05 – достоверность разности показателей у групп больных ХГН с АМ-Ig и больных ХГН без АМ-Ig.

Изменения фагоцитарного показателя и фагоцитарного индекса у всех больных с наличием АМ-АТ вне зависимости от вида микоплазмы и серологического маркера носили однонаправленный характер в сторону уменьшения с достоверным снижением ФИ по сравнению с больными ХГН без АМ-АТ и группой контроля, что свидетельствует о снижении поглотительной активности ней-

трофилов за счет подавления ее продуктами метаболизма микоплазм и способствует диссеминации возбудителей микоплазменной инфекции по организму человека вследствие незавершенного фагоцитоза. Элиминация возбудителя в условиях неэффективного фагоцитоза гранулоцитами осуществляется за счет мононуклеаров и макрофагов и активации цитолитического потенциала (CD16+).

Таблиця 3

Фагоцитарная активность нейтрофилов у больных ХБП V ст.: ГН (M±σ)

Показатель	Больные ХГН без АМ-АТ N=40	Больные ХГН с АМ-IgG M.pneumoniae+ M.hominis N=27	Больные ХГН с АМ-IgM к M.pneumoniae N=11	Больные ХГН с АМ-IgM к M.hominis N=6	Контроль N=10
ФП (%)	62,5±6,78	54,09±4,45	58,77±6,13	53,12±2,07	76,98±5,5
ФИ (ЕД)	7,66±1,85	4,41±0,90 p<0,05 p ₂ <0,05	4,57±0,91 p<0,05 p ₂ <0,05	4,62±0,64 p<0,05 p ₂ <0,05	8,36±0,98

p<0,05 – достоверность разности показателей группы контроля и групп больных с ХГН

p₂<0,05 – достоверность разности показателей у групп больных ХГН с АМ-Ig и больных ХГН без АМ-Ig.

Полученные результаты позволяют заключить, что изменения показателей клеточного (CD4+, CD8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета, содержания комплемента (CH₅₀) при остром микоплазменном инфицировании больных ХБП V ст.: ГН имеют разнонаправленный характер и зависят от вида микоплазмы, при снижении инфекционной дозы и длительной персистенции M.pneumoniae и M.hominis в организме больных ХГН изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета приобретают однонаправленный характер в виде комбинированной иммунной дисфункции с параллельной активацией Т-клеточного (CD4+) и гуморального иммунитета (CD19+,

Ig A, G), цитолитического потенциала за счет CD16+, но не CD8+, изменения активности комплемента и фагоцитоза.

ВЫВОДЫ

1. Микоплазменное инфицирование больных ХБП V ст.: ГН, находящихся на программном ГД, выявлялось с высокой частотой (более 50%), что свидетельствовало о дисбалансе иммунного статуса и высокой чувствительности больных ХГН к оппортунистической инфекции.
2. При исследовании показателей иммунного статуса у больных с наличием антимикоплазменных антител к M.pneumoniae и M.hominis в плазме крови наблюда-

лось параллельное развитие клеточных и аутоиммунных реакций.

3. Иммуный статус больных ХБП V ст.: ХГН в сочетании с микоплазменным инфицированием характеризовался комбинированной иммунной дисфункцией: дисрегуляцией клеточного звена в виде

активации CD4+, угнетения CD3+, CD8+, активацией цитолитического потенциала (CD16+), стимуляцией В-клеточного звена иммунитета, дисглобулинемией, аутоагрессией и активацией системы комплемента на фоне угнетения фагоцитарной активности нейтрофилов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бильченко А.В. Хроническая болезнь почек / А.В. Бильченко // Ліки України. – 2008. – № 9. – С. 26-30.
2. Про стан замісної ниркової терапії в Україні у 2006 році / М.О. Колесник, Н.О. Сайдакова, Н.І. Козлюк [та ін.] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2007. – № 4(16). – С. 7-19.
3. Дудар І. Ренопротекція: реальні можливості сьогодення./ І. Дудар, М. Величко // Ліки України. – 2004. – №7-8. – С. 26-32.
4. Шилов Е.М. Нефрология / Е.М. Шилов // М. : Гэотар-Медиа, 2007. – 683с.
5. Дряньська В.Є. Імунологічні аспекти нефрології / В.Є. Дряньська // Клінічна нефрологія. За ред Л.А. Пиріга // К. : Здоров'я, – 2004. – С. 98-108.
6. Борхсениус С.Н. Взаимодействие микоплазм с иммунной системой животных и человека / С.Н. Борхсениус, О.А. Чернова, В.М. Чернов // Цитология – 2001. – № 43(3). – С. 219-243.
7. Cassel G.H. Mycoplasma infections as models of chronic joint inflammation / G.H. Cassel, B.C. Cole // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 22. – P.1375-1381.
8. Шишкин А.Н. Гломерулонефрит и инфекция / А.Н. Шишкин // Нефрология. – 2000. – Т 4, № 2 – С. 7-13.
9. Cartner S.C. Roles of innate and adaptive immunity in respiratory mycoplasmosis / S.C. Cartner, J.R. Lindsey, J. Gibbs-Erwin // Infect. Immun. – 1998. – Vol. 66. – P. 3485-3491.
10. Зигангирова В.А. Молекулярно-генетические механизмы циркуляции патогенных микоплазм в организме хозяина / В.А. Зигангирова, О.И. Бархатов, А.Л. Гинзбург // Вестник РАМН. – 2003. – № 1. – С. 11-17.
11. Razin S. Molecular Biology and Pathogenicity of Mycoplasmas / S. Razin, D. Yogeve, Y. Naot // Microbiol. Mol. Biol. Rev. – 1998. – Vol. 64. – P. 1094-1156.
12. Кластери диференцювання лімфоїдних клітин (CD) як маркери чутливості до імуносупресивної терапії дітей, хворих на гломерулонефрит з нефротичним синдромом / В.Є. Дряньська, І.В. Багдасарова, С.П. Фоміна [та ін.] // Укр. журнал нефрології та діалізу – 2009. – № 1(21). – С. 12-22.
13. Зуб Л.О. Динамічне дослідження показників клітинного імунітету у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / Л.О. Зуб // Укр. журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3(6) – С. 11-13.
14. Иммунодефицитные болезни: вторичные иммунодефициты / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 8-26.
15. Якобисяк М. Імунологія / М. Якобисяк // Вінниця. Нова книга, 2004. – 672 с.
16. Прозоровский С.В. Медицинская микоплазмология / С.В. Прозоровский, И.В. Раковская, Ю.В. Вульфович// Москва. : Медицина, 1995. – 287 с.

© Власенко О.М., 2010

УДК: 616.127-005.8-037

ИНТЕРЛЕЙКИН-10 И С-РЕАКТИВНЫЙ ПРОТЕИН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВТОРНЫХ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНОСЕННОГО ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Н.П. Копица, Е.И. Литвин

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

Дестабилизация атеросклеротической бляшки в коронарной артерии, поражение которой ответственно за развитие острого коронарного синдрома (ОКС), отличается усилением активности протекающего в ней воспалительного процесса. В первую очередь это проявляется нарастанием уровня интегрального маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). Одновременно активизируются противовоспалительные механизмы, что проявляется увеличением уровня интерлейкина-10 (ИЛ-10). Целью исследования явилось установление прогностической значимости уровней СРБ и ИЛ-10 для исходов ОКС через 6 месяцев после его возникновения. Цель была реализована путем введения нового показателя – коэффициента уменьшения уровня ИЛ-10. Последний был меньше в группе пациентов, у которых не наблюдались повторные коронарные события, по сравнению с группой, в которой наблюдались эти события. Этот коэффициент позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие повторных коронарных событий у пациентов после перенесенного ОКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, С-реактивный белок, интерлейкин-1, прогностическая значимость, возвратные сосудистые события

ІНТЕРЛЕЙКІН-10 І С-РЕАКТИВНИЙ ПРОТЕЇН ЯК ПРОГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ ПОВТОРНИХ СУДИННИХ ПОДІЙ ПІСЛЯ ПЕРЕНЕСЕНОГО ГОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМУ

М.П. Копиця, О.І. Литвін

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, м. Харків, Україна

Дестабілізація атеросклеротичної бляшки в коронарній артерії, ураження якої відповідає за розвиток гострого коронарного синдрому (ГКС), визначається високою активністю запального процесу, що в ній відбувається. В першу чергу це проявляється збільшенням рівня інтегрального маркера запалення – С-реактивного білка (СРБ). В то же час при ГКС активізуються протизапальні механізми, що проявляється збільшенням рівня інтерлейкіна-10 (ІЛ-10). Метою дослідження явилось вивчення прогностичної значимості рівнів СРБ та ІЛ-10 для наслідків ГКС через 6 місяців після його виникнення. Мета була досягнута шляхом введення нового показника – коефіцієнта зменшення рівня ІЛ-10, що був менший у групі пацієнтів без повторних судинних явищ у порівнянні з групою з повторними судинними явищами. Цей коефіцієнт дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток майбутніх судинних подій у пацієнтів після перенесеного ГКС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, С-реактивний білок, інтерлейкін-10, прогностична значимість, зворотні судинні події

INTERLEUKIN-10 AND C-REACTIVE PROTEIN AS PROGNOSTIC MARKERS OF RECURRENT VASCULAR EVENTS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME

N.P. Kopytsa, O.I. Lytvyn

Institution of therapy named L.T. Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

Atherosclerotic plaque destabilization is defined as strengthening of chronic inflammation process activity and is the reason of acute coronary syndrome (ACS). ACS manifests C-reactive protein (CRP) level increasing. In contrary, anti-inflammatory processes activate – Interleukin-10 (IL-10) level increases. The aim of study was to determine prognostic value of CRP and IL-10 for the ACS outcomes in 6 month after coronary event. The aim realized with the assistance of the using the new coefficient of the reduction level IL-10. This coefficient allows to predict with high probability recurrent coronary events in patients after ACS.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, C-reactive protein, interleukin-10, prognostic value, recurrent coronary events

Дестабилізація атеросклеротичної бляшки в коронарній артерії, відповідаючої за розвиток гострого коронарного синдрому (ОКС), определяється високою активністю текущего в ней хронического воспалительного процесса. В первую очередь это проявляется повышением уровня интегрального маркера воспаления – С-реактивного белка (СРБ). В то же время при ОКС активизируются противовоспалительные механизмы. Повышается уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10), которому отводят роль противовоспалительного цитокина.

Целью исследования явилось определение прогностической значимости уровней СРБ и ИЛ-10 для развития повторных сосудистых событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были пациенты, перенесшие ОКС.

Обследовано 139 больных ОКС, средний возраст составил 64,5 (11,6) лет. Среди обследованных больных было 96 мужчин

(69%) и 43 (31%) женщины. Диагноз ОКС с подъемом сегмента ST был установлен у 56 больных (1 группа), без подъема ST – у 36 (2 группа), НС – у 20 (3 группа) пациентов. Группу сравнения составили 27 пациентов со стабильной стенокардией II-III ФК

К повторным сосудистым событиям относят развитие повторного ОКС, сердечно-сосудистую смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, ургентную реваскуляризацию.

Уровень ИЛ-10 определялся при помощи набора реагентов «Вектор-Бест», Россия, высокочувствительный СРБ – «DRG», США, количественными методами иммунофлюоресценции.

Исследуемые показатели определялись при госпитализации пациентов (1 сутки), на 3-и и 7-е сутки их пребывания в стационаре.

Полученные данные не соответствовали закону нормального распределения, поэтому для их анализа использовались непараметрические ранговые критерии. Данные представлены в виде медианы (стандартное отклонение). Достоверность различий показана

телей в разных группах определялась при помощи критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С пациентами или их родственниками

связывались по телефону через 6 месяцев после госпитализации по поводу ОКС для выяснения катамнеза заболевания. Результаты представлены в табл. 1.

Динамика уровней ИЛ-10 и СРБ представлена в табл. 2.

Таблица 1

Частота повторных сосудистых событий

	Без повторных сосудистых событий	Повторный ОКС	Сердечно-сосудистая смерть	Острое нарушение мозгового кровообращения	Процедуры реваскуляризации
Количество больных	31	6	4	1	1
%	72	14	9	2,5	2,5

Таблица 2

Уровни ИЛ-10 (пг/мл) и СРБ (мг/л) у пациентов с ОКС.

		1 сутки	3 сутки	7 сутки
СРБ	1 группа	11,6 (12,8)	14,3 (7,1)	21,4 (7,2)
	2 группа	10,0 (46,3)	14,6 (8,0)	14,6 (9,1)
	3 группа	4,6 (10,0)	7,0 (5,7)	3,0 (3,4)
	все пациенты	13,9 (43,9)	18,7 (6,3)	22,7 (7,4)
	группа сравнения	2,2 (0,007)		
	контроль		0,068-8,2	
ИЛ-10	1 гр.	14,3 (6,7)	8,7 (4,3)	9,2 (2,8)
	2 гр.	6,9 (40,1)	7,5 (4,4)	4,4 (3,1)
	3 гр.	5,3 (4,7)	2,7 (4,5)	4,6 (2,9)
	все пациенты	14,3 (46,1)	8,6(3,4)	7,0 (3,9)
	группа сравнения	11,8 (10,4)		
	контроль		0-20	

Выявлены достоверные различия между уровнями СРБ в 1^й и 2^й, 1^й и 3^й группами (0,05 и 0,03 соответственно), а также между уровнями СРБ в 1^й, 2^й группами и группой сравнения.

Выявлены достоверные различия уровней ИЛ-10 1^й и 2^й групп пациентов в 1^й день ОКС. Таким образом, можно говорить о достоверно большей напряженности про- и противовоспалительных механизмов в группе больных ОКС с подъемом сегмента ST в 1^й день ОКС.

Наиболее информативным оказался показатель-коэффициент уменьшения уровня ИЛ-10, образованный разностью уровней ИЛ-10 на 7^й день ОКС и ИЛ-10 в 1^й день ОКС. При сравнении данного показателя по Уитни-Манну в группе пациентов без повторных сосудистых событий и в группе с ними выявлена достоверная разница (-0,35 (2,27) и -8,3 (4,09), $p=0,026$). Таким образом, можно утверждать, что в группе пациентов без повторных сосудистых событий убывание содержания ИЛ-10 к 7 дню ОКС происходит в меньшей степени, чем у пациентов с последующими в сосудистыми событиями.

Проведенный корреляционный анализ по Спирмену выявил слабую позитивную корреляцию между уровнем СРБ в 1^й день ОКС и частотой повторных коронарных событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС ($r=+0,46$), а также сильную отрицательную

корреляцию между уровнем ИЛ-10 на 7^й день ОКС и частотой повторных коронарных событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС ($r=-0,69$).

В последние 20 лет получены доказательства важной роли воспаления в возникновении и развитии ОКС и его клинических проявлений. Активация клеточных механизмов воспаления при ОКС происходит с участием разных факторов воспаления. Степень повышения уровня СРБ, а, следовательно, и интенсивность воспалительного процесса сочетаются с повышенным риском коронарных осложнений. По данным метаанализа, проведенного [1], ранний СРБ является предиктором плохих исходов у пациентов с ОКС. Обнаружена умеренная позитивная ассоциация между уровнем раннего СРБ и долгосрочным риском негативных исходов у пациентов с ОКС. В свою очередь [2], сообщают, что при инфаркте миокарда уровень СРБ резко возрастает, вероятно, отражая степень повреждения ткани. Динамика повышения СРБ описана I. Kushner et al. [3]. Авторы сообщают, что уровень СРБ повышается вскоре после начала ИМ, через 8 часов от начала заболевания увеличивается в 2 раза, через 2-4 недели достигает пика и затем снижается. Исследование [4], показывает, что пиковые концентрации СРБ после ИМ могут служить предикторами смерти, разрыва сердечной мышцы или образования

тромба в левом желудочке [4]. Детализация степеней повышения СРБ в зависимости от формы ОКС приводится Пархоменко А.Н., с соавт. [5], которые установили, что после госпитализации отмечается повышение уровня СРБ у больных в группе с элевацией сегмента ST до $36,3 \pm 4,2$ мг/л ($P < 0,001$), в группе ОКС без элевации сегмента ST – до $13,42 \pm 1,10$ мг/л, у больных с НС – до $9,90 \pm 0,85$ мг/л.

Таким образом, данные многих авторов говорят о прогностическом значении уровня СРБ у больных, перенесших ОКС, однако остается дискуссионной значимость степени повышения СРБ в прогнозировании развития будущих сосудистых событий.

В нашем исследовании получена слабая положительная корреляционная связь между уровнями СРБ и исходами через 6 месяцев после возникновения ОКС. Возможно, полученные данные объясняются недостаточным количеством обследованных больных

В то же время не прекращаются поиски других прогностических маркеров, одним из которых может быть интерлейкин-10 (ИЛ-10). Этот цитокин продуцируется активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами [6]. Он является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов. Также он подавляет активность макрофагов, стимуляцию эндотелия модифицированными (окисленными) липопротеидами и высвобождение металлопротеиназ из макрофагов, а также приостанавливает продукцию провоспалительных цитокинов, презентацию антигенов и специфическую антигенобусловленную Т-клеточную пролиферацию. ИЛ-10 стимулирует синтез моноцитами тканевого ингибитора металлопротеиназы-1. Противовоспалительные механизмы этого цитокина обусловлены подавлением транскрипции провоспалительного ядерного фактора κB , что приводит к угнетению синтеза цитокинов, уменьшению деградациии матриксных металлопротеиназ, снижению экспрессии тканевого фактора [7]. Дефицит ИЛ-10 может способствовать дестабилизации ИБС. В исследовании «CAPTURE» у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-10 отмечался сниженный риск смерти или повторного ИМ [8]. В

исследовании [9], уровень ИЛ-10 у больных ОКС на 3-и и 21-е сутки был выше, чем у больных со стабильной стенокардией. При анализе динамики уровня ИЛ-10 в зависимости от исходного значения СРБ тенденция к повышению уровня ИЛ-10 наблюдалась в подгруппах с уровнем СРБ < 3 мг/л. Данное соотношение сохранялось в течение всего периода наблюдения.

В нашем исследовании выявлена отрицательная корреляция между уровнем ИЛ-10 на 7^й день ОКС и частотой повторных сосудистых событий, что может говорить о положительном влиянии ИЛ-10 на предупреждение ишемических явлений через 6 месяцев после перенесенного ОКС. Это может подтверждать противовоспалительные свойства ИЛ-10, а нарастание его уровня к 7^{му} дню заболевания можно расценивать как положительный прогностический признак.

ВЫВОДЫ

1. Наибольшей прогностической значимостью для развития повторных сосудистых событий через 6 месяцев после перенесенного ОКС обладает показатель-коэффициент уменьшения уровня ИЛ-10, образованный разностью уровней ИЛ-10 на 7^й день ОКС и ИЛ-10 в 1^й день ОКС;
2. Незначительное снижение – $0,35$ ($2,27$) (не более чем на $2,62$ пг/мл) уровня ИЛ-10 к 7^{му} дню ОКС можно считать благоприятным прогностическим признаком, сопровождающимся низкой вероятностью развития повторных сосудистых осложнений;
3. Отмечена слабая положительная корреляционная связь между уровнем СРБ в 1^й день ОКС и развитием повторных сосудистых осложнений через 6 месяцев после возникновения ОКС.

Перспективами дальнейших исследований являются: уточнение прогностической роли С-реактивного протеина как предиктора возвратных коронарных событий; определение роли различных воспалительных маркеров в течении ОКС (амилоид С, фибринопептид А, фактор Виллебранда, миелопероксидаза) и определения связи воспаления и тромбообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Li-ping H. / Early C-reactive protein in the prediction of long-term outcomes after acute coronary syndrome: a meta-analysis of longitudinal studies / Li-ping H., Xin-yi T., Wen-hua L. // Heart. – 2010. – Vol. 96. – P. 339–346.
2. Ватутин Н.Т. С-реактивный белок и атеросклероз. Часть I. / Н.Т. Ватутин, В.А. Чупина // Укр. баннер. сеть. – 2004.
3. Kushner I. Is high-sensitivity C-reactive protein an effective screening test for cardiovascular risk? / I. Kushner, A.R. Sehgal // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162, № 8. – P. 867–869.
4. C-reactive protein as a risk factor for left ventricular thrombus in patients with acute myocardial infarction / S. Celik, E. Baykan, C. Erdol [et al.] // Clin. Cardiology. – 2001. – Vol. 24. – P. 615–619.

5. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Г.В. Пономарева [и др.] // Укр. Бан. Сеть. – 2001.
6. Målarstig A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome / A. Målarstig, P. Eriksson, A. Hamsten [et al.] // Heart. – 2008. – Vol.94. – P.724–729.
7. TH 1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines-immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease / P. Szodoray, O. Timar, K. Veres [et al.] // Scand J Immunol. – 2006. – № 64 (3). – P. 336–344.
8. Predictive value of CRP and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. / C. Heeschen, C.W. Hamm, J. Bruemmer [et al.] // JACC. – 2000. – № 35. – P. 1535–1542.
9. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и больных со стабильной стенокардией. Сообщение 1. Биохимические и иммунологические аспекты / В.В. Кухарчук, К.А. Зыков, В.П. Масенко [и др.] // Кардиологический вестник. – 2007. – Том 02, – № 2.

© Копиця М.П., Литвин О.І., 2009

УДК: 612.213

ЗАХВАТ И УДЕРЖАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА МЕТРОНОМИЗИРОВАННОЙ ЧАСТОТОЙ ДЫХАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

А.Л. Кулик¹, А.К. Задерихин², В.И. Шульгин², А.В. Мартыненко¹, Н.И. Яблучанский¹

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Национальный Аэрокосмический Университет имени Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», Украина

На 4 здоровых добровольцах в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины) с индексом массы тела от 21 до 23 кг/м² изучены закономерности частотной зависимости спектральных показателей variability сердечного ритма (ВСР) при различных паттернах дыхания. Показано, что при однонаправленных изменениях (рост, снижение) частоты метрономизированного дыхания происходит захват и удержание контура регуляции, реализующиеся через изменение спектральных показателей ВСР. Захвата и удержания ЧСС не происходит. Метрономизированное дыхание на частотах 6-8 дыханий в минуту приводит к усилению LF спектра ВСР, а на частотах 10-12 дыханий в минуту – HF спектра ВСР; дыхание на частоте 9 дыханий в минуту приводит к активации обеих областей спектра ВСР. Для получения картины захвата и удержания контура регуляции достаточно использования длительности шага и емкости буфера в 1 минуту со скоростью изменения частоты дыхания в 1 дыхание в минуту. Применение паттернов дыхания с этими параметрами может быть удобным инструментом быстрого и эффективного подбора оптимальной частоты дыхания для «тонкой подстройки» работы регуляторных систем.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: variability сердечного ритма, биообратная связь, частота дыхания

ЗАХОПЛЕННЯ ТА УТРИМАННЯ ПОКАЗНИКІВ ВАРИАбельНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ МЕТРОНОМІЗОВАНОЮ ЧАСТОТОЮ ДИХАННЯ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

О.Л. Кулик¹, О.К. Задеріхін², В.І. Шульгін², О.В. Мартиненко¹, М.І. Яблучанський¹

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Національний Аерокосмічний Університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

На 4 здорових добровольців у віці від 22 до 29 років (2 чоловіки і 2 жінки) з індексом маси тіла від 21 до 23 кг/м² вивчено закономірності частотної залежності спектральних показників variability серцевого ритму (ВСР) при різних паттернах дихання. Показано, що при однонаправлених змінах (зростання, зниження) частоти метрономізованого дихання відбувається захоплення і утримання контуру регуляції, що реалізуються через зміну спектральних показників ВСР. Захоплення і утримання ЧСС не відбувається. Метрономізоване дихання на частотах 6-8 дихань в хвилину приводить до посилення LF спектру ВСР, а на частотах 10-12 дихань в хвилину – HF спектру ВСР; дихання на частоті 9 дихань в хвилину приводить до активації обох областей спектру ВСР. Для отримання картини захоплення і утримання контура регуляції достатньо використання тривалості кроку і місткості буфера в 1 хвилину із швидкістю зміни частоти дихання в 1 дихання в хвилину. Застосування патернів дихання з цими параметрами може бути зручним інструментом швидкого і ефективного підбору оптимальної частоти дихання для «тонкого підстроювання» роботи регуляторних систем.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: variability серцевого ритму, біофідбек, частота дихання

CAPTURE AND WITHHOLDING OF HEART RATE VARIABILITY INDEXES WITH PACED BREATHING IN HEALTHY VOLUNTEERS

A.L. Kulik¹, O.K. Zaderykhin², V.I. Shulgin², A.V. Martynenko¹, M.I. Iabluchanskyi¹

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²National Aerospace University, named by N. E. Zhukovskii «Kharkov Aviation Institute», Ukraine

At 4 healthy volunteers in age from 22 to 29 years (2 men and 2 women) with the body mass index from 21 to 23 kg/m² frequency dependence of spectral indexes of heart rate variability (HRV) on at different paced breathing patterns were studied. It is shown that at the unidirectional breath rate changes (growth, decline) a capture and withholding of regulation contours occurs, realized through the change of spectral indexes of HRV. A capture and withholding of heart rate, however, did not occur. Paced breathing with 6-8 breathings per minute results in strengthening of LF domain of HRV, and 10-12 breathings per minute – HF domain of HRV; paced breathing with 9 breathings per minute result in activation of both HRV domains. To receive adequate pattern of capture and withholding of regulation contour usage of duration of breathing step and capacity of HRV buffer – 1 minute and a speed of change of breathing frequency – 1 breathing per minute is enough. Application of breathing patterns with these parameters can be the handy instrument of rapid and effective selection of optimum frequency of breathing for «fine tuning» of regulatory systems activity.

KEY WORDS: HRV biofeedback, breathing frequency

Состояние здоровья человека во многом зависит от качества и режимов функционирования регуляторных систем [1, 2]. Одним из распространенных неинвазивных методов их оценки является вариабельность сердечного ритма (BCP) [3, 4].

Среди различных методов вмешательства в состояние регуляторных систем одним из эффективных является управление дыханием [5, 6].

С помощью метрономизированного дыхания на соответствующих частотах можно избирательно вызывать повышение отдельных звеньев спектра BCP, чем существенным образом влиять на регуляторные процессы [1, 3, 7].

В решении задач использования технологий метрономизированного дыхания и BCP в повышении качества функционирования регуляторных систем на первый план выходит проблема поиска алгоритма изменений частоты дыхания, способной вызывать адекватные реакции по стороны BCP.

Притом, что зависимость BCP от частоты дыхания изучалась [3-7], в выполненных работах внимание концентрируется на зависимости параметров BCP от частоты дыхания на изолированных значениях. Возможности же изменений параметров BCP под влиянием однонаправленных изменений дыхания не изучались.

Исследование выполнено в рамках НИР ХНУ имени В.Н. Каразина «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма», № госрегистрации 0109U000622.

Цель исследования. Установить индивидуальные особенности и общие закономерности частотной зависимости BCP у здоровых добровольцев при различных программах (паттернах) дыхания для создания эффективных техник биообратной связи в за-

дачах повышения качества регуляторных систем человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 4 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины), с индексом массы тела от 21 до 23 кг/м². Частота сердечных сокращений варьировала от 81 до 85 в минуту, артериальное давление находилось в диапазоне – 100/60 и 120/80 мм рт.ст.

У всех испытуемых с помощью компьютерного диагностического комплекса «CardioLab 2009» («ХАИ-Медика») с частотой дискретизации сигнала 1000 Гц проводилось по 8 мониторинговых записей ЭКГ на семиминутных интервалах. Записи производились в положении сидя при двух вариантах емкости буфера – 256 RR-интервалов и 1 минута, и при различных параметрах изменения частоты дыхания (ЧД) – возрастании с 6 до 12 дыханий в минуту и убывании с 12 до 6 в минуту. При этом при составлении программы изменения ЧД использовалось два варианта шага изменения ЧД – 0,5 и 1 дыхание в минуту с длительностью каждого шага – 30 секунд и 1 минута, соответственно. Ритм дыхания задавался метрономом, встроенным в программу «CardioLab 2009».

Полученные ритмограммы при помощи быстрого преобразования Фурье раскладывали на три типа волн: медленные (VLF) – частотой от 0,0033 до 0,05 Гц – преимущественно связаны с терморегуляцией, гуморальной (калликреинкининовая, ренин-ангиотензивная, гормональные, иные) регуляцией и симпатическим звеном вегетативной нервной системы; средние (LF) – от 0,05 до 0,15 Гц – с симпатическим звеном вегетативной нервной системы и быстрые (HF) – от 0,15 Гц до 0,40 Гц – с парасимпатическим звеном вегетативной нервной системы.

На каждом интервале записей изучались: общая мощность (TP, mc^2) спектра ВСР, мощности спектров доменов низких (VLF, mc^2), средних (LF, mc^2) и высоких (HF, mc^2) частот, соотношение LF/HF как мера симпатовагального балланса и соотношение VLF/(LF+HF) как мера гуморальновегетативного балланса.

Спектр ВСР является отображением состояния и изменений ВСР под влиянием контура регуляции. Контур представлен вегетативными симпатическим и парасимпатическим, а также многочисленными системными и местными гуморальными звеньями регуляции, находящимися под центральным контролем в их взаимодействии как функционально неделимом целом. Поэтому под захватом показателей ВСР понимали захват контура регуляции метрономизированным дыханием. Отражением захвата является изменение порождаемого им спектра ВСР с появлением пика на частотах, соответствующих частотам метрономизированного дыхания. Под удержанием показателей ВСР понимали следование захваченного метрономизированным дыханием контура регуляции за изменениями ЧД. Отражением удержания контура регуляции является смещение порождаемого им пика спектра ВСР вслед за изменениями частоты метрономизированно-

го дыхания.

В программе Microsoft Excel 2003 по каждому добровольцу проводилось построение графиков показателей ВСР в зависимости от частоты дыхания. Графики анализировались с учетом индивидуальных и общих закономерностей в изменениях исследуемых показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 1 представлена реакция TP ВСР на изменение ЧД. На графике 1А отражено изменение TP при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 1 дыхание в минуту при емкости буфера 256 RR-интервалов и на графике 1В – при емкости буфера 1 минута. Соответственно, графики 1С и 1D отображают изменение TP при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 0,5 дыхания в минуту с длительностью шагов в 30 секунд при тех же емкостях буфера. Из графиков видно, что при обоих шагах ЧД с ее увеличением наблюдается снижение TP ВСР, а при снижении – увеличение. Степень увеличения, однако, не достигает уровня значений, зафиксированных до начала увеличения ЧД. Также следует отметить, что при буфере емкостью 1 минута регистрируются более низкие значения TP ВСР (~ в 2 раза), чем при буфере емкостью 256 RR-интервалов.

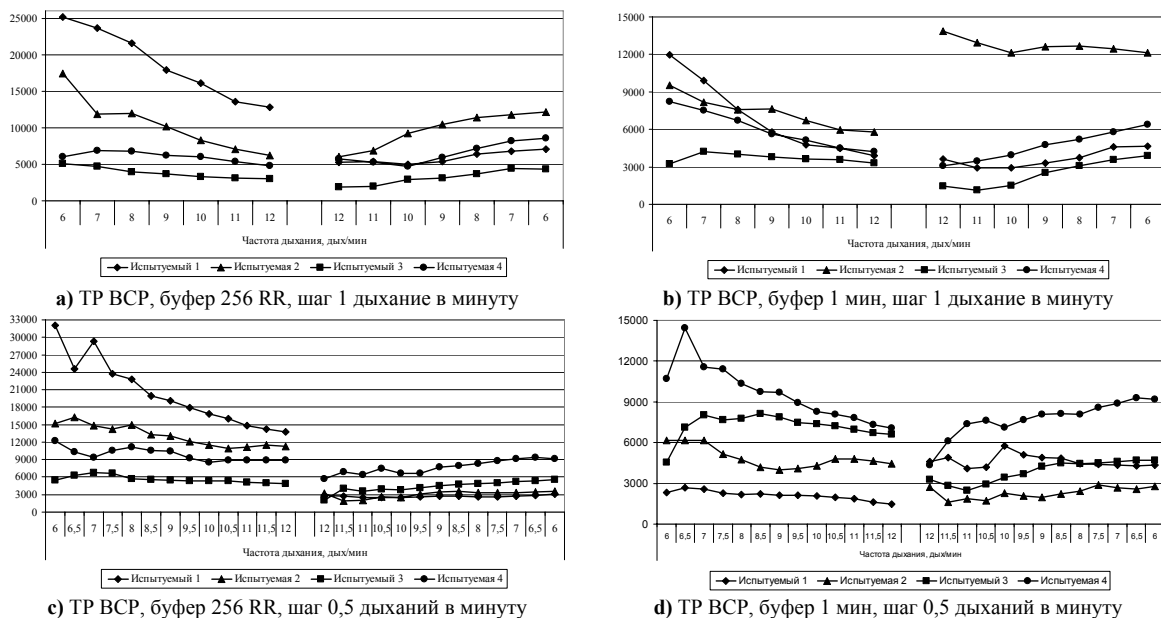


Рис. 1. Реакция TP ВСР на изменение ЧД

На рис. 2 представлена реакция VLF ВСР на изменение ЧД. На графике 2А отражено изменение VLF ВСР при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 1 дыхание в минуту при емкости буфера 256 RR-интервалов и на графике 2В – при емкости буфера 1 минута. Графики 2С и 2D, соответственно, отображают изменение VLF при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 0,5 дыхания в

минуту с длительностью шагов в 30 секунд при тех же емкостях буфера. Из графиков видно, что, несмотря на колебательный характер, изменение VLF ВСР следует таким же тенденциям, что и изменение TP – повышение с ростом ЧД и снижение при уменьшении ЧД. При обоих шагах изменения ЧД с ее увеличением наблюдается снижение VLF ВСР, а со снижением – увеличение. При

этом степень увеличения также не достигает уровня значений, зафиксированных до начала увеличения ЧД, а значения VLF, регист-

рируемые при при буфере емкостью 1 минута почти в два раза ниже, чем при использовании буфера емкостью 256 RR-интервалов.

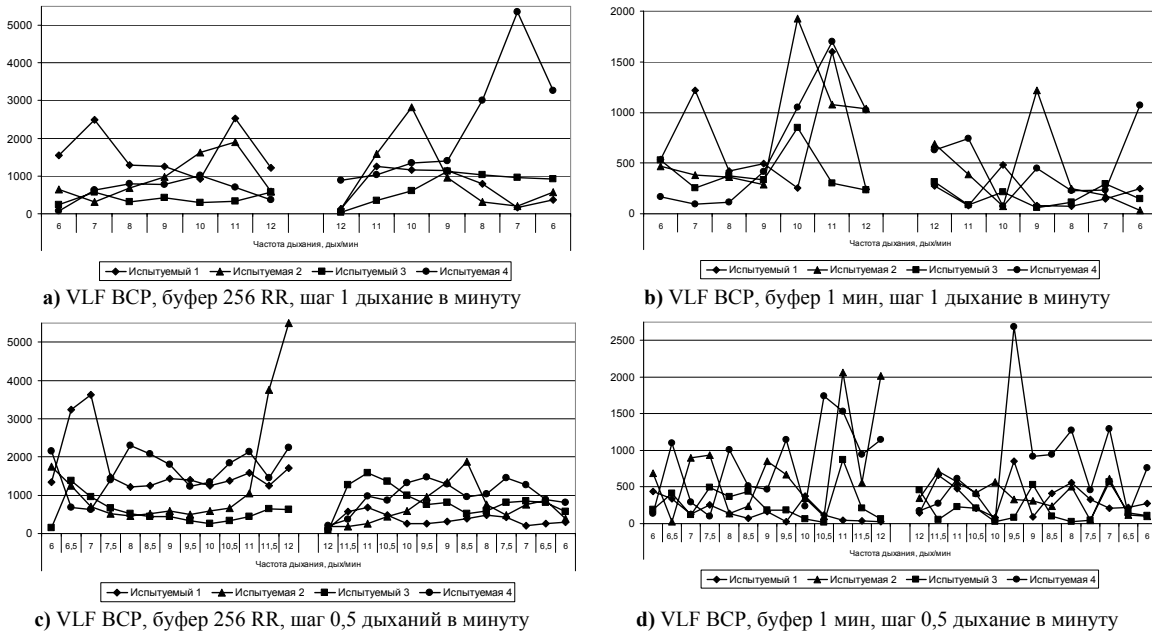


Рис. 2. Реакция VLF BCP на изменение ЧД

На рис. 3 представлена реакция LF и HF BCP на изменение ЧД. На графике 3А отражено изменение LF и HF BCP при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 1 дыхание в минуту при емкости буфера 256 RR-интервалов и на графике 3В – при емкости буфера 1 минута. Соответственно, графики 3С и 3Д, отображают изменение LF и HF при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 0,5 дыхания в минуту с длительностью шагов в 30 секунд при тех же емкостях буфера. На графиках можно проследить ряд закономерностей – при увеличении ЧД вначале наблюдаются наибольшие значения LF BCP и наи-

меньшие HF BCP. По мере повышения ЧД значения LF BCP снижаются, пока не достигают минимального уровня, на котором сохраняются. Значения HF BCP на некотором промежутке изменения ЧД остаются низкими, возрастая на ЧД, соответствующей достижению минимума значениями LF BCP, после чего плавно снижаются. При уменьшении ЧД наблюдается обратная картина. Как и в отношении предыдущих показателей BCP, в буфере емкостью 1 минута имели место низкие значения TP BCP, чем в буфере емкостью 256 RR-интервалов.

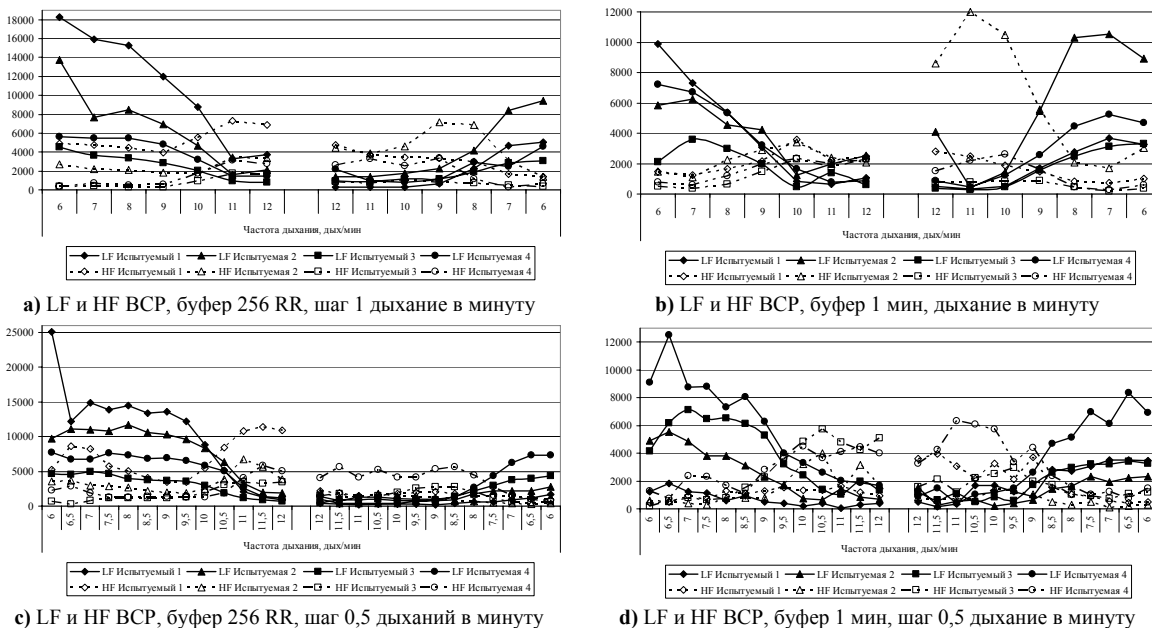


Рис. 3. Реакция LF и HF BCP на изменение ЧД

На рис. 4 представлена реакция соотношения LF/HF на изменение ЧД. На графике 4А отражено изменение соотношения LF/HF при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 1 дыхание в минуту при емкости буфера 256 RR-интервалов, а на графике 4В – при емкости буфера 1 минута. Графики 4С и 4Д, соответственно, отображают изменение соотношения

ношения LF/HF при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 0,5 дыхания в минуту с длительностью шагов в 30 секунд при тех же емкостях буфера. Полученные при различных параметрах графики соотношения LF/HF по своей форме повторяют поведение LF VCP в соответствующих условиях.

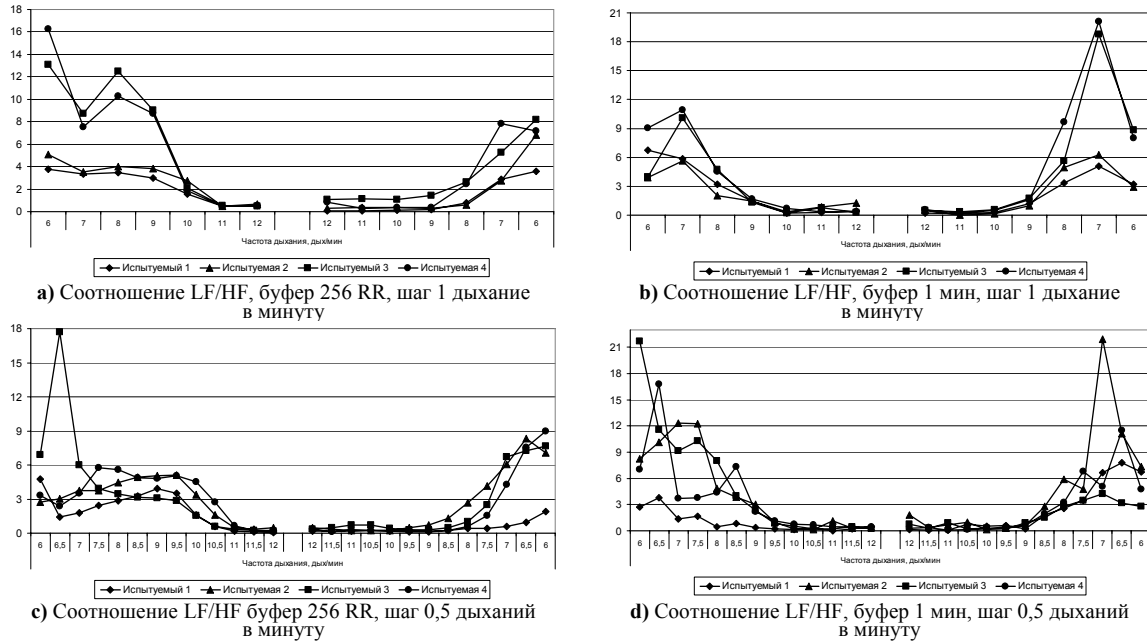


Рис. 4. Реакция соотношения LF/HF VCP на изменение ЧД

На рис. 5 представлена реакция соотношения VLF/(LF+HF) на изменение ЧД. На графике 5А отражено изменение соотношения VLF/(LF+HF) при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 1 дыхание в минуту при емкости буфера 256 RR-интервалов и на графике 5В – при емкости буфера 1 минута. Соответственно, графики 5С и 5Д, отображают изменение соотношения VLF/(LF+HF)

при увеличении и уменьшении ЧД с шагом 0,5 дыхания в минуту с длительностью шагов в 30 секунд при тех же емкостях буфера. Представленные изменения соотношения VLF/(LF+HF) подобны изменениям VLF VCP и носят колебательный характер с тенденцией роста с увеличением ЧД и снижением соотношения при уменьшении ЧД.

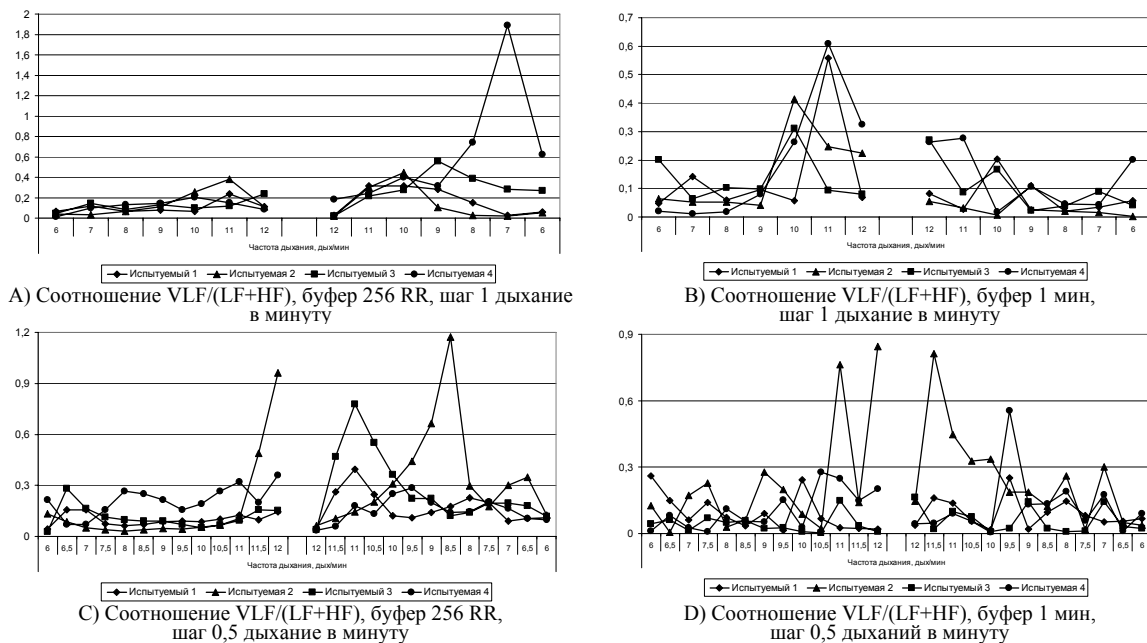


Рис. 5. Реакция соотношения VLF/(LF+HF) VCP на изменение ЧД

В целом, как при шаге 1 дыхания в минуту, так и шаге 0,5 дыхания в минуту, независимо от направления изменения ЧД и емкости буфера происходит захват и удержание контура регуляции метрономизированным дыханием.

Использование более «плавного» (при шаге приращения метрономизированного дыхания на 0,1 дыхание в минуту при длительности каждого шага приращения – 6 се-

кунд) изменения ЧД недостаточно для захвата и удержания контура регуляции (рис. 6), поэтому такие параметры программы изменения дыхания были отброшены.

Что касается ЧСС, ее захвата и удержания не происходит ни при каких емкостях буфера и параметрах изменения ЧД. Для примера на рис. 7 показана реакция ЧСС на увеличение ЧД при буфере 1 мин и шаге 1 дыхание в минуту.

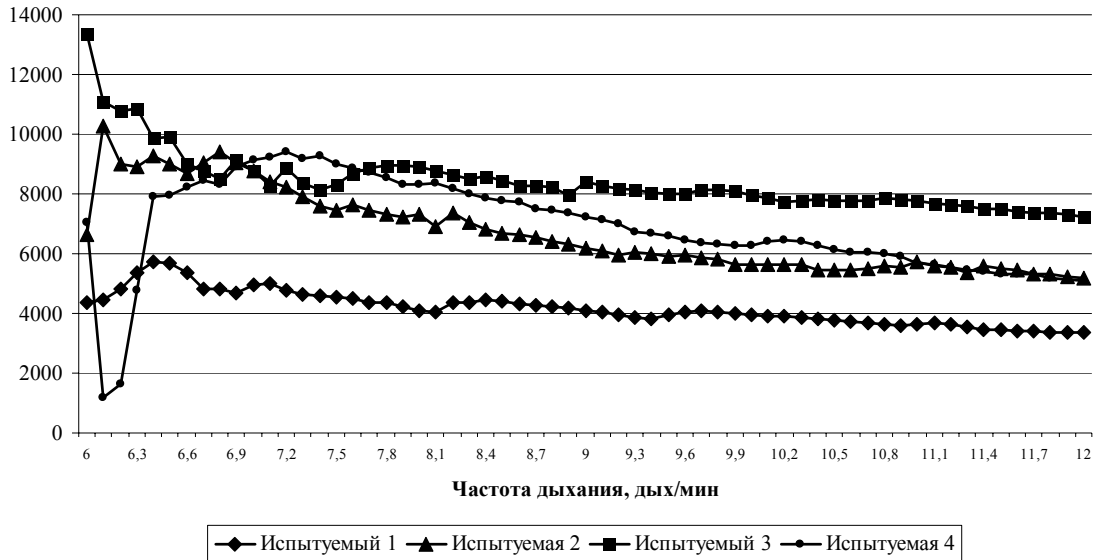


Рис. 6. Реакция TR VCP на увеличение ЧД (буфер 1 мин, шаг 0,1 дыхание в минуту, длительность шага – 6 секунд)

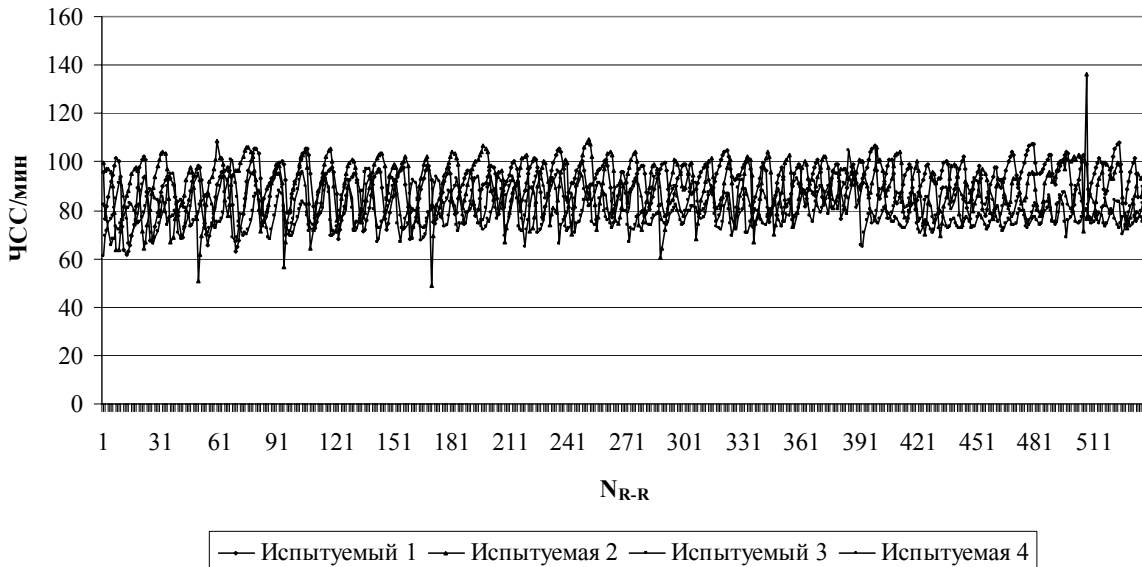


Рис. 7. Реакция ЧСС на увеличение ЧД (буфер 1 мин, шаг 1 дыхание в минуту)

Несмотря на то, что при емкости буфера 256 RR-интервалов регистрируются большие значения показателей VCP, чем при емкости в 1 минуту, следует отметить, что в таком случае данные при этом получаются с задержкой в 2-2,5 минуты, независимо от направления изменения ЧД. Это наиболее заметно при изучении графиков, отражающих

реакцию показателей, претерпевающих резкое изменение на изучаемом диапазоне ЧД (LF, HF и LF/HF). Результаты находят объяснение в том, что буфер емкостью 256 RR-интервалов соответствует примерно 3 минутам, охватывая не только текущую ЧД, но и несколько предыдущих (2 – при шаге 1 дыхание в минуту и 5 – при шаге 0,5 дыхания в

минуту с длительностью шага в 30 секунд), несколько скрадывая изменения картины ВСР. В идеале, перекрест значений LF и HF должен происходить на частоте 9 дыханий в минуту. Данная ЧД соответствует частоте сердечных волн 0,15 Гц (граница между LF и HF доменами спектра ВСР).

В работах [1, 3, 7] проводилось изучение спектральных показателей ВСР на отдельных изолированных ЧД, и результаты, полученные нами при росте ЧД, в целом совпадают с их данными. Что касается изменений спектральных показателей ВСР при снижении ЧД, таких данных в литературе нет.

Несмотря на имеющиеся работы о связи спектральных показателей ВСР с ЧД при метрономизированном дыхании [1-8], они не трактовались как захват контура регуляции.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что скорость изменения шана ЧД в 1 минуту является достаточной для появления дыхательного пика на спектре ВСР и перехода контура регуляции в новый режим функционирования при изменении ЧД, а емкость буфера в 1 минуту – оптимальной для регистрации происходящих изменений при захвате и удержании контура регуляции метрономизированным дыханием.

ВЫВОДЫ

1. При использовании адекватных программ (паттернов) изменения частоты метрономизированного дыхания можно добиться захвата и удержания контура регуляции, что подтверждается соответствующими изменениями спектральных

показателей ВСР.

2. Захват и удержание контура регуляции можно получить при увеличении и уменьшении частоты метрономизированного дыхания.
3. При изменениях частоты метрономизированного дыхания происходит захват и удержание спектральных показателей ВСР, но не ЧСС.
4. Метрономизированное дыхание у здоровых добровольцев на частотах 6-8 дыханий в минуту приводит к усилению LF спектра ВСР, на частотах 10-12 дыханий в минуту – HF спектра ВСР. Метрономизированное дыхание на частоте 9 дыханий в минуту приводит к активации обеих областей спектра ВСР.
5. Для получения захвата и удержания контура регуляции требуется использование достаточной длительности каждого шага, величины приращения частоты метрономизированного дыхания и емкости буфера, например, длительности шага и емкость буфера в 1 минуту с, приращением частоты дыхания в 1 дыхание в минуту.
6. При использовании «плавного» изменения частоты дыхания с шагом 0,1 дыхание в минуту и длительностью каждого шага – 6 секунд захвата и удержания контура регуляции не происходит.
7. Задачи биообратной связи, основанные на технологии метрономизированного дыхания и ВСР, должны решаться при использовании достаточных параметров изменения частоты дыхания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? / H. Kobayashi // *J. Physiol Anthropol.* – 2009. – № 28(5). – P. 225–230.
2. Ng J. Autonomic effects on the spectral analysis of heart rate variability after exercise. / J. Ng, S. Sundaram, A.H. Kadish [et al.] // *Am J. Physiol Heart Circ Physiol.* – 2009. – № 297(4). – P. 1421–1428.
3. Fang Y. Effect of different breathing patterns on nonlinearity of heart rate variability. / Y. Fang, J.T. Sun, C. Li [et al.] // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2008. – P. 3220–3223.
4. Shields R.W. Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. / R.W. Jr. Shields // *Cleve Clin J Med.* – 2009. – № 76. – Suppl 2. – P. 37–40.
5. Perakakis P. Breathing frequency bias in fractal analysis of heart rate variability. / P. Perakakis, M. Taylor, E. Martinez-Nieto [et al.] // *Biol Psychol.* – 2009. – № 82(1). – P. 82–88.
6. Van de Louw A. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. / A. Van de Louw, C. Medigue, Y. Papelier [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2008. – № 295(6). – P. 1934–1940.
7. Lehrer P. M. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. / P. M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo // *Appl Psychophysiol Biofeedback.* – 2000. – № 25. – P. 177–191.
8. Buchner T. On the nature of heart rate variability in a breathing normal subject: a stochastic process analysis. / T. Buchner, M. Petelczyc, J.J. Zebrowski [et al.] // *Chaos.* – 2009. – № 19(2). – P. 028504-1–028504-5.

© Кулик О.Л., Задеріхін О.К., Шульгін В.І., Мартиненко О.В., Яблунський М.І., 2010

УДК: 612.213

СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК НАХОЖДЕНИЯ ОПТИМАЛЬНЫХ ЧАСТОТ ДЫХАНИЯ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ СООТНОШЕНИЙ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

А.Л. Кулик¹, А.К. Задержин², В.И. Шульгин², А.В. Мартыненко¹, Н.И. Яблuchанский¹

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Национальный Аэрокосмический Университет имени Н.Е. Жуковского «Харьковский авиационный институт», Украина

На 4 здоровых добровольцах в возрасте от 22 до 29 лет (2 мужчины и 2 женщины) с индексом массы тела от 21 до 23 кг/м² проведено сравнение различных методов поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания, при которой наблюдается наибольшее приближение к оптимуму соотношения звеньев variability сердечного ритма (BCR). Поиск оптимальной частоты происходил путем перебора частот дыхания (ЧД) – возрастания и убывания с 6 до 12 дыханий в минуту и обратно, а также с использованием автоматического алгоритма. Результаты показали совпадение оптимумов, полученных при пошаговом возрастании и убывании ЧД с данными автоматического поиска, что свидетельствует о возможности алгоритмизации метода и достаточно высокой точности и надежности предложенного алгоритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: variability сердечного ритма, биообратная связь, частота дыхания

ПОРІВНЯННЯ РІЗНИХ МЕТОДИК ЗНАХОДЖЕННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ЧАСТОТ ДИХАННЯ НА ОСНОВІ ВИВЧЕННЯ СПІВВІДНОШЕНЬ СПЕКТРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ВАРИАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

О.Л. Кулик¹, О.К. Задержин², В.И. Шульгин², О.В. Мартыненко¹, М.И. Яблuchанський¹

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Національний Аерокосмічний Університет імені М.Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

На 4 здорових добровольцах у віці від 22 до 29 років (2 чоловіки і 2 жінки) з індексом маси тіла від 21 до 23 кг/м² проведено порівняння різних методів пошуку оптимальної частоти метрономізованого дихання, при якій спостерігається найбільше наближення до оптимуму співвідношення ланок variability серцевого ритму (BCR). Пошук оптимальної частоти відбувався шляхом перебору частот дихання (ЧД) – зростання та спадання з 6 до 12 дихань за хвилину і назад, а також з використанням автоматичного алгоритму. Результати показали збіг оптимумів, отриманих при покроковому зростанні та спаданні ЧД з даними автоматичного пошуку, що свідчить про можливість алгоритмізації методу та досить високої точності і надійності запропонованого алгоритму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: variability серцевого ритму, біофідбек, частота дихання

COMPARISON OF DIFFERENT METHODS OF OPTIMAL BREATHING FREQUENCIES DETECTION ON THE BASIS OF HEART RATE VARIABILITY SPECTRAL INDEXES' RATIOS

A.L. Kulik¹, A.K. Zaderihin², V.I. Shulgin², A.V. Martynenko¹, M.I. Iabluchanskyi¹

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²National Aerospace University, named by N. E. Zhukovskii «Kharkov Aviation Institute», Ukraine

At 4 healthy volunteers in age from 22 to 29 years (2 men and 2 women) with the body mass index from 21 to 23 kg/m² the comparison of different methods of optimal frequencies of paced breathing detection, at which the greatest approximation to the optimum ratio of spectral indices of heart rate variability (HRV) was achieved were studied. Detection of optimal frequency was performed by enumeration of breathing frequency (BF) – increase and decrease from 6 to 12 breaths per minute and back, and by using automatic algorithm. The results showed the coincidence of optima obtained by stepwise increasing and decreasing of BF with data from automatic search, that indicates the possibility of method algorithmization and sufficiently high accuracy and reliability of the proposed algorithm.

KEY WORDS: HRV, biofeedback, breathing frequency

Оценка функционального состояния организма, его адаптивных резервов и работы регуляторных систем является важной проблемой в современной клинике, поскольку от этого во многом зависит состояние здоровья человека [1]. Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является мощнейшим неинвазивным методом исследования состояния регуляторных систем организма [2]. Поскольку низкие показатели ВСР коррелируют с плохим прогнозом [3], возможностью нарушений ритма сердца [4] в настоящее время разрабатываются различные методики биообратной связи, направленные на повышение и нормализацию показателей ВСР. Одной из самых эффективных и простых в использовании методик является метрономизированное дыхание [1, 2, 5].

Так как метрономизированное дыхание на разных частотах приводит к разным картинам ВСР, подбором определенной частоты дыхания можно добиться роста мощности ВСР и восстановления баланса между ее спектральными компонентами [6]. В связи с этим большое значение приобретает задача поиска наилучшего метода подбора оптимальной частоты метрономизированного дыхания.

Притом, что зависимость величины показателей ВСР от частоты дыхания изучалась достаточно подробно [2, 5, 7-9], внимание исследователей направлено на изучение показателей ВСР на отдельных изолированных частотах дыхания. Изучения изменения показателей ВСР при различных методиках поиска оптимальной частоты дыхания не проводилось.

Исследование выполнено в рамках НИР ХНУ «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма», № госрегистрации 0109U000622.

Цель исследования. Провести сравнение различных методов поиска частоты метрономизированного дыхания, при котором наблюдается наибольшее приближение к оптимуму соотношения звеньев ВСР для создания эффективных техник биообратной связи в задачах повышения качества регуляторных систем человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 4 здоровых добровольца в возрасте от 22 до 30 лет (2 мужчины и 2 женщины), с индексом массы тела от 21 до 23 кг/м². Частота сердечных сокращений варьировала от 81 до 85 в минуту, артериальное давление находилось в диапазоне – 100/60 и 120/80 мм рт.ст.

У всех испытуемых с помощью компью-

терного диагностического комплекса «CardioLab 2009» («ХАИ-Медика») с частотой дискретизации сигнала 1000 Гц проводилось по 3 мониторинговые записи ЭКГ, в которых при помощи быстрого преобразования Фурье выделяли три типа волн: медленные (VLF) – частотой от 0,0033 до 0,05 Гц – преимущественно связаны с терморегуляцией, гуморальной (калликреинкининовая, ренин-ангиотензивная, гормональные, иные) регуляцией и симпатическим звеном вегетативной нервной системы; средние (LF) – от 0,05 до 0,15 Гц – преимущественно с симпатическим и парасимпатическими звеньями вегетативной нервной системы и быстрые (HF) – от 0,15 Гц до 0,40 Гц – преимущественно с парасимпатическим звеном вегетативной нервной системы.

Записи производились в положении сидя при различных параметрах изменения частоты дыхания (ЧД) – механическом переборе частот дыхания – возрастании и убывании с 6 до 12 дыханий в минуту и обратно и при автоматическом поиске частоты дыхания для достижения оптимума параметров ВСР с помощью алгоритма биообратной управляемой связи. Продолжительность дыхания на каждой из частот составляла 1 минуту.

Алгоритм автоматического поиска частоты дыхания состоял из двух подпрограмм – 1) определение расстояния до оптимума соотношений всех звеньев ВСР и 2) поиск частоты дыхания, максимально приближающей к оптимуму соотношения значений показателей звеньев ВСР на основании установленных спектральных характеристик ВСР. Ритм дыхания задавался и автоматически изменялся метрономом, встроенным в программу «CardioLab 2009».

На каждом минутном интервале каждой из записей определялись: общая мощность (TP, мс²) спектра ВСР, мощности спектров доменов низких (VLF, мс²), средних (LF, мс²) и высоких (HF, мс²) частот, соотношение LF/HF как мера симпатовагального баланса, соотношение VLF/(LF+HF) как мера гуморально-вегетативного баланса, а также отмечалась частота дыхания, при которой регистрировалось наибольшее приближение к оптимуму равновесия звеньев ВСР и проводилось сравнение между полученными оптимальными частотами дыхания на всех трех записях. Оптимальные параметры ВСР определялись индивидуально, исходя из известных норм для пола и возраста, по значениям LF/HF и VLF/(LF+HF) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены значения ЧД, при которых регистрировались оптимумы

равновесия звеньев ВСР при использовании различных методов его поиска.

Как видно из таблицы, оптимальные значения ЧД зарегистрированные при пошаговом возрастании и убывании ЧД совпадают

между собой и результатами автоматического поиска, что объясняется практически одинаковыми соотношениями звеньев ВСР на одних ЧД независимо от направления их изменения.

Таблица

Значения ЧД, при которых отмечаются оптимумы равновесия звеньев ВСР

№ испытуемого	Плавное изменение ЧД		Автоматический поиск
	возрастание	убывание	
Испытуемый 1	9	9	9
Испытуемая 2	12	12	12
Испытуемый 3	9	9	9
Испытуемая 4	9	9	9

Совпадение оптимальных ЧД, полученных при использовании алгоритма автоматического поиска с оптимумами, полученными при пошаговом возрастании и убывании ЧД, свидетельствует о возможности применения алгоритмического поиска оптимальной ЧД и достаточно высокой точности и надежности предложенного алгоритма.

Притом, что подобных работ в литературе мы не нашли, полученные нами данные вкладываются в систему представлений о нейрогуморальных механизмах регуляции дыхания и кровообращения и функциональных взаимоотношениях в системе дыхательных и парасимпатических ядер ствола мозга [9, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? / H. Kobayashi // *J Physiol Anthropol.* – 2009. – № 28(5). – P. 225–230.
2. Fang Y. Effect of different breathing patterns on nonlinearity of heart rate variability. / Y. Fang, J.T. Sun, C. Li [et al.] // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2008. – P. 3220–3223.
3. Esler M. Reduced HRV and baroreflex sensitivity as universally applicable cardiovascular «risk factors»: waiting for the bubble to burst / M. Esler, E. Lambert // *Clinical Autonomic Research* – 2003. – № 13 (3). – P. 170–172.
4. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality / F. Lombardi // *Circulation* – 2000. – № 101(1). – P. 8–10.
5. Lehrer P.M. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. / P.M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo // *Appl Psychophysiol Biofeedback.* – 2000. – № 25. – P. 177–191.
6. Частота дыхания и вариабельность сердечного ритма у здоровых добровольцев в биообратной связи / А.Л. Кулик, А.К. Задерихин, В.И. Шульгин [и др.] // *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.* – 2009. – № 879, вип. 18. – С. 20–24.
7. Shields R.W. Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. / R.W. Jr. Shields // *Cleve Clin J Med.* – 2009. – № 76. – Suppl 2. – P. 37–40.
8. Breathing frequency bias in fractal analysis of heart rate variability. / P. Perakakis, M. Taylor, E. Martinez-Nieto [et al.] // *Biol Psychol.* – 2009. – № 82(1). – P. 82–88.
9. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. / A. Van de Louw, C. Medigue, Y. Papelier [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2008. – № 295(6). – P. 1934–1940.
10. Исследуем регуляторные процессы / Н.И. Яблчанский, А.В. Мартыненко, А.С. Исаева [и др.] // – Донецк : ЧП Бугасова, 2005. – 196 с.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальные частоты дыхания, полученные при пошаговом возрастании частоты дыхания у здоровых добровольцев, соответствуют полученным при ее пошаговом снижении.
2. Оптимальные частоты дыхания при автоматическом поиске совпадают с частотами, полученными при пошаговом возрастании и убывании частоты дыхания.
3. Задачи поиска оптимума частоты дыхания для достижения баланса звеньев ВСР могут быть решены использованием как однонаправленного перебора частот, так и автоматического поиска.

© Кулик О.Л., Задерихин О.К., Шульгин В.И., Мартыненко О.В., Яблчанский М.И., 2010

ДИНАМІКА ХАРЧОВОЇ ПОВЕДІНКИ ТА ПСИХОЛОГІЧНОГО СТАНУ В ПРОЦЕСІ РІЧНОЇ ПІДГОТОВКИ СПОРТСМЕНОК, ЯКІ ЗАЙМАЮТЬСЯ ТХЕКВОНДО ТА ВАЖКОЮ АТЛЕТИКОЮ

О.Б. Неханевич

Дніпропетровська державна медична академія, Україна

Загальний бал харчової поведінки у спортсменок достовірно вище, ніж у жінок, які не займаються спортом. Спортсменки більше стурбовані особливостями свого харчування. Структура харчової поведінки спортсменок відзначалась збільшенням частки тривожного та небезпечного типів. З ростом напруження харчової поведінки зростали й величини несприятливих психологічних факторів. В процесі річної підготовки спортсменок відзначалося зростання показників напруження харчової поведінки у передзмагальному мезоциклі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: спортсменки, харчова поведінка, триада жінки-спортсменки, тхеквондо, важка атлетика, анорексія

ОСОБЕННОСТИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОК, ЗАНИМАЮЩИХСЯ ТХЭКВОНДО

О.Б. Неханевич

Днепропетровская государственная медицинская академия, Украина

Общий бал пищевого поведения у спортсменок достоверно выше, чем у женщин, не занимающихся спортом. Спортсменки более обеспокоены особенностями своего питания. Структура пищевого поведения спортсменок отличалась увеличением доли тревожного и опасного типов. С ростом напряжения пищевого поведения росли и величины неблагоприятных психологических факторов. В процессе годовой подготовки спортсменок отмечалось увеличение показателей напряжения пищевого поведения в предсоревновательном мезоцикле.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спортсменки, пищевое поведение, триада женщины-спортсменки, тхэквондо, анорексия

THE PECULIARITIES OF EATING BEHAVIOR AND PSYCHOLOGICAL STATE AT WOMEN ATHLETES ARE TRAINING BY TAEKWONDO

O.B. Nekhanevich

The Dnipropetrovsk Medical State Academy, Ukraine

The results of the research showed that female athletes eating behavior ball authentic bigger than in non-training women. This suggests a greater concern for athletes to diet. The structure of the athletes food behavior is differed by increassng the share of disturbing and dangerous types. This suggest indicate a higher incidence of deviations from the standard of food behavior among athletes. With the growth of sports skills increased the total score of food behavior and the concern of the body.

KEY WORDS: women athletes, eating behavior, female athletes triad, taekwondo, anorexia

В умовах інтенсифікації тренувально-змагальних навантажень сучасного жіночого спорту вагомість правильної побудови системи харчування спортсменок значно зростає. Порушення енергетичного балансу при обмеженні харчування та застосуванні заборонених методів, з однієї сторони, і надмірні фізичні й психічні навантаження – з іншої, можуть призводити до появи ознак порушеного харчування з серйозними наслідками, у вигляді синдрому триада «жінки-спортсменки», який включає розлади харчової поведінки (невротичну анорексію, невротичну булімію), порушення менструальної функції і остеопороз [1, 2, 3]. До ризикових за цим

фактором відносять види спорту з розділенням спортсменів за ваговими категоріями, до яких й належать важка атлетика та тхеквондо [4]. Ранніми ознаками порушеної харчової поведінки є зміни в психологічному стані: спортсменки агресивні і зосереджені на собі, внутрішній психологічний конфлікт заважає адаптації до змін оточуючого середовища, а виникаюча тривога відносно форми і складу власного тіла негативно впливає на спортивний результат [5]. Однак, дівчата та жінки, які страждають порушеннями харчової поведінки, не афішують своїх проблем [6], а відсутність ранніх психологічних критеріїв нейрогенної анорексії у спортсменок приво-

дить до того, що початкові ознаки порушеного харчування своєчасно не діагностуються і розвивається виражена клінічна картина. За даними літератури 6,5-20% випадків госпіталізації з приводу невротичних розладів харчування закінчується летально [1, 7]. В зв'язку з цим становиться актуальним вивчення харчової поведінки та створення психологічних критеріїв своєчасної діагностики нейрогенних порушень харчування у спортсменок, які займаються важкою атлетикою та тхеквондо.

Серед спеціалістів в галузі спортивної медицини напруженню харчової поведінки у спортсменок приділяється значна увага [1, 2, 3, 4, 6, 7], але питання динаміки харчової поведінки в процесі річної підготовки спортсменок, які займаються важкою атлетикою та тхеквондо, в доступних нам літературних джерелах залишаються нерозкритими.

Дана робота виконувалась у відповідності з планом наукових досліджень Дніпропетровської державної медичної академії і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри фізичної реабілітації, спортивної медицини та валеології «Розробка та оптимізація методів лікарського контролю при фізичному вихованні, оздоровчому та спортивному тренуванні» (№ державної реєстрації 0100U000352).

Мета роботи – вивчити особливості динаміки показників напруженості харчової поведінки в процесі річної підготовки спортсменок, які займаються тхеквондо та важкою атлетикою.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами було проведено обстеження 57 спортсменок віком від 15 до 28 років, які займалися важкою атлетикою (n=18) та тхеквондо (n=39) у спеціалізованих ДЮСШ м. Дніпропетровська та дніпропетровської області. До контрольної групи увійшли 43 жінки відповідного віку, які не займалися в спортивних секціях, а обсяг фізичних навантажень відповідав навчальним програмам з фізвиховання загальноосвітніх та вищих навчальних закладів.

На момент початку обстеження спортсменки, які займалися важкою атлетикою, мали спортивний стаж в середньому $5,8 \pm 0,9$ роки, спортсменки-тхеквондистки – $5,7 \pm 0,6$ роки. Тривалість тренувальних занять на тиждень серед важкоатлеток складала в середньому $9,1 \pm 0,6$ годин, серед тхеквондисток – $7,6 \pm 0,6$ годин на тиждень.

Вивчення психологічного статусу проводилось за допомогою адаптованого міжнародного багатofакторного особистого опитника FPI. Оцінка величин показників за цією

методикою проводилася в балах і ранжувалась за трьома рівнями: низький (до 4 балів), середній (4-6 балів), високий (більш 6 балів) [8]. З метою вивчення харчової поведінки досліджуваним було запропоновано для заповнення адаптований для української популяції Опитник харчових переваг (ОХП-26, Eating Attitudes Test-26, EAT-26) [6]. ОХП-26 є скринінговим психометричним інструментом, дозволяє оцінити імовірність наявності відхилень від нормативної харчової поведінки, а також охарактеризувати особливості харчової поведінки на основі чотирьох виділених факторів: «самооцінка харчової поведінки», «самоконтроль харчової поведінки», «стурбованість образом тіла» і «соціальний тиск на харчову поведінку». Сумарний бал харчової поведінки ранжировалось за трьома типами: нормальний (харчовий бал менш 16), тривожний чи граничний (харчовий бал 16-20), небезпечний, який свідчить про порушення харчової поведінки (харчовий бал більш 20). Для вивчення динаміки харчової поведінки в річному тренувальному циклі було проведено її дослідження на загальнопідготовчому етапі базового мезоциклу та передзмагального мезоциклу річної підготовки спортсменок.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 6,0 з використанням методів варіаційної статистики і кореляційного аналізу [9]. За допомогою метода варіаційної статистики розраховували (для кількісних показників – середні арифметичні величини (M), середні квадратичні відхилення (σ), середні похибки середніх величин (m); для якісних показників – частоту й долю у %). Для кількісних показників нормальність розподілу даних в групах перевірялась за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Якщо дані в групах розподілялися нормально, то статистична різниця за показниками визначалася за допомогою t-критерію Ст'юдента. В інших випадках порівняння груп проводилося з використанням U-критерію Манна-Уїтні. Для порівняння категоріальних показників в групах використовувався критерій хі-квадрат Пірсона. Різниця між показниками визначалася статистично значимою, якщо імовірність була більше 95% ($p < 0,05$). Вивчення кореляційного зв'язку проводилося за допомогою r-критерію Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Досліджуючи загальний бал харчової поведінки на загальнопідготовчому етапі базового мезоциклу спортсменок, було встановлено статистично значиму різницю ($p < 0,05$) між його величиною як у тхеквондисток

(10,5±1,1 балів), так і у важкоатлеток (17,7±2,9 балів) в порівнянні з контрольною групою – 7,0±0,9 балів (для обчислення статистично значимої різниці було застосовано U-критерій Мана-Уїтні в зв'язку з неправильним розподілом досліджених показників за

W-показником Шапіро-Уїлка ($p < 0,05$)), що вказує на більшу розповсюдженість серед спортсменок неврогенних розладів харчування у порівнянні з неспортсменками. Розподіл балів за факторами харчової поведінки в досліджуваних групах наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл балів харчової поведінки за основними факторами у спортсменок та контрольній групі ($M \pm m$)

Фактори	Важкоатлетки, n=18	Тхеквондистки, n=39	Контрольна група, n=43
Самооцінка	1,1±0,3	0,7±0,1	0,5±0,1
Самоконтроль	10,7±1,8*	6,1±0,7*	4,1±0,5*
Стурбованість образом тіла	5,3±1,1*	2,87±0,6	1,86±0,5*
Соціальний тиск	1,7±0,5*	1,6±0,4*	1,0±0,2*

Примітка:
* – $p < 0,05$

Як видно з табл. 1, вагомий внесок в існування статистичної різниці між спортсменками та контрольною групою за загальним балом харчової поведінки дали такі показники, як самоконтроль, соціальний тиск на харчову поведінку та стурбованість образом власного тіла, самооцінка ж мала тенденцію до збільшення в групі спортсменок, але статистично значимої різниці досягнуто не було. Особливу увагу звертає на себе статисти-

чно значиме збільшення показнику стурбованість образом власного тіла в групі спортсменок, який говорить про напругу харчової поведінки (табл. 1).

Частка спортсменок з тривожним та небезпечним типами харчової поведінки була статистично вища ($p < 0,05$) серед тхеквондисток – 26% та важкоатлеток – 56%, ніж у контролі – 7% (рис. 1).

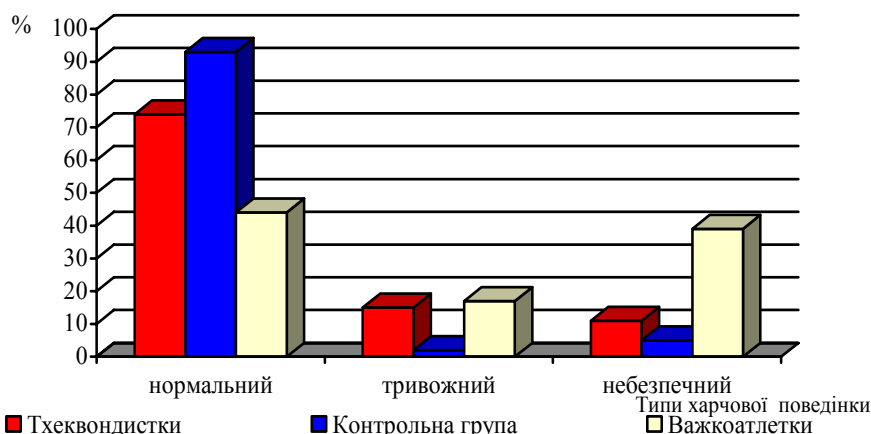


Рис. 1. Розподіл спортсменок за типами харчової поведінки в базовому мезоциклі річної підготовки, %

Частка спортсменок з тривожним та небезпечним типами харчової поведінки була достовірно вища серед тхеквондисток – 25% ($p < 0,05$), ніж у контролі, де представниць цієї групи не було.

Вивчаючи психологічний стан, ми базувалися на тому, що ранніми ознаками порушеної харчової поведінки є зміни в психологічному статусі, які характеризуються появою несприятливих психічних реакцій: невротичності, дратливості, депресивності, агресивності [5]. Відсоток респондентів з високим рівнем несприятливих показників, які характеризують соціальну дезадаптації склав: у тхеквондисток – 50%, у важкоатлеток – 58%, в контролі – 20% ($p < 0,05$).

Для визначення наявності зв'язку між не-

сприятливими психологічними реакціями та ознаками напруження харчової поведінки, було застосовано кореляційний аналіз Пірсона, результати якого наведено в табл. 2.

Результати кореляційного аналізу вказують на наявність позитивного зв'язку між досліджуємими показниками. Для оцінки величини впливу несприятливих психологічних факторів на харчову поведінку було застосовано однофакторний дисперсійний аналіз (табл. 3).

Як наглядно демонструють дані табл. 3, на зростанням загального балу харчової поведінки статистично значимо впливають несприятливі психологічні фактори, такі як невротичність, депресивність та агресивність.

Таблиця 2

Результати кореляційного аналізу взаємозв'язку несприятливих психологічних факторів та загального балу харчової поведінки у спортсменок, (r (p))

Психологічні фактори	Невротичність	Депресивність	Агресивність	Дратливість
Загальний бал харчової поведінки	0,9 (p<0,05)	0,5 (p<0,05)	0,7 (p<0,05)	0,1 (p>0,05)

Таблиця 3

Вплив несприятливих психологічних факторів на тхеквондисток з різним типом харчової поведінки (M±m)

Психологічні фактори	Нормальний, n=29	Тривожний, n=6	Небезпечний, n=4	F (p)
Невротичність	4,4±1,8	3,5±0,7*	6,0±1,2*	2,9 (p<0,05)
Дратливість	4,8±0,4	4,7±0,8	4,8±1,3	0,005 (p>0,99)
Депресивність	4,4±0,3*	4,3±0,3*	5,3±0,3*	2,8 (p<0,05)
Агресивність	5,4±0,3*	7,0±0,6*	4,8±0,6	2,9 (p<0,05)

Примітка:
* – p<0,05

Розподілення вивчаємих видів спорту за ваговими категоріями потребує особливої уваги при побудові режиму харчування у передзмагальному мезоциклі річної підготовки. Прагнення спортсменок знизити «зайву» вагу у поєднанні з ростом фізичного та психоемоційного напруження в цей період може призводити до появи у них ознак по-

рушеного харчування. Так, досліджуючи ознаки психологічного напруження харчової поведінки за допомогою t-критерію Вілкоксона, нами встановлено статистично значиме зростання цих показників у передзмагальному мезоциклі підготовки в обох групах спортсменок, про що красномовно свідчить табл. 4.

Таблиця 4

Динаміка показників напруження харчової поведінки в процесі річної підготовки спортсменок (M±m)

Показники	Тхеквондистки, n=39		Важкоатлетки, n=18	
	Базовий мезоцикл	Передзмагальний мезоцикл	Базовий мезоцикл	Передзмагальний мезоцикл
Невротичність	4,5±0,3*	6,3±0,2	5,4±0,7*	6,9±0,5
Дратливість	4,7±0,3*	6,2±0,2	6,0±0,6*	7,2±0,4
Депресивність	4,5±0,3*	6,2±0,3	4,9±0,6*	6,3±0,5
Агресивність	5,6±0,3*	7,0±0,2	5,5±0,4*	6,4±0,3
Самооцінка	0,7±0,1*	0,4±0,1	1,1±0,3*	1,9±0,2
Самоконтроль	6,1±0,7*	10,8±0,7	10,7±1,8*	15,4±1,4
Стурбованість образом тіла	2,87±0,6*	6,2±0,4	5,3±1,1*	8,2±0,8
Соціальний тиск	1,6±0,4	1,7±0,4	1,7±0,5	2,1±0,4
Бал харчової поведінки	10,5±1,1*	18,7±1,0	17,7±2,9*	25,6±2,5

Примітка:
* – p<0,05

Викликає інтерес розподіл в групах спортсменок за типами харчової поведінки в базовому та передзмагальному мезоциклах річної підготовки. Відмічалось статистично значиме зростання (p<0,05) долі небезпечного типу в передзмагальному мезоциклі в обох групах спортсменок, що демонструє рис. 2.

Застосовуючи критерій χ^2 -Пірсона для порівняння розподілу спортсменок за типами харчової поведінки в різних мезоциклах річної підготовки було виявлено статистично значиму різницю як у тхеквондисток (p=0,04) так і в групі важкоатлеток (p=0,01) зі збільшенням долі небезпечного типу в передзмагальному мезоциклі.

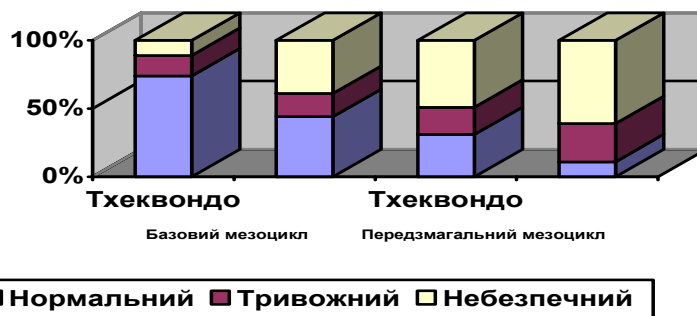


Рис. 2. Розподіл спортсменок, які займаються тхеквондо та важкою атлетикою (ВА), за типами харчової поведінки в динаміці річної підготовки, %

Отримані в роботі результати підтверджують дані [2, 3] про більшу розповсюдженість серед спортсменок неврогенних порушень харчування у порівнянні з неспортсменками. Новим в роботі є доведення існування статистично значимого зв'язку між показниками стурбованості харчовою поведінкою та психологічно несприятливими факторами, такими як невротичність, агресивність та депресивність, які можуть бути використані в якості ранніх діагностичних критеріїв неврогенних розладів харчування у спортсменок. Крім того, виявлено статистично значиме збільшення показників напруження харчової поведінки у передзмагальному тренувальному мезоциклі по відношенню до базового мезоциклу, що обумовлено збільшенням у цьому періоді фізичних та психоемоційних навантажень з одного боку та обмеженням в харчуванні – з іншого. Це говорить про необхідність більш ретельного врахування ознак порушеного харчування у спортсменок при побудові фізичних навантажень у передзмагальному мезоциклі.

ВИСНОВКИ

1. Наведені дані свідчать про більшу стурбованість спортсменок особливостями свого харчування, оскільки стереотипи харчової поведінки мають достовірну різницю в основній та контрольній групах ($p < 0,05$), що говорить про вплив специфічних спортивних навантажень на розвиток неврогенних розладів харчування.
2. В структурі харчової поведінки як тхеквондисток, так і важкоатлеток виявлена достовірно більша доля тривожного та небезпечного типів – 26% та 56% відповідно в порівнянні з контролем – 7% ($p < 0,05$), що свідчить про більшу розпо-

всюдженість відхилень від нормативної харчової поведінки серед спортсменок. Звертає на себе увагу статистична різниця в групах порівняння за показниками стурбованості образом тіла та самооцінкою, які є діагностично значущими дезадаптивними проявами харчової поведінки ($p < 0,05$).

3. Наявність статистично значимого взаємозв'язку ($p < 0,05$) між ознаками порушеної харчової поведінки та появою несприятливих психологічних реакцій, таких як невротичність, депресивність та агресивність дозволяє використовувати останні в якості ранніх психологічних критеріїв неврогенних розладів харчування.
4. Досліджуючи динаміку показників напруження харчової поведінки в процесі річної підготовки, встановлено статистично значиме ($p < 0,05$) їх зростання в передзмагальному мезоциклі в обох групах спортсменок. У тому числі, статистично значимо ($p < 0,05$) зростала доля небезпечного типу харчової поведінки в передзмагальному мезоциклі в досліджуваних групах. Це свідчить про більшу напруженість харчової поведінки в передзмагальному мезоциклі, що потребує більш ретельного нагляду за спортсменками в цей період та необхідність застосування ранніх діагностичних критеріїв своєчасної діагностики та лікування ознак порушеного харчування.

Перспективним у подальшому дослідженні є вивчення взаємозв'язку між ознаками порушеного харчування та розладами менструальної функції й порушенням будови кісток у спортсменок, які займаються важкою атлетикою та тхеквондо.

ЛІТЕРАТУРА

1. Репродуктивное здоровье женщины в спорте: методическое пособие / Д.А. Ниаури, Т.А. Евдокимова, Е.И. Сазыкина [и др.]. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. – 28 с.
2. Шахлина Л. Триада женщины-спортсменки: факты «за» и «против» / Л. Шахлина, В. Поворознюк // Спортивная медицина. – 2004. – № 1-2. – С. 29–39.
3. Julie A. Hobart. The Female Athlete Triad / Julie A. Hobart, Douglas R. Smucker // The American academy of family physician. – 2000. – № 61. – P. 3357–3367.
4. Fenichel R.M. Anorexia, bulimia and athletic triad: evaluation and management / R.M. Fenichel, M.P. Warren // Current osteoporosis reports. – 2007. – Vol. 5(4). – P. 160–164.
5. Хекалов Е.М. Неблагоприятные психические состояния у спортсменов, их диагностика и регуляция: Учебное пособие / Е.М. Хекалов – М.: Советский спорт, 2003. – 64 с.
6. Скугаревский О.А. Нарушения пищевого поведения и возможность их скрининговой оценки / О.А. Скугаревский, С.В. Сивуха // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2003. – № 3. – С. 41–44.
7. Papadopoulos F.C. Excess mortality, causes of death and prognosis factors in anorexia / F.C. Papadopoulos, A. Ekblom, L. Brandt [et al.] // The Journal of Psychiatry. – 2009. – Vol. 194(1). – P. 10–17.
8. Макеева Т.Г. Тестируем детей: психологический практикум / Макеева Т. – Ростов-на-Дону: «Феникс», 2006. – 348 с.
9. Халафян А.А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А.А. Халафян / – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007. – 512 с.

УДК: 616.12-008.331.1+616.72-002]-616.12-008.33

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНТРОЛЯ КОМОРБИДНОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ СУТОЧНЫХ ПРОФИЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

И.В. Солдатенко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Изучена эффективность контроля коморбидной с остеоартрозом (ОА) артериальной гипертензии (АГ) на этапах терапии с учетом типов суточных профилей (СП) систолического артериального давления (САД) у 43 пациентов в возрасте 59 ± 10 лет. Обследовано 23 пациента с коморбидной с ОА АГ (АГ+ОА), 20 с изолированной АГ (ИАГ). Установлено, что с возрастом коморбидность артериальной гипертензии увеличивается с большей частотой встречаемости у лиц женского пола. Остеоартроз повышает степень тяжести артериальной гипертензии без существенного влияния на исходный уровень артериального давления в суточных профилях систолического артериального давления. Контроль артериального давления одинаково эффективен у пациентов с коморбидной с остеоартрозом и изолированной артериальной гипертензией. Эффективность контроля выше у пациентов с non-dippers и ниже – с dippers и night-peakers суточными профилями артериального давления. Коморбидная с остеоартрозом, как и изолированная, артериальная гипертензия с dippers и night-peakers суточными профилями систолического артериального давления требует более интенсивной антигипертензивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, остеоартроз, контроль, артериальное давление, суточный профиль

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОНТРОЛЮ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ З УРАХУВАННЯМ ДОБОВИХ ПРОФІЛЕЙ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

І.В. Солдатенко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Вивчено ефективність контролю коморбидної з остеоартрозом (ОА) артеріальної гіпертензії (АГ) на етапах терапії з урахуванням типів добових профілей (ДП) систолічного артеріального тиску (САТ) у 43 пацієнтів у віці 59 ± 10 років. Обстежено 23 пацієнта з коморбидною з ОА АГ (АГ + ОА), 20 з ізольованою АГ (ІАГ). Встановлено, що з віком коморбидність артеріальної гіпертензії збільшується з більшою частотою зустрічальності у осіб жіночої статі. Остеоартроз підвищує ступінь тяжкості артеріальної гіпертензії без істотного впливу на початковий рівень артеріального тиску в добових профілях систолічного артеріального тиску. Контроль артеріального тиску однаково ефективний у пацієнтів з коморбидною на остеоартроз та ізольовану артеріальну гіпертензію. Ефективність контролю вище у пацієнтів з non-dippers і нижче – з dippers та night-peakers добовими профілями артеріального тиску. Коморбидна з остеоартрозом, як і ізольована, артеріальна гіпертензія з dippers та night-peakers добовими профілями систолічного артеріального тиску вимагає більш інтенсивної антигіпертензивної терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, контроль, артеріальний тиск, добовий профіль

EFFECTIVENESS OF CONTROLS COMORBID WITH OSTEOARTHRITIS HYPERTENSION AT STAGES OF THERAPY IN THE LIGHT OF DAY PROFILE OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE

I.V. Soldatenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Studied The effectiveness of controls comorbid with osteoarthritis (OA) hypertension (H) at stages of therapy in the light of day profile of systolic blood pressure in 43 patients aged 59 ± 10 years. The study involved 23 patients with comorbid with OA H (H + OA), 20 with isolated H (IH). Found that age-comorbidity of hypertension increases with greater frequency of occurrence in females. Osteoarthritis increases the severity of hypertension without significant effect on baseline blood pressure in the daily profile of systolic blood pressure. Control of blood pressure is equally effective in patients with comorbid with osteoarthritis and isolated arterial hypertension. Effectiveness of controls was higher in patients with non-dippers and below – with dippers and night-peakers circadian blood pressure profile. Comorbid with osteoarthritis as well as isolated, arterial hypertension and dippers and night-peakers day profile of systolic blood pressure requires a more intensive antihypertensive therapy.

KEY WORDS: hypertension, osteoarthritis, control, circadian blood pressure profile

Повышенное артериальное давление (АД) является ведущим фактором риска сердечно-сосудистой смертности во всем мире, и его контроль очень важен для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [1].

Многочисленными проспективными клиническими исследованиями установлена высокая значимость повышения уровня систолического артериального давления (САД) как фактора риска развития всех сосудистых осложнений [2].

Деятельность сердечно-сосудистой системы характеризуется суточной (циркадианной) периодичностью [3], что находит проявления в изменениях САД [4]. Суточные изменения САД определяют с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД), которые, в зависимости от их характера, классифицируют на *dippers*, *non-dippers*, *over-dippers* и *night-peakers* [5]. Физиологичными считают колебания *dippers*, другие относят к регуляторным нарушениям, связывая с ними высокий риск утяжеления течения и неблагоприятных исходов заболеваний [6].

Суточные колебания САД наиболее часто нарушаются при артериальной гипертензии (АГ), где являются одной из причин повышения кардиоваскулярного риска [7, 8]. Так, недостаточное или чрезмерное снижение АД в ночное время (*non-dippers*, *night-peakers*) является фактором риска острых коронарных и мозговых синдромов [9, 10].

При всей актуальности проблемы коморбидности АГ и остеоартроза (ОА) [11, 12], данные об исследовании эффективности контроля АД у пациентов с коморбидной патологией в зависимости от типа суточных профилей (СП) САД в мировой и отечественной литературе отсутствуют.

Работа выполнена в рамках НИР ХНУ имени В.Н. Каразина «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № государственной регистрации 0109U000622.

Цель работы – установить эффективность контроля коморбидной с ОА АГ на этапах терапии с учетом типов СП САД для разработки предложений по повышению качества ее диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе городской поликлиники № 6 Московского района г. Харькова, обследовано 43 пациента в возрасте 59 ± 10 , 23 мужчины и 20 женщин. 23 пациента с коморбидной с ОА АГ (группа наблюдения – АГ+ОА), 20 с изолированной АГ (группа сравнения – ИАГ).

Диагноз АГ устанавливался согласно Ре-

комендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии [13], ОА – на основании классификации ревматических заболеваний Ассоциации ревматологов Украины [14].

В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом, страдающие ХСН IV функционального класса (ФК), АГ III стадии, ожирением III-IV степени, со вторичными ОА и АГ, поражением суставов 4 стадии рентгенологически по классификации Kellgren-Lawrence.

За 24 часа до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов, за 30 минут – ограничивалась физическая нагрузка.

Измерение АД проводилось в утреннее время по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 после 5 минутного отдыха. В дополнение к офисному пациенты измеряли АД в домашних условиях с ведением дневников.

СМАД проводилось с использованием компьютерной системы CardioSensBP. Мониторы активировались по стандартному протоколу через каждые 15 минут в дневное время и через каждые 30 минут в ночное время. По результатам исследования оценивали СП САД по степени его ночного снижения [5]: 1 – *over-dippers* – $CHC > 20\%$; 2 – *dippers* – $10\% < CHC < 20\%$; 3 – *non-dippers* – $CHC < 10\%$; 4 – *night-peakers* – $CHC < 0\%$.

Терапия АГ основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с гипертонической болезнью I–II стадии [15]. Пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете. Начальная терапия включала комбинации: ингибитор АПФ (лизиноприл)+ диуретик (гидрохлортиазид либо индапамид). В случае неэффективности, дополнительно назначался антагонист кальция (амлодипин), а при сопутствующей синусовой тахикардии – бета-адреноблокатор (биспролол) в соответствии с задачами достижения целевых уровней АД.

Терапия ОА основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с остеоартрозом [16] и включала двигательный режим с ограничением чрезмерной нагрузки на суставы, комплекс лечебной гимнастики, прием хондропротекторов перорально (хондроитин сульфат 750 мг 2 раза в день 1 месяц, потом 500 мг 2 раза в день длительно) и местно. При воспалительных явлениях в суставных тканях использовались местно мази с диклоффе-

наком натрия.

Сроки и подгруппы в группах наблюдения. Пациенты обследовались до, спустя 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 1 год от начала терапии.

До начала лечения по типу СП САД в обеих группах АГ+ОА и ИАГ пациенты были разделены на подгруппы: *dippers*, *non-dippers*, *over-dippers* и *night-peakers*.

В группах наблюдения и сравнения изучали динамику САД и ДАД в сравниваемых группах пациентов АГ+ОА и ИАГ с учетом СП САД.

Статистические методы. Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – М и стандартное отклонение – sd), качественные переменные описаны относительными значениями (% и их отклонения – σ). Для определения статистических различий количественных показателей в сформированных группах и подгруппах пациентов применялся t-критерий Стьюдента, при отсутствии нормального распределения – непараметрические критерии (критерий знаков и U-критерий Манна-Уитни). Достоверными данные были признаны при уровнях значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Расчет показателей производился с помощью SPSS 15.0 для Windows.

рамметрические критерии (критерий знаков и U-критерий Манна-Уитни). Достоверными данные были признаны при уровнях значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Расчет показателей производился с помощью SPSS 15.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о пациентах двух сравниваемых групп АГ+ОА и ИАГ представлены в табл. 1. АГ+ОА превалировала у женщин, а частота коморбидности увеличивалась с возрастом, так как при АГ+ОА средний возраст пациентов был на 7 лет выше, чем при ИАГ ($p < 0,01$).

В группе АГ+ОА, мягкая АГ встречалась реже ($p < 0,01$), умеренная – чаще ($p < 0,01$) и тяжелая одинаково часто ($p > 0,05$) с установленной в группе ИАГ. АГ I стадии наблюдалась реже, чем АГ II стадии, и была менее частой при АГ+ОА, чем при ИАГ ($p < 0,01$). АГ II стадии преобладала в обеих сравниваемых группах АГ+ОА и ИАГ, при этом частотные соотношения между ними достоверно не различались ($p > 0,05$).

Таблица 1

Распределение пациентов на группы с учетом факторов возраста, пола, степени и стадии заболеваний (n, %±σ, М±sd)

Показатели		Группы пациентов	
		АГ+ОА	ИАГ
Количество пациентов	Всего	23	20
	Мужчин	6	10
	Женщин	17	10
Возраст, годы		63±8	56±11**
Степень АГ	Мягкая	13±7	45±11**
	Умеренная	61±10	30±10**
	Тяжелая	26±9	25±10
Стадия АГ	I	4±4	5±5
	II	96±4	95±5
Стадия ОА	I	—	—
	II	50±10	—
	III	50±10	—

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – между значениями в группах

В группе АГ+ОА ОА I стадии не был диагностирован, тогда как ОА II и ОА III стадий наблюдался с одинаковой частотой (50%±10). Динамика САД и ДАД при различных типах СП САД на этапах терапии в пределах выделенных групп АГ+ОА и ИАГ представлена в табл. 2.

СП САД *over-dippers* не встречался ни в одной из сравниваемых групп АГ+ОА и ИАГ.

До начала терапии САД было выше у *dippers* при АГ+ОА ($p > 0,05$), *non-dippers* и *night-peakers* – при ИАГ ($p > 0,05$), промежуточным – у *night-peakers* при АГ+ОА ($p > 0,05$), и ниже – у *non-dippers* при АГ+ОА ($p > 0,05$) и *dippers* при ИАГ ($p > 0,05$). ДАД исходно было выше у *dippers*, промежуточным – у *non-dippers* и ниже – у *night-peakers*

в обеих сравниваемых группах АГ+ОА и ИАГ ($p > 0,05$). У пациентов *dippers* исходное САД при АГ+ОА было выше, чем при ИАГ ($p > 0,05$). Терапия была одинаково эффективна в обеих группах, при этом контроль САД обеспечивался спустя 2 недели от начала лечения. Как и САД, исходное ДАД при АГ+ОА было выше, чем при ИАГ ($p > 0,05$). В ходе терапии контроль ДАД в группе АГ+ОА обеспечивался через 1 месяц от начала терапии ($p > 0,05$), тогда как в группе ИАГ – уже через 2 недели ($p > 0,05$). Эффективность контроля ДАД при АГ+ОА была ниже, чем при ИАГ ($p > 0,05$).

У пациентов *non-dippers* исходное САД было одинаковым в обеих группах АГ+ОА и ИАГ ($p > 0,05$). Контроль САД обеспечивался через 2 недели наблюдения при АГ+ОА и

ИАГ (АГ+ОА $p > 0,05$; ИАГ $p > 0,05$). Проводимая терапия была одинаково эффективна в обеих группах ($p < 0,05$). В отличие от САД исходное ДАД было выше в группе АГ+ОА, чем в группе ИАГ ($p > 0,05$). Контроль ДАД обеспечивался в обеих группах через 2 недели от начала терапии ($p > 0,05$).

Исходное САД у пациентов night-peakers было выше в группе АГ+ОА, чем в группе ИАГ ($p > 0,05$). Контроль САД в группе АГ+ОА обеспечивался через 2 недели от начала терапии ($p > 0,05$), тогда как в группе ИАГ – через 1 месяц ($p > 0,05$). Эффективность терапии была выше при АГ+ОА, чем при ИАГ ($p > 0,05$). Напротив, исходное ДАД night-peakers было ниже в группе АГ+ОА в сравнении с группой ИАГ ($p > 0,05$). В группе АГ+ОА контроль АД был достигнут через 2 недели терапии ($p > 0,05$), в группе ИАГ – через 3 месяца ($p > 0,05$). Эффективность терапии была выше при АГ+ОА в сравнении с ИАГ ($p > 0,05$).

В нашем исследовании мы обнаружили рост коморбидности с возрастом и большую частоту ее встречаемости у лиц женского пола, более тяжелое течение АГ в сочетании с ОА, что соответствует данным [17].

Мы не нашли в литературе данных, касающихся не только сравнения уровней, но и самих уровней САД и ДАД у пациентов с АГ+ОА и ИАГ в зависимости от типа СП САД. Найденное нами отсутствие статистически значимых различий между ними может быть расценено как одинаковое влияние АГ и ОА на СП САД, что может быть обусловлено в значительной мере общими механизмами нарушений регуляции при этих заболеваниях [11]. Отсутствие в нашем исследовании пациентов over-dippers можно объяснить низкой частотой встречаемости данного СП в популяции, а также тщательным контролем антигипертензивной терапии, не допускавшей чрезмерного понижения АД.

Таблица 2

САД и ДАД ($M \pm sd$, мм рт. ст.) на этапах терапии у пациентов с АГ+ОА и ИАГ в зависимости от типа СП САД

Группы	Подгруппы	АД	Этапы терапии					
			До	2 недели	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
АГ+ОА	over-dippers	САД	—	—	—	—	—	—
		ДАД	—	—	—	—	—	—
	dippers	САД	150±17	136±19	137±13*	131±15*	130±14*	133±9*
		ДАД	89±12	85±10	84±5	84±9	83±8	88±1
	non-dippers	САД	144±19	136±11	136±7	133±11	131±8*	131±7*
		ДАД	88±12	85±7	84±7	85±7	82±6*	78±7*
	night-peakers	САД	147±30	134±14	140±12	132±12	139±7	135±9
		ДАД	78±13	74±9##	83±11	74±11	80±11	80±9
ИАГ	over-dippers	САД	—	—	—	—	—	—
		ДАД	—	—	—	—	—	—
	dippers	САД	137±9	123±16	127±14	132±14	133±10	133±10
		ДАД	88±5	78±12	84±6	87±6	86±3	86±5
	non-dippers	САД	144±14	134±14*	137±10	134±10*	133±8*	125±6*
		ДАД	87±13	85±8	85±7	80±8	78±8*	76±2*
	night-peakers	САД	144±4	146±6	137±11	141±5	140±7	142±3
		ДАД	83±3	91±4	90±3	89±6	86±4	87±7

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ - в текущих значениях внутри групп АГ+ОА и ИАГ против исходных;

$p < 0,05$, ## $p < 0,01$ - между значениями в группах на соответствующих этапах исследования.

Мы не нашли в литературе также данных об исследовании эффективности контроля АД у пациентов с АГ+ОА и ИАГ в зависимости от СП САД. Притом, что в соответствии с полученными нами результатами контроль АД был эффективен в обеих группах АГ+ОА и ИАГ, он оказался различен для САД и ДАД и был связан с типами СП САД. Более высокую эффективность контроля САД в сравнении с ДАД можно объяснить более низким влиянием антигипертензивной терапии на уровень ДАД [18]. Одинаковая эффективность контроля САД и ДАД у пациентов non-dippers и более низкая ДАД – у dippers и night-peakers могут быть расценены как различное влияние СП САД на хронобиологию САД и ДАД, что необходимо учитывать в ведении пациентов.

ВЫВОДЫ

1. С возрастом коморбидность артериальной гипертензии увеличивается с большей частотой встречаемости у лиц женского пола.
2. Остеоартроз повышает степень тяжести артериальной гипертензии без существенного влияния на исходный уровень артериального давления в суточных профилях систолического артериального давления.
3. Контроль артериального давления одинаково эффективен у пациентов с коморбидной с остеоартрозом и изолированной артериальной гипертензией. Эффективность контроля выше у пациентов с non-dippers и ниже – с dippers и night-peakers суточными профилями артери-

- ального тиску.
4. Коморбидна з остеоартрозом, як і ізольована, артеріальна гіпертензія з *dippers* і *night-peakers* суточними профілями систолического артеріального тиску потребує більш інтенсивної антигіпертензивної терапії.
- Представляється цілесобразним дослідження контролю АД на етапах терапії АГ+ОА в межах виділених груп СП ДАД для наступного покращення якості діагностики і лікування даного контингенту пацієнтів.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension. // Journal of Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105 – 1187.
2. Недогода С.В. Возможности и перспективы Лодоза в лечении систолической артериальной гипертензии / С.В. Недогода // Consilium Medicum. – 2009. – № 1. – С. 15-20.
3. Хильдебрандт Г., Мозер М., Лехофер М. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехофер. – М.: Арнебия. – 2006. – С. 78–81.
4. García-Ortiz L. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study) / L. García-Ortiz, M. A. Gómez-Marcos, J. Martín-Moreiras // Blood Press Monit. – 2009. – Vol. 4. – P. 145–151.
5. Ахметзянова Э.Х. Методические аспекты определения типа суточного ритма по данным суточного мониторинга артериального тиску / Э.Х. Ахметзянова // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 49–54.
6. Giles T.D. Circadian rhythm of blood pressure and the relation to cardiovascular events / T.D. Giles // J Hypertens Suppl. – 2006. – Vol. 24. – P. 11–16.
7. Burnier M. What are the clinical implications of nocturnal blood pressure? / M. Burnier // Rev Med Suisse. – 2007. – Vol. 3. – P. 2007–2010.
8. Staessen J.A. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database / J.A. Staessen, L. Bieniaszewski, E. O'Brien et al. // Hypertension. – 1997. – Vol. 29. – P. 30–39.
9. Kanbay M. Causes and mechanisms of nondipping hypertension / M. Kanbay, F. Turgut, M. Uyar // Clin Exp Hypertens. – 2008. – Vol. 30. – P. 585–597.
10. Soyulu A. The effect of nondipper blood pressure pattern on target organ damage in patients with metabolic syndrome / A. Soyulu, H. Güleç, Y.I. Alihanoglu et al. // Turk Kardiyol Dern Ars. – 2009. – Vol. 37. – P. 454–460.
11. Солдатенко И.В. Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше, чем отличий / И.В. Солдатенко, Н.И. Яблчанский // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія «Медицина». – 2008. – №831. – випуск 16. – С. 104-111.
12. Joel M. Gore. Coexisting conditions and management of hypertension // J. Watch Cardiology. – 2008. – Vol. 521. – P. 5.
13. Міністерство охорони здоров'я України. – Рек. Укр. товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Здоров'я України. – 2005. – № 117. – С. 25–27.
14. Коваленко В.Н. Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В.Н. Коваленко, Н.А. Корж, С.И. Герасименко // Здоровья України. – 2007. – № 21. – С. 13–15.
15. Міністерство охорони здоров'я України- Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою (есенціальною артеріальною гіпертензією) I–II стадії // Ліки України. – 2009. – № 4. – С. 5–6.
16. Міністерство охорони здоров'я України – Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА) // Укр. ревматол. журн. – 2007. – № 1. – С. 74–75.
17. Лыгина Е.В. Клинические аспекты и оптимизация фармакотерапии у больных с гипертонической болезнью в сочетании с остеоартрозом: автореф. дис. на здобуття наук. Ступеня канд. мед. наук. / Е.В. Лыгина. – Рязань. – 2007. – 26 с.
18. Роль систолического и диастолического артериального тиску для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 10–15.

© Солдатенко И.В., 2010

УДК: 616.24-006.6-033.2:616.8.31

ШЛЯХИ ПОЛПШЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНІ З МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНИЙ МОЗОК

В.П. Старенький, О.М. Сухіна, О.М.Тарасова

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

Був проведений аналіз результатів поєднаного застосування темодалу та опромінення із приводу метастазів у головний мозок у 37 хворих не дрібноклітинним раком легені (НДРЛ), IIIA, IIIB стадій. Проводився порівняльний аналіз двох груп хворих: група 1-27 хворих НДРЛ, які отримували променевою терапією за вищеописаною схемою з хіміомодифікацією ломустинном по 40 мг щотижня (СОД 120-

160 мг), 2 група – 30 хворих НДРЛ, які отримували курс променевої терапії за аналогічною схемою без будь-якої модифікації. У процесі лікування спостерігалось поліпшення неврологічного статусу у більшості хворих з основної та контрольних груп 1-ої, 2-ої (85,3%, 86,9%, 88,8%), відповідно. Загальний показник виживаності в основній групі склав 16%, а медіана – 8 місяців, тоді як, у 1-ій групі цей показник склав 5,5%, 6,2 міс., відповідно $P < 0,05$. У 2-ій групі однорічний строк не пережив щоден з пацієнтів, а медіана склала 4 місяці. Результати лікування свідчать про те, що модифікація променевої терапії темодалом покращує безпосередні результати, медіану та однорічну виживаність цієї категорії хворих, не погіршуючи якості їх життя згідно з даними аналізу гематологічних та негематологічних реакцій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: недрібноклітинний рак легені, метастази головного мозку, хіміопроменева терапія, якість життя

ПУТИ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

В.П. Старенький, Е.Н. Сухина, О.М. Тарасова

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

Был проведен анализ результатов сочетанного применения темодала и облучения по поводу метастазов в головной мозг у 37 больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), IIIA, IIIB стадии. Проводился сравнительный анализ двух групп больных: группа 1-27 больных НМРЛ, получавших лучевую терапию по вышеописанной схеме с химиомодификацией ломустинном по 40 мг еженедельно (СОД 120-160 мг), 2 группа – 30 больных НМРЛ, получавших курс лучевой терапии по аналогичной схеме без какой-либо модификации. В процессе лечения отмечалось улучшение неврологического статуса у большинства больных в основной и контрольных группах 1-ой, 2-ой (85,3%, 86,9%, 88,8%), соответственно. Общий показатель выживаемости в основной группе составил 16%, а медиана 8 месяцев, тогда как, в 1-й группе этот показатель составил 5,5%, 6,2 мес., соответственно $P < 0,05$. Во 2-ой группе однолетний срок не пережил не один из пациентов, а медиана составила 4 месяца. Результаты лечения показывают, что модификация лучевой терапии темодалом улучшает непосредственные результаты, медиану и одногодичную выживаемость этой категории больных без ухудшения качества жизни по данным анализа гематологических и негематологических реакций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, метастазы головного мозга, химиолучевая терапия, качество жизни

WAYS OF LIFE QUALITY IMPROVEMENT OF THE PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL CANCER OF LUNG WITH BRAIN METASTASES

V.P. Starenkiy, H.N. Sukhina, O.M. Tarasova

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

The analysis of the results of combined usage of temodal and radiotherapy among 37 patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) IIIA, IIIB stages with brain metastases was held. The comparative analysis of two groups was held: the 1st group – 27 patients with NSCLC, administered radiotherapy according to the above mentioned scheme with lomustine chemo modification, 40 mg per week (TFD 120-160 mg); the 2nd group – 30 patients with NSCLC, administered radiotherapy according to the same scheme without any modification. During the process of therapy one could observe improvement of neurological state of majority of patients in main group and control groups 1 and 2 (85.3%, 86.9%, 88.8%), respectively. Total survival rate of patients in main group was 16%, and median was 8 months, while in the 1st group this parameter was 5.5%, median was 6.2 months, respectively, $P < 0.05$. In the 2nd group no patient survived one-year term and median was 4 months. Following the treatment one could admit that combined usage of temodal and radiotherapy improves direct results, median and one-year survival rate among the patients of this category, saving the quality of their life according to the analysis data of hematological and non-hematological reactions.

KEY WORDS: non-small-cell lung cancer, brain metastases, chemoradiation therapy, quality of life

Аналіз наукової літератури за останні 10 років свідчить про збільшення частоти метастазування в головний мозок при недрібноклітинному раку легені (НДРЛ) в групах хворих, де після проведення методів лікування вдається достовірно збільшити тривалість життя [1].

Лікування хворих з метастазами в головний мозок (ГМ) є актуальною проблемою сучасної онкології, радіології й хіміотерапії [1]. Кількість вторинних внутримозкових пухлин, що знов діагностуються, перевищує кількість первинних новоутворів ГМ майже в 5 разів, при цьому на рак легені (РЛ) при-

падає 40-50% усіх випадків метастатичного ураження головного мозку. Розвиток метастазів у ГМ, викликаючи фізичні та психічні порушення, призводить до швидкої інвалідації і загибелі хворих [1, 2].

Прогноз для життя пацієнтів із множинними метастазами в ГМ у переважно несприятливий, і, в середньому, тривалість життя становить близько 6-9 місяців практично при будь-якому варіанті лікування. Поріг дворічної виживаності долають тільки 8% таких хворих. Проте якість життя пацієнтів протягом цього періоду дуже залежить від обраної тактики лікування [3, 4].

Пацієнти з об'ємним ураженням центральної нервової системи є однією з найважчих груп хворих, оскільки симптоми хвороби надзвичайно погіршують якість життя. Саме тому методи лікування цих пацієнтів повинні бути не лише ефективними, але й добре переносними, щоб не погіршувати й без того низьку якість життя хворих [5, 6].

Найефективнішим методом лікування солітарних метастазів ГМ є нейрохірургічний. Проте на практиці лікарям частіше доводиться стикатися із множинними ураженнями ГМ, які спостерігаються в понад 70% хворих. Отже на перший план виступає променевий або хемопроменевий методи [6,7].

Останніми роками триває активний пошук оптимальних схем поєднання лікарського й променевого методу лікування метастазів РЛ у головний мозок [1-4, 6].

Раніше серед препаратів хемотерапії найчастіше застосовувалися похідні нітрозосечовини, і ще в трудах 90-х років наголошувалося на їх позитивній ролі при лікуванні хворих на злоякісні гліоми. При цьому, спостерігалася досить висока частота гематологічних ускладнень унаслідок наявності кумулятивної токсичності цих препаратів [1-4].

В 1984 р. у Великій Британії групою вчених, яку очолював М. Stevens, був синтезований темозоломід (Темодал), перший і дотепер єдиний агент хемотерапії, створений спеціально для лікування злоякісних уражень центральної нервової системи [5-9].

Враховуючи здатність гальмувати клітинний цикл у фазі G₂-M, темодал можна розглядати як оптимальний радіомодифікатор при лікуванні метастатичних пухлин головного мозку.

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення ролі сфінгомелінази в керамідному шляху апоптоза за умови хемопроменевої терапії НДРЛ для прогнозування її ефективності», шифр НДР АМН. 03.08.

Метою роботи є: вивчення можливості використання темодалу у радіохемотерапії метастазів НДРЛ в головний мозок для під-

вищення ефективності антибластомної терапії та якості життя цієї категорії хворих.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До основної групи ввійшли 37 хворих НДРЛ ША і ШВ стадій, всі чоловіки віком 45-62 років, які раніше отримували променеву терапію (ПТ) на первинний осередок, зони регіонарного метастазування й стандартний курс поліхемотерапії (4-5 циклів) із задовільним ефектом.

Підставою для проведення додаткового дослідження ГМ була поява загальномозкових симптомів: стійкий головний біль (10 пацієнтів), запаморочення (9), нудота й блювання (8), а також осередкової симптоматики у вигляді порушення функцій зору і руху (10 осіб).

Морфологічна структура пухлини в 23 пацієнтів (62,2%) відповідала плоскоклітинному раку, в 14 (37,8%) – аденокарциномі.

Середня тривалість часу з моменту завершення основного лікування до появи віддалених метастазів склала 10,1 міс.

У переважній більшості хворих (23 пацієнтів, 62,2%) осередки локалізувалися у лобно-тім'яній ділянці, у 8 пацієнтів (21,6%) – тім'яно-скроневій ділянці і у 6 (16,2%) – у потиличній ділянці мозку.

Оскільки загально соматичний статус усіх хворих був не нижче 60 балів за шкалою Карновського, а вираженість неврологічних порушень відповідала першому та другому ступеню, дистанційна променева терапія планувалася:

1-й етап на весь обсяг головного мозку із двох бічних фігурних полів і екрануванням лицьової частини черепа (РОД 3 Гр до СОД 30-36 Гр);

2-й етап подальше опромінювання окремих осередків (класичним фракціонуванням до СОД 55-60 Гр від двох етапів).

Не зважаючи на відносно задовільний соматичний і неврологічний статус, за 1-2 дні до початку ПТ і в процесі лікування всім хворим проводили дегідратаційну терапію кортикостероїдами (дексаметазон по 8-16 мг). Темодал призначали в субтерапевтичних дозах з метою модифікації з 1-го по 5-й день опромінення по 75 мг/м² (per os).

Порівняльний аналіз результатів проводили між двома групами хворих:

Перша група (далі контроль = 1) – 27 хворих НДРЛ віком 42-65 років, які отримували ПТ вищеописаною схемою з хемомодифікацією ломустинном по 40 мг щотижня (сумарно 120-160 мг),

Друга група (далі контроль = 2) – 30 хворих НДРЛ віком 42-56 років, що одержували курс ПТ за аналогічною схемою без якої-

небудь модифікації.

За віком, гістологічною формою пухлини, локалізацією осередків ураження ГМ, а та-

кож загальносоматичним й неврологічним статусом групи, що вивчаються були порівнювальними. (табл.)

Таблиця

Характеристика груп спостереження, абс. ч. (%)

Характеристика	Групи хворих		
	Основна (n=37)	1-ша контрольна (n=27)	2-га контрольна (n=30)
Вік	55	55	52
Морфоструктура			
плоскоклітинний рак	23(62,2)	13(51,8)	22(73,4)
аденокарцинома	14(37,8)	14(48,2)	8(26,6)
Ступінь неврологічної симптоматики			
перша	12(32,4)	10(38,1)	10(36,4)
друга	25(67,6)	17(61,9)	20(63,6)
Загальносоматичний статус по Карновському, балів			
>70	24(66,6)	18(66,7)	16(54,5)
60-70	13(33,4)	9(33,3)	14(45,5)
Локалізація уражень			
лобно-тім'яна	23(63,0)	19(71,4)	18(59,1)
тім'яно-скронева	8(22,2)	5(19,1)	7(22,7)
потилочна та мозочок	6(14,8)	3(9,5)	5(18,2)

Безпосередні результати лікування оцінювалися за регресією осередків по системі RESIST [10]

Отримані дані статично оброблені за допомогою пакета програм STATISTICA версія 6.0 (для визначення достовірності отриманих даних використовували t-критерій Стьюдента). Вживаність оцінювали по методу Каплан-Мейер, розходження між кривими встановлювали по методу узагальнень Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Запланований об'єм лікування в основній групі вдалося реалізувати в 91,9% хворих за винятком 5 пацієнтів, з яких:

- у трьох опромінення було припинено на дозах 16, 20 і 24 Гр відповідно внаслідок погіршення неврологічного статусу у вигляді появи симптомів дислокації і необхідності через це переведення в нейрохірургічне відділення;
- у двох променева терапія зупинена на дозах 45 і 50 Гр внаслідок встановлення клінічних проявів прогресу основного захворювання.

Проте у цих двох хворих по даним СКТ і МРТ пізніше була встановлена часткова регресія патологічних осередків головного мозку.

У контрольних групах програма променевого лікування виконана у 23 (85,1%) пацієнтів в першій і у 27 (90,0%) у другій групі. Причому причиною припинення ПТ у 4 хворих у групі контроль = 1 і у 3 хворих у групі контроль = 2 спостерігався екстракраніальний прогрес пухлинного процесу (4 пацієнта, доза 45-50 Гр), а також погіршення неврологічного статусу відповідно у 2 і 1 па-

цієнти груп контроль = 1 і контроль = 2 (СОД 14-22 Гр, які згодом були виключені з дослідження).

У більшості хворих як основної групи (29 пацієнтів, 85,3%), так і контрольних (20 пацієнтів, (86,9%) контроль = 1, 24 (88,8%) контроль = 2) у процесі лікування спостерігалася поліпшення неврологічного статусу зменшення головного болю, нудоти і блювання, запаморочення на дозах не нижче 10-15 Гр, а також відновлення функцій зору й рухи на дозах 20-28 Гр. Безпосередні результати лікування метастазів НМРЛ у головний мозок оцінювалися за регресією осередків (система RESIST) на підставі даних СКТ і МРТ через 1,0-1,5 мес. після завершення спеціального лікування (рис. 1).

Частота позитивної динаміки (сума часткової й повної регресії) була вище в основній групі в порівнянні з контролем = 1 і контролем = 2 (82,3% проти 56,5 і 44,4% відповідно в 1-й і в 2-й групі контролю, $P_{oc}-P_{1,2}<0,05$). Крім того, в основній групі вірогідно рідше спостерігалися випадки прогресування метастазів головного мозку.

Спостереження за променевими реакціями здійснювалось у процесі та по завершенні курсу променевого лікування (рис. 2). Як видно із наведених даних, вірогідних відмінностей у групах, що вивчаються серед гематологічних і не гематологічних реакцій не виявлено, за винятком більше високої частоти тромбоцитопенії 2-го ступеня в основній і 1-й контрольній групах, де застосовувалася хемомодифікація, у порівнянні з 2-ю групою контролю. Більша кількість випадків гематологічних реакцій 2-го ступеня в основній і 1-й контрольній групах не вплинуло на частоту перерв у лікуванні понад 7 днів, яка вірогідно не розрізнялася у всіх

групах. Соматичний статус нижче 60 балів зумовлювався загостренням кардіальної патології або виразковою хворобою шлунка (4 пацієнта).

Після призначення відповідної терапевтичної корекції й купірування симптомів спеціальне лікування через 4-5 днів було продовжено.

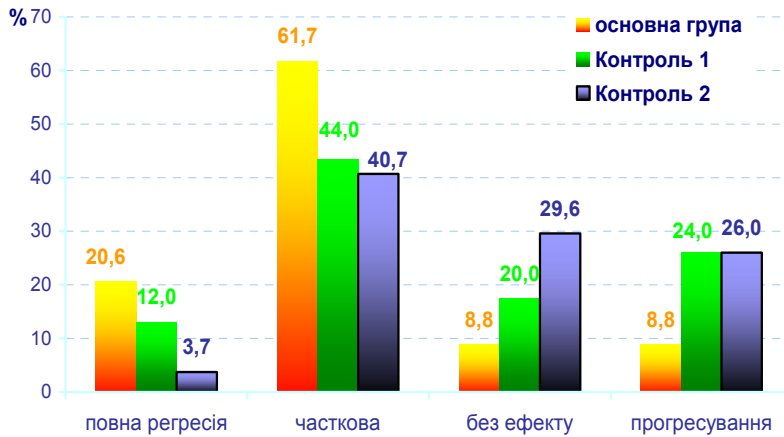


Рис. 1. Безпосередні результати лікування метастазів головного мозку у хворих НДРЛ

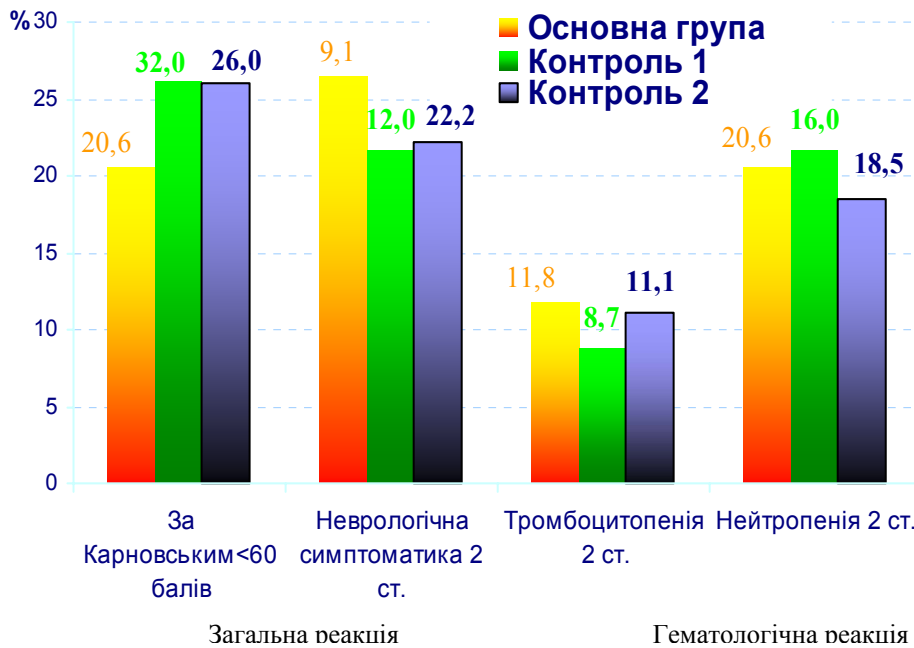


Рис. 2. Частота побічних реакцій у хворих НДРЛ із метастазами в головний мозок у групах, що вивчаються

Загальний показник однорічної виживаності в основній групі склав 16%, а медіана 8 місяців, тоді як у групі 1 ці показники становили 5,5% і 6,2 міс. відповідно ($p < 0,05$). У

групі 2, де опромінювання проводили без хемомодифікації, однорічний строк не пережив жоден з пацієнтів, а медіана склала 4 міс (рис. 3).

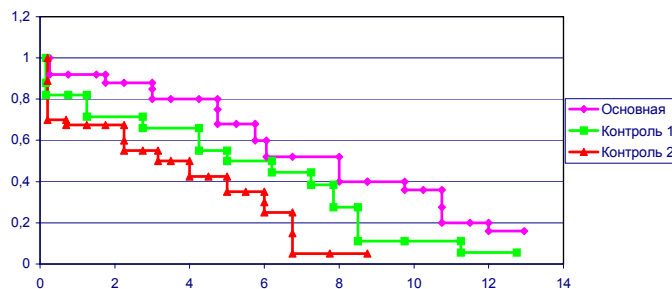


Рис. 3. Криві виживаності Каплана-Мейєра хворих на НДРЛ після лікування з приводу метастазів у головний мозок за схемами: - ЛТ + темодал (n=34 хворих); - ЛТ + ломустін (n=23 хворих); - ЛТ без модифікації (n=27 хворих)

Аналіз виживаності хворих залежно від загально соматичного статусу до лікування показав (рис. 4), що медіана й однорічна виживаність у хворих із загально соматичним

статусом до лікування вище 70 балів склали відповідно 21,0% і 8,5 мес., а нижче 70 балів відповідно 9,5% і 6,0 міс. ($p < 0,05$ щодо відповідного показника).

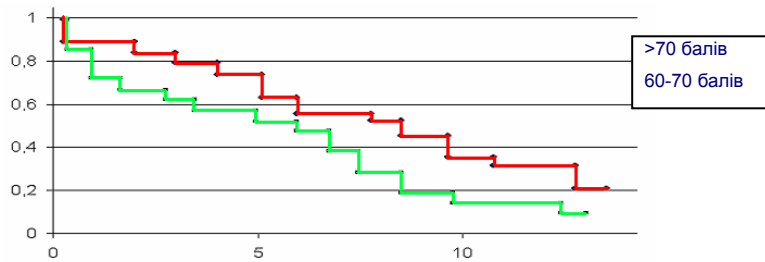


Рис. 4. Криві виживаності Каплана-Мейера хворих НДРЛ після спеціального лікування із приводу метастазів у головний мозок залежно від загального соматичного статусу

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють зробити наступні висновки:

ВИСНОВКИ

1. Променева терапія із приводу метастазів головного мозку при НДРЛ як у самостійному варіанті, так і у варіантах з хемодифікацією дозволяє в 85-89% випадків поліпшити якість життя хворих цієї категорії: зменшити інтенсивність головних болів, нудоту й блювання, запаморочення, а також відновити функції зору й руху.
2. Модифікація ПТ Темодалом дозволяє досягти кращих безпосередніх результатів лікування метастазів у головний мозок при НДРЛ, а також збільшити медіану й однорічну виживаність щодо групи тільки променевого лікування й променевої терапії з модифікацією ломустіном. Незалежно від схеми лікування прогноз

по показниках медіани і однорічної виживаності краще у тих хворих, чий загально соматичний статус до початку лікування становив вище 70 балів.

3. Проведення хемодифікації ПТ із приводу метастазів НДРЛ у головний мозок супроводжувалося збільшенням гематологічних реакцій 2-го ступеня (нейтропенії й тромбоцитопенії), які не впливали на частоту вимушених перерв понад 7 днів не робили суттєвого впливу на перебіг лікувального процесу.

Отримані дані показали перспективність застосування темодалу в якості радіосенсибілізатора при лікуванні метастазів головного мозку при НДРЛ. Поряд з поліпшенням якості життя, безпосередніх і найближчих результатів темодал в сполученні із променевою терапією викликає збільшення частоти гематологічних реакцій 2-го ступеню, які не робили істотного впливу на перебіг лікувального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Особливості метастазування рака легені в головний мозок / Д.О. Рябуха, Т.А. Горбунова, А.В. Ешманов [та ін.] // Сибир. онкол. журнал. – 2009. – С. 157-161.
2. Эффективность лечения одиночных метастазов в головном мозге в зависимости от групп прогноза / З.П. Михина, С.И. Ткачев, О.П. Трохимова [та ін.] // Вопр. онкол. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 205-209.
3. Recursive partitioning analysis classifications I and II: applicability evaluated in a randomized trial for resected single brain metastases / W.F. Regine, A. Rogozinska, R.J. Kriscio [et al.] // Amer. J. Clin Oncol-2004. – Vol. 27. – P. 505-509.
4. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis / R.D. Tendulkar, S.W. Liu, G.H. Barnett [et al.] // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66. – P. 810-817.
5. Temozolomide for the treatment of recurrent supratentorial glioma results of a compassionate use program in Belgium / E. Everaet, B. Neyns, E. Joosens [et al.] // J Neurooncol. – 2004. – № 70. – P. 37-48.
6. Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03 / U. Herrlinger, J. Rieger, D. Koch [et al.] // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – P. 4412-4417.
7. Temozolomide 3 weeks on and 1 week of as first-line therapy for recurrent glioblastoma: phase II study from gruppo italiano cooperative di neuro-oncologia(GICNO) / A. Brandes, A. Tosoni, G. Cavallo [et al.] // Br J Cancer. – 2006. – Vol. 95-P. 1155-60
8. Is protracted low-dose temozolomide feasible in glioma patients? / A.Tosoni, G. Cavallo, M. Ermani [et al.] // Neurology. – 2006. – Vol. 66. – P. 427-429.
9. Chemoradiotherapy in malignant glioma: standard of care and future directions / R. Stupp, M.E. Hegi, M.R. Gilbert [et al.] // J Clin Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 4127-4136.
10. Жукова Л.Г. Оценка непосредственной эффективности противоопухолевой терапии / Л.Г. Жукова // Вместе против рака. – 2007. – С. 1-2:33-35.

© Старенький В.П., Сухіна О.М., Тарасова О.М., 2010

УДК: 616.33–008.331.1–008.318–008.331–616.33–002.44

ЦИРКАДИАННЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е.Е. Томина

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

В амбулаторных условиях обследованы пациенты (n=141), из них основную группу составили пациенты (n=41) с артериальной гипертензией (АГ), коморбидной с язвенной болезнью (ЯБ), группу сравнения 1 (n=58) – с изолированной АГ и группу сравнения 2 (n=41) – с изолированной ЯБ. Изучены особенности циркадианного ритма систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, показатели циркадианного индекса (ЦИ) у пациентов с изолированными и коморбидными АГ и ЯБ. Установлено, что при коморбидной с ЯБ АГ преобладала патологическая степень ночного снижения САД (45% нон-диппер и 15% найт-пиккер) и оптимальная – диастолического (60% диппер). При изолированной ЯБ и при коморбидной с ЯБ АГ значение ЦИ было наименьшим (1,19), что может свидетельствовать об отрицательном модифицирующем влиянии ЯБ на течение АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, язвенная болезнь, циркадианный ритм, циркадианный индекс

ЦИРКАДΙΑННІ РИТМИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, КОМОРБІДНІЙ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ

О.Є. Томіна

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

В амбулаторних умовах обстежені пацієнти (n=141), з них основну групу склали пацієнти (n=41) з артеріальною гіпертензією (АГ), коморбідною з виразковою хворобою (ВХ), групу порівняння 1 (n=58) – з ізольованою АГ і групу порівняння 2 (n=41) – з ізольованою ВХ. Вивчені особливості циркадианного ритму систолического (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, показники циркадианного індексу (ЦІ) у пацієнтів з ізольованими та коморбідними АГ і ВХ. Встановлено, що при коморбідній з ВХ АГ переважала патологічна ступінь нічного зниження САТ (45% нон-диппер і 15% найт-пиккер) та оптимальна – діастолічного (60% диппер). При ізольованій ВХ і при коморбідних з ВХ АГ значення ЦІ було найменшим (1,19), що може свідчити про негативний модифікуючий вплив ВХ на перебіг АГ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, циркадианний ритм, циркадианний індекс

CIRCADIAN RHYTHMS OF BLOOD PRESSURE AND HEART RATE IN ARTERIAL HYPERTENSION, COMORBID WITH PEPTIC ULCER

O.E. Tomina

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

In out-patient conditions patients were investigated (n=141): of which the core group consisted of patients with hypertension (H) comorbid with peptic ulcer (PU), (n =41), and the comparison group 1 consisted of patients with isolated H (n=58) and comparison group 2 – of patients with isolated PU (n=58). The features of circadian rhythm of systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, circadian index (CI) in patients with isolated and comorbid H and PU were studied. Get results that when comorbid with PU H – prevailed pathologic degree of nocturnal SBP reduction (45% of non-dipper and 15% knight-pikker) and normal degree – of DBP (60% dipper). When isolated PU and H with comorbid PU was the smallest value of CI (1,19), which may indicate a negative modifying effect of PU on the H.

KEY WORDS: arterial hypertension, peptic ulcer disease, circadian rhythm, circadian index

Проблема коморбидности заболеваний является одной из наиболее значимых для современной медицины [1]. Широкая распространенность и социальная значимость заболеваний сердечно-сосудистой системы [2] и желудочно-кишечного тракта [3] обуславливает интерес к изучению их сочета-

ния. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний одно из ведущих мест занимает артериальная гипертензия (АГ) (46,2%) [2], язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки, со своей стороны, лидирует среди заболеваний органов пищеварения (18,5%) [3, 4]. По разным данным забо-

леваемость АГ в сочетании с ЯБ в популяции составляет 1,1-15,2% [5, 6].

В механизмах развития как АГ, так и ЯБ задействовано множество факторов, в числе которых исключительно важную роль играет нейрогуморальная регуляция [7, 8]. Ее состояние можно оценить, исследуя вариабельность сердечного ритма (ВСР), а так же суточную (циркадианную) периодику [9, 10]. Циркадианный ритм по Холбергу – это биологический ритм за период $24 \pm 0,4$ часа [10]. Как отмечал Б.С. Алякринский (1986 г.), циркадианные ритмы играют роль общего начала в целостной системе организма, выступая в качестве дирижера всех колебательных процессов. Мерой циркадианных колебаний любой из функций, любого из показателей является циркадианный индекс (ЦИ), который есть отношение среднедневного значения показателя к средненочному.

Работа выполнена в рамках НИР ХНУ имени В.Н. Каразина «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № государственной регистрации 0109U000622.

Цель работы – выявление особенностей циркадианного ритма систолического и диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с коморбидной с ЯБ АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное исследование был включен 141 пациент, которые находились на амбулаторном лечении и были разделены на три группы: основную (АГ+ЯБ), сравнения 1(АГ) и сравнения 2(ЯБ). Основную группу составили пациенты с АГ в сочетании с ЯБ (n=41), из них женщин – 34, мужчин – 7, средний возраст 63 ± 10 лет. Из них I степень АГ была в 37%, II – в 53% и III – в 10% случаев, 1 стадия – в 10%, 2 стадия – в 90%. Средняя продолжительность АГ составляла $11 \pm 7,1$ лет, ЯБ – $10 \pm 6,8$, *Helicobacter Pylori*-ассоциированная ЯБ – в 62% случаев. В группу сравнения 1 вошли пациенты с изолированной АГ (n=58), из них женщин – 36, мужчин – 22, средний возраст $56,5 \pm 10,3$ лет. Среди них АГ I степени была у 28% пациентов, II – у 53%, III – у 19%, АГ 1 стадии – у 14%, 2 стадии – у 86%. Средняя продолжительность АГ была $9,1 \pm 5,9$ лет. Группу сравнения 2 составили пациенты с изолированной ЯБ (n= 42), из них женщин – 28, мужчин – 14, средний возраст $42,4 \pm 14,1$ лет. Средняя продолжительность ЯБ – $9,5 \pm 6,2$ лет, ассоциирована с *Helicobacter Pylori* ЯБ была в 70% случаев.

В исследование не были включены пациенты, у которых были зафиксированы сле-

дующие состояния: АГ III стадия, инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность IV функциональный класс, хроническая почечная недостаточность, ЯБ, осложненная кровотечением, перфорацией, пенетрацией, малигнизацией.

Диагноз АГ устанавливали в соответствии с рекомендациями Комитета экспертов ВОЗ/МОГ, Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (1999, 2007 г.г.) [11]. Для верификации язвенной болезни, согласно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки» (Приказ МЗ Украины №271 от 13.06.2005), проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (Olympus GIF-E), щипцевая биопсия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим патоморфологическим исследованием [12]. Наличие НР определяли с помощью быстрого уреазного теста (URE – Нртест, PLIVA–Lachema, Чехия) и гистологического метода (с окраской по Романовскому-Гимзе) [12, 13].

Для установления циркадианного ритма гемодинамических показателей проводилось холтеровское мониторирование с использованием системы CardioSensBP. При суточном мониторировании АД (СМАД) АД измерялось с интервалом в 15 минут в дневные часы и 30 минут – в ночные, ЭКГ регистрировалась на всем протяжении записи. По результатам исследования средних значений ЧСС днем и ночью определяли циркадианный индекс (ЦИ), значение которого в норме составляет 1,24-1,44 [14]. По данным СМАД выделяли следующие степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД: оптимальная СНС (дипперы, 10% <СНС <20%), недостаточная (нон-дипперы, СНС<10%), избыточная (овердиппер, СНС>20%) и чрезмерное повышение АД в ночные часы (найт-пиккеры, СНС<0%). В соответствии со СНС АД в каждой группе пациентов были выделены подгруппы: дипперы, нон-дипперы, овер-дипперы и найт-пиккеры по САД и по ДАД.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы «Microsoft Exel – 2003» с вычислением среднего значения (M) и ошибки стандартного отклонения (m). Достоверности различий между группами определяли с использованием критерия Стьюдента, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При коморбидной с ЯБ АГ преобладала патологическая СНС САД (45% нон-диппер

и 15% найт-пиккер) и оптимальная ДАД (60% диппер). В группах с изолированными АГ и ЯБ преобладала патологическая СНС САД и ДАД (табл. 1). При этом ДАД снижалось в ночное время больше, чем САД – в группах с АГ, и одинаково – с изолированной ЯБ.

Процент встречаемости дипперов по САД и ДАД при коморбидной патологии был выше, чем при изолированных, причем при

изолированной ЯБ – меньше всего. Наибольший процент нон-дипперов по САД был при изолированной АГ, по ДАД – при ЯБ. Овер-дипперы по САД наблюдались только в группе изолированной АГ, по ДАД – во всех группах с максимальным процентом при изолированной АГ. Найт-пиккеры более часто встречались в группе изолированной ЯБ.

Таблица 1

Частоты встречаемости типов СНС САД, ДАД при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ (%±σ)

СНС АД	САД и ДАД в группах пациентов					
	АГ+ЯБ (n=20)		АГ (n=30)		ЯБ (n=7)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Диппер	40±11,0	60±11,0	37±8,8	43±9,0	29±17	29±17
Нон-диппер	45±11,1	15±8,0	53±9,1	17±6,8	43±18	43±18
Овер-диппер	—	20±8,9	3,4±3,0	27±8,1	—	14±13
Найт-пиккер	15±8,0	5±4,8	6,6±4,5	13±6,1	28±17	14±13

Наиболее частые комбинации СНС САД – ДАД во всех группах: диппер – диппер, диппер – овер-диппер, нон-диппер – диппер, нон-диппер – нон-диппер. Характерным является сочетание нон-дипперов по ДАД

только с нон-дипперами по САД в группе изолированной АГ и плюс найт-пеккерами – в группах с ЯБ, особенно при изолированной ЯБ (табл. 2).

Таблица 2

Сочетание СНС САД и ДАД при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ ((%±σ)

Группы пациентов	ДАД				
	САД	Диппер	Нон-диппер	Овер-диппер	Найт-пиккер
АГ+ЯБ	Диппер	20±8,9	—	20±8,9	—
	Нон-диппер	35±9,5	10±6,7	—	—
	Овер-диппер	—	—	—	—
	Найт-пиккер	5±4,8	5±4,8	—	5±4,8
АГ	Диппер	17±6,8	—	20±7,3	—
	Нон-диппер	26±8,0	17±6,8	3,3±2,9	6,7±4,5
	Овер-диппер	—	—	3,3±2,9	—
	Найт-пиккер	—	—	—	6,7±4,5
ЯБ	Диппер	14,2±12,1	—	14,2±12,1	—
	Нон-диппер	14,2±12,1	29±17,0	—	—
	Овер-диппер	—	—	—	—
	Найт-пиккер	—	14,2±12,1	—	14,2±12,1

ЦИ при коморбидной с ЯБ АГ был 1,19±0,07, при изолированной АГ – 1,22±0,1, при изолированной ЯБ – 1,19±0,06. ЦИ имел большие значения в подгруппе дипперов во всех группах, овер-дипперов – при изолированной АГ и найт-пиккеров – при изолированной ЯБ (табл. 3). Меньшие значения ЦИ

при коморбидной с ЯБ АГ наблюдались у найт-пиккеров (по САД) и нон-, овер-дипперов (по ДАД). При изолированных АГ и ЯБ меньшие значения ЦИ характерны были для найт-пиккеров при изолированной АГ и нон-дипперов при изолированной ЯБ.

Таблица 3

Циркадианный индекс ЧСС при коморбидных и изолированных АГ и ЯБ в подгруппах с разными типами СНС АД (n±σ)

СНС АД	Циркадианный индекс в группах пациентов					
	АГ+ЯБ (n=20)		АГ (n=30)		ЯБ (n=7)	
	САД	ДАД	САД	ДАД	САД	ДАД
Диппер	1,20±0,08	1,23±0,06	1,23±0,08	1,26±0,08	1,23±0,03	1,21±0,05
Нон-диппер	1,20±0,07	1,14±0,05	1,22±0,10	1,19±0,07	1,16±0,06	1,15±0,06
Овер-диппер	—	1,15±0,10	1,26±0,05	1,24±0,06	—	1,20±0,03
Найт-пиккер	1,17±0,04	1,22±0,05	1,14±0,09	1,10±0,08	1,20±0,09	1,27±0,05

Циркадианная функциональная активность органов и систем считается универсальным диагностическим критерием общего состояния организма. Искривление или отсутствие циркадианной ритмичности рассматривается, как показатель предпатологии и патологии. Суточное мониторирование АД (СМАД) и ЧСС широко применяется в кардиологии. Манифестация многих опасных состояний (инфаркт миокарда, инсульт, внезапная смерть и др.) тесно ассоциирована с суточной периодикой [14, 15]. Недостаточное снижение артериального давления (АД) в ночное время является фактором риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений [10, 14, 15, 16]. Результаты изучения СМАД здоровых добровольцев и пациентов с АГ, свидетельствуют, о снижении, в большей мере ДАД, чем САД [17], что нашло подтверждение в нашей работе. Так, в группах с АГ СНС САД была меньше, чем ДАД. Для пациентов с ЯБ характерно отсутствие ночного снижения АД [18], что можно наблюдать в нашем исследовании (наименьшее количество дипперов среди других групп, наибольшее – найт-пиккеров). Нами не было найдено работ, посвященных изучению циркадианной регуляции АД при коморбидных АГ и ЯБ. По нашим данным при коморбидной с ЯБ АГ преобладала патологическая СНС САД, как и при изолированной АГ и ЯБ, но при число найт-пиккеров при коморбидной с ЯБ АГ выше, чем при изолированной АГ.

Информация о соотношении СНС САД и ДАД, практически, отсутствует. Вопрос о том, как трактовать характер суточного профиля АД в случае разных СНС САД и ДАД, остается открытым. При этом, в литературе, в основном, ориентированность на САД [19, 20]. Результаты нашего исследования могут служить объяснением данного выбора. Так, дипперы по САД во всех группах сочетались дипперами и овер-дипперами по ДАД. В случае же с дипперами по ДАД, во всех группах наблюдалось сочетание с дипперами и нон-дипперами по САД, а при коморбидной патологии и с найт-пиккерами. Характерным было сочетание нон-дипперов по ДАД с найт-пиккерами по САД при наличии ЯБ, что может свидетельствовать о вегетативном дисбалансе при сочетании ЯБ и АГ.

Специфическим показателем вегетатив-

ной регуляции сердца является ЦИ. Так, при АГ отмечается редукция ЦИ, с нарастанием ригидности суточного ритма по мере усиления тяжести заболевания [14]. Сглаживание циркадианного профиля ритма свидетельствует об истощении адаптивных резервов и о развитии феномена «денервированного» сердца. Известно, что снижение ЦИ менее 1.2 сопряжено с плохим прогнозом и высоким риском внезапной смерти у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По нашим данным наименьшее значение ЦИ было характерно для групп с ЯБ, что может свидетельствовать об ее отрицательном модифицирующем влиянии на течение АГ.

ВЫВОДЫ

1. При коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии преобладала патологическая степень ночного снижения систолического артериального давления (45% нон-диппер и 15% найт-пиккер) и оптимальная -
2. диастолического (60% диппер).
3. В группах с артериальной гипертензией диастолическое артериальное давление снижалось в ночное время больше, чем систолическое, а в группе с изолированной ЯБ – в одинаковой степени.
4. Наиболее частые комбинации степеней ночного снижения систолического – диастолического артериального давления во всех группах: диппер – диппер, диппер – овер-диппер, нон-диппер – диппер, нон-диппер – нон-диппер. При наличии язвенной болезни характерным было сочетание нон-дипперов по диастолическому артериальному давлению с найт-пиккерами по систолическому.
5. При изолированной язвенной болезни и при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии значение ЦИ было наименьшим (1,19), что может свидетельствовать об отрицательном модифицирующем влиянии язвенной болезни на течение артериальной гипертензии.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости детального исследования пациентов с АГ, коморбидной с ЯБ с учетом циркадианного ритма САД, ДАД и ЧСС для повышения качества диагностики и лечения данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – С. 56–59.
2. Хвороби системи кровообігу: динаміка і аналіз: аналіт.-статист. посіб. / [Т.С. Манойленко, О.І. Прокопишин, І.Л. Ревенько] ; під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К. : «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 2008. – 111с.
3. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів

- травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №1. – С. 17–20.
4. Філіппов Ю.О. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби / Ю.О. Філіппов, З.М. Шмігель // Гастроентерологія. – 2003. – №. 34. – С. 3–12.
 5. Гребенев А.Л. Некоторые клинические аспекты сочетания язвенной и гипертонической болезни / А.Л. Гребенев, Т.Д. Большакова, А.А. Шептулин // Сов. медицина. – 1983. – № 10. – С. 12–16.
 6. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертензии и язвенной болезни / Ю.В. Смирнов, В.Н. Ослопов, И.Л. Билич [и др.] // Терапевт. арх. – 1990. – № 2. – С. 48–50.
 7. Руководство по гастроэнтерологии / [Комаров Ф.И., Гребенев А.Л., Серов В.В. и др.]; под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. – М.: «Медицина», 1995. – С. 456–457.
 8. Свищенко Е.П. Гипертоническая болезнь, Вторичные Гипертензии / Е.П. Свищенко, Н.В. Коваленко. – К.: «Либідь». – 2002. – С. 12–52.
 9. Исследуем регуляторные процессы / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко, А.С. Исаева [и др.]. – Донецк: ЧП Бугасова, 2005. – 196с.
 10. Kiser K. Father Time. / Kim Kiser // Minn Med. – 2005. – Vol. 88 (11). – P. 26–30.
 11. Mancia G. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) (2007) Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak et al. // Eur. Heart J. – 2007. – Vol.28. – P. 1462–1536.
 12. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки – Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271.
 13. Howden C.W. Guidelines for the Management of Helicobacter pylori / C.W. Howden, R.H. Hunt // Am. J. of Gastroenterology. – 1998., Vol. 93. – 2330 p.
 14. Makarov L.M. Circadian index as indicator of stable organization of heart circadian rhythm / L.M. Makarov // Klin Med. – 2000. – Vol.78(1). – P. 24–27.
 15. Maemura K. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases / K. Maemura, N. Takeda, R. Nagai // J Pharmacol Sci. – 2007. – Vol. 103. – P. 134–138.
 16. Киричек А.А Циркадианный индекс как индикатор хроноструктуры биоритмов сердца / А.А. Киричек, Р. Агарвал, Н.А. Дмитриев // Вестник российского университета дружбы народов, серия Медицина. – 2008. – № 8. – С. 285–288.
 17. Mancia G Ambulatory blood pressure monitoring / G. Mancia, P. Gamba, S. Omboni [et al.] // J Hypertens. – 1996. – Vol.14 (2) – P. 61–66.
 18. Кравцова Т. Ю. Суточное мониторирование электрокардиограммы, артериального давления и психовегетативные расстройства в острый период язвенного гастродуоденального кровотечения при гипертонической болезни / Т. Ю. Кравцова, В. В. Щекотов, Н. Г. Алеева // Клиническая медицина. – 2009. – №5. – С. 47–51
 19. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение / [Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская]; под ред. В.С. Моисеева. М.: «Сервье», 1999. – 234 с.
 20. World Health Organization- International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // J Hypertension. – 1999. – № 17. P. 151–183.

Огляди

УДК: 166.155.194:616.72-002.77

АНЕМИЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ

М.Т. Ватутін Н.В. Калінкіна, Г.С. Смирнова

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

Поданий аналіз літератури присвячений проблемі розвитку анемії при ревматоїдному артриті, яка виникає у 36-65% випадків. Вона супроводжується гіпоксією тканин і може, з одного боку приводити до ушкодження різних органів та систем, а з іншого – до погіршення плину основного захворювання й прогнозу пацієнта. Розібрані патогенетичні ланки анемії при РА: зміна метаболізму заліза, укорочення життя еритроцитів або їх неадекватна продукція кістковим мозком, роль прозапальних цитокинів, медикаментів та генетичного фактору. Обміркована також роль лікарських речовин, які застосовуються для лікування цієї патології та покращують якість життя.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: анемія, ревматоїдний артрит

АНЕМИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, А.С. Смирнова

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

Представленный анализ литературы посвящён проблеме развития анемии при ревматоидном артрите (РА), которая развивается в 36-65% случаев. Она сопровождается гипоксией ткани и может, с одной стороны приводит к повреждению различных органов и систем, а с другой – к ухудшению течения основного заболевания и прогноза пациента. Рассмотрены патогенетические механизмы анемии при РА: изменение метаболизма железа, укорочение жизни эритроцитов, либо их неадекватная продукция костным мозгом, роль провоспалительных цитокинов, медикаментов и генетического фактора. Обсуждена также роль лекарственных препаратов, которые используют при данной патологии и улучшают качество жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, ревматоидный артрит

ANEMIA AND RHEUMATOID ARTHRITIS

M.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, G.S. Smyrnova

M.Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

The represented analysis of literature is dedicated to the problem of anemia development at rheumatoid arthritis (RA), which develops in 36-65% of cases. It is accompanied hypoxia of tissues and can, on the one hand lead to damage of various organs and systems, and with another – to deterioration of a clinical course and the prognosis of the patient. Pathogenetic mechanisms of an anaemia in RA: change of a metabolism of iron, life shortening of erythrocyte, or their inadequate production a bone marrow, a role of proinflammatory cytokines, drugs and genetic factors. We investigated the role of those medicines, which is used in the treatment of this pathology and improved quality of life.

KEY WORDS: anemia, rheumatoid arthritis

Ревматоидний артрит (РА) являється одним із найбільше розпространихх запалителъных захворювань сугавов, займаюч в структурі ревматологической патології околo 10%. Он представляє не только медицинскую, но и экономическую проблему, поскольку дебют заболевания в большинстве случаев наблюдается у лиц трудоспособного возраста [1]. РА характеризується різноманітністю клінічних проявлень, в том числі и внесугавных, одним из которых является анемия. Она супроводжується гіпоксією ткани и може, с одной стороны приводит к повреждению различных органов и систем, а

с другой – к ухудшению течения основного заболевания и прогноза пациента.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным литературы [2, 3], анемия развивается у 36-65% больных РА. При этом чаще всего диагностируется анемия хронического заболевания (АХЗ) – в 25-64% [4, 5], желездефицитная анемия (ЖДА) в 36-48,4% случаев [6, 5] и В-12-дефицитная анемия – в 24-29% случаев [7, 8]. Описаны также случаи [9, 10] развития апластической и гемолитической анемии.

ПАТОГЕНЕЗ

Считается, что ведущую роль в развитии

анемии при РА играют изменение метаболизма железа [11, 12], укорочение жизни эритроцитов [13, 14], либо их неадекватная продукция костным мозгом (КМ) [15, 16]. Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (интерферон- γ , интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли- α (ФНО α)), уровень и активность которых существенно возрастает при РА [14].

В последние годы установлено [17, 18], что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – 25-аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени. Впервые связь между гепсидином и метаболизмом железа была описана Pigeon C. и соавт. [19]. Отмечено [20], что под действием провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, происходит гиперпродукция гепсидина, который блокирует рецепторы ферропортина – трансмембранного белка, транспортирующего железо, адсорбированное энтероцитами. Таким образом нарушается экспорт железа из клеток, содержащих этот белок (макрофаги, энтероциты и др.) в кровь. Это предположение было подтверждено в эксперименте *in vitro* [21], в котором изучались регуляторные функции ферропортина и гепсидина. Авторы использовали ^{59}Fe -меченные красные эритроциты, которые были фагоцитированы макрофагами. Результаты показали, что около 70% ^{59}Fe высвобождается в кровь, что связано с регуляторной функцией ферропортина. При этом отмечено, что воздействие гепсидина на макрофаги привело к снижению уровня ферропортина и уменьшению количества ^{59}Fe в крови. Аналогичный эффект был обнаружен при введении мышам синтетического гепсидина *in vivo* [22].

Изменение метаболизма железа может происходить также в результате увеличения фагоцитарной активности макрофагов. Есть данные [11], что этому способствует ИЛ-1, который, воздействуя на нейтрофилы, приводит к высвобождению из них лактоферрина; последний связывает свободное железо и быстро доставляет его макрофагам.

Определенную роль в развитии анемии у больных РА играет укорочение времени жизни эритроцитов, которое, вероятно, связано с увеличением активности ретикулоэндотелиальной системы и усилением фагоцитоза. Результаты исследований [23] показали, что медиатор воспаления простагландин E_2 активирует Ca^{2+} проницаемые катионные и Ca^{2+} чувствительные K^+ каналы, в результате чего происходит гиперполяризация мембраны эритроцита. Это приводит к смещению фосфатидилсерина из внутренней в

наружную клеточную оболочку, где он выступает в роли рецептора, привлекающего макрофаг. Затем следует распознавание эритроцитов макрофагами с последующим их фагоцитированием. В эксперименте на мышах было показано [24], что при введении ТНФ- α или эндотоксина также происходит укорочение жизни эритроцитов.

Результаты ряда исследований [25, 26] показали, что развитие анемии при РА может быть связано со способностью провоспалительных цитокинов нарушать образование эритроцитов. Одним из механизмов этого может быть перераспределение железа (снижение количества Fe^{2+} необходимого для синтеза гема в сыворотке крови при достаточном его содержании в депо). Известно, что основным источником железа для синтеза гема в эритроблестах являются железосодержащие макрофаги (сидерофаги), которые получают ионы Fe^{2+} из фагоцитируемых старых эритроцитов или из циркулирующего в крови белка трансферрина. Именно под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 (ИЛ-1), опухолю-некротического фактора альфа (ТНФ- α) и др.) происходит чрезмерная активация сидерофагов [27, 28], при которой усиливается фагоцитоз и блокируется их способность передачи железа эритроблестам.

К развитию анемии также может приводить прямое токсическое действие цитокинов на эритропоэтин. В частности, таким эффектом обладает макрофагальный воспалительный протеин – 1 α , уровень которого в сыворотке крови больных РА, имевших анемию, был значительно выше, чем у больных без анемии [29]. В другом исследовании [30] у пациентов, страдающих РА и анемией повышение уровня ТНФ- α в крови сопровождалось снижением концентрации сывороточного эритропоэтина. Это позволило авторам предположить, что ТНФ- α ингибирует продукцию этого колониестимулирующего фактора. Показано [31], что воспалительные цитокины оказывают также ингибирующее влияние на эритропоэтиновые рецепторы и связанные с ними внутриклеточные сигнальные трансдукционные механизмы (митоген- и тирозинкиназное фосфорилирование) и таким образом тормозят пролиферацию клеток.

Papadaki H.A. et al. [32] у пациентов с РА и анемией обнаружили увеличение в КМ количества апоптозных и снижение числа нормальных $\text{CD}34^+/\text{CD}71^+$ и $\text{CD}36^+/\text{гликопротеин A}^+$ клеток. Одновременно наблюдалось и уменьшение колониеобразующих эритроидных единиц (КОЕэ). При этом выявлена положительная корреляция между уровнем

ТНФ- α и числом апоптозных клеток и отрицательная – с количеством КОЕэ и уровнем гемоглобина. На этом основании авторы сделали вывод, что ТНФ- α вызывает апоптоз эритроидных предшественников в КМ, что и приводит к снижению уровня гемоглобина.

В развитии анемии у пациентов, страдающих РА, может играть роль и генетический фактор. Glossop J.R. et al. [33] с помощью полимеразной цепной реакции изучили связь между возникновением анемии у больных РА и полиморфизмом генов рецепторов ТНФ- α I (TNFRSF1A) и II (TNFRSF1B). Результаты показали, что увеличение случаев анемии наблюдалось при наличии в гене G аллели, с максимальной частотой у GG гомозигот. При этом больные ЖДА имели TNFRSF1A GG генотип TNFRSF1A, а с АХЗ – G TNFRSF1A и T TNFRSF1B.

Имеются сообщения [34] о снижении у пациентов с РА уровня витамина B12 и фолиевой кислоты – важнейших факторов эритропоэза.

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОВ НА РАЗВИТИЕ АНЕМИИ

Развитие анемии может быть обусловлено также воздействием медикаментов, используемых для лечения РА. Метотрексат, являющийся «золотым» стандартом лечения РА, может оказывать токсическое влияние на костный мозг и клетки крови, вызывая анемию [35]. Особенно часто метотрексат, являясь мощным ингибитором дигидрофолатредуктазы, вызывает мегалобластную анемию [36]. Этот препарат нарушает процесс метилирования дезоксиуридинмонофосфата, вследствие чего последний фосфорилируется и превращается в дезоксиуридинтрифосфат, который накапливается в клетке и встраивается в ДНК. В результате синтезируется дефектная ДНК, в которой тимидин частично замещен уридином, что и приводит к мегалобластной анемии.

Согласно данным литературы [37] даже небольшие (12.5±5 мг в неделю) дозы метотрексата могут вызвать анемию. В то же время есть сведения [38] о безопасности низких доз метотрексата и даже увеличении уровня гемоглобина при лечении пожилых пациентов (средний возраст 78,8 лет), страдающих РА. Так, у 33 больных принимающих метотрексат в течение 2-х лет в дозе 7,5 мг/нед, зарегистрировано повышение концентрации гемоглобина со 124 г/л до 130 г/л.

Применение сульфасалазина и препаратов золота также может привести к возникновению анемии (чаще апластической). Nurmohamed M. T. et al. [39] зарегистрировали тяжёлую панцитопению у пациентки, принимающей сульфасалазин в течение 4-х меся-

цев; при этом уровень гемоглобина едва превышал 54 г/л. В другом исследовании [40] отметили развитие панцитопении у 7 из 10 пациентов, принимающих препараты золота по поводу РА.

Угнетение функции костного мозга может провоцировать и азатиоприн [41]. Этот препарат также способен вызывать смещение фосфатидилсерина в наружную оболочку эритроцита, сморщивание, а в дальнейшем и гибель клетки.

Использование аминоксинолиновых препаратов с одной стороны может приводить к нарушению продукции эритропоэтина и соответственно развитию анемии, с другой эти средства обладают противовоспалительным эффектом, вызывая уменьшение концентрации ИЛ-1, ИЛ-6, что снижает активность РА, выраженность суставных проявлений и анемии [42].

ДИАГНОСТИКА

Как уже было сказано, чаще всего при РА развиваются либо АХЗ, либо ЖДА. Поскольку они имеют сходные клинические и лабораторные признаки, это осложняет дифференциальную диагностику [43]. Вместе с тем считается, что АХЗ носит, как правило, нормоцитарный и умеренный гипохромный характер, содержание железа в сыворотке при этой анемии может быть незначительно уменьшено, а общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) обычно находится в пределах нормы или умеренно снижена, концентрация ферритина соответствует норме или несколько повышена. При истинном же дефиците железа – анемия всегда гипохромная микроцитарная, она сопровождается повышением ОЖСС и снижением концентрации ферритина.

Некоторые авторы полагают, что главным отличием между АХЗ и ЖДА является уровень ферритина в сыворотке крови. Так, по данным Davidson A. et al. [44] у больных РА, имевших нормоцитарную анемию, концентрация ферритина находилась в пределах нормы, а у пациентов, имевших микроцитарную – она была снижена (<110 мкг/л). На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что дефицит железа у больных РА проявляется микроцитарной анемией, сопровождающейся существенным снижением уровня ферритина в сыворотке крови.

Вместе с тем Saravana S., Rai A. [45] считают, что определение концентрации сывороточного ферритина не является достоверным признаком ЖДА, так как его количество может быть повышено в острой фазе РА. Со-

гласно их мнению, у таких пациентов для диагностики ЖДА необходимо определять уровень протопорфирина, который образуется в митохондриях и, соединяясь с железом, превращается в гем. Повышение его концентрации указывает на то, что клеткам-предшественникам эритроцитов не хватает железа для синтеза гема [46]. При ЖДА уровень протопорфирина увеличивается, а на фоне терапии железом возвращается к норме [47].

Имеются сообщения [48], что дифференцировать ЖДА и АХЗ можно с помощью определения концентрации растворимого рецептора трансферрина (РТ). Так, при изучении 130 пациентов, страдающих РА, у всех больных, имевших ЖДА (25) уровень РТ в сыворотке был значительно выше, чем у пациентов без анемии (40) – 4.2-19.2 $\mu\text{g}/\text{dL}$ и 1.3-3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$. У 70 (54%) больных, имевших АХЗ, его концентрация была нормальной или ниже нормы (0.9-3.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$), у 60 (46%) – выше (3.2-11.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$). В другой работе [49] также отмечено, что у больных РА, имевших анемию, концентрация РТ была достоверно выше, чем у здоровых лиц. При этом наблюдалась отрицательная корреляция между уровнем РТ и количеством эритроцитов, гемоглобина, сывороточного железа, положительная – со скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрацией сывороточного эритропоэтина.

ПРОФИЛАКТИКА

В профилактике развития анемии при РА одно из главных мест занимает адекватное лечение основного заболевания. По данным некоторых авторов [50], использование лекарственных средств нового поколения для лечения РА – болезнь-модифицирующих препаратов позволяет увеличивать концентрацию гемоглобина. Так, при добавлении к базисной терапии метотрексатом инфликсимаба – антагониста ФНО α у пациентов с РА и анемией, уровень гемоглобина достоверно ($p=0,0001$) возрос на 10-20 г/л (50). Положительно влияет на уровень гемоглобина и другой антогонист ФНО α – этанерцепт [51].

Фолиевую кислоту назначают пациентам, получающим метотрексат не только в случае развития фолиево-дефицитной анемии, но и для ее профилактики [52] что не только устраняет ее дефицит, но и снижает токсичность цитостатика [53]. Для лечения и профилактики мегалобластной анемии у больных РА возможно использование кальция фолината – антидота антагонистов фолиевой кислоты [54]. Он способствует восстановлению метаболизма фолатов, предотвращает повреждение клеток костного мозга, защищает гемопоэз, восстанавливает биосинтез

нуклеиновых кислот и восполняет дефицит фолиевой кислоты в организме.

ЛЕЧЕНИЕ

Учитывая высокую частоту возникновения анемии у пациентов, страдающих РА, актуальным вопросом является разработка способов её коррекции. Успешное лечение основного заболевания, обусловившего развитие анемии, как правило, позволяет нормализовать имеющиеся гематологические нарушения. Если эффективное лечение основного заболевания невозможно, используют терапию, направленную на коррекцию анемии. Согласно некоторым рекомендациям [55], при наличии дефицита железа больным дополнительно назначают препараты железа, преимущественно парентерально. Препятствием к применению пероральных форм железа при АХЗ является ограниченность возможностей их абсорбции в кишечнике как вследствие воспаления, так и действия гепсидина. По данным Ruiz- Argüelles G.J. et al. [56] назначение препаратов железа больным РА позволило увеличить уровень гемоглобина со 103 г/л до 125 г/л. Аналогичные результаты получены в другом исследовании [57]: у 47 пациентов с анемией после 8 внутривенных инфузий препаратов железа уровень гемоглобина возрос с 78 \pm 17.2 г/л до 134 \pm 10.7 г/л, гематокрита – с 0.27 \pm 0.05 до 0.42 \pm 0.03.

Однако мнения о целесообразности терапии железом таких больных неоднозначны. В частности, терапия железом не рекомендуется пациентам с АХЗ без дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (> 200 мкг/л) из-за возрастания риска развития побочных эффектов [58].

Для коррекции такого побочного действия метотрексата как анемия с успехом используют кобаламин (59). Так, в одном из исследований (60) после его применения у больных достоверно возросла концентрация витамина В12 в сыворотке крови. У большинства больных (77,8%) исчезла и обусловленная мегалобластной анемией неврологическая симптоматика.

При лечении АХЗ, обусловленной РА, с успехом используют человеческий рекомбинантный эритропоэтин (ЧРЭ) [61]. Так, из 30 таких пациентов, получающих подкожно ЧРЭ в дозе 150 ЕД/кг дважды в неделю, у 28 (93%) Arndt U. et al. [62] зарегистрировали повышение гемоглобина со 103 г/л до 133 г/л. Pettersson T. et al. [63] обнаружили, что у 9 из 12 больных РА и АХЗ концентрация гемоглобина повысилась со 102 г/л до 150 г/л, эритропоэтина – с 13 pmol/l до 26.8 pmol/l после 8 недель лечения ЧРЭ. Аналогичные результаты получены и в других исследова-

ниях [64, 65].

В то же время есть сведения [66], что препараты железа и эритропоэтин не эффективны в лечении АХЗ на фоне РА. В связи с чем этим автором предложена альтернатива в виде гемотрансфузий пуповинной крови, богатой фетальным и взрослым гемоглобином, тромбоцитами и эритроцитами, а также цитокинами и факторами роста. Используя эту методику, автор не только получил хорошие результаты лечения АХЗ у 28 пациентов, страдающих РА, но и увеличил у них концентрацию периферических гематопо-

этических стволовых клеток (с 2.03% до 23%). И, наконец, недавно [67, 68] появились сообщения о великолепном эффекте аллогенной трансплантации костного мозга при лечении такой анемии у больных РА

Таким образом, представленные в обзоре литературы данные показывают, что у многих больных, страдающих РА, нередко развивается анемия. Генез ее многосторонен, весьма сложен и недостаточно изучен. Вместе с тем, своевременное выявление и оптимальная коррекция анемии существенно улучшают качество жизни и прогноз таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу: динаміка та аналіз / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький // Аналітично-статистичний посібник. – 2008. – С. 66–79.
2. Wolfe F. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis / F. Wolfe, K. Michaud // *J. Rheumatol.* – 2006. – № 8. – P.1467–1468.
3. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P.162–168.
4. Doyle M.K. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality / M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han // *J. Rheumatol.* – 2008. – № 3. – P.380–386.
5. Nikolaisen C. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population / C. Nikolaisen, Y. Figenschau, J.C. Nossent // *Rheumatol Int.* – 2008. – № 6. – P.507–511.
6. Ravindran V. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients / V. Ravindran, S. Jain, D.S. Mathur // *Rheumatol Int.* – 2006. – № 12. – P.1091–1095.
7. Agrawal S. Anemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness / S. Agrawal, R. Misra, A. Aggrawal // *Ann Rheum Dis.* – 1990. – № 2. – P. 93–98.
8. Vreugdenhil G. Anaemia in rheumatoid arthritis: the role of iron, vitamin B12, and folic acid deficiency, and erythropoietin responsiveness / G. Vreugdenhil, A.W. Wognum, H.G. van Eijk, A.J. Swaak // *Ann Rheum Dis.* – 1990. – № 2. – P. 93–98.
9. Kuruvilla J. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-alpha inhibitor / J. Kuruvilla, H.A. Leitch, L.M. Vickars // *Eur J Haematol.* – 2003. – № 5. – P. 396–398.
10. Vucelić V. Combined megaloblastic and immunohemolytic anemia associated--a case report / V. Vucelić, V. Stancić, M. Ledinsky // *Acta Clin Croat.* – 2008. – № 4. – P.239–243.
11. Соломатина М.А. Анемия при хронических заболеваниях / М.А. Соломатина, В.К. Альпидовский // *Вестник Российского университета дружбы народов.* – 1999. – № 1. – С. 36–38.
12. Raj D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease / D.S Raj // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – № 5. – P. 382–388.
13. Matsumura I. Pathogenesis of anemia of chronic disease / I. Matsumura, Y. Kanakura // *Nippon Rinsho.* – 2008. – № 3. – P. 535–539.
14. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease / G. Weiss // *Blood Rev.* – 2002. – № 2. – P. 87–96.
15. Maciejewski J.P. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha // J.P Maciejewski, C. Selleri, T. Sato // *J. Clin Invest.* – 1995. – №96. – P. 1085–1092.
16. Rafferty S.P. Inhibition of hemoglobin expression by heterologous production of nitric oxide synthase in the K562 erythroleukemic cell line / S.P. Rafferty, J.B. Domachowske, H.L. Malech // *Blood.* – 1996. – № 88. – P. 1070–1078.
17. Li H. Development of a method for the sensitive and quantitative determination of hepcidin in human serum using LC-MS/MS / H. Li, M.J. Rose, L. Tran, J. Zhang, L.P. Miranda, C.A. James, B.J. Sasu // *J. Pharmacol Toxicol Methods.* – 2009. – № 179. – P. 171–180.
18. Raj D.S. Role of Interleukin-6 in the Anemia of Chronic Disease / D.S Raj // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – № 5. – P. 382–388.
19. Pigeon C. A new mouse liver specific protein homologous to human antibacterial peptid hepcidin is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud // *J. Biol. Chem.* – 2001. – № 276. – P. 7811–7819.
20. Kemna E. Time course analysis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS / E. Kemna, P. Pickkers, E. Nemeth // *Blood.* – 2005. – № 5. – P. 1864–1866.
21. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin / M.D. Knutson, M. Oukka, L.M. Koss [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2005. – № 102. – P. 1324–1328.
22. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut.* 2008 Mar; 57(3):374–82. Chaston T. Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells / T. Chaston, B. Chung, M. Mascarenhas [et al.] // *Gut.* – 2008. – № 57. – P. 374–382.

23. Lang F. Mechanisms and significance of eryptosis / F. Lang, K.S. Lang, P.A. Lang // *Antioxid Redox Signal.* – 2006. – № 8. – P. 1183–1192.
24. Moldawer L.L. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo / L.L. Moldawer, M.A. Marano, H. Wei // *FASEB J.* – 1989. – № 3. – P. 1637–1643.
25. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T Goodnough // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – № 10. – P. 1011–1023.
26. Вуд Мари Э. Секреты гематологии и онкологии / Мари Э.Вуд, Пол А.Банн [пер. с англ.]- Москва : Бином, 1997. –38 с.
27. Baer A.N. The pathogenesis of anemia in rheumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis / A.N. Baer, E.N. Dessypris, S.B. Krantz // *Semin Arthritis Rheum.* – 1990. – № 4. – P. 209–223.
28. Smith M.A. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: effect of the blunted response to erythropoietin and of interleukin 1 production by marrow macrophages // M.A. Smith, S.M. Knight, P.J. Maddison // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – № 6. – P. 753–757.
29. Kullich W. Effects of the chemokine MIP-1alpha on anemia and inflammation in rheumatoid arthritis / W. Kullich, F. Niksic, K. Burmucic // *Z Rheumatol.* – 2002. – № 61. – P. 568–576.
30. Zhu Y. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis / Y. Zhu, D. Ye, Z. Huang // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* – 2000. – № 21. – P. 587–590.
31. Means R.T. Recent developments in the anemia of chronic disease / R.T. Means // *Curr. Hematol. Rep.* – 2003. – № 2. – P. 116–121.
32. Papadaki H.A. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy / H.A. Papadaki, H.D. Kritikos, V. Valatas // *Blood.* – 2002. – № 100. – P. 474–482.
33. Glossop J.R. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes / J.R. Glossop, P.T. Dawes, A.B. Hassell // *J Rheumatol.* – 2005. – № 9. – P. 1673–1678.
34. Segal R., Baumoechl Y., Elkayam O. (2004) Anemia, serum vitamin B12, and folic acid in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 24(1): 14–19.
35. Nakazaki S. Cytopenia associated with low dose pulse methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis / S. Nakazaki, T. Murayama // *Ryumachi.* – 2001. – № 6. – P. 929–937.
36. Bolla G. Concurrent acute megaloblastic anaemia and pneumonitis: a severe side-effect of low-dose methotrexate therapy during rheumatoid arthritis / G. Bolla, P. Disdier, J.R. Harle // *Clin Rheumatol.* – 1993. – № 4. – P. 535–537.
37. Lim A.Y. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under-reported? Our experience of 25 cases in 5 years / A.Y. Lim, K.Gaffney, D.G. Scott // *Rheumatology* – 1995. – № 8. – P. 1051–1055.
38. Hirshberg B. Safety of low dose methotrexate in elderly patients with rheumatoid arthritis / B. Hirshberg, M.Muszkat, O.Schlesinger // *Postgrad Med J.* – 2000. – № 902. – P. 787–789.
39. Nurmohamed M.T. Cyclosporin for sulphasalazine-induced aplastic anaemia in a patient with early rheumatoid arthritis / M.T. Nurmohamed, M.Soesan, M.H. van Oers // *Rheumatology.* – 2000. – № 12. – P. 1431–1433.
40. Yan A. Gold induced marrow suppression: a review of 10 cases / A. Yan, P. Davis // *J Rheumatol.* – 1990. – № 1. – P. 47–51.
41. Azathioprine-induced suicidal erythrocyte death / C. Geiger, M. Föller, K.R. Herrlinger [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2008. – № 8. – P. 1027–1032.
42. Effects of chloroquine treatment on circulating erythropoietin and inflammatory cytokines in acute Plasmodium falciparum malaria / A. Ballal, A. Saeed, P. Rouina [et al.] // *Ann Hematol.* – 2009. – № 5. – P. 411–415.
43. Giordano N. Increased storage of iron and anaemia in rheumatoid arthritis: usefulness of desferrioxamine / N. Giordano, A. Fioravanti, S. Sancasciani // *Br Med J.* – 1984. – № 6450. – P. 961–962.
44. Red cell ferritin content: a re-evaluation of indices for iron deficiency in the anaemia of rheumatoid arthritis / A. Davidson, M.B. Van der Weyden [et al.] // *Br Med J.* – 1984. – № 289. – P. 648–650.
45. Saravana S. Anemia of chronic disease in patients with rheumatoid arthritis--use of zinc protoporphyrin (ZPP) levels / S. Saravana, A. Rai // *J Rheumatol.* 1990. – № 2. – P. 446.
46. Garrett S. Zinc protoporphyrin and iron-deficient erythropoiesis / S. Garrett, M. Worwood // *Acta Haematol.* – 2004. – № 91. – P. 21–25.
47. Hastka J. Zinc protoporphyrin in anemia of chronic disorders / J. Hastka, J.J.Lasserre, A. Schwarzbeck // *Blood.* – 1993. – № 81. – P. 1200–1204.
48. Margetic S. Soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index in iron deficiency anemia and anemia in rheumatoid arthritis / S. Margetic, E. Topic, D.F Ruzic // *Clin Chem Lab Med.* – 2005. – № 3. – P. 326–331.
49. Chijiwa T. Serum transferrin receptor levels in patients with rheumatoid arthritis are correlated with indicators for anaemia / T. Chijiwa, K.Nishiya, K.Hashimoto // *Clin Rheumatol.* – 2001. – № 5. – P. 307–313.
50. Doyle M.K. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures-a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials / M.K. Doyle, M.U. Rahman, C. Han // *Semin Arthritis Rheum.* – 2009. – № 2. – P.123–131. Epub 2008.
51. Dufour C. Etanercept as a salvage treatment for refractory aplastic anemia / C. Dufour, R. Giacchino, P. Ghezzi // *Pediatr Blood Cancer.* – 2009. – № 4. – P. 522–525.
52. Ortiz Z. Folic acid and folic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis / Z. Ortiz, B. Shea, M. Suarez Almazor // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – № 2.
53. Harten P. Reducing toxicity of methotrexate with folic acid / P. Harten // *Z Rheumatol.* – 2005. – № 5. – P. 353–358.

54. Morgan S.L. Methotrexate in rheumatoid arthritis: folate supplementation should always be given / S.L. Morgan, J.E. Baggott, G.S. Alarcón // *BioDrugs*. – 1997. – № 3. – P. 164–175.
55. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000 // *Am. J. Kidney Dis.* — 2001. – № 37. – P. 182–238.
56. Ruiz-Argüelles G.J. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia / G.J. Ruiz-Argüelles, A. Díaz-Hernández, C. Manzano // *Hematology*. – 2007. – № 12. – P. 255–256.
57. Reynoso-Gómez E. Safety and efficacy of total dose intravenous iron infusion in the treatment of iron-deficiency anemia in adult non-pregnant patients / E. Reynoso-Gómez, V. Salinas-Rojas, A. Lazo-Langner // *Rev Invest Clin.* – 2002. – № 54. – P. 12–20.
58. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L.T. Goodnough // *New. Eng. J. Med.* – 2005. – № 10. – P. 1011–1023.
59. Vidal-Alaball J. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency / J. Vidal-Alaball, C.C. Butler, K. Hood // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – № 3.
60. Bolaman Z. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study / Z. Bolaman, G. Kadikoylu, V. Yuxselen // *Clin Ther.* – 2003. – № 12. – P. 3124–3134.
61. Dyjas R. Influence of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) on plasma levels of selected hormones in females with rheumatoid arthritis / R. Dyjas, M. Bułanowski, R. Ficek // *Pol Arch Med Wewn.* – 2005. – № 114. – P. 731–737.
62. Arndt U. Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin / U. Arndt, J.P. Kaltwasser, R. Gottschalk // *Ann Hematol.* – 2005. – № 3. – P. 159–166.
63. Pettersson T. Effect of exogenous erythropoietin on haem synthesis in anaemic patients with rheumatoid arthritis / T. Pettersson, K. Rosenlöf, E. Laitinen // *Br J Rheumatol.* – 2004. – № 6. – P. 526–529.
64. Gudbjörnsson B. Response of anaemia in rheumatoid arthritis to treatment with subcutaneous recombinant human erythropoietin / B. Gudbjörnsson, R. Hällgren, L. Wide // *Ann Rheum Dis.* – 1992. – № 6. – P. 747–752.
65. Peeters H.R. Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset / H.R. Peeters, M. Jongen-Lavrencic // *Ann Rheum Dis.* – 1996. – № 55. – P. 162–168.
66. Bhattacharya N. Placental umbilical cord whole blood transfusion to combat anemia in the background of advanced rheumatoid arthritis and emaciation and its potential role as immunoadjuvant therapy / N. Bhattacharya // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2006. – № 33. – P. 28–33.
67. Burt R.K. Future strategies in hematopoietic stem cell transplantation for rheumatoid arthritis / R.K. Burt, W. Barr, Y. Oyama // *J Rheumatol Suppl.* – 2001. – № 64. – P. 42–48.
68. Lowenthal R.M. Twenty-year remission of rheumatoid arthritis in 2 patients after allogeneic bone marrow transplant / R.M. Lowenthal, D.S. Gill // *J Rheumatol.* – 2006. – № 33. – P. 812–813.

© Ватулін М.Т., Калінкіна Н.В., Смирнова Г.С., 2010

УДК: 616.127-005.8 -076

НОВОЕ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ БИОМАРКЕРОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

О.В. Петюнина, Н.П. Копица, О.В. Дегтярева

Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков, Украина

При отсутствии ишемических изменений на ЭКГ необходима оценка биомаркеров для исключения инфаркта миокарда (ИМ) и дальнейшее диагностическое тестирование для исключения ишемии у пациентов без ИМ. Хотя для диагностики ИМ рутинно используется целый ряд биомаркеров, только три из них – миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и тропонин – наиболее часто используемые в кардиологической практике. Кроме того, эти маркеры также используются для идентификации пациентов с риском возникновения повторных кардиальных событий. Среди многочисленных новых биомаркеров при остром коронарном синдроме, по результатам отдельных исследований, большие надежды возлагают на липопротеин ассоциируемую фосфолипазу А2 – маркер локального воспаления в бляшках, высокочувствительный тропонин, позволяющий уже в первые 2 часа диагностировать ИМ. Перспективным может быть новый маркер поражения миоцитов – кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты (H-FABP), матриксная металлопротеиназа-9, миелопероксидаза. Однако, несмотря на разнообразие непрерывно растущего числа новых биомаркеров, отражающих молекулярные механизмы атерогенеза, начиная от его инициации, кончая некрозом миокарда, на сегодняшний день только 3 из них – тропонины, МНП и СРП, нашли практическое применение в клинической кардиологии, вошли в международные рекомендации в качестве диагностических и прогностических маркеров при лечении ОКС. В тоже время, только тропонин является единственным биомаркером, используемым для диагностики, прогнозирования и выбора тактики лечения больных ОКС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, биомаркеры, миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ, тропонин, СРП, матриксная металлопротеиназа

НОВЕ У ВИКОРИСТАННІ БІОМАРКЕРІВ ПРИ ГОСТРОМУ КОРОНАРНОМУ СИНДРОМІ

О.В. Петюніна, М.П. Копиця, О.В. Дегтярьова

Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України, м. Харків, Україна

При відсутності ішемічних змін на ЕКГ необхідна оцінка біомаркерів для виключення інфаркту міокарда (ІМ) та подальше діагностичне тестування для виключення ішемії у пацієнтів без ІМ. Хоча для діагностики ІМ рутинно використовується цілий ряд біомаркерів, тільки три з них – міоглобін, креатинфосфокінази-МВ (КФК-МВ) і Тропонін – найбільш часто використовуються в кардіологічній практиці. Крім того, ці маркери також використовуються для ідентифікації пацієнтів з ризиком виникнення повторних кардіальних подій. Серед численних нових біомаркерів при гострим коронарним синдромом, за результатами окремих досліджень, великі надії покладають на ліпопротеїн асоційовану фосфоліпазу А2 – маркер локального запалення в бляшках, високочутливий Тропонін, що дозволяє вже в перші 2 години діагностувати ІМ. Перспективним може бути новий маркер ураження міоцитів – кардіальний білок, що зв'язує вільні жирні кислоти (H-FABP), матрична металопротеїназа-9, мієлопероксидаза. Однак, незважаючи на різноманітність безперервно зростаючого числа нових біомаркерів, що відображають молекулярні механізми атерогенезу, починаючи від його ініціації, кінчаючи некрозом міокарда, на сьогоднішній день тільки 3 з них – Тропонін, МНП і УРП, знайшли практичне застосування в клінічній кардіології, увійшли в міжнародні рекомендації в якості діагностичних і прогностичних маркерів при лікуванні ГКС. У той же час, тільки Тропонін є єдиним біомаркером, використовуваним для діагностики, прогнозування і вибору тактики лікування хворих ГКС.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, біомаркери, міоглобін, креатинфосфокінази-МВ, тропонін, СРП, матрична металопротеїназа

NEW IN THE USE OF BIOMARKERS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

O.V. Petyunina, N.P. Kopitsa, O.V. Degtyareva

Institution of therapy named L.T. Malaya of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

In the absence of ischemic changes on ECG should be assessed biomarkers to exclude myocardial infarction (MI), and further diagnostic testing to exclude ischemia in patients without MI. Although for the diagnosis of MI is routinely used by a number of biomarkers, only three of them – myoglobin, CPK-MB (CK-MB) and troponin – the most frequently used in cardiology practice. In addition, these markers are also used to identify patients at risk of recurrent cardiac events. Among the many new biomarkers in acute coronary syndrome, according to the results of individual studies, high expectations on lipoprotein associated phospholipase A2 – a marker of local inflammation in the plaques, high-sensitivity troponin, allowing in the first 2:00 to diagnose MI. Perspective may be a new marker of myocyte injury – cardiac protein that binds free fatty acids (H-FABP), matrix metalloproteinases-9, myeloperoxidase. However, despite the diversity of the constantly growing number of new biomarkers that reflect the molecular mechanisms of atherogenesis, from its initiation and ending of myocardial necrosis, to date only 3 of them – troponins, BNP and CRP, have found practical application in clinical cardiology, entered the international recommendations as diagnostic and prognostic markers in treating ACS. At the same time, only troponin is the only biomarkers used for diagnosis, prognosis and choice of tactics of treatment of patients with ACS.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, biomarkers, myoglobin, CPK-MB, troponin, CRP, matrix metalloproteinases

Оценка пациентов с болью за грудиной или симптомами, характерными для ишемии миокарда, должна начинаться в приемном отделении с подробным выяснением анамнеза, оценки объективного статуса и анализа ЭКГ [3, 9]. При отсутствии ишемических изменений на ЭКГ необходима оценка биомаркеров для исключения инфаркта миокарда (ИМ) и дальнейшее диагностическое тестирование для исключения ишемии у пациентов без ИМ.

Хотя для диагностики ИМ рутинно используется целый ряд биомаркеров, только три из них – миоглобін, креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) и тропонін – наиболее часто используемые в кардиологической практике. Кроме того, эти маркеры также

используются для идентификации пациентов с риском возникновения повторных кардиальных событий. Уровни креатинфосфокиназы (КФК) и ее МВ фракции (КФК-МВ), кардиальный тропонин, миоглобін, АСТ повышаются при смерти клеток миокарда [3, 10-12]. Это является результатом потери целостности клеточной мембраны, что позволяет большим молекулам выходить из кардиомиоцитов и попадать в кровоток (табл.) уровни миоглобина, КФК, ЛДГ и АСТ повышаются при инфаркте миокарда, но не являются кардиоспецифичными, поэтому их клиническое использование в кардиологической практике ограничено.

Ниже каждый маркер анализируется отдельно.

**Биомаркеры для диагностики пациентов с инфарктом миокарда
(Antman E.M, Anbe D.T., Armstrong P.W., et al., 2004.)**

Биомаркер	Молекулярная масса	Время до элевации (часы)	Среднее время до пикового повышения концентрации (часы)	Время возврата к исходному уровню
КФК-МВ	86000 Да	3-12	24	48-72 час.
Тропонин I	23500 Да	3-12	24	5-10 дней
Тропонин T	33000 Да	3-12	12-48	5-10 дней
Миоглобин	17800 Да	1-4	6-7	24 час.

Креатинфосфокиназа – чувствительный маркер смерти кардиомиоцитов и повышается в течение 4-8 часов после возникновения инфаркта миокарда. Однако, она обнаружена в скелетной мускулатуре и мышечное перенапряжение также может привести к повышению уровня КФК. Также КФК повышается при рабдомиолизе, поражении электрическим током, при различных видах миозитов, и даже после произведения внутримышечных инъекций. МВ-фракция КФК имеет высокую специфичность к миокарду, но также обнаружена в поджелудочной железе, плаценте, простате, тонком кишечнике, диафрагме, языке, скелетной мускулатуре. По этой причине классическая диагностика ИМ основывается на определении КФК и КФК-МВ, повышенными более чем в два раза. Однако, среди пациентов с нормальным уровнем КФК и повышенным уровнем ее МВ-фракции, обнаружен повышенный риск смерти или ИМ в течение 6 месяцев [1].

Повышенный уровень КФК-МВ коррелирует с наличием некроза, и может быть использовано для непрямого определения размера некроза [2]. Данные исследования PURSUIT выявляют повышение смертности при не ST острым коронарном синдроме, основанной на уровне КФК-МВ: у пациентов с нормальной КФК-МВ 30-дневная смертность составила 1,8% в сравнении с 3,3% у пациентов с 1- или 2-кратным повышением уровня КФК-МВ и 8,3% – у пациентов с более чем 10-кратным повышением фермента [3]. Хотя КФК-МВ может играть важную роль для установки диагноза ИМ, дополнительного прогностического значения (более кардиальных тропонинов) не имеет; рутинное определение КФК-МВ для оценки риска не рекомендовано.

Миоглобин – относительно небольшой гемопrotein, присутствующий как в кардиальной, так и скелетной мускулатуре. Миоглобин – один из первых кардиальных маркеров, используемых для быстрого определения ИМ вследствие его быстрого высвобождения в кровоток (в течение 1-3 часов после инфаркта). Вследствие его ренальной экскреции и наличия в поперечно-полосатой мускулатуре, миоглобин имеет низкую кардиальную специфичность при наличии пора-

жения скелетной мускулатуры или почечной недостаточности. Хотя предыдущие исследования демонстрировали целесообразность диагностики ИМ с помощью миоглобина, однако, последние данные не подтверждают вопрос о его необходимости в связи с наличием новых, более чувствительных маркеров, таких как КФК-МВ и тропонин).

Возможность предсказывать кардиальные события по уровню миоглобина различалось в разных исследованиях. Отличия в дизайне исследований, критериях включения пациентов, выборе конечных точек привели к неоднородности полученных результатов. Исследования, которые использовали в качестве конечных точек смерть и ИМ, часто показывали, что тропонин – лучший предиктор такой комбинации в сравнении с миоглобином [4]. Однако, когда оценивали только смертность, миоглобин являлся мощным предиктором кратко- и долгосрочной смертности). В исследовании de Lemos et al. использовались данные исследования TIMI [5, 6] 11 В и TIMI 18, в которых миоглобин являлся независимым предиктором смертности в течение 6 месяцев даже независимо от уровня Тн I. Смертность была практически в три раза выше у пациентов с повышенным уровнем миоглобина в сравнении с нормальным уровнем, как для Тн I-позитивных, так и Тн I-негативных пациентов. При анализе 3461 пациентов, поступивших для исключения ИМ, подвергшихся анализу миоглобина, КФК-МВ, Тн I, миоглобин явился кардиальным маркером, явившимся предиктором 30-дневной и годичной смертности [7].

Почему элевация миоглобина предсказывает смертность, остается неясным. Вследствие того, что он выводится почками, возможным объяснением может быть то, что его повышение является суррогатом для почечной недостаточности. Однако, Kontos et al. выявили, что отличия, предсказывающие смертность, в подгруппе пациентов с почечной недостаточностью, аналогичны в общей группе пациентов. Факт того, что миоглобин-ассоциированная смертность остается высокой у тропонин-негативных пациентов, можно объяснить опосредованными эффектами ишемии. Например, гипотензия и сниженная почечная перфузия может вызвать

высвобождение миоглобина из скелетной мускулатуры и может привести к смертности. В контексте этой гипотезы, в небольшом исследовании пациентов, страдающих сепсисом или гиповолемическим шоком, миоглобин повышался более существенно (97%), чем Тн I (74%).

Таким образом, миоглобин – жесткий предиктор краткосрочной или долгосрочной смертности у пациентов с загрудинной болью, что идентифицирует пациентов с риском смерти при наличии механизмов отличных, нежели ишемия миокарда.

Тропонин – протеин с тремя субъединицами (Тн I, ТнТ, ТнС), который контролирует взаимодействие между миозином и актином. Хотя Тн I и ТнТ могут обнаруживаться в скелетной мускулатуре, существуют антитела, направленные преимущественно против кардиальных форм (Тн I, ТнТ) и являющиеся высоко кардиоспецифичными. Тн I, ТнТ – биомаркеры, отражающие даже микроскопический некроз миокарда и преимущественно используются для диагностики ИМ [8]. У пациентов с наличием симптомов или изменений на ЭКГ при ОКС могут быть нормальные биомаркеры в течение первых нескольких часов, однако, повторное их определение в течение 6-12 часов после развития приступа может прояснить клиническую ситуацию.

В одном из первых больших прогностических исследований Lindahl и соавт. [9, 10] определяли Тн I у 996 пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST (как подисследование в Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) – исследование). Уровень смертности/ИМ в течение 5 лет составляла 16,1% для самого высокого тертиля (ТнТ более 0,18 нг/мл), 10,5% для второго тертиля (ТнТ 0,06-0,18 нг/мл) и 4,3% в самом низком тертиле (ТнТ менее 0,06 нг/мл). ТнТ оставался независимым предиктором смерти и инфаркта миокарда через 5 месяцев, даже после сопоставления по возрасту, полу, наличию диабета, гипертензии, предшествующего ИМ, депрессии сегмента ST).

В исследовании Ohman и соавт. [11] исследовали ТнТ у 755 пациентов, включенных в Global Utilization of Strategies to Open occluded arteries (GUSTO) IIa. У 56% пациентов выявлен инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, у остальных больных – инфаркт миокарда без подъема ST и нестабильная стенокардия. Смертность в течение 30 дней была более, чем в 2 раза выше среди пациентов с повышением ТнТ во всех категориях острого коронарного синдрома (13% против 4,7% для STEMI, 7,6% против 1,2%

для NSTEMI и 12,3% против 4,1% для нестабильной стенокардии, $P < 0,001$). Мета-анализ 21 исследования, куда включили 18982 пациента с повышением уровня тропонина, ассоциировался с 3,4-кратным повышенным риском смерти и ИМ в течение 30 дней [12].

Несмотря с исследованиями других биомаркеров, многие авторы указывают, что тропонин остается важным предиктором побочных явлений, включая смертность и повторный ИМ [13]. Однако, его способность предсказывать смертность не превосходит другие маркеры, тропонин – более жесткий предиктор повторного ИМ, таким образом идентифицируя пациентов, чей риск может быть снижен путем соответствующей терапии. Например, в исследовании GUSTO IV, биомаркеры, предсказывающие годовичную смертность, включают ТнТ, NT-фракцию мозгового натрийуретического пептида NT-МНП, С-реактивный протеин (СРП) и клиренс креатинина. Из них только ТнТ может быть независимым маркером повторных ИМ через 30 дней [14, 15]. Аналогично, в исследовании, включавшем в себя 457 пациентов с ИМ, изучали независимый предсказательный уровень множества маркеров, включая миелопероксидазу, СРП, NT-МНП, растворимый лиганд CD 40, плацентарный фактор роста, металлопротеиназа-9 и ТнТ. Оказалось, что только ТнТ и NT-МНП были независимыми предикторами комбинации ИМ, реваскуляризации и смертности.

Среди перечня биомаркеров, наиболее важную роль в прогностической оценке риска как у пациентов с ОКС, так и стабильной ИБС принадлежит МНП (4,5) и высоко чувствительному.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП) образуется в кардиомиоцитах и циркулирует в плазме крови. Выработка МНП из кардиомиоцитов увеличивается при стрессе стенки левого желудочка и ее перерастяжении. Острая ишемия миокарда также является стимулом для активации системы кардиальных натрийуретических пептидов. У пациентов с ИМ, магнитуда и длительность повышения уровня МНП в плазме крови ассоциируется с площадью инфаркта и, соответственно, дисфункцией левого желудочка. Соответственно, при трансмуральном ИМ, циркулирующий уровень МНП повышается быстро и пик его концентрации происходит приблизительно через 24 часа [16]. Выработка МНП при ИМ зависит от глубины и локализации поражения. Соответственно, более высокий уровень МНП наблюдается при распространенных, передних инфарктах миокарда, чем при менее выраженных, нижних инфарктах.

Первые исследования, в которых выявляли ассоциацию между уровнем МНП и выживаемостью после ИМ, были опубликованы в 1996 г [17, 18]. Позднее, в результатах более чем 15 исследований сообщалось об ассоциации между циркулирующими уровнями МНП и NT-МНП у пациентов с ОКС в контексте сочетания со смертью или возникновением сердечной недостаточности. Ранние исследования изучали преимущественно пациентов с ST-ИМ, но базируясь на данных исследований МНП и NT-МНП, повышавшихся при нестабильной стенокардии и нормализовавшихся вследствие успешной перкутанной ангиопластики), был сделан вывод о предсказательном уровне этих маркеров для всех пациентов с ОКС. Данные последних исследований демонстрируют, что как МНП, так и NT-МНП, определенные в крови пациентов с подострой фазой ишемии, жестко ассоциируются с кратко- и долгосрочной сердечно-сосудистой смертностью при ОКС, независимо от факторов риска, таких как пожилой возраст, женский пол, почечная дисфункция, наличие некроза миокарда и заболеваний коронарных артерий, сердечной недостаточности, систолической дисфункции левого желудочка. Важно, что МНП и NT-МНП идентифицируют пациентов без клинических признаков сердечной недостаточности и с нарушенной функцией левого желудочка, имеющих высокий риск смерти и сердечной недостаточности [19].

Как показали Morrow D.A. и соавт. [20], концентрация МНП >80 пг/мл при поступлении ассоциировалась с повышенным риском смерти и сердечной недостаточности. Интересно, что когда повторно провели измерение МНП через 4 месяца после ИМ, оказалось, что у пациентов, у которых появилось повышение МНП >80 пг/мл, был повышенный риск, в то время как пациенты с повышенным МНП >80 пг/мл при поступлении и МНП < 80 пг/мл на 4 месяц имели только маргинально повышенный риск в сравнении с пациентами с МНП <80 пг/мл в двух временных точках [21].

В исследовании FRISC – II уровень NT-МНП был самым высоким при поступлении, существенно снижался в первые 24 часа и затем через 6 месяцев [22]. Интересно, что предсказательная способность NT-МНП повышается со временем и его персистирующая элевация – жесткий маркер побочных явлений.

Высокочувствительный СРП является наиболее изученным из воспалительных маркеров, встречающихся при ОКС и является предиктором кардиоваскулярного риска во всех стадиях заболевания и у здоровых

лиц [23].

Множество исследований показали повышенные уровни СРП у пациентов с ИБС с особенно высокими уровнями при нестабильной стенокардии. Luizzo и соавт. выявили, что уровень СРП более 3 мг/л при поступлении у пациентов с нестабильной стенокардией ассоциировался с повышенным риском повторных ишемических событий [24]. Аналогичное обследование проводилось у 1000 пациентов с не ST-ИМ, которым проводились ранние реваскуляризационные процедуры, СРП более 10 мг/л был предиктором краткосрочной смертности [25]. В исследовании TIMI II смертность в течение 14 дней у пациентов с не ST-ИМ была 5,6% при уровне СРП более 15,5 мг/л и только лишь 0,3% у пациентов менее этого значения [26]. В исследовании GUSTO IV – ACS уровень СРП более 9,62 мг/л ассоциировался с достоверно повышенным риском смерти, но не повторных ишемических событий к 48 часу заболевания, через 7 и 30 дней [27].

Что касается долгосрочного прогноза после перенесенного ОКС, Biasucci и соавт. [28], показали, что у пациентов с нестабильной стенокардией уровень СРП более 3мг/л при выписке из стационара свидетельствовал о более вероятном персистирующем его уровне в течение 3 месяцев и о достоверно более высокой частоте новых ишемических эпизодов в течение года. Недавние данные свидетельствуют также о том, что СРП и тропонин также предсказывают побочные исходы: в исследовании GUSTO – IV, FRISC II, TIMI 11 В СРП и тропонины независимо друг от друга ассоциировались со смертностью [29]. Повышенный риск был также обнаружен у пациентов с нормальным уровнем тропонинов и повышенным СРП, что свидетельствовало о том, что не только поражение миокарда объясняет неблагоприятные исходы, но и воспалительные изменения миокарда, ассоциированные с элевацией СРП.

Среди многочисленных новых биомаркеров при ОКС, по результатам отдельных исследований, большие надежды возлагают на липопротеин [30] ассоциируемую фосфолипазу A2 – маркер локального воспаления в бляшках, высокочувствительный тропонин, позволяющий уже в первые 2 часа диагностировать ИМ. Перспективным может быть новый маркер поражения миоцитов – кардиальный белок, связывающий свободные жирные кислоты (H- FABP), матриксная металлопротеиназа-9, миелопероксидаза [31].

В целом, несмотря на разнообразие непрерывно растущего числа новых биомаркеров, отражающих молекулярные механизмы атерогенеза, начиная от его инициации, кон-

чая некрозом миокарда, на сьогоднішній день тільки 3 із них – тропоніни, МНП і СРП, знайшли практичне застосування в клінічній кардіології, вошли в міжнародні рекомендації в якості діагностичних і прогностичних маркерів при

ліченні ОКС. В той же час, тільки тропонін є єдиним біомаркером, використовуваним для діагностики, прогнозування і вибору тактики лікування хворих ОКС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ability of myoglobin to predict mortality in patients admitted for exclusion of myocardial infarction / M.C. Kontos, R. Garg, P. Anderson [et al.] // *Am.J.Emerg.Med.* – 2007. – Vol. 25. – P. 873–879.
2. Roberts R. An improved basis for enzymatic estimation of infarct size / R. Roberts, P.D. Henry, B.E. Sobel // *Circulation* – 1975. – Vol. 52. – P. 743–754.
3. Association between minor elevations of creatine kinase-MB level and mortality in patients with acute coronary syndromes without ST-elevation / J.H. Alexander, R.A. Sparapani, K.W. Mahaffey [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283. – P. 347–353.
4. The prognostic significance of serial myoglobin, troponin I, and creatine kinase-MB measurements in patients evaluated in emergency department for acute coronary syndrome / McCord J., R.M. Nowak, M.P. Hudson [et al.] // *Ann.Emerg.Med.* – 2003. – Vol. 43. – P. 343–350.
5. The prognostic value of serum myoglobin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Result from the TIMI 11B and TACTICS-TIMI 18 studies / J.A. De Lemos, D.A. Morrow, C.M. Gibson [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 238–244.
6. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / J.A. deLemos, D.A. Morrow, J.H. Bentley [et al.] // *N.Engl.J.Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1014–1021.
7. Elevated creatine kinase-MB with normal creatine kinase predicts worse outcomes in patients with normal outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from 4 large clinical trials / J.M. Galla, K.W. Mahaffey, S.K. Sapp [et al.] // *Am.Heart J.* – 2006. – Vol. 151. – P. 16–21.
8. Antman E.M. Decision making with cardiac troponin tests / E.M. Antman // *N.Engl.J.Med.* – 2002. – Vol. 346. – P. 2079–2082.
9. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularization during the stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy / B. Lindahl, J. Lindback, T. Jernberg [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 533–541.
10. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn [et al.] // *N.Engl.J.Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 1139–1147.
11. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators / E.M. Ohman, P.W. Armstrong, R.H. Christenson [et al.] // *N.Engl.J.Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 1333–1341.
12. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes / F. Ottani, M. Galvani, F.A. Nicolini [et al.] // *Am.Heart.J.* – 2000. – Vol. 140. – P. 917–927.
13. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction / A.M. Richards, M.G. Nicholls, E.A. Espiner [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 2786–2792.
14. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To open occluded arteries (GUSTO) – IV substudy / S.K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275–281.
15. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO) IV-substudy / S.K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275–281.
16. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction / S. Talwar, I.B. Squire, P.F. Downie [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1514–1521.
17. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / T. Omland, A. Aakvaag, V.V. Bonargee [et al.] // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1963–1969.
18. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / T. Omland, J.A. de Lemos, D.A. Morrow [et al.] // *Am.J.Cardiol.* – 2002. – Vol. 89. – P. 463–465.
19. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / T. Omland, A. Persson, Ng L [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
20. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI-18 / D.A. Morrow, J.A. deLemos, M.S. Sabatine [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
21. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease / D.A. Morrow, J.A. deLemos, M.A. Blazing [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294. – P. 2866–2871.
22. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularization during the stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy / B. Lindahl, J. Lindback, T. Jernberg [et al.] // *J.Am.Coll.Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 533–541.
23. Willerson J.T. Inflammation as a cardiovascular risk factor / J.T. Willerson, P.M. Ridker // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 110–112

24. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid in severe unstable angina / G.Liuzzo, L.M. Biasucci, J.R. Gallimore [et al.] // N.Engl.J.Med. – 1994. – Vol. 331. – P. 417–424.
25. Inflammation and long-term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients / C. Mueller, H.J. Buettner, J.M. Hodgson [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 1412–1415.
26. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of an in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI II substudy thrombolysis in myocardial infarction / D.A. Morrow, N. Rifai, E.M. Antman [et al.] // J.Am.Coll.Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – P. 1460–1465.
27. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy / S.K. James, P. Armstrong, E. Barnatan [et al.] // J.Am.Coll.Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 916–924.
28. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability / L.M. Biasucci, G. Liuzzo, R.L. Grillo [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 855–860.
29. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary disease. FRISC substudy group. Fragmin during Instability in Coronary artery disease / B. Lindahl, H. Toss, A. Siegbahn [et al.] // N.Engl.J.Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1139–1147.
30. Garza C.A. Association Between Lipoprotein-Associated Phospho-lipase A2 and Cardiovascular Disease: / C.A. Garza, V.M. Montori, J.P. McConnell // A Systematic Review. Mayo Clin. Proc., February 1. – 2007. – Vol. 82(2). – P. 159–165.
31. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification? / R. K. Schindhelm, L.P. van der Zwan, T. Teerlink [et al.] // Clin Chem. – 2009. – Vol. 55. – P. 1462–1470.
32. And for the EMMACE-2 Investigators. Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Mortality After Acute Coronary Syndrome and Identifies High-Risk Patients Across the Range of Troponin Values. J. Am / N. Kilcullen, K. Viswanathan, R. Das [et al.] // Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50(21). – P. 2061–2067
33. Prospective Evaluation of the Prognostic Implications of Improved Assay Performance With a Sensitive Assay for Cardiac Troponin I. / M. Bonaca, B. Scirica, M. Sabatine [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 2118–2124.

© Петюніна О.В., Копиця М.П., Дегтярьова О.В., 2010

УДК: 616.21:612.07

ХАРАКТЕР ИММУННЫХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ С ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Н.Н. Попов, Е.В. Огнівенко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

В обзоре литературы с современных позиций рассматриваются иммунные расстройства у лиц с ЛОР-патологией как системного так и местного характера, нарушения во взаимодействии различных звеньев иммунной системы. Длительно протекающие воспалительные процессы в слизистой оболочке дыхательных путей приводят к угнетению местных защитных механизмов и снижению общей иммунореактивности организма. От характера и степени иммунных расстройств зависит клиническое течение заболевания, его длительность и количество осложнений. Учитывая, что при развитии воспалительной патологии верхних дыхательных путей имеет место частое формирование иммунодефицитного состояния, в обзоре также раскрыты аспекты современной иммунотерапии. Наибольший интерес представляют препараты иммуномодулирующего и иммуностимулирующего ряда.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунные расстройства, ЛОР-патология, иммунотерапия

ХАРАКТЕР ІМУННИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ З ЛОР-ПАТОЛОГІЄЮ ТА СПОСОБИ ІХНЬОЇ КОРЕКЦІЇ

М.М. Попов, О.В. Огнівенко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

В огляді літератури з сучасних позицій розглядаються імунні розлади у осіб з ЛОР-патологією як системного так і місцевого характеру, порушення у взаємодії різноманітних ланок імунної системи. Запальні захворювання, які тривало протікають в слизовій оболонці дихальних шляхів, призводять до пригнічення місцевих захисних механізмів та зниженню загальної імунореактивності організму. Від характеру та ступеня імунних розладів залежить клінічний перебіг захворювання, його тривалість та кількість ускладнень. З огляду на те, що при розвитку запальної патології верхніх дихальних шляхів має місце часте формування імунodefіцитного стану, в огляді також розкриті аспекти сучасної муно-терапії. Найбільший інтерес представляють препарати імунomodулюючого та імуностимулюючого ряду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунні розлади, ЛОР-патологія, муно-терапії

NATURE OF IMMUNE DISORDERS IN PATIENTS WITH ENT ABNORMALITIES AND METHODS OF THEIR CORRECTION

N.N. Popov, E.V. Ognivenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Immune disorders in patients with ENT abnormalities both of systemic and local nature as well as disorders related to different parts of the immune system have been examined in our survey. Long term inflammatory processes in the mucous membrane of the respiratory tract result in suppression of local defense mechanisms and weakness of general immune reactivity of the body. The clinical course of the disease, its duration and number of complications depend on the nature and degree of immune disorders. Taking into consideration frequent immunodeficiency conditions occurring in patients with inflammation of the upper air passages, we have also reviewed the aspects of modern immunotherapy the medicines of immunostimulating and immunomodulating action being of the great interest.

KEY WORDS: immune disorders, ENT abnormality

В патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний различных органов и систем, включая ЛОР-органы, особое место занимают иммунные нарушения.

Подавляющее большинство аллергических и инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов связано с развитием патологических процессов в слизистой оболочке верхних дыхательных путей, которая задерживает и элиминирует около 70% инертных и агрессивных антигенных факторов, находящихся во внешней среде [1, 2].

Длительно протекающие воспалительные процессы в слизистой оболочке дыхательных путей приводят к угнетению местных защитных механизмов и снижению общей иммунореактивности организма [3].

От характера и степени иммунных расстройств зависит клиническое течение заболевания, его длительность и количество осложнений.

В последние годы внимание исследователей все больше привлекает выявление роли локальных нарушений иммунитета при ЛОР-заболеваниях, при этом наибольшее значение уделяется факторам гуморального иммунитета и состоянию регуляторных пептидов в ротоглоточном секрете [3-5].

В настоящее время актуальной проблемой ринологии являются воспалительные заболевания носа и параназальных синусов. По статистическим данным в Украине количество пациентов ЛОР-стационара с заболеваниями параназальных синусов ежегодно увеличивается на 2%, и в настоящее время достигло 62% [3].

Так, изучение острого гнойного риносинусита показало, что заболевание протекает на фоне достоверного повышения в секрете слизистой оболочки околоносовых пазух уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA), IgA, IgG. При этом уровни сывороточных IgA и IgG практически не изменяются, а концентрация IgM в крови повышается [6, 7].

При остром гнойном риносинусите достоверно снижена концентрация лактоферрина в ротоглоточном секрете по сравнению со здоровыми лицами [7].

Основные патогенетические механизмы развития и хронизации воспалительных заболеваний ЛОР-органов во многом определяются неадекватным состоянием общих и особенно местных механизмов иммунной защиты [8-10].

Предрасполагающим моментом перехода воспалительного процесса в ЛОР-органах в хроническую форму является иммуноглобулиновый дисбаланс, возникающий на фоне умеренного снижения концентраций IgA в сыворотке крови и резкого угнетения секреции sIg A, особенно в сочетании со сниженным уровнем противовоспалительных цитокинов (интерлейкина 10 и интерферона γ) [11-12].

Определение концентрации мономерного IgA (mIgA) в секрете, а также соотношение mIgA/sIgA имеет клинически прогностическое значение [2]. Несмотря на широкое распространение определения уровня иммуноглобулинов в отделяемом из полости носа и содержимом околоносовых пазух, эти данные очень варьируют в зависимости от возраста, времени суток, экологической обстановки, профессии и многих других факторов [3].

При изучении факторов местного иммунитета у больных хроническим риносинуситом многими авторами выявлено снижение содержания в ротоглоточном секрете sIgA, достоверное повышение концентраций IgG и мономерного IgA [3, 12, 13], что рассматривается как фактор пролонгации воспаления иммунными механизмами [3, 14]. При этом у больных хроническим гнойным гайморитом отмечен одинаковый уровень секреторной формы IgA в пунктатах из верхнечелюстных пазух и ротоглоточном секрете, а концентрация мономерной формы Ig A – достоверно повышена в пунктатах [15].

Данные о местном иммунитете при ЛОР-патологии в литературе достаточно противоречивы и неоднозначны.

Ряд авторов [12, 13] у больных хроническим риносинуситом отмечают повышение уровня лизоцима в ротоглоточном секрете по сравнению со здоровыми лицами, что, по мнению М.И. Яценко и Н.В. Зеленкова [12], отражает длительную хронизацию процесса.

При хроническом риносинусите наблюдается снижение концентрации маркера железистой секреции лактоферрина и повышение уровня эластазы нейтрофилов в носовых смывах по сравнению с нормой [13].

Мельников О.Ф. и соавторы [13] отмечают увеличение в ротоглоточном секрете концентрации нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и лактоферрина, повышение количества иммунных комплексов, уменьшение количества лизоцима, увеличение общей активности нейтральных протеаз одновременно со снижением содержания $\alpha 1$ -ингибитора протеиназ и повышением активности калликреина.

При рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов часто отмечается селективный дефицит IgA, общая переменная иммунологическая недостаточность и наличие длительной гипоглобулинемии [16, 17].

При развитии хронических риносинуситов имеет место снижение уровня Ig G менее 3 г/л. При этом отмечено особое значение дефицита одной из фракций иммуноглобулина – Ig G2, а также дефицита Ig A. В клинической картине таких риносинуситов часто на переднем плане стоят тяжелые инфекционные поражения дыхательных путей бактериальной, вирусной и грибковой природы [18].

Важную роль в защите слизистых оболочек от патогенных факторов играет IgE, который, фиксируя патогены, предотвращает их проникновение во внутренние среды организма [19]. Среди больных хроническим синуситом часто наблюдается наличие Ig E-антител, специфических к *Str. viridans* [11].

Для хронического гнойного риносинусита характерны изменения во всех звеньях иммунитета [20, 21]. При поражении верхнечелюстных пазух грамположительной кокковой флорой (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes*) значительные изменения происходят в клеточном звене иммунитета. При этом отмечается снижение количества Т-хелперов, а лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс увеличивается за счет дефицита Т-лимфоцитов. В случаях, когда риносинусит вызывается энтеробактериями и псевдомонадами, среди показателей иммунологической реактивно-

сти организма наибольших изменений претерпевает гуморальное звено иммунитета, тогда как изменения в клеточном звене минимальны. Для хронического гнойного синусита характерно уменьшение лейкоцитарно-В-лимфоцитарного индекса за счет увеличения пула В-лимфоцитов, уменьшение способности В-лимфоцитов продуцировать IgM. При инфицировании верхнечелюстных пазух энтеробактериями и псевдомонадами наблюдается снижение активности факторов и механизмов неспецифической резистентности организма.

Наибольшие отклонения иммунитета выявлены у больных хроническим риносинуситом, у которых возбудителями являлись ассоциации грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. У пациентов наблюдалось снижение клеточного и гуморального иммунитета, тяжелые нарушения механизмов неспецифической защиты организма [22-25].

Одни авторы у больных хроническим риносинуситом отмечают достоверное увеличение концентрации IgA, IgM в сыворотке крови [26]; другие авторы, напротив, отмечают достоверное снижение уровня IgA, IgM и повышение IgG [6, 12].

Частыми отклонениями в иммунном статусе больных риносинуситом являются количественные изменения в содержании отдельных субпопуляций лимфоцитов [27].

По данным [26], у лиц с хроническим верхнечелюстным синуситом наблюдается увеличение концентрации лейкоцитов и процентного содержания CD22⁺-лимфоцитов в крови, снижение процентного и абсолютного содержания CD4⁺-лимфоцитов.

Яценко М.И. и Зеленков Н.В. [12] у этих больных отмечают уменьшение числа Т- и В-лимфоцитов в крови, абсолютного и относительного числа фагоцитирующих нейтрофилов по сравнению со здоровыми лицами. Авторы также указывают на снижение у больных бактерицидной активности нейтрофилов.

Важнейшая роль в обеспечении функционирования иммунной системы отводится межклеточным иммуномедиаторам (цитокинам) [8]. Исследование уровня цитокинов является важным звеном в определении состояния не только иммунных механизмов, но течения патологического процесса в целом [28].

По данным ряда авторов, при воспалении ЛОР-органов значительно увеличивается продукция интерлейкина 1β (ИЛ 1β) и фактора некроза опухоли α (ФНО α), а их содержание в крови возрастает в десятки и сотни раз [29,

30, 31].

Эти цитокины способны вызывать гиперемию, отек и альтерацию тканей, повышать сосудистую проницаемость, эмиграцию и адгезию лейкоцитов [28, 32, 33, 34], стимулировать синтез белков острой фазы воспаления [35], а также выступать фактором деструкции тканей [36].

При остром гнойном синусите отмечается увеличение в несколько раз содержания ИЛ1 β и интерферона γ (ИНФ γ) в ротоглоточном секрете [7]. При этом повышение уровня ИНФ γ коррелирует с увеличением концентрации sIgA в РС больных острым риносинуситом.

Подобные изменения в содержании цитокинов наблюдаются и у больных с другой ЛОР-патологией. Ряд авторов у больных хроническим ринитом регистрировали повышение уровня ИЛ1 β в 5,2 раза по сравнению со здоровыми лицами, с тонзиллитом – в 2,7 раза; ФНО α у больных ринитом – в 5 раз, с тонзиллитом – в 4,3 раза. Наиболее высоким был уровень цитокинов ИЛ1 β и ФНО α у больных, где имелась сочетанная патология – хронический катаральный ринит с пародонтитом или хроническим тонзиллитом: уровень ИЛ1 β возрастал в 16,3 раза; ФНО α – в 9,5 раза. Напротив, концентрация цитокина ИНФ γ при рините была снижена в 4,4 раза, при тонзиллите – в 7,9 раз, при сочетанной патологии – в 14 раз [11, 37].

Селезнев К.Г., Малеев О.В. [38] у больных острым риносинуситом, которым было показано хирургическое лечение, в крови определяли 50-кратное увеличение концентрации ИЛ1 β и 100-кратное увеличение содержания ФНО α .

Журавлев А.С. и Сидоренко Н.Н. [23] находили увеличение уровня ИЛ1 β в крови больных острым гнойным синуситом в 5,7 раза, а уровень ФНО α – в 13 раз.

У пациентов с хроническим риносинуситом, требующим хирургического лечения, содержание ИЛ1 β в крови было в 4 раза больше, а ФНО α – в 6 раз больше, чем в норме. У лиц, которым предполагалось только консервативное лечение, уровень ИЛ1 β повышался незначительно, а ФНО α – в 3 раза по сравнению со значениями здоровых лиц [38].

Уровень ИЛ-10 в крови больных хроническим риносинуситом ниже, чем у здоровых лиц и в процессе терапии меняется мало [39].

По данным А.С. Журавлева, Н.Н. Сидоренко [23], уровень ИЛ1 β в крови у больных хроническими гнойными синуситами увеличен по сравнению со здоровыми лицами в 1,7 раза, а уровень ФНО α – в 4,5 раза.

У больных грибковыми риносинуситами в ротоглоточном секрете достоверно снижено содержание лактоферрина, sIgA и ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами, а концентрация мономерной формы IgA, IgG, ИЛ-1 в ротоглоточном секрете выше ($p < 0,01$). Уровень ИНФ γ у больных существенно не отличался от здоровых лиц. У больных риносинуситами в ротоглоточном секрете повышено содержание эозинофильных лейкоцитов ($p > 5,5\%$).

У 80% больных хроническим риносинуситом, осложненным кандидозной инфекцией, отмечено формирование иммунологической недостаточности, сопровождающейся снижением общего количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, нарушением соотношения CD47CD8 $^+$ [40].

Калимуллина З.Х. [40] отмечает у данной категории больных повышение спонтанного НСТ-теста и угнетение стимулированного НСТ-теста.

В литературе мало работ, посвященных состоянию иммунитета и характеру иммунных расстройств у лиц с ЛОР-заболеваниями, страдающих сахарным диабетом (СД) [41].

Вместе с тем много работ посвящены изучению иммунного статуса при сахарном диабете [58].

Как отмечают А.М. Земсков, В.М. Земсков [42], у больных ИЗСД отмечается дисбаланс Т-зависимых иммунных реакций (снижение абсолютного и относительного содержания CD3 $^+$), увеличение уровня CD4 $^+$, CD16b $^+$, HLA-DR $^+$ клеток. Из показателей, относящихся к фагоцитозу, обнаружено достоверное снижение абсолютного содержания моноцитов, понижение фагоцитарной активности нейтрофилов. Среди параметров, относящихся к гуморальному звену иммунитета, документирована стимуляция продукции IgA и IgM, при этом содержание В-лимфоцитов остается на уровне нормы [43].

Многие исследователи отмечают иммунодепрессивную направленность сахарного диабета [16]. Очень тяжело у больных сахарным диабетом протекает гнойная инфекция.

В оториноларингологии сведения исчерпаны описанием отдельных случаев необычного клинического течения заболевания у больных на фоне СД.

Эяд Таннинех и соавт. [44] отмечают, что течение острого среднего гнойного отита, осложненного мастоидитом и лабиринтитом, у больных инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД) характеризуется вялой клиникой, без выраженных общих

симптомов и яркой местной симптоматикой.

При изучении иммунологических показателей у больных хроническим тонзиллитом (ХТ) на фоне СД выявлено формирование вторичного иммунодефицитного состояния, активацию аутоиммунных и иммунокомплексных реакций [41, 45, 46]. При изучении патогенетических особенностей сочетанной патологии (ХТ+СД), отмечено, что частота развития тяжелого течения заболевания у лиц с рецидивами ангин при наличии СД составила 42,3%, с более выраженным синдромом инфекционного токсикоза и местными воспалительными изменениями в зева. При этом у 92,3% больных отмечалась декомпенсация сахарного диабета, что проявлялось интенсивной гипергликемией, глюкозурией, существенным ухудшением их общего состояния.

Из иммунологических показателей у больных ХТ при сопутствующем СД отмечалась Т-лимфоцитопения, снижение количества циркулирующих Т-хелперов/индукторов и снижение иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови был увеличен в 2,2 раза, преимущественно за счет наиболее патогенных среднемолекулярных иммунных комплексов. Показатели фагоцитарной активности моноцитов у этой группы больных были снижены – индекс переваривания был снижен в 1,8 раз по сравнению с нормой.

Учитывая, что при развитии воспалительной патологии верхних дыхательных путей, включая слизистую оболочку носа и околоносовых пазух, имеет место частое формирование иммунодефицитного состояния, включающего недостаточность мукозального иммунитета в виде сниженного уровня sIgA и диспропорции в содержании иммуноглобулинов других подклассов в слизи носа и ротоглоточном секрете, наибольший интерес представляют препараты иммуномодулирующего или иммуностимулирующего ряда.

Среди иммуотропных препаратов трудно выделить лекарственные средства с четко выраженными только иммунокорректирующими или только иммуностимулирующими свойствами. Наблюдаемый эффект (иммуностимулирующий или иммунокорректирующий) при использовании препаратов этой группы главным образом определяется исходным статусом иммунной системы больного и выбранной схемой терапии.

Широкое распространение в 90-е годы прошлого столетия в клинической практике и научно-исследовательской работе получили препараты тимического происхождения и

их синтетические аналоги. Первым препаратом в СССР, полученным из вилочковой железы, был тактивин. Он представляет собой комплекс пептидов, экстрагированный из гомогенизированной ткани вилочковой железы крупного рогатого скота. К препаратам, содержащим комплекс тимических пептидов, относятся также тималин, тимоптин, а к препаратам, представляющим экстракты из тимуса – тимостимулин, вилозен [47]. В дальнейшем из «рабочих» центров тимических и костномозговых препаратов были получены основные пептиды, расшифрован их аминокислотный спектр и синтезированы пептиды, действие которых близко по производным эффектам к настоящим гормонам. Так, аналогом миелопида является синтетический олигопептид – серамил, а тимического – тимоген, имунофан, бестим [47].

Препараты тимического происхождения и их синтетические аналоги нашли широкое применение при лечении хронического тонзиллита – тимогеном [47], гипертрофических состояний структур глоточного кольца – тималии [48], заболеваний носа и околоносовых пазух [1]. Учитывая современные тенденции в использовании иммуномодуляторов, все большее распространение приобретает локальное воздействие. Эффективным является применение тимических препаратов (тималин, тимоген, Т-активин) в лечении хронического аденоидита, ассоциированного с аллергическими заболеваниями дыхательных путей [48].

К иммуномодуляторам эндогенного происхождения могут быть отнесены и цитокины, которые все более широко применяются в клинике при ЛОР-патологии [49]. Эти препараты подразделяют на естественные, которые представляют собой комплекс естественных цитокинов, например, лейкин-ферон и суперлимф и рекомбинантные интерлейкины. Последние представлены ронколейкином (основное вещество интерлейкин-2), беталейкином (интерлейкин-1 β), лейкомаксом и нейпогеном (оба содержат колониестимулирующий фактор).

Наряду с тимическими, костномозговыми гормоноподобными препаратами и цитокинами широкое распространение получают и химически чистые иммуномодуляторы. Наиболее яркими представителями группы низкомолекулярных препаратов являются препараты группы имидазола – левамизол и дибазол. Однако небольшая широта оптимального иммунотерапевтического действия левамизола, высокий риск осложнений, недостаточная изученность иммуномодулирующих и токсических эффектов дибазола и сдерживают, по всей вероятности их широ-

кое распространение в клинической практике.

Группа химически чистых иммуномодуляторов пополнилась и другими высокоэффективными препаратами и среди них одним из перспективных препаратов следует считать высокомолекулярный полиоксидоний, обладающий широким спектром влияния на клетки и органы системы иммунитета [39]. По своему химическому строению полиоксидоний близок к веществам природного происхождения. N-оксидные группировки, которые являются основой препарата, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование NO-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Препарат обладает широким спектром фармакологического действия на организм – иммуномодулирующего, детоксицирующего, антиоксидантного и мембранопротективного. Указанные свойства полиоксидония, наряду с его выраженной способностью активировать факторы врожденного иммунитета (моноциты/макрофаги, нейтрофилы, НК), стимулировать продукцию цитокинов, усиливать реакции клеточного и гуморального иммунитета и улучшать качество жизни больного, определяют этот иммуностимулятор в качестве препарата первого выбора для различного рода вторичных иммунодефицитов, комплексной терапии и профилактики заболеваний, в том числе и инфекционного происхождения, проведении иммунореабилитационных мероприятий. Важно отметить, что противопоказаний к применению полиоксидония не выявлено [39]. Антиоксидантные, детоксицирующие и мембранопротективные свойства полиоксидония позволяют применять этот препарат вместе с антибиотиками. Авторами оценена эффективность лечения воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, хроническом воспалительном процессе лимфоузлов при топическом применении полиоксидония [50].

Широко используется иммуномодулятор ликопад. Препарат является синтезированным аналогом универсального фрагмента клеточных стенок бактерий глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП), оказывающего иммуномодулирующее действие. [51]. Наряду с клинической эффективностью ликопада в лечении и профилактике гнойно-септических послеоперационных осложнений [39], при лечении детей с повторными инфекциями верхних дыхательных путей, авторами [52] установлено иммуномодулирующее влияние ликопада на ряд иммунологических показателей при консервативном лечении больных хроническим тонзиллитом и хроническим

риносинуситом на основании положительной динамики содержания В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, сывороточного IgG, титров специфических антител в крови и функциональной активности нейтрофилов.

Одним из препаратов негормонального происхождения является эрбисол, полученный из эмбриональной ткани крупного рогатого скота. Эрбисол оказывает иммунокорректирующее действие, активизируя Т-лимфоциты. Препарат имеет противовоспалительные свойства, а также повышает интенсивность регенеративно-репаративных процессов. Препарат нетоксичен, не оказывает аллергического, тератогенного и канцерогенного действия. В ЛОР практике имеются сведения о применении эрбисола при лечении хронического гипертрофического ларингита [53]

Среди большого количества иммуномодулирующих препаратов, появившихся на Украинском фармацевтическом рынке в последние годы, особое внимание заслуживает синтетический препарат «Галавит». Препарат представляет собой натриевую соль аминофталазина и зарегистрирован в России в 1997 году (регистрационный номер 97.91.3), на Украине – с 2004 года. Галавит действует на моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета. Его основные свойства обусловлены способностью воздействовать на функциональную и метаболическую активность макрофагов [54].

В лечении ЛОР-патологии свою эффективность доказали также ИРС-19, иммунофан, тимоген, тиотриазолин [55, 56].

Наше внимание привлек растительный антибактериальный препарат хлорофиллипт, полученный из листьев эвкалипта, который обладает бактериостатической и бактерицидной активностью к антибиотикорезистентным и антибиотикозависимым стафилококкам. В то же время он не угнетает нормальную микрофлору человеческого организма, чем положительно отличается от антибактериальных препаратов широкого спектра действия [57]. Хлорофиллипт является нетоксичным препаратом и не имеет аллергических, канцерогенных, мутагенных, тератогенных и эмбриотоксических свойств.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о его благотворном влиянии на процессы тканевого дыхания, его способности защищать ткани от продуктов нарушения обмена веществ и токсинов, его иммунокорректирующем влиянии на показатели Т- и В-системы иммунитета [58, 59]. Хлорофиллипт так же элиминирует плазмиды стойкости микроорганизмов к антибиотикам, что по-

звolyаєт повyсити ефективність антибактерiальних препаратy.

Нестотря на большое количество исследований иммунного статуса у больных гнойными риносинуситами, нет данных о нарушениях иммунитета при сочетанной патологии, в частности, при гнойном риносинусите и сахарном диабете. Согласно последним данным относительно проблемы лечения

вторичных иммунодефицитов инфекционно-воспалительного характера, следует отметить положительный эффект одновременно применения антибактериальных препаратов и иммуномодуляторов [39].

Изучение иммунного статуса у данной категории пациентов имеет большое значение для выбора метода лечения и для прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заболотный Д. И. Фармакотерапия в отоларингологии: иммунологические аспекты / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2008. – № 5. – С. 67.
2. Мельников О. Ф. Иммунодиагностика хронического тонзиллита / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный, В. И. Шматки [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2000. – № 5. – С. 5-8.
3. Мельников О. Ф. Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный – К., 2003. – 28 с.
4. Ковальчук Л. В. Роль цитокинов в механизмах развития хронического воспаления в тканях гтародонта / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская, М. А. Рогова // Иммунология. – 2000. – № 6. – С. 24-27.
5. Шинкович В. І. Характеристика імунних клітин слизової оболонки ясен при хронічному генералізованому пародонтиті відповідно ступенів тяжкості / В. І. Шинкович, І. П. Кайдашев // Імунолопя та алергологія. – 2004. – № 4. – С. 15-20.
6. Антонив В. Ф. Изменения общего и местного иммунитета у больных с острыми и хроническими гнойными синуситами под воздействием регионарной лимфотропной иммуностимулирующей терапии / В. Ф. Антонив, Д. В. Кравченко, А. В. Кравченко [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 3. – С. 28-30.
7. Заболотный Д. И. Динамика изменений содержания защитных белков в ротоглоточном секрете больных острым гнойным риносинуситом / Д. И. Заболотный, Е. И. Кононенко, О. Ф. Мельников // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2007. – № 3С. – С. 105.
8. Азнабаева Л. Ф. Продукция интерлейкина-Ір и состояние макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы у больных гнойными формами риносинусита / Л.Ф. Азнабаева, Н.А. Арефьева, Ф.А. Кильсенбаева [и др.] // Российская ринология. – 2002. – № 2. – С. 127-129.
9. Окунь О.С. Эпидемиологический анализ хронического гнойного гайморита / О.С. Окунь, А.Г. Колесникова // Российская ринология. – 1997. — № 1. – С. 17-26.
10. Зеленкин Е. М. Низкочастотные вибрации в лечении больных острым гайморитом и гайморозтомидом. Состояние неспецифической резистентности и иммунитета / Е. М. Зеленкин, К. Н. Прозоровский, А. С. Миркин [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 3. – С. 41-43.
11. Мельников О. Ф. Імуно-бюхімічна характеристика ротоглоткового секрету у хворих на запальні захворювання ЛОР-органів / О. Ф. Мельников, К. М. Веремеев, С. В. Тимченко // Імунолопя та алергологія. – 2006. – № 2'. – С. 110.
12. Яценко М. И. Иммунологические аспекты хронических синуситов / М. И. Яценко, Н. В. Зеленков, А. С. Журавлев // X з'їзд оториноларингологів України, Судак, 11-15 травня 2005 р. : тези допов. – К., 2005. – С. 64-65.
13. Хмельницкая Н. М. Оценка иммунного статуса слизистых оболочек при хроническом риносинусите / Н. М. Хмельницкая, С. В. Рязанцев, В. Н. Кокряков [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 4. – С. 47-50.
14. Быкова В. П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Российская ринология. – 1999. — № 1. – С. 5-11.
15. Лайко А. А. Влияние консервативной комплексной терапии на показатели местного иммунитета в носоглотке и ротоглотке детей, больных хроническим гнойным гайморитом / А. А. Лайко, О. Ф. Мельников, А. Т.О. Бредун // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2003. – №3 – С. 37-38.
16. Борисова А. М. Иммунный статус различных клинических форм инсулинзависимого сахарного диабта / А.М. Борисова, С.С. Ефуни, А.Э. Матюков [и др.] // Тер. архив. – 1993. – № 10. – С. 17-20.
17. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Дранник Г. Н. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 603 с.
18. Renegar K. In vitro comparison of the biologoc activities of monoclonal monomeric IgA, polymeric IgA and secretory IgA / K. Renegar, G. Jacrson, J. Metecky // J. Immunol. – 1998. – Vol. 160(3), № 1. – P. 1219-1223.
19. Лебедин Ю. С. Определение иммуноглобулина Е в клинической практике : методические рекомендации / Лебедин Ю. С. – М., 1996. – 26 с.
20. Лазарев В. Н. Оценка роли фактора местного иммунитета в формировании и лечении хронического очага инфекции в околоносовых пазухах у детей / В. Н. Лазарев, Г. Д. Тарасова // Воспалительные заболевания уха и верхних дыхательных путей. – М., 1983. – С. 30.
21. Окунь О. С. Динамика иммунологических показателей в сыворотке крови и смывах из верхнечелюстных пазухах при местном применении антибиотиков у больных хроническим гнойным гайморитом / О. С. Окунь // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 1997. – № 3. – С. 18-22.
22. Заболотный Д. І. Частота виділення різноманітних видів грибів зі слизових оболонок носа при різних захворюваннях ЛОР-органів / Д. І. Заболотний, Л. І. Волосевич, О. П. Голобородько [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых хвороб. – 2008. – № 3-С. – С. 43.

23. Журавлев А. С. Продукция иммуноцитокинин-интерлейкина 1d (ИЛ-1a) и фактора некроза опухоли α (ФНО α), а так же их динамика в зависимости от вида проведенной терапии у больных с гнойными формами верхнечелюстного синусита / А. С. Журавлев, Н. Н. Сидоренко // Ринология. – 2004. – №3. – С. 17-21.
24. Резніченко Ю. Г. Досвід застосування мультипробіотиків при лікуванні хронічних запальних захворювань носа та навколоносових пазух у дітей / Ю. Г. Резніченко, Н. В. Скорая, С. Г. Скорий [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2007. – № 3-С. – С. 235.
25. Пискунов С. З. Морфологические и функциональные особенности слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Принципы щадящей эндоназальной хирургии / С. З. Пискунов, Г. З. Пискунов. – М., 1991. – 214 с.
26. Коленчукова О. А. Особенности иммунного статуса у лиц с хроническим гайморитом / О. А. Коленчукова, Н. М. Чижмотря, О. В. Парилова // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 2-3. – С. 260-261.
27. Мельников О. Ф. Иммунопатогенез респираторных инфекций и пути его коррекции / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный // X з'їзд оториноларингологів України, Судак, 11-15 травня 2005 р. : тези допов. – К., 2005. – С. 40-41.
28. Мельников О. Ф. Иммунологические пептиды в небных миндалинах у больных хроническим тонзиллитом в защитных реакциях / О. Ф. Мельников, С. А. Лакиза // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1997. – № 5. – С. 88-93.
29. Третьякова И. Е. Состояние секреторной функции нейтрофилов в норме и в условиях гнойного раневого процесса / И. Е. Третьякова, И. И. Долгушин // Иммунология. – 2004. – № 5. – С. 260-263.
30. Eun-Hwan. Armmiotic Fluid Inflammatory Cytokines and Intranterme Infection on Preterm Labor with Intoel Hembranes / Eun-Hwan, M. D. Jeong // Korean J. Obstet. Gynecol, – 1998: – Vol. 41 (2). – P. 545-558.
31. Ohshima G. Biological properties of Staphylococcal Lipoteichoic acid and related macromoleculs / G. Ohshima, H. I. Ko, J. Beuth [et. al.] // Zbl. Bakt. – 1990. – Vol. 274. – P. 359-65.
32. Дигай А. М. Воспаление и гемостаз / А. М. Дигай, Н. А. Клименко. – Томск : Изда-во Том. ун-та, 1992, – 276 с.
33. Клименко Н. А. Медиаторы воспаления и принципы противовоспалительной терапии / Н.А. Клименко // Врачебная практика. – 1997. – № 5. – С. 3-9.
34. Goebel A. Injury induces deficient interleukin – 12 production, but interleukin – 12 therapy after injury restores to infection / A. Goebel, E. Kavanagh, A. Lyons [et. al.] // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 231, № 2. – P. 253-261.
35. Smith J. A. TNF enhances the skeletal muscle metabolic response to systemic inflammation / J. A. Smith, J. H. Siegel, P. Jowor [et. al.] // Circ. Scok. – 1990. – Vol. 31, № 1. – P. 28.
36. Пискунов Г. З. Клиническая ринология [руководство для врачей] / Г. З. Пискунов, С. З. Пискунов. – М. : ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 560 с.
37. Мельников О. Ф. Локальный цитокиновый и иммунный статус у больных хроническими воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей / О. Ф. Мельников, В. И. Шматко, О. Г. Рыльская [и др.] // Иммунология та алергологія. – 2005. – № 2. – С. 15-16.
38. Селезнев К. Г. Влияние различных методов лечения больных синуситом на изменение содержания цитокинов (ИЛ-1b и ФНО α) в крови / К. Г. Селезнев, О. В. Малеев, К. В. Ельский [и др.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №4. – С. 53-54.
39. Заболотный Д. И. Содержание цитокинов в сыворотке крови и экссудатах из верхнечелюстных пазух у больных при хроническом гнойном гайморите в динамике консервативной терапии / Д. И. Заболотный, О. Ф. Мельников, М. Д. Тимченко [и др.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – № 5. – С. 165.
40. Калимуллина З. Х. Эффективность иммунокорректирующей терапии при осложненных формах хронического риносинусита / З. Х. Калимуллина // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 449.
41. Фролов В. М. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинзависимым сахарным диабетом / В. М. Фролов, Л. Л. Пинский, Н. А. Пересадин // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22-24.
42. Земсков А. М. Иммунобиохимические механизмы сочетанной патологии / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В.И. Золоедов [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 36-49.
43. Ахмедова Ш. У. Состояния показателей клеточного иммунитета у детей в дебюте сахарного диабета типа 1 и на фоне инсулинотерапии / Ш. У. Ахмедова, Г. Н. Рахимова, Д. А. Рахимова [и др.] // Иммунология. – 2003. – № 1. – С. 51-53.
44. Таннинех Эяд. Течение острого гнойного среднего отита, осложненного мастоидитом и лабиринтитом у больных сахарным диабетом / Эяд Таннинех, Б. Г. Иськов, В. В. Кривша // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2003. – № 3-С. – С. 224.
45. Мельников О. Ф. Антителозависимая цитотоксическая активность тонзиллоцитов у больных хроническим декомпенсированным тонзиллитом / О. Ф. Мельников, Т. А. Заяц // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1996. – № 3. – С. 16-20.
46. Дехменков В. Р. Патогенетические аспекты обострений хронического декомпенсированного тонзиллита у больных сахарным диабетом и их лечение / В. Р. Дехменков, В. М. Фролов, Ф. Т. Соляник [и др.] // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1997. – №3. – С. 39-44.
47. Попов Н.Н., Лавров В.Ф., Солощенко Э.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: ООО Фирма «РЕИНФОР», 2004. – 624 с.
48. Нейвирт Э. Г. Локальное применение тимических препаратов в комплексном лечении больных хроническим аденоидитом с аллергическими заболеваниями дыхательных путей / Э. Г. Нейвирт, С. М. Пухлик, О. Ф. Мельников // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – № 3С. –

- С. 52-53.
49. Лавренова Г. В. Эффективность местного применения рекомбинантного интерлейкина-2 у больных острыми синуситами / Г. В. Лавренова, Е. Н. Тараканова, Л. Р. Кучерова // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2006. – № 5С. – С. 171.
 50. Варфоломеева М. И. Полиоксидоний в лечении заболеваний ЛОР-органов / М. И. Варфоломеева // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2006. – № 5-С. – С. 154-156.
 51. Иванов В. Т. Ликопид (ГМДП) – новый отечественный высокоэффективный иммуномодулятор для лечения и профилактики заболеваний, связанных со вторичной иммунной недостаточностью / В. Т. Иванов, Р. М. Хаитов, Т. М. Андропова [и др.] // Иммунология. – 1996. – № 2. – С. 4-6.
 52. Филатова С. В. Особенности клинико-иммунологического действия ликопида при некоторых хронических заболеваниях ЛОР-органов / С. В. Филатова, А. В. Симонова, М. Е. Артемьева [и др.] // Иммунология. – 2001. – № 2. – С. 37-42.
 53. Куликова Е. А. Комплексное лечение больных хроническим ларингитом с включением иммунотерапии / Е. А. Куликова // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2006. – № 5. – С. 170.
 54. Коробкова Л. И. Роль иммуномодулятора Галавит в онкологической и хирургической практике / Л. И. Коробкова, Л. З. Вельпер, А. Б. Германов [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – № 2.- С. 78-84.
 55. Косаковський А. Л. Застосування поліоксидонію при неускладнених і ускладнених верхньощелепних синуситах у дітей / А. Л. Косаковський, О. Ю. Бредун, Ю. В. Гавриленко // Журнал ушных, носовых і горлових хвороб. – 2007. – № 3-С. – С. 146.
 56. Фролов В. М. Вплив комбінації ербісолу і тимогену на показники клітинного імунітету при лікуванні ангін бактеріальної етіології у дорослих / В. М. Фролов, В. О. Терьшин // Імунологія та алергологія. – 2003. – №1. – С.13-15.
 57. Гречанин Б. Е. Результаты лечения хлорофиллиптом беременных женщин с различными доброкачественными поражениями шейки матки / Б. Е. Гречанин, В. Л. Надтока // Труды ХМИ. – 1972. – Вып. 102. – С. 86-90.
 58. Куликова Е. А. Клинико-лабораторное обоснование и оценка эффективности лечения гнойных гайморитов у подростков: автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.04 «Оториноларингологія» /Е. А. Куликова. – Харьков, 1988. –20 с.
 59. Бачук Н. Ю. Терапевтична ефективність хлорофіліпту в комплексному лікуванні герпетичних і кандидозних кератитів, ендогенних увеїтів : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.18 «Очні хвороби» / Н.Ю. Бачук. – Одеса., 2001. – 20 с.

© Попов М.М., Огнівенко О.В., 2010

Екологія і здоров'я

УДК: 614.1: 614.7 (477) (470 + 571)

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В УКРАИНЕ И РОССИИ

Н.Г. Щербань¹, В.В. Мясоедов¹, Е.А. Шевченко², В.Н. Савченко²

¹Харьковский национальный медицинский университет, Украина

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

На основе системного анализа и оценки данных собственного учебного пособия, литературных данных, а также нормативно-методических документов раскрыта проблема использования методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей природной среды в эколого-гигиенических исследованиях, а также в экологической и санитарной практике в Украине и России. Сделан вывод о недостаточно эффективном внедрении и практическом использовании этой методологии в Украине. Даны рекомендации по оптимизации положения, в частности, путём создания целевой системы подготовки и переподготовки кадров, а также создания Украинской и региональных «Ассоциаций оценки рисков здоровью населения».

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: риски, здоровье, окружающая среда

МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ОЦІНКИ РИЗИКУ ЗДОРОВ'Ю НАСЕЛЕННЯ ПРИ ВПЛИВІ ФАКТОРІВ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА В УКРАЇНІ ТА РОСІЇ

М.Г. Щербань¹, В.В. М'ясоедов¹, О.О. Шевченко², В.М. Савченко²

¹Харківський національний медичний університет, Україна

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

На основі системного аналізу й оцінки даних власного навчального посібника, літературних даних, а також нормативно-методичних документів розкрита проблема використання методології оцінки ризиків здоров'ю населення при впливі несприятливих факторів навколишнього природного середовища в еколого-гігієнічних дослідженнях, а також в екологічній і санітарній практиці в Україні й Росії. Зроблений висновок про недостатньо ефективне впровадження та практичне використання цієї методології в Україні. Надані рекомендації щодо оптимізації положення, зокрема, шляхом створення цільової системи підготовки й перепідготовки кадрів, а також створення Української й регіональних «Асоціацій оцінки ризиків здоров'ю населення».

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ризики, здоров'я, навколишнє середовище

THE METHODOICAL ASPECTS OF THE USE OF ENVIRONMENTAL EFFECT RISK ASSESSMENT METHODOLOGY OF PUBLIC HEALTH IN UKRAINE AND RUSSIA

N.G. Scherban¹, V.V. Myasoedov¹, E.A. Shevchenko², V.N. Savchenko²

¹Kharkiv National Medical University, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

On the basis of system analysis and evaluation of our textbook data, published data, as well as regulatory and procedural documents the problem of using of risk assessment techniques to public health under the influence of unfavorable factors of environment in environmental-hygienic studies as well as in environmental and health practice in Ukraine and Russia was disclosed. It was concluded that lack of effective implementation and practical application of this methodology in Ukraine exists. Recommendations were developed to optimize the situation, in particular through the formation of system of personnel training and Ukrainian and regional «Associations of risk assessment to human health».

KEY WORDS: risks, health, environment

Методология оценки риска здоровью населения имеет полувековую историю. В 50-х годах 20-го столетия вследствие установления факта канцерогенного влияния радиоактивных излучений появилась необходимость оценки риска развития новообразований [1]. В 60-х годах была начата разработка методики оценки риска канцерогенеза, обусловленного воздействием на организм человека химических факторов окружающей среды. В частности, в 1961 году Управление по Пищевым Веществам США (FDA) предложило первую редакцию методики оценки риска здоровью населения.

В настоящее время оценка риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды – важный инструмент принятия решений на административном уровне во многих странах мира.

Выявление причинно-следственных связей между воздействием факторов окружающей среды и возможными изменениями состояния здоровья человека является одной из задач гигиенической диагностики, ставящей своей целью установление зависимости между состоянием природной и социальной среды и здоровьем популяции или отдельного индивидуума. Последнее направление в гигиенической диагностике, т.е. установление этиологической связи между заболеванием и воздействием факторов окружающей среды, получило за рубежом название «клиническая экология».

Если основным постулатом гигиенического нормирования и санитарно-эпидемиологического надзора является утверждение: «должно быть так!», то в основе гигиенической диагностики и оценки риска лежит поиск ответов на вопрос: «что будет, если...?». Именно в оказании помощи врачам в разрешении этого вопроса и состоит одна из основных актуальных задач гигиенической диагностики. В методологии анализа риска выделяют два основных связанных между собой, но принципиально отличных компонента: оценка риска для здоровья человека как медико-биологическая и гигиеническая задача и управление риском как комплексная социальная, экономическая и политическая задача [2].

Используемые для расчета риска модели включают как минимум три уровня: индивид; группа (отобранная по условиям экспозиции, по социальной структуре или по половозрастным признакам); популяция населенного пункта или региона. Наиболее важными в данном случае представляются индивидуальный и популяционный уровни.

Цель работы: дать сравнительный анализ и оценку степени внедрения и практического

использования в эколого-гигиенических исследованиях, а также санитарной и экологической практике методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей природной среды в Украине и России. По результатам анализа и оценки ситуации дать практические рекомендации по оптимизации проблемы в Украине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе применения метода системного анализа, а также методики санитарного описания дан анализ проблеме использования в Украине и России методологии оценки рисков здоровью населения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей природной среды.

Материалом для анализа послужили данные собственного учебного пособия, литературные данные, а также нормативно-методические документы по проблеме использования методологии оценки рисков здоровью населения в эколого-гигиенических исследованиях и санитарной практике [1-22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что в настоящее время ведущими гигиенистами и экологами Украины на основе системного анализа международного опыта использования концепции оценки риска здоровью создана теоретическая методологическая база по использованию этой концепции в нашей стране [3-9].

В частности, создана классификация риска (опасности) [3] в системе военного здравоохранения и организации медицинского обеспечения войск, в основу которой положено шесть наиболее важных характеристик рисков (вид, место реализации, ущерб от реализации, влияние на риск фактора времени, прогнозирование, вид управленческого решения). Исходя из определения «риска» и «опасности», а также из опыта построения системных классификаций, предложена обобщающая классификация риска и опасностей в системе здравоохранения вообще, которая включает 27 признаков классификации и более 100 факторов.

Авторы отмечают, что в Украине концепцией риска в оценке влияния факторов окружающей среды практически не пользуются. Исследования, в основном, ограничиваются констатацией факта ухудшения состояния здоровья, т.е. идентификацией угрозы, которая возникает под влиянием действия вредных факторов окружающей среды, а система гигиенического регламентирования, принятая на сегодня, для обеспечения эффективной профилактики вредного влияния

и гармонизации с общепринятыми в мировом сообществе представлениями, требует практического использования методов оценки риска. Практика оценки состояния среды и здравоохранения человека, которая сложилась в нашей стране в предыдущий период доминирования государственной собственности на средства производства и плановой государственной экономики, а также жесткой системы государственного санитарного надзора, существенно отличается от зарубежной системы контроля за соблюдением законодательных норм и правил. Это обязывает нас с достаточной осторожностью ратовать за переход на новые формы деятельности.

Учеными сделан вывод о том, что оценка риска играет особую роль в оптимизации отбора приоритетных факторов для мониторинга, определения источников загрязнения окружающей среды, выборе точек и средств для контроля экспозиций, обоснования выбора индикаторных показателей для сред, которые влияют, и популяций, которые экспонируются.

При этом определены основные понятия, общее описание методологии оценки риска, идентификация вредного фактора(факторов), оценка экспозиций, оценка зависимостей «доза-ответ», характеристика риска, связь между оценкой риска и управлением им.

Работой [4] начата серия публикаций о проблеме использования в Украине методологии оценки риска здоровью населения от неблагоприятных вредных факторов. Авторы считают, что на практике наиболее приемлемы для использования четыре вида рисков: относительный, атрибутивный, атрибутивно-популяционный и популяционная фракция атрибутивного риска. Приведен анализ недостатков при использовании математических моделей для количественной оценки риска: их выбор влияет на расчётную дозу, которая отвечает определённому уровню риска; данные о зависимости реакции от дозы могут одинаково отвечать любой модели, не давая статистической основы для прогнозирования реакции при низких дозах; модели не учитывают влияния нескольких химических соединений; модели предполагают расчёт риска только для разных групп населения, а не для отдельных особей.

Авторы считают, что в основе стратегии управления экологической безопасностью Украины должна лежать концепция ненулевого риска, признающая факт невозможности достижения абсолютной безопасности. Существующая же концепция нулевого риска нанесла значительный ущерб народному хозяйству, окружающей среде и здоровью

населения Украины.

Индивидуальное восприятие риска здоровью тесно связано с социальным статусом и культурными традициями. Принципиальным моментом в теории рисков являются понятия и количественная оценка фоновых уровней. Схема управления риском должна включать этапы определения проблемы, формулировку задания, анализ структуры риска, выделение и оценку альтернативных контрмер, реализацию мер.

В работе [5] отмечается, что в Украине недостаточное внимание уделяется проблеме оценки различных факторов риска здоровью, поскольку знания и возможности по ликвидации факторов опасности для здоровья используются далеко не полностью. Автор считает, что организационными мерами по управлению факторами риска здоровью должны быть: количественное определение отдельных факторов; анализ эффективности затрат; восприятие рисков, передача информации; управление риском; политика в области охраны здоровья населения. В работе отмечается, что успешная ликвидация опасности для здоровья предполагает участие многих представителей общества, единение научного и социального прогресса, открытое общение и диалог, поскольку анализ рисков – это мероприятие не только научное, но и политическое.

Обстоятельный обзор литературы по проблеме методологии оценки рисков приведен в [6]. Авторы с позиций ведущих специалистов Украины в области гигиены и экологии дают оценку методологии рисков и рекомендации по её внедрению.

Предложены методические подходы [7] для идентификации факторов риска окружающей среды здоровью населения, которые могут быть рекомендованы для практического использования: признание вероятности, что фактор риска возникает при выявлении однонаправленной корреляции между наличием (или ростом) признака и наличием (или ростом) явления, которое изучается; эта связь должна быть последовательной во времени, а для её выявления требуется проведение перспективных исследований; должна быть повторяемость выявленной связи, в противном случае надо искать другие закономерности; признак считается фактором риска до тех пор, пока его связь с заболеваемостью является самостоятельной и независимой; признак считается фактором риска в тех случаях, когда его связь с заболеваемостью остаётся до конца нераспознанной и оценивается как вероятность.

Предложено [8] выделять четыре основных направления в оценке риска: инженер-

ное (для расчёта вероятных аварий); модельное (составление математических моделей процессов, которые приводят к нежелательным последствиям для человека и окружающей среды при использовании вредных химических соединений); экспертное (для вероятностной оценки тех или иных явлений, связанных с риском) социальное (понимание населением и отдельными группами того или иного риска).

Следует отметить, что в Украине только формируется база нормативных гигиенических документов по оценке риска здоровью населения. На сегодня МОЗ Украины утверждены методические рекомендации по оценке риска здоровью населения в связи с загрязнением атмосферного воздуха. У экологов эта методология используется значительно более успешно. Так, например, с помощью методов математического моделирования [9] дана оценка риска влияния химических соединений на здоровье населения в связи с проблемой использования пестицидов в Украине.

С помощью системного анализа и моделирования в системе «пестициды – окружающая среда – здоровье населения» автор обобщил данные и информацию, полученную большим количеством научных и практических учреждений в единую математическую модель.

Изучена частота заболеваемости населения разными нозологическими группами и формами с помощью математических моделей.

Установлено, что среди рассмотренных болезней наибольший суммарный риск имеют такие нозологические формы как хронические болезни миндалин и аденоидов (97.44), острые инфекции верхних дыхательных путей, грипп (396.19), а наиболее высокую степень влияния на заболеваемость населения имеют хлорорганические пестициды, наиболее низкую – гербициды.

Определенный профессиональный интерес для решения проблемы внедрения в практику методологии оценки рисков для здоровья в Украине представляет информация о формах внедрения этой методологии в России [10-21].

Правовой основой применения методологии оценки риска в России явилось «Положение о социально-гигиеническом мониторинге», утвержденное постановлением Правительства РФ от 1 июля 2000 года № 426, Федеральный закон РФ «О техническом регулировании» (№184 ФЗ от 27 декабря 2007 года)», Рекомендации Комитета по экологии Государственной Думы, Федерального собрания РФ (2002 год), Постановление Главного

государственного санитарного врача Российской Федерации №25 от 10.11.97 и Главного государственного инспектора Российской Федерации по охране природы №03-19/24-3483 от 10.11.97. «Об использовании методологии оценки риска для управления качеством окружающей среды и здоровьем населения в Российской Федерации», и др., в которых указывается, что основная задача оценки риска состоит в получении и обобщении информации о возможном влиянии факторов среды обитания человека на состояние его здоровья, необходимой и достаточной для гигиенического обоснования, наиболее оптимальных управленческих решений по устранению или снижению уровня риска, оптимизации контроля (регулирования и мониторинга) уровней экспозиций и рисков.

Оценка риска для здоровья человека – это количественная и/или качественная характеристика вредных эффектов, способных развиться в результате воздействия факторов среды обитания человека на конкретную группу людей при специфических условиях экспозиции.

Анализ нормативных документов РФ по проблеме оценки риска здоровью свидетельствует, что они регламентируют следующие разделы исследований.

Первый этап – «Идентификация опасности» включает:

- а) сбор и оценку данных с целью определения источников загрязнения и установления наиболее полного перечня вредных факторов;
- б) характеристику токсичности вредных факторов (количественная и качественная информация, допустимые уровни), а также установление характера эффектов их вредного действия.

Второй этап – «Оценка экспозиции» – включает получение информации о реальных дозовых нагрузках тех или иных групп населения.

Под оценкой экспозиции, как правило, понимают процесс измерения количества агента в конкретном объекте среды обитания, находящегося в соприкосновении с так называемыми пограничными органами человека в течение какого – либо точно установленного времени.

Экспозиция химической природы может быть выражена как общее количество вещества в окружающей среде (в единицах массы, например мг) или как величина воздействия (масса вещества, отнесенная к единице времени – например, мг/сут.), или как величина воздействия, нормализованная с учётом массы тела (например, мг/кг-день).

Наиболее важным при оценке экспозиции является:

- уточнение вероятных источников загрязнения окружающей среды или их определение, если это не было выполнено на первом этапе;
- оценка маршрутов воздействия с учётом качественных и количественных изменений при переносах токсического агента;
- оценка вероятных путей контакта агента с организмом человека;
- анализ частоты и продолжительности воздействия;
- определение количественных характеристик экспозиции;
- идентификация групп населения, подвергающегося воздействию, с учётом возраста, пола, образа жизни, профессионального, социального статуса и др.

Третий этап – «Оценка зависимости доза-эффект» – включает количественную характеристику токсикологической информации и установление связи между воздействующей дозой загрязняющего вещества и случаями вредных эффектов в экспонируемой популяции.

Методология оценки риска предполагает два общих постулата:

- для канцерогенных веществ предполагается, что их вредные эффекты могут возникать при любой дозе, вызывающей инициирование повреждений генетического материала;
- для неканцерогенных веществ предполагается существование пороговых уровней, ниже которых вредные эффекты не возникают.

Наиболее часто используемыми в практике характеристиками зависимостей доза-эффект являются:

- величина наклона зависимости, отражающая возрастание вероятности развития вредной реакции при увеличении дозы (концентрации) на 1 мг/кг или 1 мг/м³;
- уровень воздействия, связанный с определённой вероятностью эффекта;
- максимальная недействующая доза и минимальная доза, вызывающая пороговый эффект.

Параметры 1-2-й групп, в основном, используются для оценки канцерогенных рисков, а также рисков для здоровья при воздействии некоторых наиболее распространённых химических загрязнителей, достаточно подробно изученных в эпидемиологических исследованиях.

Для характеристики риска развития неканцерогенных эффектов наиболее часто используются показатели 3-й группы, являющиеся основой для установления уровней минимального риска – референтных доз (Rf_d) и концентраций (RfC) химических веществ. Превышение референтной дозы не обязательно связано с развитием вредного эффекта: чем выше воздействующая доза и чем больше она превосходит референтную, тем выше вероятность появления вредных ответов, однако оценить эту вероятность при данном методическом подходе невозможно. В связи с этим, итоговые характеристики оценки экспозиции на основе референтных доз и концентраций получили название коэффициенты и индексы опасности (HQ).

Четвёртый этап – «Характеристика риска» – включает интеграцию данных об опасности анализируемых химических веществ, величине экспозиции, параметрах зависимости «доза-эффект» и др., полученных на всех предшествующих этапах исследований, с целью количественной и качественной оценки риска, выявления и оценки сравнительной значимости существующих проблем для здоровья населения. Характеристика риска является связующей цепью между собственно оценкой риска для здоровья и управлением риском.

Управление риском является логическим продолжением оценки риска и направлено на обоснование наилучших в данной ситуации решений по его устранению или минимизации, а также динамическому контролю экспозиций и рисков, оценке эффективности и корректировке оздоровительных мероприятий.

Управление риском состоит из четырёх элементов:

- 1) сравнительная оценка и ранжирование рисков;
- 2) определение уровней приемлемости риска;
- 3) выбор стратегии снижения и контроля риска;
- 4) принятие управленческих решений.

Стратегия контроля уровней риска предусматривает выбор мероприятий, которые в наибольшей степени способствуют минимизации или устранению риска. Такие типовые меры могут включать:

- использование предупредительных маркировок (надписей, наклеек, ярлыков);
- ограничение числа экспонируемых лиц;
- ограничение сферы использования источника риска или территорий с такими источниками (например, за-

прет использования загрязненных участков территории для рекреационных целей);

- ограничение или полный запрет прямого контакта человека с опасным химическим соединением;
- полный запрет производства, применения и ввоза определенного химического вещества или использования данного технологического процесса или оборудования.

В настоящее время в Украине ведутся исследования по проблеме пересмотра величин гигиенических нормативов – предельно допустимых концентраций (ПДК) с позиций риска и оценки безопасности для здоровья человека и факторов окружающей среды [22]. Авторы утверждают, что критерием вредности при установлении этих нормативов зачастую служили грубые показатели, а ранние нарушения состояния организма без выраженных органических изменений почти игнорировались. По мнению авторов, эти подходы необходимо объединить и, оставив ПДК как нормативную величину для контроля за состоянием окружающей среды, дополнить ее эквивалентными показателями риска для оценки и прогноза состояния здоровья человека в зависимости от уровня загрязнения. В данной работе обоснована методология возможности использования показателей риска при обосновании ПДК.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Ведущие гигиенисты и экологи Украины, основываясь на зарубежном опыте, единодушны во мнении относительно рациональности и необходимости внедрения в природоохранную практику методологии оценки риска здоровью населения в связи с воздействием факторов окружающей среды, и в первую очередь, химических факторов.

Для внедрения в Украине методологии оценки риска здоровью населения необходимо принятие соответствующего Закона, а также Постановлений Кабинета Министров и Главного государственного санитарного врача Украины.

На основе законодательной базы необходимо развитие дальнейших исследований по проблемам оценки молекулярно-генетическими методами индивидуальной чувствительности человека к действию различных вредных факторов.

Особое внимание следует уделить развитию исследований, направленных на совершенствование методов прогноза, измерения

и оценки уровней экспозиций факторов окружающей среды на различные группы населения. К этим направлениям относятся исследования по проблемам разработки методов оценки рисков здоровью населения от воздействия различных физических факторов окружающей среды, совершенствования методологической базы эколого-гигиенического нормирования и определения приоритетных показателей качества среды обитания человека, разработка принципов и методов установления региональных уровней минимального или целевого риска и соответствующих им концентраций химических веществ в различных средах, которые целесообразно использовать для установления региональных гигиенических нормативов содержания химических веществ в различных объектах окружающей среды.

Важными направлениями научных исследований в Украине для успешного внедрения в практику методологии оценки риска здоровью являются оценка агрегированных и кумулятивных рисков, обусловленных многосредовыми и микросредовыми воздействиями химических соединений, разработка региональных параметров экспозиции для разных возрастных групп (времени пребывания в различных средах, суточной активности, показатели потребления питьевой воды, продуктов и др.), совершенствование методик и требований к сбору, обобщению и анализу информации о качестве окружающей среды, внедрение компьютерных программ по аспектам моделирования процессов, учёту и контролю эколого-гигиенической ситуации, разработке унифицированных методик оценки эффективности внедрения методологии оценки рисков здоровью и др.

Важным организационным мероприятием является создание целевой системы подготовки и переподготовки кадров, а также учреждение Украинской и региональных «Ассоциаций оценки рисков здоровью населения».

В настоящее время завершена разработка эколого-гигиенической методологии по использованию методологии оценки рисков здоровью населения вследствие загрязнения объектов окружающей среды, а также для гигиенической регламентации вредных химических соединений в воде водоемов. Они будут поданы в печать для использования как в научных, так и практических целях в формате методуказаний, информационных писем, нововведений и статей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Куценко С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко // Российский биомедицинский журнал. – 2002. – Т. 4. – С. 119–129.
2. Современные проблемы решения в системе управления опасными отходами / А.М. Касимов, В.Т. Семенов, Н.Г. Щербань [и др.]. – Харьков: ХНАГХ, 2008. – 510 с.
3. Бардов В.Г. Гігієна та екологія: підручник / В.Г. Бардов. – К. : Вища школа, 2006. – 780 с.
4. Качинський А.Б. Методологічні основи аналізу ризику в медико-екологічних дослідженнях та його значення для екологічної безпеки України / А.Б. Качинський, А.М. Сердюк // Лік. справа. – 1995. – № 3-4. – С. 5–15
5. Москаленко В.Ф. Фактори ризику для здоров'я населення і шляхи їх усунення / В.Ф. Москаленко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2003. – № 1. – С. 179–184.
6. Проблема ризику в медико-біологічній безпеці (огляд літератури) / А.М. Сердюк, А.Б. Качинський, І.О. Черніченко, [и др.] // Журнал АМН України. – 2003. – Т. 9, № 4. – С. 768–779
7. Качинський А.Б. Концентрація ризику у світлі екологічної безпеки України / А.Б. Качинський. – К., 1993. – 49 с. – (Препринт / Національний інститут стратегічних досліджень; № 14).
8. Качинський А.Б. Екологічна безпека України: системний аналіз перспектив покращення / А.Б. Качинський. – К. : НІСД, 2001. – 312 с.
9. Качинський А.Б. Антропогенні навантаження та екологічна безпека в системі «Пестициди – навколишнє середовище – здоров'я населення на основі аналізу ризику» / А.Б. Качинський. – К., 1994. – 30 с. – (Препринт / Національний інститут стратегічних досліджень; № 26).
10. Методологічні проблеми учиння о факторах ризику с позицій профілактичної медицини / И.А. Гундаров, И.С. Глазунов, В.Ю. Лисицын [и др.] // Вестник АМН СССР. – 1988. – № 2. – С.34–41.
11. Рахманин Ю.А. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, С.И. Иванов // Гигиена и санитария. – 2005. – № 2. – С. 7–10.
12. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации №25 от 10.11.97г. «Об использовании методологии оценки риска для управления охраной окружающей среды и здоровья населения в Российской Федерации».
13. Информационное письмо «О возможности использования методологии оценки риска здоровью в деятельности Госсанэпидслужбы РФ» № 23 ФЦ/2611 от 23.07.98г.
14. Большаков А.М. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье населения / А.М. Большаков, В.Н. Крутько, Е.В. Пуцилло. – М., 1999. – 254 с.
15. Информационное письмо «Об использовании необходимого набора данных о состоянии окружающей среды и здоровья населения для подготовки предложений в процессе принятия решений по улучшению состояния окружающей среды» № 1100/1858-0-111 от 03.07.2000г.
16. Елохин А.Н. Анализ и управление риском: теория и практика / А.Н. Елохин. – М. : СГ Лукойл, 2000. – 186 с.
17. Окружающая среда и здоровье населения ч. 3. «Результаты эпидемиологических исследований по количественному определению воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения». – М., 2001. – 245 с.
18. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Г.Г. Онищенко, С.М. Новиков, Ю.А. Рахманин [и др.]; под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – М.: НИИЭС и ГОС, 2002. – 408с.
19. Информационно-методическое письмо «О внедрении методологии оценки риска здоровью в России». Москва 2002 г.
20. Современные научные проблемы совершенствования методологии оценки риска здоровью населения / Ю.А. Рахманин, С.М. Новиков, С.И. Иванов [и др.] // Гигиена и санитария. – 2005. – №2. – С. 7–10.
21. Об использовании методологии оценки риска для здоровья населения от негативного влияния факторов окружающей среды в проведении социально-гигиенического мониторинга: Инф. письмо/ В.В. Турбинский, В.А. Отрощенко, Н.А. Харитоненко. – Новосибирск, 2006.
22. Гигиеническое регламентирование и риск / И.А. Черниченко, А.М. Сердюк, О.Н. Литвиченко [и др.] // Гигиена и санитария. – 2006. – №1. – С. 30–32.

© Щербань М.Г., М'ясоєдов В.В., Шевченко О.О., Савченко В.М., 2010

Лекції

УДК: 616.12-008.313.2

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ III КЛАССА

В.Л. Кулик, И.Ю. Бурда, Н.В. Макиенко, О.А. Власенко, В.Н. Савченко
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Описана клиническая фармакология антиаритмических препаратов (ААП) III класса в рамках классификационной системы АТС. Представлена фармакокинетика и фармакодинамика препаратов. Рассмотрены показания к применению и особенности использования ААП III класса в терапевтической клинике. Расставлены акценты применения препаратов при различных нарушениях ритма. Даны основные противопоказания, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты и симптомы передозировки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, антиаритмические препараты III класса

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ III КЛАСУ

В.Л. Кулік, І.Ю. Бурда, Н.В. Макиєнко, О.О. Власенко, В.М. Савченко
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

Описана клінічна фармакологія антиаритмічних препаратів (ААП) III класу в рамках класифікаційної системи АТС. Представлена фармакокінетика та фармакодинаміка препаратів. Розглянуто показання до застосування та особливості використання ААП III класу в терапевтичній клініці. Розставлено акценти застосування препаратів при різноманітних порушеннях ритму. Подано основні протипоказання, особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, побічні ефекти і симптоми передозування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, антиаритмічні препарати III класу

THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIARRHYTHMIC DRUGS CLASS III

V.L. Kulik, I.Yu. Burda, N.V. Makienko, O.A. Vlasenko, V.N. Savchenko
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The clinical pharmacology of antiarrhythmic drugs (AAD) class III in the classification system of ATS is described. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs are submitted. Indications for use and features of use of AAD class III in a therapeutic clinic are considered. AAD class III application in different rhythm disturbances is emphasized. The primary contraindications, emphases of interaction with other drugs, side effects and symptoms of overdose are given.

KEY WORDS: clinical pharmacology, antiarrhythmic drugs class III

Историческая справка

Амиодарон был синтезирован бельгийской компанией Labaz в 1961 году и представлен как антиангинальный препарат. Через несколько лет на основании информации об удлинении амиодароном фазы реполяризации потенциала действия (ПД), аргентинский терапевт Mauricio Rosenbaum начал применять его для лечения пациентов с суправентрикулярными и желудочковыми аритмиями с выраженным положительным эффектом. Амиодарон, как высокоэффективный антиаритмический препарат (ААП) без

побочных эффектов, стал широко применяться в Европе, странах Южной Америки [1].

АТС классификация ААП III класса

CO1B D Антиаритмические препараты III класса

CO1B D01 Амиодарон

CO1B D02 Бретилий тозилат

Фармакокинетика

Основные фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов III класса представлены в табл.

Фармакокинетические параметры антиаритмических препаратов III класса

Показатель	Амиодарон	Бретиллия тозилат
Биодоступность, %	20-55	Низкая
Связь с белками, %	95-96	0
Объём распределения, л/кг	66	-
Активные метаболиты	Есть	Нет
Почечный клиренс, %	0	95
Период полувыведения	30 дней	4-17 часов

Амиодарон. Применяют внутрь и парентерально. Всасывается медленно (около (20-55)%), на 95-96% связывается с белками плазмы, интенсивно накапливается в жировой ткани и органах с хорошим кровоснабжением. Концентрация амиодарона в миокарде выше в 20 раз, а в жировой ткани – в 300 раз, чем в плазме, что ведет к очень медленному достижению стабильной терапевтической концентрации и длительному выведению.

Накопление препарата длится 3-10 дней, однако полное антиаритмическое действие наблюдается через 2-3 недели. Учитывая, что амиодарон в значительной степени накапливается в жировых тканях, нет связи между его концентрацией в плазме крови и антиаритмическим эффектом. Амиодарон биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита дезэтиламиодарона, выводится с желчью, поэтому при заболеваниях почек не накапливается в организме. При передозировке гемосорбция малоэффективна. Около 25% препарата проникает в грудное молоко. Выведение препарата двухфазное: начальная фаза составляет 2-10 дней, конечная – 40-55 дней, активный метаболит выводится в среднем 61 день [2].

Бретиллия тозилат. Применяется внутрь и парентерально. При приеме внутрь не полностью всасывается из ЖКТ, биодоступность низкая. При в/м введении абсорбируется хорошо. Не метаболизируется в организме, выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения – около 4-17 часов. При передозировке возможно применение гемодиализа.

Фармакодинамика

Антиаритмические препараты III класса удлинняют потенциал действия и рефрактерный период путем блокирования калиевых каналов в фазу 2. Увеличение продолжительности QT интервала, вследствие приема ААП III класса, является результатом гомогенного удлинения потенциала действия в левом и правом желудочках, поэтому эти препараты уменьшают дисперсию рефрактерности и снижают риск внезапной смерти от фибрилляции желудочков (ФЖ), в том числе и в острую стадию инфаркта миокарда (ИМ).

Амиодарон

Препарат вызывает выраженное уменьшение амплитуды ПД и скорости спонтанной диастолической деполяризации пейсмекерных клеток. Препарат практически не влияет на скорость деполяризации (фазу 0) других (непейсмекерных) клеток, в основном удлиняя продолжительность ПД и рефрактерные периоды предсердий и желудочков. Обладая свойствами всех классов ААП, амиодарон имеет гораздо более широкий диапазон электрофизиологических эффектов, нежели другие антиаритмики III класса. При высоких дозах, кроме блокады калиевых каналов, он частично блокирует быстрые натриевые каналы (I класс), входящий кальциевый ток (IV класс). Неконкурентная блокада альфа- и бета-адренорецепторов (II класс) и инактивация кальциевых каналов гладкомышечных клеток артерий обуславливает его антиангинальный эффект. Несмотря на достаточно высокую антиангинальную активность, широкого применения в качестве антиангинального средства препарат не получил. Мембраностабилизирующий эффект амиодарона, присущий ААП I класса, при длительном применении становится менее выраженным [3, 4].

Амиодарон, являясь аналогом тиреоидных гормонов (содержит 37% йода в молекуле, взаимодействует с рецепторами тиреоидных гормонов в ядре клеток), тормозит синтез тироксина, а также его превращение в более активный трийодтиронин и препятствует захвату этих гормонов кардиомиоцитами и гепатоцитами. Всё это ослабляет стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на миокард, хотя в ряде случаев недостаток трийодтиронина приводит к его гиперпродукции и тиреотоксикозу. При парентеральном введении возможен отрицательный инотропный эффект. При пероральном приеме амиодарон практически не влияет на центральную гемодинамику и сократительную способность миокарда, хотя вследствие развившейся брадикардии и снижения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) возможно увеличение минутного объема.

Бретиллия тозилат. Бретиллия тозилат подобно амиодарону оказывает антиадре-

нергическое действие и удлиняет ПД кардиомиоцитов (прежде всего в желудочках). Антиадренергические эффекты препарата связаны с уменьшением выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и таким образом влияния нейромедиатора на адренорецепторы.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Амиодарон. Учитывая, что амиодарон удлиняет рефрактерный период предсердий и желудочков, его применяют при суправентрикулярных и желудочковых аритмиях. Доказана высокая эффективность препарата для профилактики приступов пароксизмальной фибрилляции предсердий (ФП). Амиодарон применяют также как эффективное средство для профилактики и лечения пароксизмальных аритмий при синдроме преждевременного возбуждения желудочков (синдромы Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), Клерка-Леви-Кристеско (CLC)). Основным показанием к применению амиодарона является профилактика желудочковых тахикардий у больных с высоким риском внезапной смерти. Благодаря его антиангинальной активности и отсутствию существенного отрицательного инотропного действия, амиодарон широко используют при лечении ишемической болезни сердца (ИБС), особенно при сопутствующих нарушениях сердечного ритма или сердечной недостаточности. По результатам 15 рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние амиодарона на риск внезапной смерти у больных с дисфункцией левого желудочка, у пациентов после инфаркта миокарда, а также после реанимации в связи с остановкой сердца оказалось, что при длительной терапии амиодароном общая смертность снижалась на 19%, сердечная смертность – на 23%, внезапная смертность – на 30% [5, 6].

Насыщающая терапия: по 0,6-1,6 г в 3-4 приема 1-3 недели (иногда длительнее). После достижения антиаритмического эффекта дозу препарата постепенно снижают (в течение 7-10, иногда 30 дней) до 0,6-0,8 г в сутки в 2 приема, затем переходят на поддерживающую дозу 0,1-0,4 г 1 раз в день 5 дней в неделю. Внутривенно медленно для купирования аритмии 0,3-0,45 г в разведенном виде, затем 0,3 г капельно в течение 2 часов, при необходимости в последующие 3 дня назначают в/в капельно по 0,6-1,2 г в 2 приема, затем переходят на прием препарата внутрь по схеме.

Бретилия тозилат. Бретилия тозилат в настоящее время не находит широкого применения из-за относительно высокой частоты побочных эффектов (чаще всего выра-

женного снижения артериального давления (АД)). В основном препарат применяют при опасных для жизни желудочковых аритмиях для премедикации перед дефибрилляцией или при неэффективности других антиаритмических препаратов.

Побочное действие

Амиодарон. При длительном лечении амиодароном побочные эффекты связаны с накоплением препарата в различных органах и тканях или с постепенным формированием местных аутоиммунных реакций. Его основными побочными эффектами являются:

- фиброз легких или интерстициальный пневмонит/альвеолит;
- фотосенсибилизация, изменение цвета кожи (возможно сероголубое окрашивание);
- нарушение функции щитовидной железы (клинические наблюдения свидетельствуют, что гипертиреоз и гипотиреоз развиваются у больных с нарушением функции щитовидной железы, поэтому таким больным назначать амиодарон не следует);
- микроотложения в роговице (выявляются при офтальмоскопии в боковом свете щелевой лампы), возможно нарушение зрения;
- гепатотоксическое действие;
- нейротоксическое действие;
- эмбриотоксичность.

Аритмогенное действие (при лечении препаратом в низких дозах) встречается крайне редко (менее 1%) и значительно реже, чем при лечении хинидином, прокаинамидом, энкаинидом, флекаинидом, пропафеноном или соталолом. Амиодарон обладает некоторым отрицательным инотропным эффектом, который выражен в гораздо меньшей степени, чем у вышеперечисленных препаратов. При использовании низких доз амиодарона (не более 200 мг/сут) общая частота побочных эффектов составляет в среднем 17-52%. В 1-15% случаев амиодарон приходится отменять из-за побочных эффектов [2, 5].

Противопоказания

Общими противопоказаниями к назначению ААП III класса являются: хроническая сердечная недостаточность IIБ-III стадии, кардиогенный шок, коллапс, АВ-блокада II-III степени, аритмии, связанные с интоксикацией сердечными гликозидами, синдром слабости синусового узла.

Взаимодействие ААП III класса с другими лекарственными средствами

Все препараты III класса при назначении одновременно с блокаторами кальциевых ка-

налов или бета-адреноблокаторами могут вызвать АВ-блокаду и угнетение сократимости.

Из-за высокой связываемости амиодарона с белками крови, он может значительно повысить концентрацию сердечных гликозидов

и некоторых других препаратов в плазме крови, поэтому назначать его больным, принимающим сердечные гликозиды, хинидин и прокаинамид, следует с осторожностью [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
2. Руководство для врачей «Нарушения сердечного ритма» под редакцией Коваленко В.Н. и Сычева О.С. – Киев, 2009. – 654 с.
3. Arcangelo V.P., Peterson A.M. Pharmacotherapeutics for advanced practice. – 2005. – 959 p.
4. Craig C. R., Stitzel R. E. Modern pharmacology with clinical applications. – 2003. – 824 p.
5. Руководство по кардиологии / под редакцией В.Н. Коваленко. – К. «Морион», 2008. – 1424 с.
6. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. В 2-х тт. – Київ: «Здоров'я», 2002. – 992 с.

© Кулік В.Л., Бурда І.Ю., Макієнко Н.В.,
Власенко О.О., Савченко В.М., 2010

Наукове видання

Вісник

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 898/2010

серія: МЕДИЦИНА

Випуск 19

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання *Панова О.А.*
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підп. до друку 31.05.2010 р. Формат 60x84/8
Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 9,5. Обл.-вид. арк. 11,1.
Тираж 100 пр. Ціна договірна

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

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.