

Міністерство освіти і науки України

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 918

2010

ISSN 2074-5397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 918

серія: МЕДИЦИНА

Випуск 20

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 № 11 від 29.10.2010 р.)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. М. Казаков, д-р мед. наук, проф., акад. АМН
України
Б. Я. Кантор, д-р техн. наук, проф.
М. М. Коренєв, д-р мед. наук, проф.
Н. В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент

О. Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.
О. С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (РФ)
М. І. Хвисюк, 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.-кор. НАН України
І. А. Зупанець, д-р мед. наук, проф.
В. М. Коваленко, д-р мед. наук, проф., чл.-кор.
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.-кор.
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.-кор.
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.

ЗМІСТ

Філософія медицини	
<i>Яблучанський М. І.</i> МОЯ ФІЛОСОФІЯ ЗДОРОВ'Я ТА ХВОРОБИ	7
Оригінальні дослідження	
<i>Абдуллаєв Р. Я., Григор'єва Т. Г., Олійник Г. А., Єфіменко С. Г.</i> УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА СТАНУ КОРОТКИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК ПРИ ЛОКАЛЬНІЙ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ В ВИЗНАЧЕННІ ТАКТИКИ ТЕРАПІЇ	13
<i>Волобуєва О. В., Лядова Т. І., Севаст'янова Т. В., Собко С. О.</i> ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕМАВІРУ У ХВОРИХ НА ГРИП А	16
<i>Гравіровська Н. Г., Залюбовська О. І.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ПОШИРЕНOSTІ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ І ТЕНДЕНЦІЯ ЇХ РОЗВИТКУ В ХАРКІВСЬКІЙ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТЯХ	22
<i>Єгорова А. Ю., Гарькавий П. О., Яблучанський М. І.</i> ПЕРЕБІГ І НАСЛІДКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ	28
<i>Копиця М. П., Дегтярьова О. В., Петюніна О. В.</i> КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА GRACE У ХВОРИХ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ	32
<i>Кулик О. Л., Задеріхін О. К., Шульгін В. І., Мартиненко О. В., Яблучанський М. І.</i> ЧАСОВІ КОЛИВАННЯ СПЕКТРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ ПРИ МЕТРОНОМІЗОВАНОМУ ДИХАННІ	36
<i>Лахно І. В., Ткачов А. Е.</i> ВАРІАБЕЛЬНОСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМА ПЛОДУ ТА КРОВОПЛИН У ВЕНІ ПУПОВИНИ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ	40
<i>Музичук О. В., Афанасьєва Н. І., Музичук В. В., Старіков В. І., Вінник Ю. О., Михаліцин В. В.</i> ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ТА КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ПАПІЛЯРНИХ МІКРОКАРЦИНОМАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	46
<i>Попов М. М., Савво О. М., Коліушко К. Г.</i> ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ В НОРМАЛІЗАЦІЇ РЕАКЦІЙ ГУМОРАЛЬНОГО Й КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРІЮТЬ НА ГОСТРИ РЕСПІРАТОРНІ ВІРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ	52
<i>Солдатенко І. В., Лисенко Н. В.</i> ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧИМІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	60
<i>Старенький В. П., Сухіна О. М., Білозор Н. В.</i> КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ІІІ СТАДІЇ РІЗНИМИ РЕЖИМАМИ ФРАКЦІОНУВАННЯ З ХІМІОМОДИФІКАЦІЄЮ	64
<i>Токаренко О. І., Андрєєва Я. О.</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ЗМІН ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ІІ СТАДІЇ	73
<i>Томіна О. Є., Бичкова О. Ю.</i> ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЩО КОМОРБІДНА З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ	77

Огляди	
Новосельцев С. В., Косміров В. І. ЩОДО УЧАСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ TNF- α І ІЛ- β У ПАТОГЕНЕЗІ ДИСКОГЕННИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ	83
Фомич Г. М. ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ	88
Чорна Ю. А. ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ	97
Лекції	
Бондаренко А. В. ХВОРОБА ВІД КОТЯЧИХ ПОДРЯПИН	108
Лисенко Н. В., Солдатенко І. В., Картвелішвілі А. Ю. ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ	114

CONTENTS

Philosophy of Medicine	
<i>Yablucnasky M. I.</i> MY HEALTH AND DISEASE PHILOSOPHY	7
Original researches	
<i>Abdullayev R. Ya., Grigoryeva T. G., Oleynik G. A., Yefimenko S. G.</i> ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF THE CONDITION OF SHORT TUBULAR BONES AT LOCAL COLD INJURY IN FINDING THE TACTICS OF THERAPY	13
<i>Volobuyeva O. V., Liadova T. I., Sevastyanova T. V., Sobko S. O.</i> THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF REMAVIR AT PATIENTS WITH INFLUENZA A	16
<i>Gravirovska N. G., Zalyubovska O. I.</i> CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRODUODENITIS PREVALENCE AND MORBIDITY INDEXES AND TENDENCY OF THEIR DYNAMICS IN KHARKOV AND DNEPROPETROVSK REGIONS	22
<i>Igorova A. Yu., Garkaviy P. O., Yablucnasky M. I.</i> CURRENCY AND OUTCOMES IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF SYSTOLIC ARTERIAL BLOOD PRESSURE ORTHOSTATIC REACTIONS	28
<i>Kopitsa N. P., Degtyareva O. V., Petynina O. V.</i> CLINICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS OF THE ASSESSMENT OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND GRACE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME	32
<i>Kulik O. L., Zaderykhin O. K., Shulgin V. I., Martynenko O. V., Yabluchansky M. I.</i> TEMPORARY FLUCTUATIONS OF HEART RATE VARIABILITY SPECTRAL INDICES IN HEALTHY VOLUNTEERS DURING PACED BREATHING	36
<i>Lakhno I. V., Tkachov A. E.</i> FETAL HEART RATE VARIABILITY AND UMBILICAL VEIN HEMODYNAMICS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA	40
<i>Muzhichuk A. V., Afanaseva N. I., Muzhichuk V. V., Starikov V. I., Vinnik Y. A., Mihalitsyn V. V.</i> SIGNIFICANCE OF APOPTOSIS AND CELL PROLIFERATION MARKERS IN THYROID PAPILLARY MICROCARCINOMA	46
<i>Popov N. N., Savvo A. N., Koliushko E. G.</i> USE OF AN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN NORMALIZATION OF REACTIONS OF GUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY AT OFTEN ILL CHILDREN SHARP RESPI-RATORNYMI VIRUS INFECTIONS WITH A SYNDROME LYMPHADENOPATHY	52
<i>Soldatenko I. V., Lysenko N. V.</i> PROGNOSTIC SIGNIFICANCE CRITERIA IN ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF CONTROL COMORBID WITH OSTEOARTHRITIS ARTERIAL HYPERTENSION	60
<i>Starenkiy V. P., Sukhina O. M., Bielozor M. V.</i> FULL ASSESSMENT OF RADIATION THERAPY RESULTS OF DIFFERENT FRACTIONATION REGIMES CHEMOMODIFICATION AMONG III STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS	64
<i>Tokarenko O. I., Andreeva Y. O.</i> CORRELATION BETWEEN ENDOTELIAL FUNCTION AND CHANGES OF VEIN BLOOD STREAM AT PATIENTS WITH II STAGE HYPERTENTION	73
<i>Tomina O. E., Bichkova O. Yu.</i> PREDICTING THE EFFICACY OF MONITORING BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSION COMORBID WITH PEPTIC ULCER	77

Reviews	
<i>Novoseltsev S. V., Kosmirov V. I.</i> ABOUT THE PARTICIPATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES TNF- α AND IL- β IN PATHOGENESIS OF DISKOGENIC PAIN SYNDROMES	83
<i>Fomych G. M.</i> TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS IN HEART RATE AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE	88
<i>Chorna Yu. A.</i> TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS OF ARTERIAL PRESSURE AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE	97
Lectures	
<i>Bondarenko A. V.</i> CAT SCRATCH DISEASE	108
<i>Lysenko N. V., Soldatenko I. V., Kartvelishvili A. Yu.</i> USE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THERAPEUTIC PRACTICE	114

Філософія медицини

УДК: 613:140.8

МОЯ ФИЛОСОФИЯ ЗДОРОВЬЯ И БОЛЕЗНИ

Н. И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Рассмотрены проблемы здоровья и болезни. С позиций категории меры определяются мера здоровья и мера болезни. С мерой связано понятие нормы. Мера здоровья имеет свои нормы здоровья. Мера болезни имеет свои нормы болезни. Вводится понятие принципа оптимальности болезни как нормы болезни. Доказывается, что неверно противопоставлять здоровье и болезнь. Здоровье и болезнь могут только сопоставляться. Болезнь для выздоровления или самой болезни требует значительных ресурсов здоровья. Обсуждается значение философии болезни и здоровья для медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: здоровье, болезнь, категория меры, понятие нормы

МОЯ ФІЛОСОФІЯ ЗДОРОВ'Я ТА ХВОРОБИ

М. І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Розглянуті проблеми здоров'я і хвороби. З позицій категорії міри визначені міра здоров'я і хвороби. З мірою пов'язане поняття норми. Міра здоров'я має свої норми здоров'я. Міра хвороби має свої норми хвороби. Вводиться поняття принципа оптимальності хвороби як норми хвороби. Доводиться те, що невірно протиставляти здоров'я і хворобу. Здоров'я і хвороба можуть лише співставлятися. Хвороба для виздоровлення або самої себе потребує значних ресурсів здоров'я. Аналізується значення філософії здоров'я і хвороби для медицини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: здоров'я, хвороба, категорія міри, поняття норми

MY HEALTH AND DISEASE PHILOSOPHY

M. I. Yablucnasky

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

The problems of health and disease are discussed. Measure of health and disease are determined. Measure include the norms. Health measure has its own norms. Disease measure has its own norms. The principle of disease optimality is entered as the disease norm. I prove that wrong to oppose health and disease. Health and the disease can only be compared. The disease cure or the disease itself requires considerable health resources. The significance of the philosophy of disease and health for the medicine is discussed.

KEY WORDS: health, disease, the category of measures, the concept of norm

Ничто не строится на пустом месте.

Исключением не является и моя философия здоровья и болезни.

Изложенное лишь частично принадлежит мне, но значительно больше другим, ибо в той или иной форме, в том или ином объеме, по тем или иным обстоятельствам, оно открыто другими [1-4, др.].

Если что я сделал, лишь обобщил, систематизировал и упорядочил их открытия [5-7].

Ссылки по тексту на имена далеко не полные, за что извиняюсь перед теми, кого не упомянул, взятые из их работ цитаты, – тому свидетельство.

Излагаемая философия не разрушает стену между здоровьем и болезнью, эта стена не существует, даже если кто-то ее для себя и построил, но открывает новое понимание и новые отношения между этими двумя важнейшими категориями.

Парадокс и парадигма

Парадокс, но между здоровьем и болезнью выстроили стену. Их противопоставляют друг другу, и здоровый априори не имеет права переносить болезни.

Устав (Конституция) Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) гласит, что «здоровье есть состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов» [8].

Это понимание здоровья и болезни не верно, но вредно.

Не вызывает сомнений то, что чтобы выздороветь, а тем более, переносить тяжелые хронические болезни, требуется «недюжинное» здоровье.

Знаменитый С. П. Боткин [9] почти два века тому назад писал: «Всякое нарушение равновесия, не восстановленное приспособляющейся способностью организма, представляется нам в форме болезни... Реакции организма на вредно действующие на него влияния внешней среды и составляют сущность болезни». Нет необходимости доказывать, что реакции эти возможны, когда есть здоровье, и что реакции эти обеспечивают выздоровление или «жизнь с болезнью (хронической)», когда здоровья для этого достаточно.

Что без здоровья нет болезни, можно прочитать у Е. Уайт [10], которая писала, что «болезнь – это усилие Природы освободить организм от последствий нарушения законов здоровья».

Еще более четко идею отразил К. Ниши [11], когда писал, что «болезнь есть лишь средство, с помощью которого Целительные Силы организма пытаются восстановить нарушенную гармонию».

Суть парадигмы в том, что каждый имеет свое здоровье, свой личный ресурс здоровья, который по-своему использует. В соответствии с парадигмой каждый в жизни «встречается» с болезнями, и одна из сутей жизни состоит в диалектике взаимоотношений здоровья и болезни (болезней). Другими словами, здоровье у каждого важно для жизни, противостояния болезням, выздоровления при болезнях, равно, как и наиболее благоприятного из возможных вариантов перенесения хронических болезней.

Формулу Н. М. Амосова [12] – «здоровый человек бывает несчастным, но больной не может быть счастливым» – понимаю, развеял известнейший ученый-космолог С. Хокинг. Будучи тяжело больным и живя только благодаря многофункциональному протезу, восполняющему множество

утраченных им необходимых для жизни функций, он показывает яркий пример страсти и радости Жизни, не переставая удивляться и удивлять нас своими новыми открытиями. Совсем недавно он сообщил миру, что наука уже не оставляет места Богу как создателю Вселенной. И если Ч. Дарвин исключил Бога как создателя в сфере биологии, современные теории в области физики и астрономии, в первую очередь построенные самим С. Хокингом, делают его ненужным для объяснения появления Вселенной [13].

Что парадигма не во взаимоисключении, но во сосуществовании, взаимодополнении здоровья и болезни, можно, например, прочитать и в сложившейся (неофициальной) классификации уровней индивидуального здоровья [9].

Уровни индивидуального здоровья:

- совершенное;
- с незначительным ущербом, не требует лечения;
- периодические острые заболевания, требующие лечения;
- хронические заболевания, требующие лечения;
- угроза жизни, требуется неотложная медицинская помощь;
- клиническая смерть, возможна реанимация;
- биологическая смерть.

«Здоровье есть состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов» [8] – это парадокс.

Здоровье есть у каждого живущего, и, подчас, больному его нужно даже больше, чем здоровому, здоровье и болезнь взаимодополняемые, но не взаимопротивопоставляемые друг другу категории – это парадигма.

Парадигму подтверждает сам Устав ВОЗ, в котором он ниже за определением здоровья добавляет, что «обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав всякого человека» [8].

Если есть наивысший достижимый уровень здоровья как одно из основных прав всякого человека, должны быть и другие, не достигающие наивысшего достижимого, например, в соответствии с приведенной только что классификацией.

Здоровье индивидуально

Определение из Устава ВОЗ, что «здоровье есть состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов» [8] следует понимать как некоторую цель, если даже хотите, неосуществи-

мую мечту о «наивысшем достижимом уровне здоровья». Мечту, к которой следует стремиться, но которая вряд ли когда и вряд ли кем будет достигнута.

Нельзя найти человека, у которого «все и сразу»: одновременно полные и физическое, и духовное и социальное благополучие. Не найти также человека, который хотя бы раз в жизни не переносил какую-либо детскую болезнь. Такого не бывает, и по многим причинам.

Глобально здоровье всегда индивидуально. Оно определяется генотипическими ресурсами и фенотипическими приобретениями, одинаково, положительными и отрицательными. Одному с наследственностью в отношении ресурсов здоровья повезло больше, другому меньше. Но первый фенотипически больше приобретал со знаком минус, а второй – со знаком плюс, и на одном из этапов жизни оба они по текущим ресурсам здоровья выровнялись. Но это далеко не граничные примеры, и между высокими генотипическими ресурсами, дополненными положительными фенотипическими приобретениями, с одной стороны, и низкими генотипическими ресурсами, «подрезанными» отрицательными фенотипическими приобретениями, неограниченное число вариантов индивидуальных ресурсов здоровья.

Здоровье по-своему ценится и оценивается в разном возрасте, – у детей, подростков, пожилых, имея свои детерминанты физического, духовного и социального благополучия. В каждом возрасте оно имеет свои «возрастные» ресурсы, определяющие способность противостоять болезням, с тем или иным успехом выздоравливать при болезнях, или, когда выздороветь не удастся, с теми или иными потерями переносить их.

Разное здоровье по соотношению физического, духовного и социального благополучия, перенесенных и/или переносимых болезней требуется для той или иной профессиональной деятельности. Как писал С. П. Боткин [9], «чахоточные больные (иногда даже лихорадящие) – работники умственного труда – могут вполне удовлетворительно выполнять свои профессиональные обязанности». К примеру С. Хокинга я уже обращался.

Устав ВОЗ фразой «обладание наивысшим достижимым уровнем здоровья является одним из основных прав всякого человека» [8] подтверждает, что здоровье индивидуально. Но правом надо, с одной стороны, еще уметь воспользоваться, и с другой, – государственные институты воз-

можность этого права должны еще предоставлять, а не просто декларировать.

Мера и норма: от здоровья до болезни

Мера – философская категория [14]. Под мерой понимают качественно определенное количество. Она есть то, что делает качество количественно определенным и количество – качественно определенным, однако, в единстве, неделимости обоих.

Мера здоровья является одним из качественно определенных количеств в физическом, духовном и социальном измерениях. Диапазон охватываемых ею потенциально возможных вариантов сочетаний физического, духовного и социального здоровья неограничен. В определении Устава ВОЗ «полное физическое, духовное и социальное благополучие» [8] следует читать, я уже показал, только одним из возможных или, другими словами, частных случаев меры здоровья. Он – эталон, который есть, повторюсь, «один из основных прав всякого человека», которое еще надо завоевать и реализовать.

Мера болезни, как и мера здоровья, тоже является одним из качественно определенных количеств. Она в огромном списке болезней и клинических синдромов, далеко не охватываемых Международной Классификацией Болезней (МКБ) [15] или иных классификаций и перечней. Она в особенностях протекания одной и той же болезни у одного и того же человека в разные возрастные периоды жизни, при разных наборах физического, духовного и социального благополучия, в конечном итоге генетических и фенотипических детерминантах.

Я писал предыдущим параграфом, что здоровье всегда индивидуально, конкретно. Теперь же хочу показать, что индивидуальность конкретного здоровья регламентируется понятием нормы.

Понятие нормы связано с категорией меры. Если мера – всякое качественно определенное количество, норма исключительно конкретное качественно определенное количество, связанное с функцией цели.

Разные цели – разные нормы, множество целей – множество норм, неограниченное множество целей – неограниченное множество норм. Но каждая отдельно взятая норма – это одно и только одно качественно определенное количество, детерминируемое данной отдельно взятой функцией цели.

Возьмем такой пример из техники, как лампочка накаливания, причем не всякая, а например, с силой тока в 220 вольт и мощностью в 50 ватт. Эта лампочка может непре-

ровно гореть от долей секунды до нескольких лет. Вводится норма для этой лампочки, а именно, что она нормальна, если горит не менее заданного промежутка времени. Нормоконтролер на производящем лампочки с этими характеристиками предприятии из партии проверяет часть на нормальность, то есть, задекларированную продолжительность горения при заданных условиях. Лампочек накаливания много, самых разных, и у каждой свои нормы. Лампочками накаливания все многообразие осветительных ламп не ограничивается, и каждая со своими нормами. Норма здесь каждый раз конкретна, для каждого типа лампочек своя.

Пример из физиологии. Каждый возраст имеет свои физиологические нормы, причем с половыми, расовыми и иными различиями. Особенно быстро изменяются нормы во внутриутробном и раннем постнатальном периоде, детстве, отрочестве и юности, пожилом и старческом возрасте, когда, в первом случае, бурно происходит развитие и, во втором, если так можно выразиться, – угасание или инволюция. Норма здесь конкретна, для каждого случая своя.

Пример из спорта. Норма мастера разная в спринте, футболе, бейсболе, ... Заставим мастера спорта в спринте подтвердить норму в штанге, мастера спорта в плавании – в шахматах, ... Что получится, предсказать не трудно, и понятно почему. Норма здесь настолько конкретна, для каждого случая своя, что нельзя подменить одну другой.

Пример из образования – образовательные стандарты в экономике, математике, ..., медицине, наконец. Каждый стандарт – норма. Два близнеца отличаются тем, что окончили разные факультеты по разным стандартам образования, и каждый подтверждает свой стандарт, свою норму образования. Пусть это будут экономика и медицина. Норма здесь конкретна, для каждого случая своя, и обучавшийся экономике не может подтвердить достигнутый стандарт образования экзаменом по медицине просто потому, что учился экономике, но не медицине.

Во всех примерах норма связана с функцией цели:

- гореть лампочке накаливания с данными свойствами непрерывно по времени не меньше, чем определено нормой;
- иметь данному человеку данного пола, возраста и расы функциональные и анатомические признаки в соответствии с определенными для них нормами;

- пробежать стометровку мастеру спорта на эту дистанцию не дольше, чем определено нормой мастера спорта;
- прослушать этому студенту в соответствующем объеме курсы, выдержать весь пакет зачетов и экзаменов по соответствующей специальности не в меньшем числе часов и с не меньшим числом зачетов и экзаменов, чем определено нормой.

Потому и существует много норм здоровья возрастных, половых, физкультурных, спортивных, профессиональных, и многих иных.

Правильное понимание норм здоровья позволяет правильно оценить здоровье конкретного человека, выбирая для него норму в соответствии с ее целевой функцией.

Есть мера здоровья, есть нормы здоровья.

Есть мера болезни, быть нормам болезни.

Теперь уже давно (1995 [6]) я сформулировал норму (конкретной) болезни как ее вариант (у данного человека), плата за который ресурсами (его) здоровья минимальна.

Если есть норма (данной) болезни (у данного человека), и эта норма – ее вариант, плата за который ресурсами (его) здоровья минимальна, очевидным становится, что сама постановка вопроса о принятии за нормы болезни норм здоровья неуместна.

Слишком разные меры здоровья и болезни, чтобы непонятно каким образом взятую норму из одной принять за норму другой.

Мере здоровья свои, и мере болезни свои нормы.

Болезнь индивидуальна

Как и здоровье, болезнь индивидуальна. Она более индивидуальна, чем здоровье, хотя бы потому, что каждый раз на индивидуальность здоровья накладывается индивидуальность болезни.

Как и здоровье, болезнь определяется генотипическими ресурсами и фенотипическими приобретениями, и, точно так же, одинаково, положительными и отрицательными.

Но болезнь еще определяется причинами и пато-, саногенетическими факторами, а также особенностями взаимодействия причинных факторов с генотипическими ресурсами и фенотипическими приобретениями.

Болезнь может быть острой и хронической, причем и та, и другая изменяются во времени.

Острая болезнь и обострение хронической болезни характеризуются фазовым развитием. Фазовое развитие острой болезни и обострения хронической болезни каждый раз определяются своими по продолжительности и интенсивности началом (развитие), максимальными (развернутая клиническая картина) и обратными изменениями (восстановление), когда возможны, с соответствующими исходами.

Изложенное определяет разнообразие вариантов развития, течения и исходов болезни, другими словами, ее индивидуальность.

П. А. Гольбах [16] писал, что «здоровье естественно у человека в известном состоянии; при других обстоятельствах столь же естественным состоянием является болезнь...», и с ним можно было бы согласиться, если бы здоровье было только у здоровых и требовалось только здоровым.

Больному, считаю нужным повторить, в любом случае требуется больше здоровья, чем такому же здоровому, чтобы, если и не выздороветь, то, по крайней мере, перенести болезнь.

Больному свойственно счастье

Формулу Н. М. Амосова [12] «здоровый бывает несчастным, но больной не может быть счастливым» мы обсудили.

Она «не свалилась с неба» потому, что как всякая здоровая идея, рождалась, и будет рождаться в светлых головах.

Задолго до Н. М. Амосова А. Шопенгауэр утверждал: «Здоровье до того превышает все остальные блага жизни, что поистине: здоровый нищий счастливее больного короля» [16].

Оба утверждения как бы предлагают границу между здоровым и больным, и этой границей является счастье, ибо «здоровый нищий счастливее больного короля». Правда, если по Н. М. Амосову (все-таки хирург, и сказал, что отрезал) больной не может быть счастлив, то по А. Шопенгауэру у него просто меньше счастья, чем у здорового.

Я уже обратился к примеру С. Хокинга [13], опровергающего, что «больной не может быть счастливым». Здесь же хочу заметить, что пребывание в счастье тоже является болезнью, и приведу еще один пример минуты счастья группы неизлечимо больных.

И. И. Сосин опубликовал статью «Испытание счастьем» [17]. Суть статьи – счастье есть кратковременная благотворная награда («позитивное подкрепление»), передышка и стимул для дальнейшей энергичной, целеустремленной и продуктивной деятельности с целью покорения новых (очередных)

жизненных высот. А потому, если человек в хроническом счастье, это уже болезнь.

На мою заметку в блоге [18] насчет эпизодов счастья у здоровых и больных последовала реакция одного из читателей: «Сегодня в Торонто было шествие женщин, перенесших мастэктомию в связи с раком молочной железы. Многие из них имеют отдаленные метастазы... Многие проходят курс химиотерапии... Но! на пути их шествия обычные люди подносили им кофе, какие-то гамбургеры, просто жали руки, обнимали, говорили, что эти женщины не одни, и что такое может коснуться каждого. И эти женщины были счастливы... Им было приятно внимание (не сочувствие, а именно внимание) окружающих – вот и причина счастья. Пусть даже и мимолетного...».

Счастье не есть критерий разграничения здоровья и болезни.

Такого критерия не может быть по определению, ибо здоровье и болезнь – не противопоставляемые, но сопоставляемые категории.

Больному, как и здоровому, свойственно быть счастливым, несмотря на превратности судьбы и испытания, которые несет болезнь.

Никто не то, что не в праве, но не может лишать больного счастья, которое он получает каждый раз за в награду за достигаемый успех, пусть и иной каждый раз, чем у абсолютно здорового.

Принцип оптимальности болезни

В соответствии с Принципом оптимальности болезни, к которому я уже обращался, существуют оптимальные пути течения болезни, при которых плата за нее минимальна, причем пато-, саногенетические механизмы стремятся обеспечить ее течение по этим оптимальным путям.

Оптимальные пути течения острой болезни обеспечивают выздоровление, а именно, качественное выздоровление, и хронической – стойкую ремиссию, или, соответственно болезни, – редкие легко разрешающиеся обострения.

Наилучшим из возможных оптимальных путей течения болезни является тот, плата за который ресурсами здоровья пациента минимальна.

Замечу, Принцип оптимальности болезни я рассматриваю за пределами терминальных состояний, где он имеет свою специфику, когда врач решает задачу не минимизации потерь, но минимизации времени на оказание помощи пациенту, задачу так называемого быстроедействия. Основаниями Принципа оптимальности болезни являются закреплен-

ные в организме человека генетически механизмы выздоровления.

Болезнь, как результат воздействия причинных факторов и организма пациента, формально строго есть стратегия и тактика выздоровления. Незачем было Природе отбирать и закреплять генетически механизмы развития болезни не как механизмы выздоровления.

Идентифицируя оптимальный и уклоненные от него (неоптимальные) пути течения болезни, определяя главное содержание оптимального пути и соотнося его с глобальной целью лечения, направленной на повышение качества и продолжительности жизни пациента, описывая механизмы нарушений в развитии болезни, мы естественно приходим к задачам оптимизации или приведения ее нарушенных форм к оптимальным условиям [7].

Принцип оптимальности и норма болезни

Если вчитаться в Принцип оптимальности болезни, нетрудно увидеть, что из разнообразия вариантов болезни он выбирает тот, который минимизируют потери организма на болезнь.

Но минимизация потерь организма на болезнь есть не что иное, как цель.

Качественно определенное количество, наделенное функцией цели, договорились, в мере есть не что иное, как норма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдовский И. В. Общая патология человека / Давыдовский И. В. – М. : Медицина, 1969. – 611 с.
2. Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии / Марчук Г. И. – М. : Наука, 1980. – 264 с.
3. Математическая теория оптимальных процессов / [Понрягин Л. С., Болтянский В. Г., Гамкрелидзе Р. В. и др.]. – 4-е изд., – М. : Наука, Главная редакция физико-математической литературы, 1983. – 392 с.
4. Розен Р. Принцип оптимальности в биологии / Розен Р. – М. : Мир, 1969. – 216 с.
5. Яблучанский Н. И. Болезнь должна быть нормальной / Яблучанский Н. И. – Харьков. – 2004. – 19 с. – Режим доступа к ресурсу : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=bksh-normdisease>.
6. Яблучанский Н. И. Оптимальное ведение соматических больных (общий подход) / Яблучанский Н. И. – Харьков : Основа, 1995. – 136 с.
7. Яблучанский Н. И. Оптимальные стратегии в соматической клинике для настоящих врачей / Яблучанский Н. И. – Харьков, 2008. – 206 с. – Режим доступа к ресурсу : bookland.net.ua/book/56176+Optimalnie+strategii+v+somaticheskoy+klinike+dlya+nastoyashchih+vrachey.html.
8. Устав (Конституция) Всемирной Организации Здравоохранения. – Режим доступа к ресурсу : http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_ru.pdf.
9. Боткин С. П. Цит. по Яблучанский Н. И. Если кто-то построил стену между здоровьем и болезнью, это не значит, что она действительно существует. – Режим доступа к ресурсу : <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1534>.
10. Уайт Е. Служении исцеления. – Режим доступа к ресурсу : http://www.osz-belarus.org/library/hellen_white/sluzhenie_isceleniya/09.html.
11. Ниши К. Золотые правила здоровья. – Режим доступа к ресурсу : http://energy-plus.ucoz.ru/art_nishi.htm.
12. Амосов Н. М. Моя система здоровья / Амосов Н. М. – К. : Здоров'я, 1997. – 56 с. – Режим доступа к ресурсу : <http://www.koob.ru/amosov/>.
13. Хоккинг: Для появления Вселенной Бог не был нужен. – Режим доступа к ресурсу : podrobnosti.ua/technologies/2010/09/02/712298.html.
14. Категория: Теория меры. – Режим доступа к ресурсу : ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9A%D0%B0%D1%82%D0%B5%D0%B3%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%8F:%D0%A2%D0%B5%D0%BE%D1%80%D0%B8%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D1%80%D1%8B.
15. Международная Классификация Болезней (МКБ). – Режим доступа к ресурсу : <http://www.mkb10.ru/>.
16. Гольбах П. А. Цит. по Давыдовский И. В. Общая патология человека – М. : Медицина, 1969. – 610 с.
17. Сосин И. К. Испытание счастьем – Режим доступа к ресурсу : www.medicusamicus.com/index.php?action=1x109-25abcd-26-28-32-37-44x1.
18. Яблучанский Н.И. yabluchanskiy.blogspot.com.

Другими словами в основе Принципа оптимальности лежит не более чем норма болезни.

Как и здоровье, болезнь имеет свои нормы, может и должна быть нормальной. Как и нормы здоровья, нормы болезни сопряжены с функцией цели, и как для разных ограничений здоровья существуют свои нормы, свои нормы имеют разные болезни и разные варианты болезней.

Разрушая стену между здоровьем и болезнью

Каждый рождается со своим запасом здоровья, и каждый по-своему исчерпывает его. Никому также не миновать болезней, и чтобы не заболеть в конкретном случае, надо на него иметь достаточно здоровья, а чтобы, заболев, выздороветь, когда возможно, и наилучшим образом тоже, или прожить с хронической болезнью, желательно с наименьшими потерями, нужно иметь тем более достаточно здоровья.

Поэтому если кто-то построил стену между здоровьем и болезнью, это не значит, что она действительно существует.

Здоровье и болезнь – не противопоставляемые, но сопоставляемые категории. За этим выводом следуют серьезные следствия не просто для их понимания, но овладения ими с разработкой и практическим внедрением наилучших из возможных стратегий помощи каждому нуждающемуся в помощи.

Оригінальні дослідження

УДК: 615.8: 616.7: 617-001 (0.758)

УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА СТАНУ КОРОТКИХ ТРУБЧАСТИХ КІСТОК ПРИ ЛОКАЛЬНІЙ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ В ВИЗНАЧЕННІ ТАКТИКИ ТЕРАПІЇ

Р. Я. Абдуллаєв¹, Т. Г. Григор'єва¹, Г. А. Олійник¹, С. Г. Єфіменко²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

² Харківська міська клінічна лікарня швидкої та невідкладної медичної допомоги, Україна

Вперше проведено ультразвукове дослідження стану коротких трубчастих кісток кінцівок у хворих з локальною холодовою травмою (відмороженнями). Виявлено значні порушення кортикального шару (окістя), внутрішнього діаметру кісток вже в дореактивному періоді перебігу кріовраження. Отримані результати дозволили визначити правильну тактику і своєчасність проведення консервативного та хірургічного лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ультразвукове дослідження, локальна холодова травма (відмороження), терапія

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ КОРОТКИХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ ПРИ ЛОКАЛЬНОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ТЕРАПИИ

Р. Я. Абдуллаєв¹, Т. Г. Григор'єва¹, Г. А. Олейник¹, С. Г. Ефименко¹

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

² Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи, Украина

Впервые проведено ультразвуковое исследование состояния коротких трубчатых костей конечностей у больных с локальной холодовой травмой (отморожениями). Выявлены значительные нарушения кортикального слоя (надкостницы), внутреннего диаметра костей уже в дореактивном периоде течения криопоражения. Полученные результаты позволили определить правильную тактику и своевременность проведения консервативного и хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковое исследование, локальная холодовая травма (отморожения), лечение

ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF THE CONDITION OF SHORT TUBULAR BONES AT LOCAL COLD INJURY IN FINDING THE TACTICS OF THERAPY

R. Ya. Abdullayev¹, T. G. Grigoryeva¹, G. A. Oleynik¹, S. G. Yefimenko²

¹ Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

² The Kharkov city hospital of first and urgent medical aid, Ukraine

For the first time ultrasonic research of the condition of short tubular bones of extremities in patients with local cold injuries (frostbites) was carried out. The appreciable damages of a cortical layer of periosteum, internal diameter of bones even in prereactive period of cryoinjury were revealed. The received results have allowed to define the proper tactics and timeliness of carrying out of conservative and surgical treatment.

KEY WORDS: ultrasonic research, local cold injury (frostbites), treatment

Питання діагностики глибини враження при локальній холодовій травмі в ранні періоди перебігу захворювання залишаються актуальними.

Особливість локальної холодової травми полягає в тому, що процеси, які виникають в тканинах, що піддалися кріовраженню, носять оборотний характер при своєчасній діагностиці і адекватному консервативному і хірургічному лікуванні [1, 2].

На сьогодні в сучасній літературі відсутні відомості про використання методів ультразвукового дослідження при локальній холодовій травмі. Основною інструментальною променевою методикою оцінки стану коротких трубчастих кісток є рентгенографія, проте чутливість цього методу на ранніх етапах перебігу місцевого холодового ушкодження низька, крім того вона не дозволяє діагностувати морфологічну структуру, цілісність і функціональний стан окістя (надкiсниці), та морфометричні параметри внутрішнього середовища кісток [3, 4].

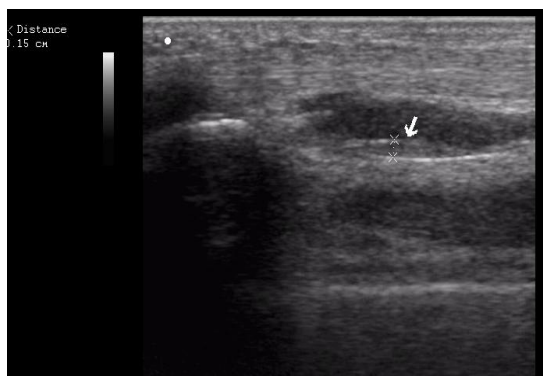
Метою роботи було вивчення за допомогою ультразвукового дослідження стану коротких трубчастих кісток при локальній холодовій травмі (відмороженнях).

Робота є фрагментом НДР «Роль системи сполучної тканини у патогенезі специфічних та неспецифічних захворювань» за № 0108J002122; 2008-2010 рр.

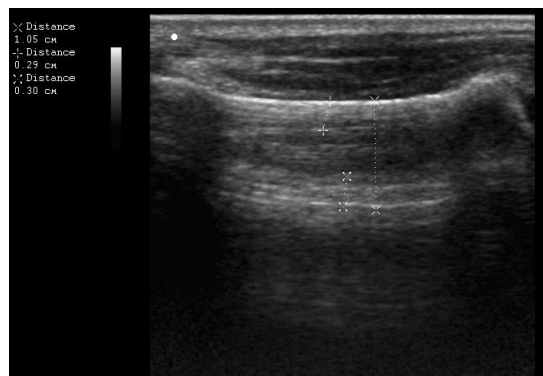
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

УЗД коротких трубчастих кісток верхніх і нижніх кінцівок проводили 24 хворим, що перебували на стаціонарному лікуванні в опіковому відділенні ХМКЛШНМД у 2009-2010 рр. з приводу локальної холодової травми. З них 21 особа – чоловіки і 3 жінки, віком від 26 до 57 років. Контрольну групу склали 8 практично здорових осіб. Обстеження виконували в дореактивному, ранньому реактивному та реактивному періодах перебігу холодового враження. Враховуючи те, що дане дослідження проводиться вперше, наведені дані носять описовий характер.

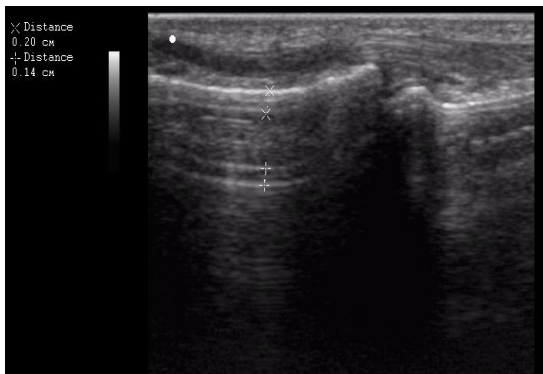
Обстежуваним виконували УЗД окремих фаланг коротких трубчастих кісток кистей і ступнів. Аналізуючи отримані дані контрольної групи обстежених, звертали увагу на структуру кортикального шару (окістя), визначали товщину периосту та ендосту і діаметр каналу кісткового мозку. Загальний вигляд нормальних показників УЗД коротких трубчастих кісток, міжфалангових суглобів, п'ясної кістки представлено на рис. 1 (А, В, С, D).



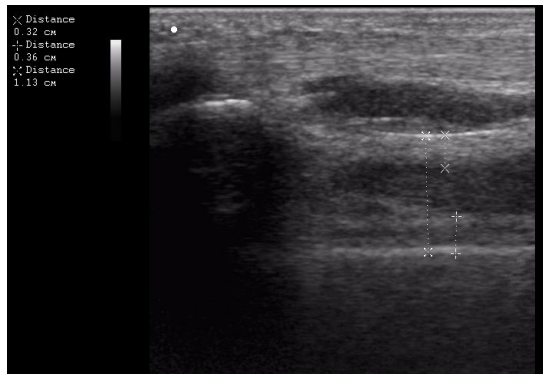
А. Окістя



В. Проксимальна фаланга IV пальця



С. Дистальна фаланга



Д. П'ясна кістка

Рис. 1. Ультразвукове дослідження коротких трубчастих кісток та суглобів

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи отримані дані, ми прийшли до висновку, що досліджувані показники необхідно визначати індивідуально для кожної кінцівки і пальців, як у здорової особи, так і у кожного хворого. Це пов'язано з тим, що потрібно враховувати особливості фізичних навантажень кожного пацієнта (лівша чи правша), стан кровопостачання кінцівок, особливості одержання травми, температурні параметри навколишнього середовища в момент одержання ушкодження, терміни кріовпливу. Динаміку показників УЗД реєстрували на цифрову камеру.

Встановлено, що у 16 (66,6%) постраждалих основної групи при обстеженні в дореактивному періоді виявлено порушення

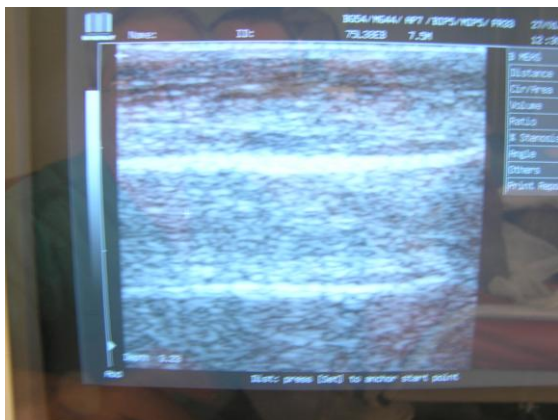


Рис. 2. Відмороження в дореактивному періоді. Середина фаланга III пальця кисті, нерівномірність товщини кортикального шару (окістя)

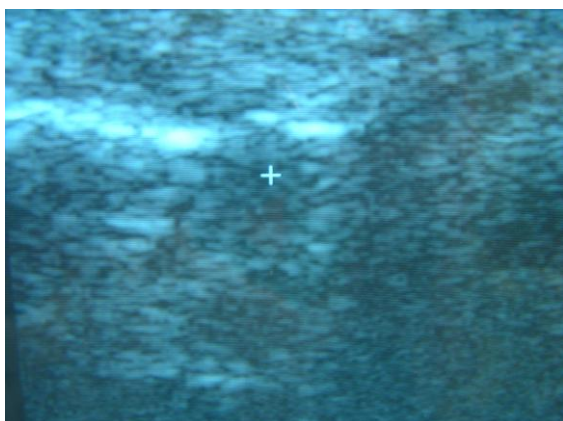


Рис. 4. Дефект кортикального шару (окістя)

Визначення параметрів переривчатості на фоні нерівномірності товщини окістя свідчили про можливість формування глибоких відморожень, що стало підставою для виконання ранніх хірургічних втручань –

морфологічної структури кортикального шару (окістя) в вигляді нерівномірності товщини, особливо в дистальних відділах пальців кисті і ступні. Рис. 2.

Динамічне спостереження в ранньому реактивному періоді, після проведеного консервативного лікування свідчило про відновлення рівномірності товщини кортикального шару. Клінічно у 12 (75%) хворих цієї групи спостерігалось видужання, у 4 (25%) формування відморожень II ступеня, які після проведеного лікування спонтанно епітелізувалися.

У 8 хворих (33,3%) основної групи при обстеженні в дореактивному періоді на фоні нерівномірної товщини, виявлено переривчастість (розволокнення) поверхні кортикального шару (окістя). Рис. 3.



Рис. 3. Ранній реактивний період. Розволокнення кортикального шару (окістя)

некрофасціотомій. При динамічному спостереженні в реактивному періоді у 6 (75%) хворих цієї групи спостерігали формування поверхових відморожень II ступеня, які спонтанно епітелізувалися протягом 14-16 діб, що свідчило про оборотність процесу з відновленням кровообігу та структури кортикального шару (окістя), як результат адекватної консервативної терапії.

У 2 (25%) хворих при обстеженні в ранньому реактивному періоді на тлі переривчатості виявили дефекти кортикального шару (окістя) у вигляді повного розриву окістя, що свідчило про значну пряму вражаючу дію холоду (замерзання). Рис. 4.

Поряд з цим, динамічне спостереження за діаметром каналу кісткового мозку виявило його збільшення, що свідчило про зростаючий набряк мозкової тканини і підвищення внутрішньо-кісткового тиску. Отримані дані

спонукали до виконання не тільки некрофасціотомних розтинів, а і до проведення остеоперфорацій коротких трубчастих кісток кисті за допомогою голки Касірського [2], що сприяло збереженню життєдіяльності кісток. В післяопераційному періоді у цієї групи хворих спостерігалось формування відморожень III ступеня з ураженням м'яких тканин пальців без враження кісток.

УЗД є неінвазивним перспективним методом у вивченні структурно-функціональних змін коротких трубчастих кісток, стану міжфалангових суглобів при локальній кріотравмі. Перевагою цього методу є можливість використовувати його у пацієнтів різного віку, без обмежень повторюючи дослідження в необхідні для контролю і моніторингу терміни. Візуалізація відбувається в масштабі реального часу, що дозволяє обрати оптимальні

положення досліджуваного об'єкта і датчика. Є можливість провести комп'ютерну обробку зображення [5].

ВИСНОВКИ

1. Отримані результати дозволяють вже в ранні періоди перебігу захворювання оцінити стан кортикального шару коротких трубчастих кісток (окістя), виявити порушення внутрішньокісткового тиску і визначити показання для проведення ранніх хірургічних втручань і органозберігаючих операцій.
2. Використання методу ультразвукової сонографії є новим перспективним методом ранньої діагностики стану коротких трубчастих кісток при обстеженні хворих з локальною холодовою травмою (відмороженнях) в різні періоди перебігу захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бычихин Н. П. Диагностика и лечение отморожений / Н. П. Бычихин, В. М. Сатыбалдыев // Клиническая хирургия. – № 3. – 1986. – С. 22-24.
2. Воинов А. И. Лечение отморожений конечностей: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / А. И. Воинов. – Минск, 1985. – 21 с.
3. Атясов Н. И. Влияние раствора новокаина с некоторыми лекарственными и другими веществами на венозное русло костей при отморожениях конечностей / Н. И. Атясов // Гематология и трансфузиология. Т. 9. – № 9. – 1983. – С. 35-37.
4. Диагностика состояния микроциркулярного русла у больных с местной холодовой травмой / К. Г. Шаповалов, В. А. Сизоненко, Е. Н. Бурдинский и др. // Забайкальский медицинский вестник. – № 1. – 2008. – С. 1-2.
5. Абдуллаев Р. Я. Ультрасонография плечевого комплекса: методологічні аспекти та нормальна анатомія / Р. Я. Абдуллаев, Т. А. Дудник // Український радіологічний журнал. – 2009. – № 2. – С. 117-121.

УДК: 616.921.5-085.281

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕМАВІРУ У ХВОРИХ НА ГРИП А

О. В. Волобуєва¹, Т. І. Лядова¹, Т. В. Севастьянова¹, С. О. Собко²

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

² Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, Україна

В статті наведені дані щодо клінічної ефективності протівірусного препарату Ремавір у хворих на грип А. Вивчена етіологічна структура, вікова характеристика, клінічні прояви, терапевтична ефективність Ремавіру, спостережувані побічні ефекти, ускладнення і наслідки захворювання. Встановлено, що прийом препарату Ремавір призводить до достовірного укорочення тривалості ознак інтоксикації, ураження верхніх дихальних шляхів, зниження частоти розвитку ускладнень грипу. Включення Ремавіру до схеми комплексної терапії хворих на грип характеризується гарною переносимістю і відсутністю побічних явищ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: грип, клініка, терапія, клінічна ефективність, ремавір

© Волобуєва О. В., Лядова Т. І.,
Севастьянова Т. В., Собко С. О., 2010

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМАВИРА У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А

О. В. Волобуева¹, Т. И. Лядова¹, Т. В. Севастьянова¹, С. А. Собко²

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

² Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, Україна

В статье представлены данные о клинической эффективности противовирусного препарата Ремавир у больных гриппом А. Изучена этиологическая структура, возрастная характеристика, клинические проявления, терапевтическая эффективность Ремавира, наблюдаемые побочные эффекты, осложнения и исходы заболевания. Установлено, что прием препарата Ремавир приводит к достоверному укорочению длительности признаков интоксикации, поражения верхних дыхательных путей, снижению частоты развития осложнений гриппа. Включение Ремавира в схему комплексной терапии больных гриппом характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грипп, клиника, терапия, клиническая эффективность, ремавир

THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF REMAVIR AT PATIENTS WITH INFLUENZA A

O. V. Volobuyeva¹, T. I. Liadova¹, T. V. Sevastyanova¹, S. O. Sobko²

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

² Kharkov Regional Clinic of Infectious Diseases, Ukraine

In the article the data about clinical effectiveness of the antiviral preparation Remavir at patients with influenza A virus are presented. The etiologic structure, age characteristic, clinical displays, therapeutic effectiveness of Remavir, observable by-effects, and complications and disease outcomes is studied. It is established, that the application of the Remavir leads to authentic shortening of duration of signs of an intoxication, defeat of overhead respiratory tracts, decrease of frequency of development of complications of influenza A. Inclusion of Remavir in the scheme of complex therapy of patients with a influenza is characterized good bearable and absence of by-effects.

KEY WORDS: influenza, clinic, therapy, clinical efficiency, remavir

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відносяться до наймасовіших захворювань. Вони займають провідне місце в структурі інфекційних хвороб і за даними багатьох фахівців складають 80-90% всіх випадків інфекційної патології [1, 4]. Враховуючи здатність вірусу грипу викликати щорічні епідемії і пандемії в масштабах земної кулі, можна стверджувати, що грип є проблемою світового значення. За даними ВООЗ, щорічно ГРВІ хворіє кожний третій житель планети і саме грипу й іншим ГРВІ належить лідируюча роль в медичних, соціальних і економічних наслідках для суспільства.

Дослідження, проведені в області імунопатогенезу грипу переконливо довели, що грип, як і багато інших вірусних інфекцій, грубо втручається в цю збалансовану систему. Зниження імунологічної резистентності і глибоке пригнічення функціональної активності різних ланок імунної системи призводять до загострення багатьох хронічних захворювань, а також до виникнення вторинних бактерійних ускладнень, що дає можливість розглядати грип та ГРВІ як чинник, що значно підвищує захворюва-

ність в цілому, додаючи проблемі лікування і профілактики цих захворювань особливу значущість і актуальність.

На сьогоднішній день завдяки застосуванню у практику сучасних лабораторно-молекулярних методів верифікації та ідентифікації вірусів, детально вивчена будова і репродукція вірусу грипу та ГРВІ, закономірності їх мінливості, особливості патогенезу, реакції природного і адаптивного імунітету. До теперішнього часу розроблена і щорічно здійснюється послідовна система заходів щодо боротьби з грипом та іншими ГРВІ, яка включає профілактичні щеплення, протиепідемічні заходи в осередках інфекції, екстрену профілактику і ранню терапію сезонних підйомів захворюваності, допомогу вдома, госпіталізацію за клінічними показаннями і т. п. Слід зазначити, що арсенал засобів, які використовуються для лікування грипу і ГРВІ, вельми різноманітний і охоплює практично всі можливі способи впливу на інфекційний процес [2, 3]. Він включає антивірусні хіміопрепарати етиотропної дії, а також засоби для імунокоригуючої, патогенетичної і симптоматичної терапії.

Створення препаратів адамантанового ряду стало величезним прогресом в лікуванні грипу А. Довгострокове вивчення препаратів цієї групи дозволило встановити, що основним механізмом дії є порушення функції іонних каналів і, тим самим, блокування процесу декапсидації. Ремантадин блокує білок М2 (неглікозований мембранний білок), що бере участь у функціонуванні іонних каналів і відіграє ключову роль на ранніх етапах вірусної інфекції, змінює рН лізосом клітини, порушує деякі процеси будівництва вірусних частинок, тим самим інгібує реплікацію вірусу грипу А [7].

Застосування хіміопрепаратів для профілактики і лікування грипу й інших ГРВІ є загально визнаним світовим стандартом, багаторічні клінічні дослідження достовірно виявили їх високу лікувально-профілактичну значущість. До самих вивчених хіміопрепаратів такого принципу дії відноситься Ремавір (ремантадин) в таблетованій формі і Ремавір в сиропі для дітей із спеціальним матричним носієм, що посилює протівірусну і протизапальну дію Ремавіру (ремантадину) і знижує його токсичність. Ремавір застосовується як для профілактики, так і для лікування грипу А в період епідемій у дорослих і дітей від 1 року і старше, а також надає антитоксичну дію при грипі В. Досвід масового застосування протягом останніх 30 років показав його ефективність, особливо при ранньому призначенні в перші дні захворювання.

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності препарату Ремавір у хворих на грип А та ГРВІ.

Основними задачами дослідження було:

- вивчення терапевтичної ефективності Ремавіру як протівірусного та імуномодулюючого препарату для лікування хворих на грип;
- оцінка безпеки та переносимості Ремавіру, з'ясування можливості побічних ефектів при пероральному способі введення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження були включені хворі на грип середнього ступеня тяжкості з неускладненим до моменту надходження перебігом: температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$, наявність симптомів загальної інтоксикації, симптомів ураження верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), з тривалістю захворювання не більш 3-х діб. Вік хворих коливався від 18 до 54 років, що дали згоду на участь в

клінічному дослідженні. Була сформована група з 50 чоловік згідно критеріям включення, у міру їх надходження. З них 30 пацієнтів (1-а група) одержували Ремавір (14 чоловік знаходилися на стаціонарному лікуванні в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова і 16 – звернулися в поліклініку за місцем проживання як контактні госпіталізованих пацієнтів), 20 пацієнтів (2-а група) одержували патогенетичну і симптоматичну терапію. Ремавір призначали в 1-й день по 100 мг (2 таб.) 3 р. на день, 2-3-й день по 100 мг 2 р. на день, 4-5-й день по 100 мг 1 р. на день.

Критеріями виключення з дослідження були вагітність, період лактації, наявність хронічних захворювань легень, серця, печінки і нирок у стадії декомпенсації, відмова пацієнта брати участь в клінічному дослідженні, наркотична і/або алкогольна залежність пацієнта, прийом пацієнтом інших протівірусних і імуномодулюючих препаратів. Всі пацієнти, незалежно від групи дослідження, одержували симптоматичне лікування в повному об'ємі: режим, дієта, полівітаміни, судинозвужувальні краплі в ніс, жарознижувачі, протикашльові і відхаркувальні засоби (у міру необхідності).

Облік основних клінічних симптомів проводили до початку лікування і протягом всього періоду перебування хворого в стаціонарі або при лікуванні вдома (реєстрація відомостей про хворих та фармакологічні ефекти проводилася в індивідуальних картках).

Всім хворим виконувалися лабораторні й інструментальні методи дослідження:

- загальний клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ);
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, глобулін, загальний білірубін, АлАт, АсАт, лужна фосфатаза, глюкоза, сечовина, креатинін);
- імунохроматографічний метод (експрес-діагностика етіології ГРВІ);
- серологічні дослідження сироваток крові в РГГА, РЗК. В РГГА визначали титри антитіл до антигенів вірусів грипу А і В, парагрипу I, II, III типів, у РЗК – титри антитіл до антигенів аденовірусної інфекції;
- бактеріологічне дослідження мокротиння (діагностика бактерійних і вірусно-бактерійних ГРЗ) – за показами і при наявності мокротиння;
- бактеріологічне дослідження мазків з мигдаликів (за наявності проявів

гнійного тонзиліту, бактерійного фарингіту);

- інструментальне обстеження (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітини);
- консультації лікарів-фахівців – за показами.

Клінічну ефективність схеми лікування оцінювали на підставі частоти і тривалості основних синдромів (симптомів) захворювання, частоти розвитку ускладнень (носові кровотечі, синусити, пневмонія), динаміки лабораторних показників. При цьому враховували:

- терміни нормалізації температури;
- терміни зникнення симптомів загальної інфекційної інтоксикації;
- терміни зворотного розвитку синдромів ураження респіраторного тракту;
- виникнення ускладнень в процесі лікування;
- суб'єктивна оцінка хворими переносимості схеми лікування.

Оцінку переносимості і можливих побічних ефектів проводили за суб'єктивними скаргами хворого, наявністю шкірних і інших проявів побічних ефектів препарату, факту переривання терапії, за даними експрес-методів діагностики (імунохроматографічний метод) і ретроспективних методів (РГТА, РЗК, ІФА).

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням методів варіаційної статистики (M – середнє, m – похибка середнього) за допомогою програм «Exsel-20002» та «STATISTIKA for Windows» (Statsoft Inc, США) на комп'ютері із процесором CPU Athlon 64-3200 Tray.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними експрес-методів нами була визначена етіологічна структура гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) в різних групах обстежених хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Етіологічна структура ГРЗ у обстежених хворих, (%)

№	Етіологія	Групи хворих			
		I (n = 30)		II (n = 20)	
		абс.	%	абс.	%
1	Грип А	24	80,0%	18	90,0%
2	Аденовірусна інфекція	5	16,6%	1	5,0%
3	Недиференційовані ГРВІ	1	3,3%	1	5,0%

Таким чином, з наведених даних видно, що у 84% обстежуваних хворих було діагностовано збудник грипу А, у 12% – аденовірус, у 4% – недиференційовані ГРВІ.

Аналіз даних, представлених на рис. 1, свідчить про те, що середня тривалість основних клінічних симптомів захворю-

вання (слабкість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, м'язовий біль), а також тривалість лихоманки, ураження респіраторного тракту виявилися за часом достовірно більш короткими в групі хворих, які отримували Ремавір, що свідчить про досить високий його противірусний ефект.

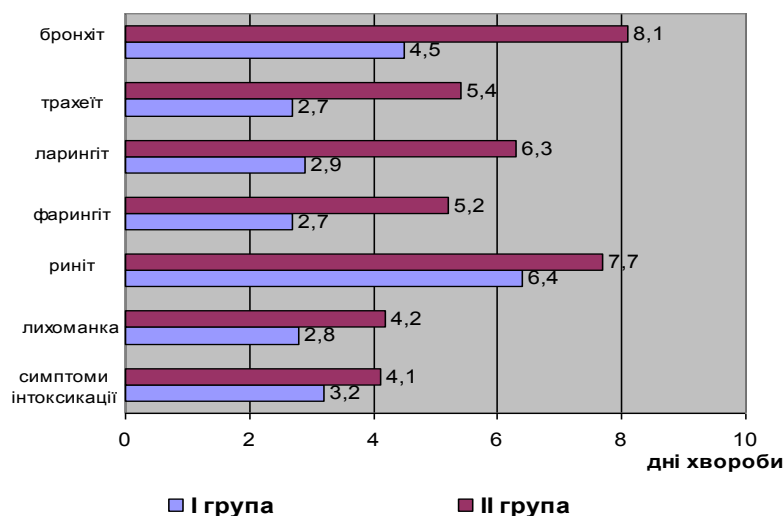


Рис. 1. Тривалість окремих клінічних проявів та симптомів ураження дихальних шляхів у різних групах хворих

При вивченні частоти розвитку ускладнень, які спостерігались у різних групах хворих, було встановлено, що у хворих, до комплексної схеми терапії яких було включено Ремавір (І група), ускладнений перебіг грипу спостерігався з достовірно меншою

частотою, ніж у пацієнтів ІІ групи. Це, ймовірно, пов'язано з наявністю як проти-вірусної, так й імунотулюючої дії препара-ту. Частота розвитку ускладнень пред-став-лена на рис. 2.

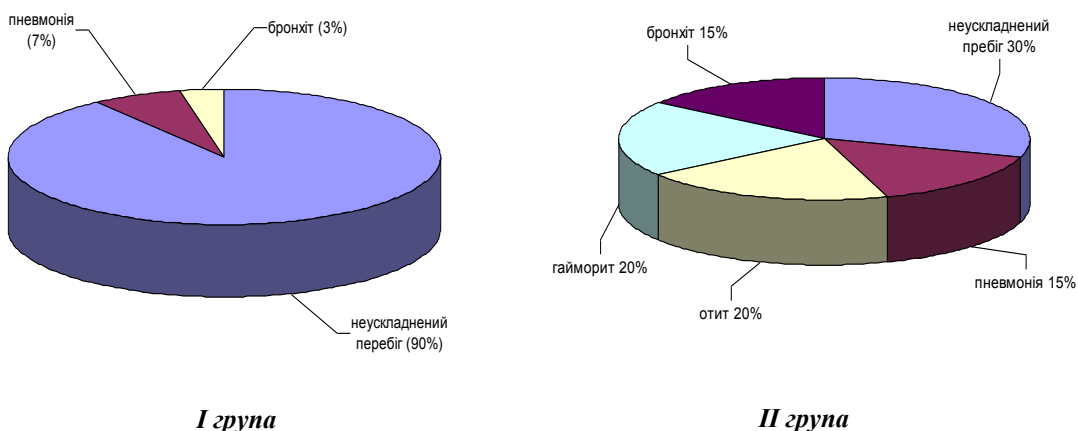


Рис. 2. Частота розвитку ускладнень у хворих різних груп

Слід зазначити, у хворих І групи загальна кількість ускладнень була достовірно меншою порівняно з такою у хворих ІІ групи – 9,9% (3 хворих) проти 70% (14 хворих) відповідно. Так, частота розвитку пневмоній та бронхітів у хворих І групи була значно меншою – 3,3% (1 пацієнт) та 15% (3 пацієнти) та 6,6% (2 пацієнти) проти 20% (4 пацієнти), при чому дані відрізнялися статистичною вірогідністю.

наявність системних імунотулюючих ефектів у хворих І групи, які в схемі лікування отримували Ремавір, що проявлялось достовірно менш вираженому збільшенні середньої кількості лімфоцитів в периферичній крові. Крім того, ці дані можуть вказувати на протівірусну (зменшення лімфопроліферації) дію препарату Ремавір, що корелює із статистично значущим зниженням тривалості продуктивного кашлю і частоти виявлених бактерійних ускладнень (табл. 2).

Аналіз даних дослідження змін периферичної крові у різних групах свідчить про

Таблиця 2

Вплив Ремавіру на показники периферичної крові у хворих на грип, (M±m)

Параметр	Період хвороби	Групи хворих	
		I (n = 30)	II (n = 20)
Еритроцити	I	4,9±0,05	4,9±0,03
	II	5,1±0,11	4,9±0,10
Гемоглобін, г/л	I	149,8±1,41	149,8±1,40
	II	154,6±2,89	153,1±2,57
Лейкоцити	I	7,2±0,46	7,4±0,36
	II	9,9±0,69	8,8±3,46
Базофіли, %	I	1,0±0,00	1,0±0,00
	II	1,0±0,00	1,0±0,00
Еозинофіли, %	I	1,6±0,23	1,7±0,11
	II	2,9±0,44*	2,9±0,24*
Палочкоядерні, %	I	2,6±0,33	2,7±0,23
	II	1,5±0,26*	1,6±0,24*
Сегментоядерні, %	I	61,2±1,48	60,8±1,26
	II	52,5±1,49*	52,4±1,35*
Лімфоцити, %	I	27,9±1,48	27,5±1,41
	II	37,9±1,35*	37,9±1,35*
Моноцити, %	I	7,7±0,44	7,9±0,33
	II	6,5±0,48*	6,4±0,28*
ШОЕ, мм/год	I	7,6±0,94	7,4±0,88
	II	5,8±0,89	5,7±0,69

Примітка:

* p < 0,05 – дані достовірно різнилися порівняно з гострим періодом

При дослідженні рівнів біохімічних показників було виявлено, що всі зміни, які спостерігалися у хворих в порівнюваних групах обстеження, а також в різні періоди спостереження (до і після лікування) уклались в межі референтних значень (табл. 3).

Аналіз отриманих результатів досліджень дозволив підтвердити клінічну ефективність Ремавіру як противірусного та імуномодуючого препарату [1, 2, 6], що проявлялось у статистично значущому скороченні тривалості основних клінічних проявів грипу

(слабкість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, м'язовий біль, тривалість лихоманки, ураження респіраторного тракту), лабораторних даних (достовірно менше збільшення середньої кількості лімфоцитів) та зменшення частоти розвитку ускладнень у групі хворих які отримували даний препарат. Слід зазначити, що пероральному способі введення Ремавіру нами не було зафіксовано жодних побічних ефектів у досліджуваній групі хворих, що свідчить про його безпечність при лікуванні даного захворювання.

Таблиця 3

Рівні окремих біохімічних показників крові у хворих на грип

Показники	Період хвороби	Групи хворих	
		I (n = 30)	II (n = 20)
Загальний білок, г/л	I	72,7+3,63	77,7+4,61
	II	73,9+2,66	74,4+2,69
Альбумін, г/л	I	44,8+0,76	44,7+0,74
	II	44,7+0,61	44,4+0,65
Глобулін, г/л	I	26,0+0,96	33,2+0,91
	II	28,0+0,80	30,3+0,94
Загальний білірубін, мкмоль/л	I	17,5+2,27	20,3+2,49
	II	17,1+2,00	13,6+1,85*
АЛТ, ОД/л	I	26,3+2,57	22,3+2,94
	II	26,3+4,39	35,3+7,07
АСТ, ОД/л	I	27,9+5,19	24,9+3,04
	II	24,2+1,97	30,9+3,38
ЛФ, ОД/л	I	87,1+10,00	100,5+13,02
	II	83,7+4,59	100,7+21,79
Глюкоза, ммоль/л	I	5,3+0,34	4,9+0,30
	II	4,9+0,14	5,0+0,12
Сечовина, ммоль/л	I	4,9+0,59	4,5+0,27
	II	4,5+0,56	3,9+0,28
Креатинін, мкмоль/л	I	89,6+4,98	113,9+9,38
	II	89,6+8,82	81,5+5,13*

Примітка:

* $p < 0,05$ – дані достовірно різнилися порівняно з гострим періодом

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень дозволяють зробити наступні висновки:

1. У структурі гострих респіраторних захворювань вірус грипу А у 84% випадків був домінуючим етіологічним чинником.
2. Призначення до схеми лікування Ремавіру у хворих із середньо-тяжким перебігом грипу призвело до статистично значущого скорочення тривалості клінічних проявів хвороби, зниженню частоти розвитку ускладнень грипу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сологуб Т. В. Грипп. Современные подходы к терапии. Пособие для врачей / Сологуб Т. В., Ледванов М. Ю., Малый В. П., Романцов М. Г. – Москва, 2007. – 47 с.
2. Малый В. П. Грипп. Пособие для врачей / Малый В. П. – С.-Петербург-Харьков, 2007. – 108 с.
3. Карпунин Г. И. Грипп: Руководство для врачей / Карпунин Г. И. – СПб. : Гиппократ, 2001. – 360 с.

3. Застосування Ремавіру в комплексній терапії хворих на грип характеризувалося доброю переносимістю, побічні явища не реєструвалися.

Враховуючи тенденції в епідемічному процесі стосовно захворюваності на грип, досягнення і недоліки, які виникли на сучасному етапі, актуальними є дослідження ефективності етіотропної противірусної терапії різноманітними препаратами як з метою профілактики так і терапії даного захворювання.

4. Киселев О. И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Киселев О. И., Маринич И. Г., Соминина А. А. – СПб. : Боргес, 2003. – 245 с.
5. Карпухин Г. И Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний / Карпухин Г. И., Карпухина О. Г. – СПб. : Гиппократ, 2000. – 184 с.
6. Stein D. S., Creticos C. M., Jackson G. G. et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B // Antimicrob. Agents Chemother. – 1987. – 31. – P. 1285-1287.

УДК: 616.329-002.2:616.36

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ПОШИРЕНОСТІ ТА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ І ТЕНДЕНЦІЯ ЇХ РОЗВИТКУ В ХАРКІВСЬКІЙ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТЯХ

Н. Г. Гравіровська¹, О. І. Залюбовська²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології АМН України», Україна

² Харківський національний медичний університет, Україна

При вивченні регіональних показників поширеності та захворюваності на хронічний гастродуоденіт у Харківській та Дніпропетровській областях та динаміки цих показників за 10-річний період дозволили встановити суттєву їх розбіжність й коливання. У Харківській області визначено зростання темпу приросту поширеності, який склав 110,8% та захворюваності до 220,9%, що в 13,6 рази перевищує середньостатистичний показник України. Вивчення причин такої тенденції на моделі поліклініки встановлено, що ці показники значно вище в індустріальному районі міста, зі зниженим життєвим рівнем частини населення, ніж у районі, де обслуговуються, переважно мешканці з більш задовільними соціальними умовами. Одержані результати є підставою для удосконалення диспансерних заходів шляхом застосування досягнень сучасної медицини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний гастродуоденіт, епідеміологічні показники, регіональні особливості.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ И ТЕНДЕНЦИЯ ИХ РАЗВИТИЯ В ХАРЬКОВСКОЙ И ДНЕПРОПЕТРОВСКОЙ ОБЛАСТЯХ

Н. Г. Гравировская¹, Е. И. Залюбовская²

¹ ГУ «Институт гастроэнтерологии АМН Украины», Украина

² Харьковский национальный медицинский университет, Украина

При изучении региональных показателей распространенности и заболеваемости хроническим гастродуоденитом в Харьковской и Днепропетровской областях и динамика этих показателей за 10-летний период позволили установить существенное их расхождение и колебание. В Харьковской области определено возрастание темпа прироста распространенности, который составил 110,8% и заболеваемости до 220,9%, что в 13,6 раз превышает среднестатистический показатель Украины. Изучение причин такой тенденции на модели поликлиник показало, что эти показатели значительно выше в индустриальном районе города со сниженным жизненным уровнем части населения, нежели в районе, где обслуживаются преимущественно жители с более удовлетворительными социальными условиями. Полученные результаты являются поводом для усовершенствования диспансерных способов путем применения достижений современной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гастродуоденит, эпидемиологические показатели, региональные особенности.

CHARACTERISTICS OF CHRONIC GASTRODUODENITIS PREVALENCE AND MORBIDITY INDEXES AND TENDENCY OF THEIR DYNAMICS IN KHARKOV AND DNEPROPETROVSK REGIONS

N. G. Gravirovska¹, O. I. Zalyubovska²

¹ Research Institute of Gastroenterology of Medical Sciences of Ukraine, Ukraine

² Kharkov National Medical University, Ukraine

Study of regional prevalence and morbidity indexes of chronic gastroduodenitis in Kharkov and Dnepropetrovsk regions and their dynamics within 10 years allowed to determine their substantial discrepancy and fluctuation. Increase of growth rate of prevalence (up to 110,8%) and morbidity (up to 220,9%) in Kharkov region, that is 13,6 times higher than average statistical index in Ukraine, has been determined. Study of such tendency reasons on the model of polyclinics showed that these indexes are significantly higher in the industrial area of the city with reduced standard of living of the population than in the area with more satisfactory social conditions of the population. The results are a cause to improve the dispensary methods using the advances of modern medicine.

KEY WORDS: chronic gastroduodenitis, epidemiological indexes, regional peculiarities.

Неінфекційні захворювання є глобальною проблемою першорядної важливості. На їх частку припадає 53% загальної смертності, до 87% смертності у розвинутих країнах і 47% – у країнах, що розвиваються [1, 2]. У зв'язку з цим у всіх країнах світу відбувається перетворення й удосконалення системи медичної допомоги, первинної і вторинної профілактики [3, 4]. В Україні прогресивно збільшується кількість захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема хронічного гастродуоденіту (ХГД), який досить часто виявляється при ендоскопічних дослідженнях [5, 6, 7]. Проте широкомасштабні епідеміологічні дослідження щодо поширеності ХГД нечисленні, а у більшості країн миру навіть відсутні [7], що обумовлено складністю верифікації діагнозу в більших популяціях населення. Між тим, схильність ХГД до частих рецидивів, резистентності до лікування, а при ерозивному ушкодженні шлунка та дванадцятипалої кишки ризик кровотечі [8, 9], надає даній проблемі медико-соціальної значимості.

Одним з важливіших критеріїв оцінки здоров'я населення є показник захворюваності, що дає найбільш правильне уявлення про частоту виникнення і динаміку захворюваності, а також показник поширеності як критерій ефективності комплексу соціально-гігієнічних і лікувальних заходів, спрямованих на зниження захворюваності [10, 11, 12]. Тому для планування ефективної лікувально-профілактичної допомоги хворим на ХГД, перш за все, необхідно визначити показники поширеності та захворюваності цієї хворобою.

Метою дослідження став аналіз показників поширеності та захворюваності на хронічний гастродуоденіт і тенденцію їх

розвитку в Харківській та Дніпропетровській областях, у тому числі за даними міських поліклінік великого промислового міста.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Виконано аналіз обліково-звітної та медико-статистичної документації про діяльність лікувально-профілактичних закладів, статистичної інформації Центру медичної статистики МОЗ України, нормативно-директивних документів, науково-медичної та науково-технічної інформації щодо поширеності та захворюваності на хронічний гастродуоденіт.

Вивчення рівня захворюваності та поширеності на хронічний гастродуоденіт проводилось непрямым методом на підставі аналізу матеріалів офіційної статистики Центру медичної статистики МОЗ України. Було здійснено вивчення показників у динаміці 1997-2006 рр. у розрізі адміністративних територій на 100 тис. дорослого населення.

Для виявлення характеру змін щодо визначення загальної тенденції захворюваності та поширеності на хронічний гастродуоденіт використовувався темп приросту, тобто показник наочності. Для його обчислення одна з порівнюваних величин приймалася за 100% (зазвичай це вихідна одиниця, а інші розраховуються у відсотковому відношенні до неї). Нами за вихідну величину були прийняті показники поширеності й захворюваності за кожний з попередніх років.

В роботі використані соціально-гігієнічні, інформаційні, клініко-статистичні методи дослідження, структурно-логічний аналіз вихідних даних з використанням бази даних, побудованої за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що за 10 років у адміністративних територіях України, що аналізувалися, спостерігалось зростання поширеності ХГД на 100 тис. дорослого населення (рис. 1.), який за темпом

приросту поширеності у Дніпропетровській області складав 50,8%, в Харківській – 110,8%, причому, максимальне зростання цього показника зареєстровано за два роки спостереження: у 2002-2003 рр. – на 25,4% та у 2003-2004 – на 33,1% (рис. 2.).

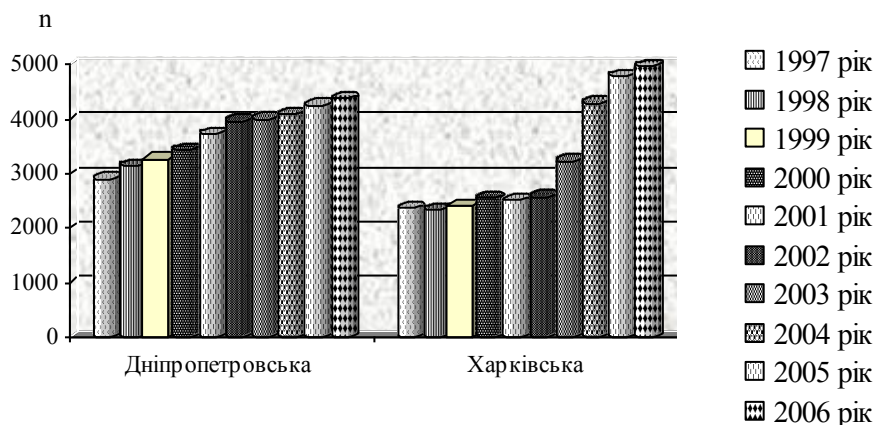


Рис. 1. Динаміка поширеності хронічного гастродуоденіту за 10 років (на 100 тис. дорослого населення)

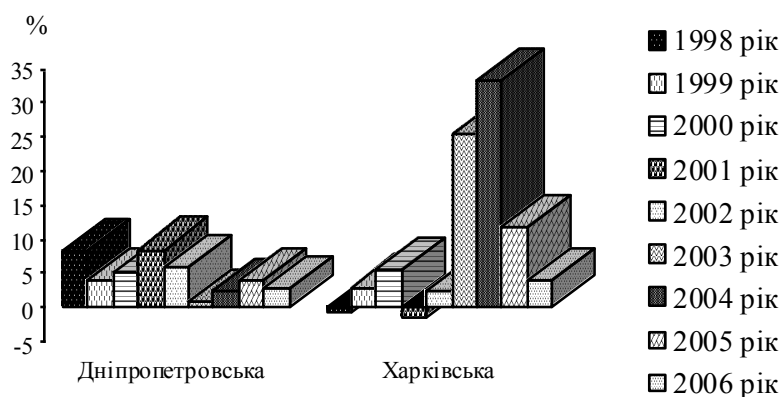


Рис. 2. Динаміка темпу приросту поширеності хронічного гастродуоденіту за 10 років (на 100 тис. дорослого населення)

Порівнюючи темп приросту поширеності ХГД зі середньостатистичним по Україні, який складає 43,4%, встановлено його зростання по Дніпропетровській області на 7,4%, а по Харківській – на 67,4%, що свідчить про зростання контингентів, які знаходяться на диспансерному обліку, та може розцінюватися як позитивний факт у діяльності лікувально-профілактичних установ.

Між тим, поряд зі зростанням поширеності у Харківській області за 10 останніх років спостерігається також зростання показника захворюваності на ХГД (рис. 3) та темпу її приросту до 220,9% (рис. 4.), що в 13,6 рази перевищує середньостатистичний показник Україні, який за 10-річний період складає 16,2%.

У Дніпропетровській області цей показник, навпроти, був в 3,4 рази нижчим, ніж се-

редньостатистичний по країні (див. рис. 3 і 4.). Зростання поширеності та захворюваності на хронічний гастродуоденіт спонукає до вивчення причин такої тенденції. Для цього використана модель поліклініки у різних районах великого промислового міста.

Означений вибір здійснено з урахуванням переважання кількості міського населення як у Дніпропетровській, так і Харківській областях [13]. Показники поширеності та захворюваності на ХГД вивчені серед міського дорослого населення у динаміці за 4 роки (2004-2007 рр.) за даними двох базових поліклінік у різних районах великого промислового міста.

Перша поліклініка обслуговує 51,6 тис. населення в районі міста, де зосереджені вищі навчальні заклади та наукові установи міста. За соціальною належністю хворі, які

обслуговуються цією поліклінікою, представлені переважно службовцями – 42,7%, пацієнтів, які відносяться до робочих професій було в 4,5 рази менше (9,4%), пенсіонерів – 17,0%, учбовців – 21,2%, осіб без постійної роботи – 9,7%. Більшість пацієнтів вказувала на задовільний рівень життя. Поліклініка знаходиться на базі міської лі-

карні, де проводяться необхідні дослідження, зокрема, ультразвукове і рентгенологічне, езофагогастроуденоскопія, біохімічні дослідження крові, морфологічне дослідження біопатів. У поліклініці 2,5 ставки ендоскопістів, 5 фіброгастроуденоскопів, 2 – колоноскопа, щорічно проводиться (2224±40,6) ендоскопічних досліджень.

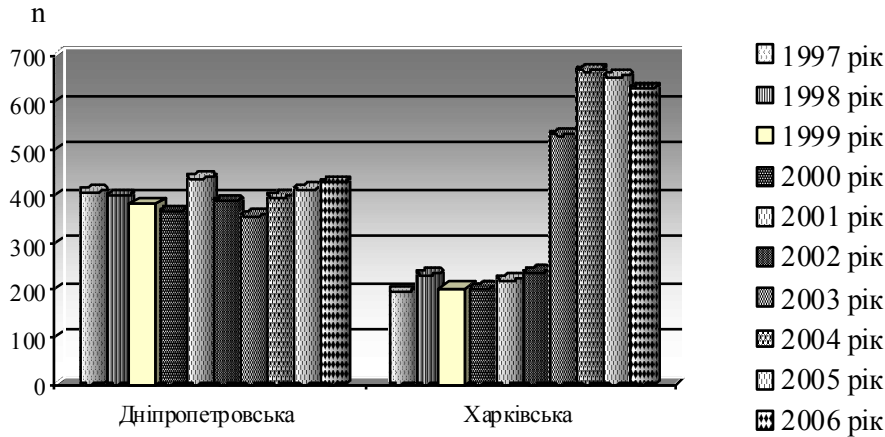


Рис. 3. Динаміка показника захворюваності на хронічний гастродуоденіт за 10 років (на 100 тис. дорослого населення)

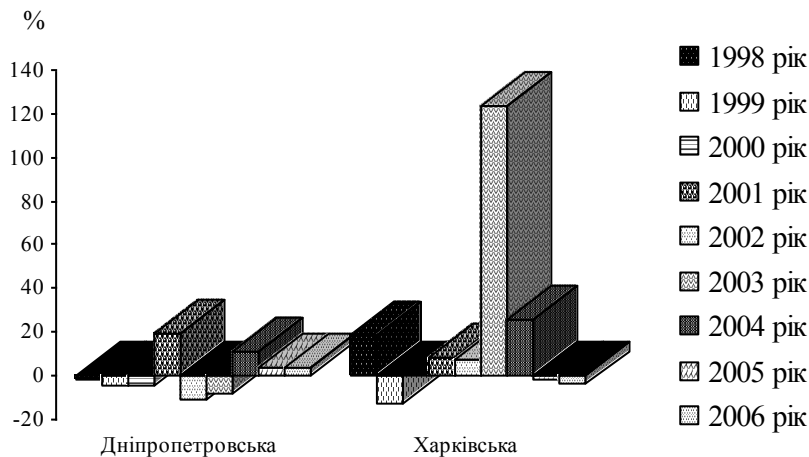


Рис. 4. Динаміка темпу приросту показника захворюваності на хронічний гастродуоденіт за 10 років (на 100 тис. дорослого населення)

Друга поліклініка, що обслуговує 78,7 тис. населення, розташована в індустріальному районі міста і на відміну від першої поліклініки, стаціонару не має, що зумовлює певні труднощі при обстеженні хворих – так, відсутня можливість проведення морфологічних досліджень (хворі спрямовуються до інших лікувальних установ міста). У поліклініці одна ставка лікаря ендоскопіста, один фіброгастроуденоскоп, проводиться щорічно (1033±21,8) ендоскопічних досліджень. За соціальним статусом пацієнти, які обслуговуються цією поліклінікою, представлені переважно особами робочих професій – 49,4%. Службовців було в 3,6 рази менше (13,8%), за кількістю

пенсіонерів ця поліклініка суттєво не відрізнялась від першої – 15,9%, а кількість осіб без постійної роботи спостерігалось в 2 рази більше, ніж у першій поліклініці – 20,4%. У більшості пацієнтів цієї поліклініки рівень життя був низьким.

По отриманим даним поліклініки відрізнялись не тільки різним соціальним статусом пацієнтів, а й нерівними умовами для їх обстеження. Так, у другій поліклініці є тільки 1 ставка лікаря-ендоскопіста і один гастрофіброскоп, тому ендоскопічних досліджень проведено майже в 2,1 рази менше, ніж в першій поліклініці, що обслуговує меншу кількість жителів. Крім того, лікарі другої поліклініки не мають можливості

проведення морфологічних досліджень, що є обов'язковими для діагностування ХГД.

При аналізі динаміки поширеності ХГД, за даними у першій поліклініці, встановлено її зниження на 15,2% з 4255,1 до 3608,5 (рис. 5).

При цьому захворюваність на ХГД підвищилась з 690,9 до 1094,9 на 100 тис. населення (на 58,5%), що може бути обумовлено поліпшенням діагностики гастроентерологічної патології у цій поліклініці (рис. 6).

Поширеність ХГД за даними другої поліклініки підвищилась на 10,8% (з 4969,0 до 5505,9) (рис. 7).

При тому, спостерігається підвищенні захворюваності ХГД на 16,5% (з 731,0 до 848,3) (рис. 8).

При аналізі диспансерного нагляду в поліклініках, встановлено, що в першій поліклініці збільшився відсоток взяття на диспансерний облік хворих на ХГД, тоді як у другій – питома вага хворих, які підлягають диспансерному спостереженню, у 2007 р. залишилося на рівні 2004 р., а 36,2% пацієнтів не мали можливості провести езофагогастродуоденоскопію в умовах поліклініки.

Аналіз ефективності диспансерного спостереження хворих на ХГД протягом останніх 4 років, показав, що в цілому за даними обох поліклінік, загострення захворювання відзначали 87,2% пацієнтів, на відсутність рецидивів захворювання указали 10,3%, стан свого здоров'я як добрий оцінили лише 2,9% хворих.

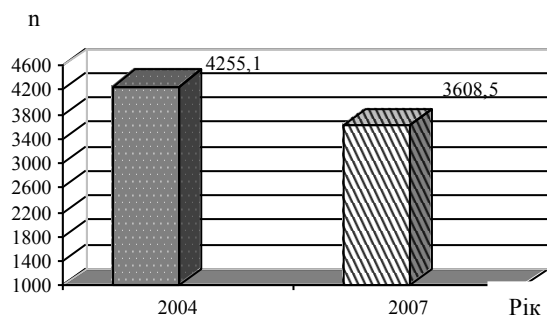


Рис. 5. Поширеність хронічного гастродуоденіту за даними першої поліклініки у період 2004-2007 рр. (на 100 тис. дорослого населення)

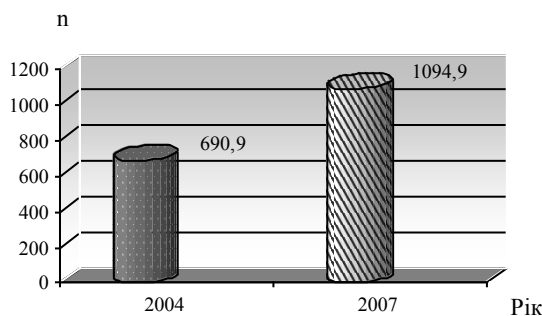


Рис. 6. Захворюваність на хронічний гастродуоденіт за даними першої поліклініки у період 2004-2007 рр. (на 100 тис. дорослого населення)

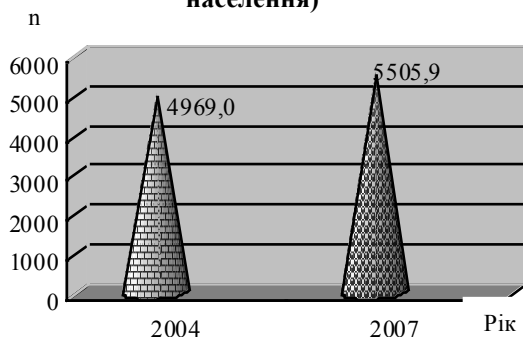


Рис. 7. Поширеність хронічного гастродуоденіту у другій поліклініці за період 2004-2007 рр. (на 100 тис. дорослого населення)

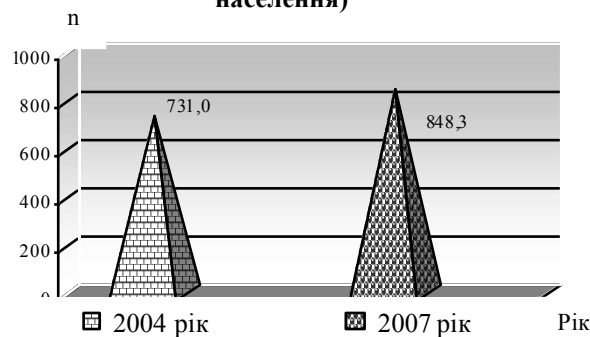


Рис. 8. Захворюваність на хронічний гастродуоденіт у другій поліклініці за період 2004-2007 рр. (на 100 тис. дорослого населення)

У ході виконання дослідження вперше в Україні вивчені регіональні показники поширеності та захворюваності на хронічний гастродуоденіт. Встановлено, що за даними статистичної звітності міських поліклінік спостерігається нерівномірна зміна показників по лікувальних установах. Основна тенденція спрямованості зростання показників є наслідком недостатньої ефективності диспансерного нагляду і недостатніх можливостей поліклінік для обстеження хворих, а

також соціальних та інших немедичних чинників.

Збільшення захворюваності на ХГД можна пояснити як поліпшенням діагностичної роботи, так і зростанням захворюваності населення. У той же час у поліклініці, де виявлено зростання показників, що вивчались, таку динаміку можна пояснити недостатнім обстеженням цієї категорії хворих, зменшенням кількості населення, що звертається до поліклініки, внаслідок різних соціальних

чинників, зокрема, зниженням життєвого рівня частини населення, відмовою від обслуговування поліклінікою деяких підприємств і установ, неухважним відношенням багатьох пацієнтів до свого здоров'я, відсутністю профілактичних оглядів співробітників підприємств з приватною формою власності.

ВИСНОВКИ

1. За 10-річний період з 1997-2006 рр. темпи приросту поширеності хронічного гастродуоденіту у Дніпропетровській та Харківській областях значно випереджають темпи приросту захворюваності. Результати порівняльного аналізу показників поширеності та захворюваності хронічного гастродуоденіту свідчать про їх суттєву розбіжність й коливання, що потребує комплексних досліджень стану здоров'я населення за специфікою груп факторів, які впливають на виникнення вказаної патології.

2. При вивченні статистичних показників двох базових поліклінік крупного промислового міста встановлено, що показники поширеності та захворюваності на хронічний гастродуоденіт постійно підвищуються і значно вищі в індустріальному районі міста зі зниженим життєвим рівнем частини населення, ніж у районі, де обслуговуються, переважно мешканці з більш задовільними соціальними умовами. Зростання обох показників по хронічному гастродуоденіту спостерігається в поліклініці з найменшими діагностичними можливостями, що можливо пояснити недостатнім обстеженням цієї категорії хворих, а також зменшенням кількості населення, яке звертається до лікаря, внаслідок різних соціальних чинників.

3. Зростання показників поширеності і захворюваності на хронічний гастродуоденіт обумовлює необхідність удосконалення диспансерних заходів на підставі застосування досягнень сучасної медицини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *PLoS Medicine*. – 2006. – 3 : e 442.
2. The global burden of disease: 2004 update. World Health Organization, 2008.
3. Профилактика неинфекционных заболеваний и борьба с ними. Резолюция шестидесят четвертой сессия Генеральной Ассамблеи ООН о профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними (28 апреля 2010 г.). – A/64/L.52 // Доступ к ресурсу: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/64/L.52.
4. Стратегия предупреждения хронических заболеваний в Европе. – Европейское региональное бюро ВОЗ. – Копенгаген, 2005. – 64 с.
5. Prevalence of Gastroduodenitis and Helicobacter pylori Infection in a General Population / K. Borch, K. Jönsson, F. Petersson et al. // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2000, July. – Vol. 45, № 7. – P. 1322-1329.
6. Лапина Т. Л. Фармакотерапия эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки // *Рус. Мед. журн.* – 2004. – № 13/14. – С. 602-607.
7. Weck M. N., Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2006. – № 15. – P. 1083-1094.
8. Соловьева Г. А. Эрозии желудка – отдельная нозологическая форма или универсальная реакция слизистой оболочки на повреждение? // *Внутренняя медицина*. – 2007. – № 3. – С. 56-62.
9. Вербицкий В. Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение: Руководство для врачей / Вербицкий В. Г., Багненко С. Ф., Курыгин А. А. – Ст-Петербург : Политехника, 2004. – 242 с.
10. Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение»: учебное пособие / [В. С. Лучкевич, И. В. Поляков] – Ст-Петербург : Политехника, 2005.
11. Тен Е. Е. Основы социальной медицины. Учебное пособие / Е. Е. Тен. – М. : Форум, 2003. – 256 с.
12. Лучкевич В. С. Основы социальной медицины и управления здравоохранением / В. С. Лучкевич. – Санкт-Петербург, 2007. – 251 с.
13. Тульський М. Й. Первіє ітоги переписи населення України 2001 года. Електронна версія бюлетеня «Населення і общество» 2002. – № 69-70. Режим доступа к ресурсу: http://www.ukrstat.gov.ua/Perepis/PidsPer_r.htm.

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

А. Ю. Егорова, П. А. Гарькавий, Н. И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Изучены особенности течения и исходы артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с гипотензивными, изотензивными и гипертензивными ортостатическими реакциями (ОР) систолического артериального давления (САД) по результатам наблюдения за 113 пациентами с АГ в возрасте $64,73 \pm 6,42$ лет. Из них 44 мужчин и 69 женщины. По изменениям САД в ортостатической пробе пациенты разделены на 3 группы: группа 1 – гипотензивная ОР, группа 2 – изотензивная ОР и группа 3 – гипертензивная ОР. Определяли частоту степени и стадии АГ, функционального класса СН спустя 4 года от начала лечения, а также степень и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Данные обработаны методами вариационной статистики. Установлено, что более благоприятное течение АГ наблюдается при гипертензивном и менее благоприятное при гипотензивном типах ортостатических реакций САД, неблагоприятное – при изотензивном. Общее число неблагоприятных исходов преобладает при изотензивном типе ОР САД – 46%, наименьшее их количество при гипертензивном – 18%. У пациентов с АГ необходимо уделять внимание не только контролю АД, но и оптимизации ортостатических реакций САД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: систолическое артериальное давление, ортостатические реакции, артериальная гипертензия

ПЕРЕБІГ І НАСЛІДКИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

А. Ю. Єгорова, П. О. Гарькавий, М. І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Вивчено особливості перебігу та наслідки артеріальної гіпертензії (АГ) у пацієнтів із гіпотензивними, ізотензивними і гіпертензивними ортостатичними реакціями (ОР) систолічного артеріального тиску (САТ) за результатами спостереження за 113 пацієнтами з АГ у віці $64,73 \pm 6,42$ років. З них 44 чоловіків і 69 жінки. По змінам САТ в ортостатичній пробі пацієнти поділені на 3 групи: група 1 – гіпотензивна ОР, група 2 – ізотензивна ОР і група 3 – гіпертензивна ОР. Визначали частоти ступеня та стадії АГ, функціонального класу СН через 4 роки від початку лікування, а також ступінь та частоту несприятливих серцево-судинних випадків. Дані оброблені методами варіаційної статистики. Встановлено, що більш сприятливий перебіг АГ спостерігається при гіпертензивних і менш сприятливий при гіпотензивних типах ортостатичних реакцій САТ, несприятливий – при ізотензивном. Загальна кількість несприятливих результатів переважає при ізотензивном типі ОР САТ – 46%, найменша їхня кількість при гіпертензивних – 18%. У пацієнтів з АГ необхідно приділяти увагу не тільки контролю артеріального тиску, а й оптимізації ортостатичних реакцій САТ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: систолічний артеріальний тиск, ортостатичні реакції, артеріальна гіпертензія

CURRENCY AND OUTCOMES IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF SYSTOLIC ARTERIAL BLOOD PRESSURE ORTHOSTATIC REACTIONS

A. Yu. Iegorova, P. O. Garkaviy, M. I. Yablucnasky

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

Peculiarities of currency and outcomes in arterial hypertension (AH) patients with hypotensive, isotensive and hypertensive orthostatic reactions (OR) of systolic arterial blood pressure (SBP) were studied in the

follow up of 113 AH patients, age $64,73 \pm 6,42$ years. 44 males and 69 females. According to the SBP in orthostatic test patients were divided into 3 groups: group 1 – hypotensive OR, group 2 – isotensive OR and group 3 – hypertensive OR. AH grades and stages frequencies, HF functional class after 4 years of treatment, and the severity and frequency of adverse cardiovascular events and outcomes were identified. Data was processed by the variation statistics methods. It was found that the less severe currency of AH is seen in hypertensive type, more severe in hypotensive type, and the most severe in isotensive type of SBP orthostatic reactions. In general quantity of adverse events and outcomes is more frequently seen in isotensive type of SBP OR – 46%, is less frequently seen in hypertensive type – 18%. In AH patients it is necessary to pay special attention not only to the BP control, but also to the optimization of SBP orthostatic reactions.

KEY WORDS: systolic blood pressure, orthostatic reactions, arterial hypertension.

Проблема артериальной гипертензии (АГ) является одной из самых распространенных хронических заболеваний у людей и требует детального изучения, особенно у лиц пожилого возраста.

Существует три основных типа реакций артериального давления (АД) в ортостатических пробах: повышение АД, отсутствие изменений АД и снижение АД [2, 6, 10, 12, 15]. Каждый врач сталкивается с ними в своей повседневной практике. Однако особое внимание уделяется гипотензивной ортостатической реакции (ОР), имеющей важное клиническое значение [13]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований она является независимым предиктором сосудистой смертности [3, 4], фактором риска развития инсульта [4], коронарного синдрома [11], др. осложнений, то есть конечных точек, при этом доказана прямая взаимосвязь между степенью тяжести артериальной гипертензии, частотой ортостатической гипотензии, и показателями сердечно-сосудистой смертности [3, 4, 11, 14].

Актуальность данной проблемы определяется отсутствием в литературе данных о клинической и прогностической значимости гипотензивной ОР, хотя на первый взгляд использование такого неинвазивного, не требующего дополнительных вложений, метода для определения прогноза является заманчивым.

Единственной, заслуживающей внимания, публикацией является работа, в которой имеются данные об отрицательном влиянии гипотензивной ОР систолического артериального давления на так называемые немые инсульты у пациентов с АГ [9].

Современная классификация АГ основана на показателях как систолического артериального давления (САД) так и диастолического артериального давления (ДАД) на взаимодополняющих критериях. По данным зарубежных источников показатели САД являются точными, информативными и достоверными диагностическими и прогностическими критериями у пациентов с гипотензивным типом ОР [15]. Существование отдельной систолической формы АГ

свидетельствует о самостоятельной диагностической ценности показателя САД как при АГ так, возможно, и при разных типах ОР.

Механизмы поддержания и регуляции, как САД, так и ДАД имеют ряд отличий, а значит, причины и следствия нарушения могут значительно варьировать.

Конечными точками при АГ являются варианты исхода, такие как: инсульт, инфаркт, смерть [5, 10, 14]. Данные конечные точки являются одними из наиболее актуальных и адекватных показателей при оценке эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Цель исследования – изучить особенности течения АГ у пациентов с гипо-, изо- и гипертензивными ортостатическими реакциями САД.

Работа выполнена в рамках НИР «Исследования нелинейных динамических эффектов в автономной регуляции сердечной биомеханики» № госрегистрации 0103U004222 МОН Украины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное ретроспективное исследование 133 пациентов с АГ в возрасте $64,73 \pm 6,42$ лет на базе поликлиники № 6 Московского района города Харькова. Из них 44 мужчин и 69 женщины. Средняя продолжительность заболевания составила $13,9 \pm 6,2$ лет. В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты с вторичной АГ.

Исходно по изменениям САД в ортостатической пробе все пациенты разделены на 3 группы: группа 1 – гипотензивная ОР (понижение САД более 5 мм рт. ст.), которая составила 20 (15%). Группа 2 – изотензивная ОР (изменения САД в пределах от -5 до 5 мм рт. ст.), которая составила 31 (23%) пациентов. Группа 3 – гипертензивная ОР (повышение САД более 5 мм рт. ст.) – 82 (62%) пациента.

Исследование проводилось утром, за 24 часа до него ограничивались кофе, алкоголь, лекарственные препараты, а за 30 минут и физическая нагрузка. АД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5 минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. Также определяли степень и стадию АГ и функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН).

Наблюдение за пациентами начато в 2004 г., всем давались стандартные рекомендации по модификации образа жизни и диете и формировалась мотивация для длительного приема лекарственных средств согласно рекомендациям Украинского общества кардиологов [5, 7, 8]. Пациенты получали такие группы препаратов: β -блокаторы, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), антагонисты кальция (АК). При недостаточном контроле артериального давления (АД) добавляли диуретик (гидрохлортиазид). Пациенты, которые сами прекратили прием препаратов, в исследование не включались.

Контроль за результатами лечения осуществлялся спустя 4 года: определяли частоту степени и стадии АГ, функционального класса СН до и спустя 4 года от начала лечения, а также степень и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, таких как инсульты, инфаркты, летальные исходы, как по отдельности, так и, в общем.

Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – М и стандартное отклонение – sd). Достоверность различий между группами пациентов определяли по критерию Пирсона, расчет показателей с помощью SPSS 10.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты соотношения основных клинических синдромов у пациентов с АГ с гипо-, изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций САД до и спустя 4 года от начала терапии. Как при гипотензивном, гипертензивном, так и изотензивном типе ОР САД, по итогам четырехлетней терапии наблюдалось перераспределение пациентов в сторону утяжеления заболевания. Однако темпы этого перераспределения в сравниваемых группах пациентов оказались неодинаковыми. Более сильное утяжеление АГ наблюдалось у пациентов с изотензивным типом ОР САД. Так, если частота тяжелой АГ при гипертензивном типе ОР САД возросла на 12%, а при гипотензивном на 16%, то при изотензивном она возросла на 23%. Частота III стадии АГ при гипертензивном типе ОР САД, соответственно, возросла на 4%, при гипотензивном типе на 10% и при изотензивном – на 13%. В отношении функционального класса (ФК) СН увеличение частоты II и III ФК оказалось одинаковым при всех типах ОР САД.

Таблица 1

Частота основных клинических синдромов у пациентов с АГ с разными типами ортостатических реакций САД до и спустя 4 года от начала лечения (n, %)

Показатели		Типы ОР САД					
		Гипотензивный		Изотензивный		Гипертензивный	
		2004 г.	2008 г.	2004 г.	2008 г.	2004 г.	2008 г.
степень	мягкая АГ	2 (10)	1 (5)	19 (59)	7 (22)	57 (67)	30 (36)
	умеренная АГ	15 (71)	12 (60)	8 (25)	12 (39)	13 (15)	28 (34)
	тяжелая АГ	4 (19)	7 (35)	5 (16)	12 (39)	15 (18)	24 (30)
стадия	I	1 (5)	0	2 (7)	1 (4)	2 (3)	0
	II	18 (85)	16 (80)	27 (84)	23 (74)	76 (89)	72 (88)
	III	2 (10)	4 (20)	3 (9)	7 (22)	7 (8)	10 (12)
СН	I ФК	8 (38)	4 (20)	6 (19)	3 (10)	22 (26)	15 (18)
	II ФК	12 (57)	9 (45)	17 (53)	19 (61)	43 (51)	48 (58)
	III ФК	1 (5)	4 (20)	3 (9)	6 (19)	6 (7)	14 (17)

На рис. 1 представлена частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ с гипо-, изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций САД спустя 4 года от начала лечения. Общее число неблагоприятных исходов преобладает при изотензивном типе ОР САД – при гипертензивном типе ОР САД – 18%, гипотензивном – 20% и изотензивном – 46%. Из них частота смертей при гипертензивном типе

ОР САД оказалась ниже таковой при гипо- и изотензивном (2%, 5% и 10% соответственно). Встречаемость инфарктов при гипертензивном типе ОР САД также была менее выражена, чем при изотензивном (9% и 23% соответственно), но более выражена, чем при гипотензивном (5%). Что касается инсультов, то частота гипертензивного типа ОР САД на 3% меньше таковой при гипотензивном, и на 6% – изотензивном типе.

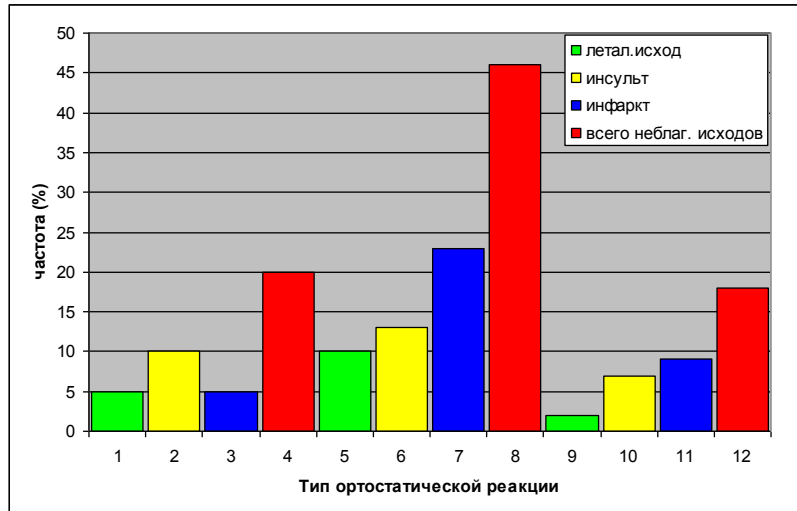


Рис. 1. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с АГ с разными типами ортостатических реакций САД спустя 4 года от начала лечения

В проблеме течения АГ с учетом ОР АД внимание уделяется преимущественно гипотензивной ОР [3, 4, 11, 14], тогда как гипертензивная и изотензивная ОР практически не изучены. Хотя с позиции физиологического ответа на ортостаза эти реакции также должны иметь значение [2]. Как полагает [9], гипертензивная ОР САД у пожилых с АГ является фактором риска немых инсультов.

В литературе мы не нашли исследований, посвященных влиянию изотензивных и гипертензивных ОР САД на течение и исходы АГ. Однако, полученные данные показывают, что ортостатические реакции САД в долгосрочном течении и исходах АГ имеют важное значение. При чем более тяжелое течение наблюдается у пациентов с изотензивным типом ортостатических реакций САД, в отличие от гипо- и гипертензивного типов. Поэтому у пациентов с АГ нужно уделять

внимание не только контролю АД, но и его ортостатическим реакциям.

ВЫВОДЫ

1. Тип ортостатических реакций САД имеет важное значение в клиническом течении и исходах АГ.
2. Более благоприятное течение АГ наблюдается при гипертензивном и менее благоприятное при гипотензивном, и неблагоприятное при изотензивном типе ортостатических реакций САД.
3. В лечении больных с АГ кроме АД необходимо контролировать ортостатические реакции САД.

Представляется целесообразным изучение особенностей течения АГ у пациентов с гипо-, изо- и гипертензивными ортостатическими реакциями САД и ДАД на фоне терапии, направленной на снижение АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яблчанський М. І. Кінцеві несурогатні й сурогатні крапки в клінічних випробуваннях лікарських засобів / Яблчанський М. І. // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 12. – с. 7-11.
2. American Academy of Neurology / The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology / Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy // NEUROLOGY. – 1996. – 46:1470.
3. Dobkin Bruce. Orthostatic hypotension as a risk factor for symptomatic occlusive cerebrovascular disease // NEUROLOGY. – 1999. – P. 39-30.
4. Eigenbrodt M. L. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996 / Eigenbrodt M. L. et al. // Stroke. – 2000. – Vol. 10, № 3. – P. 307-313.
5. European Society of Hypertension 2003 – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // Journal of Hypertension. – 2003. – № 21. – P. 1011-1053.
6. Gangnon R. Sequential Monitoring of Multiple Endpoints in Clinical Trials. Statistical Data Analysis Center Department of Biostatistics and Medical Informatics University of Wisconsin Madison / Roecker E. and Cook T. // Wisconsin, May 3, – 1999.
7. Hansson L. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study / Hansson L. – 2000. – 356 (9227) : 359-65.
8. Kaplan N. Clinical Trials for Hypertension. Expectations Fulfilled and Unfulfilled. Hypertension / Kaplan N. – 2007. – № 49. – P. 257.

9. Kazuomi Kario. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives. [Orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor in clinical study]. /Kazuo Eguchi, Satoshi Hoshide, Yoko Hoshide, Yuji Umeda, Takeshi Mitsuhashi and Kazuyuki Shimada. – 2002. – P. 9-10.
10. Rose K. M., Tyroler H. A., Nardo C. J. // Am J Hypertens. – 2000 Jun. – Vol. 13 (6 Pt 1). – P. 571-578.
11. Rose K. M., Eigenbrodt M. L., Biga R. L. et al. // Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. Circulation. – 2006 – Vol. 114(7). – P. 630-636.
12. M. Sahni, D. T. Lowenthal, J. Meuleman // International Urology and Nephrology. – 2005. – Vol. 37. – P. 669-674.
13. Sartori M. Orthostatic Hypotension and Supine Hypertension in Primary Autonomic Failure. Hypertension. / Sartori M. – 2005. – № 45. – P. 18.
14. Teik Ong Hean. Cardiovascular outcomes in the comparative hypertension drug trials: more consensus than controversy // Singapore Med J. – 2008. – № 49 (8). – P. 599.
15. Timothy C. Hain et al. // Orthostatic hypotension. Proceedings of National Institute of Health. – 2003. – Vol. 5. – P. 42.

УДК: 616.127 – 005.8-076

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА И GRACE У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

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

Институт терапии имени Л. Т. Малой НАМ Украины, Украина

Одним из достижений последних лет в области кардиологии является создание модели по оценке степени риска пациентов острым коронарным синдромом (ОКС), что дает возможность выбора наиболее оптимальной стратегии лечения. В клинической практике используется модели расчета риска TIMI, GRACE, PURSUIT, основанные на клинических данных, ЭКГ, оценке биохимических маркеров. С целью повышения точности прогноза в нашем исследовании мы использовали наиболее популярную шкалу GRACE в сочетании с показателями N-терминального участка прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у 126 пациентов с ОКС для краткосрочного и долгосрочного прогноза. Нами выявлено что наиболее высокий уровень кардиальной смертности наблюдался в группе больных с показателями GRACE>4 и при уровне NT-proBNP > 1271 пг/мл.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, биомаркеры, TIMI, GRACE, PURSUIT, NT-proBNP, прогноз повторных коронарных событий

КЛІНІКО-ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ОЦІНКИ МОЗКОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ ТА GRACE У ХВОРИХ ГОСТРИМ КРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

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

Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМ України, Україна

Одним з досягнень останніх років у області кардіології є створення моделі по оцінці ступеня ризику пацієнтів гострим коронарним синдромом (ГКС), що дає можливість вибору найбільш оптимальної стратегії лікування. У клінічній практиці використовується моделі розрахунку ризику TIMI, GRACE, PURSUIT, засновані на клінічних даних, Екг, оцінці біохімічних маркерів. З метою підвищення точності прогнозу в нашому дослідженні ми використовували найбільш популярну шкалу GRACE в поєднанні з показниками N-термінального ділянки прогормони мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у 126 пацієнтів з ГКС для короткострокового і довгострокового прогнозу. Нами виявлено що найбільш високий рівень кардиальної смертності спостерігався в групі хворих з показниками GRACE> 4% і при рівні NT-proBNP> 1271 пг/мл.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, біомаркери, TIMI, GRACE, PURSUIT NT- NT-proBNP, прогноз повторних коронарних подій

© Копиця М. П., Дегтярьова О. В.,
Петюніна О. В., 2010

CLINICAL AND PROGNOSTIC ASPECTS OF THE ASSESSMENT OF BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE AND GRACE IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

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

Institute of therapy named L. T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine, Ukraine

One of the achievements of recent years in the field of cardiology is to create a model for risk assessment of patients with acute coronary syndrome (ACS), which allows you to select the most optimal treatment strategy. In clinical practice used models for calculating risk TIMI, GRACE, PURSUIT, based on clinical data, ECG, assessment of biochemical markers. In order to improve forecast accuracy in our study, we used the most popular scale of GRACE in conjunction with indicators of the N-terminal region prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in 126 patients with ACS for short-and long-term prognosis. We found that the highest level of cardiac mortality was observed in patients with indicators GRACE > 4 and at the level of NT-proBNP > 1271 pg / ml.

KEY WORDS: acute coronary syndrome, biomarkers, TIMI, GRACE, PURSUIT, NT-proBNP, the forecast repeated coronary events

За последние годы стратификации риска ОКС уделялось огромное внимание и предлагались различные варианты, оформленные для удобства в таблицы. Одной из наиболее распространенных моделей является шкала TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), предложенная Atman et al. в 2000 г. [1], основанная на данных двух известных крупномасштабных исследований TIMI-11B и ESSENCE. В шкале учитывается семь основных факторов риска: возраст старше 65 лет; наличие как минимум 3 факторов риска ИБС (гиперхолестеринемия, семейный анамнез ИБС, СД, АГ); ранее выявленный 50% и более стеноз коронарной артерии; отклонение сегмента ST; два приступа стенокардии и более в предыдущие 24 часа; прием аспирина в течение последних семи суток; повышенный уровень кардиальных биомаркеров в сыворотке крови. Каждый из факторов оценен в один балл. В соответствии со шкалой при увеличении количества баллов (факторов риска) риск увеличивается с 4,7 до 40,9%. Шкала TIMI размещена на сайте www.timi.org. Недостатком этой шкалы является ограничение возраста пациентов (65 лет и старше).

Известна модель оценки риска PURSUIT, которая основана на дизайне и результатах соответствующего исследования (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy, 2000) [2]. В ней учитываются такие критерии, как возраст, повышенная ЧСС, увеличенное систолическое АД, депрессия сегмента ST, признаки сердечной недостаточности, повышение кардиальных ферментов в сыворотке крови. Эти критерии ассоциированы с возрастанием смертности и риска ИМ (в том числе повторного) в 30-дневный период [2].

Наиболее распространена модель оценка риска ОКС по шкале GRACE. Она осно-

вывается на соответствующем исследовании (Global Registry of Acute Coronary Events); верифицирована в исследованиях GRACE и GUSTO. С ее помощью можно оценить риск внутрибольничной летальности, смертности и развития ИМ, а также смерти и развития ИМ в течение полугода (в том числе после выписки из больницы); определить наиболее подходящий для данного пациента с ОКС способ лечения и его интенсивность. В GRACE используются 8 критериев: возраст; класс острой сердечной недостаточности по Т. Killip; повышенный уровень систолического АД; изменение сегмента ST; остановка сердца, увеличение концентрации креатинина сыворотки крови; положительные кардиальные биомаркеры; повышенная ЧСС. Более подробную информацию о GRACE можно получить на сайте www.outcomes-umassmed.org/grace.

В отдельных исследованиях установлена высокая прогностическая значимость N-терминального участка прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) у больных ОКС.

Целью нашего исследования явилось определение степени риска по шкале GRACE в сочетании с определением уровня NT-proBNP у пациентов с ОКС для краткосрочного и долгосрочного прогноза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 126 больных, поступивших в течение 24 часов после эпизода ишемической боли, продолжавшейся ≥ 30 минут, и имеющих либо повышенный уровень ТнТ, либо транзиторную или стойкую депрессию ($\geq 0,5$ мм) сегмента ST, вероятно связанную с ишемией миокарда. Данные всех трех биомаркеров (ТнТ, С-РБ и NT-proBNP), подсчет GRACE и конечные точки были получены у 87,3% участников исследования.

Всем пациентам при поступлении производился подсчет риска по шкале GRACE, а так же определение NT-proBNP (иммуноферментным методом при помощи стандартных наборов Peninsula Laboratories, LLC, США). Через 6 месяцев производился телефонный звонок пациенту с целью уточнения конечных точек, таких как повторные коронарные события, смерть.

Полученные данные не соответствовали закону нормального распределения. Поэтому при подсчете среднего и его стандартного отклонения (M, sd) и оценка достоверности в группах сравнения проводилась с использованием непараметрических критериев при помощи прикладных программ Statistica 6.0

для Windows. Расхождения считались достоверными при значении $p < 0,05$. Считались также коэффициенты корреляции между уровнями NT-proBNP и GRACE. Уровень значимости взаимосвязи смертности с уровнем исследуемых критериев оценивали по стандартным статистическим критериям с использованием таблиц сопряженности признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты сравнения средних значений исследуемых показателей в группах мужчин и женщин представлены в табл. 1 и показывают тенденцию неблагоприятного прогноза у женщин.

Таблица 1

Значения исследованных показателей в группах мужчин и женщин (M±sd)

Показатель	Мужчины	Женщины	p
NT-proBNP пг/мл	409,2±66,0	672,0±245,4	0,1590
Grace 6m	3,89±0,55	8,09±1,57	0,0025**

Примечание:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

При анализе изученных показателей в разных возрастных группах выявлена следующая зависимость (табл. 2): наиболее высокие показатели NT-proBNP наблюдались в возрастной группе 61-70 лет, в то время как уровень GRACE был наиболее повышен в возрастной группе старше 70 лет. При делении на группы по возрасту и исходя из наибольшего различия значений исследуемых показателей (табл. 3), найдено, что в возрасте более 60 лет уровень NT-proBNP

достигает максимальных значений. Высокодостоверное различие групп по показателю шкалы GRACE не информативно, по-видимому, так как возраст является одной из составляющих формулы вычисления этого значения.

При проведении корреляционного анализа нами выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и GRACE ($r=0,35$; $p < 0,01$), (табл. 4).

Таблица 2

Значения исследованных показателей в четырех возрастных группах (M±sd)

	38-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	>70
NT-proBNP пг/мл	205,6±63,3	298,6±90,7	891,9±304,8	485,5±91,0
Grace 6m	1,19±0,23	2,48±0,49	4,63±0,69	8,77±1,32

Таблица 3

Значения исследованных показателей в двух выделенных возрастных группах (M±sd)

	≤60 лет	>60 лет	p
NT-proBNP пг/мл	256,3±57,0	644,5±132,8	0,0206*
Grace 6m	1,87±0,30	7,26±0,92	нд

Примечание: * $p < 0,001$

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа между уровнями NT-proBNP и GRACE

	Возраст	NT-proBNP пг/мл	Grace 6m
Возраст	1	0,17	0,57
NT-proBNP пг/мл	0,17	1	0,35*
Grace 6m	0,57**	0,35	1,0

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Для оценки прогностической роли показателей GRACE и NT-proBNP были выделены значения показателей наилучшим образом разделяющие выборку на группы с

различным уровнем смертности. При распределении пациентов на группы в зависимости от конечной точки наиболее высокий уровень кардиальной смертности наблю-

дался в группе с Результаты оценки уровня значимости взаимосвязи смертности с уровнем исследуемых критериев для GRACE>4% и при уровне NT-proBNP > 1271 пг/мл пред-

ставлены в табл. 5 и показывают прогностическую значимость вероятности летального исхода при значениях GRACE>4 или NT-proBNP > 1271.

Таблица 5

Анализ таблиц сопряженности признаков в оценке значимости взаимосвязи смертности с уровнем исследованных критериев

Статистические критерии	GRACE	NT-proBNP
Рассчитанное z	2,748	4,750
Достигнутый уровень значимости	0,006	0,000002
Достигнутый уровень значимости для точного критерия Фишера	0,003	0,00007
Отношение шансов (Odds Ratio, OR)	15,75	52,50
Нижняя граница доверит. интервала	1,78	6,33
Верхняя граница доверит. интервала	69,11	251,83
Чувствительность	0,875	0,625
Специфичность	0,682	0,868
Прогностическая ценность положительного результата	0,258	0,714
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,878	0,855

Впервые преобладание случаев смерти у женщин против мужчин (55% и 43%) зафиксировано в 2005 г. на состоявшемся в Стокгольме Европейском конгрессе кардиологов, и традиционное представление, что мужской пол является неоспоримым фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний, оказалось ошибочным [3, 4].

Примером могут быть результаты европейского исследования Olmsted County Community Study [5], в котором установлено, что после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ) у женщин в отличие от мужчин преобладает сохраненная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), а потому пол пациента является существенным и независимым прогностическим фактором риска развития ишемической кардиомиопатии и выраженности левожелудочковой дисфункции [6].

Этот факт, однако, не касается женщин молодого возраста, у которых постинфарктная аневризма сердца развивается чаще (46% против 22% у мужчин), а выживаемость

выше, что связано с особенностями развития застойной сердечной недостаточности [4], а также постинфарктной аритмической смертью [6]. Следует, однако, иметь, что у женщин фибринолитическая терапия менее эффективна, чем у мужчин [7].

Интересным оказалось, что у больных ОКС и через 6 месяцев наблюдения плазменное содержание NT-proBNP и GRACE коррелирует с кардиальной смертностью. И нам удалось выявить показатели при которых риск наиболее высок. Так наиболее высокий уровень кардиальной смертности наблюдался в группе больных с показателями GRACE>4 и при уровне NT-proBNP > 1271.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты позволяют выделить группу больных с высоким риском внутри- и внегоспитальной смертности, маркером долгосрочного прогноза которой может служить определение NT-proBNP и GRACE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antman E. M., Anbe D. T., Armstrong P. W. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). J Am Coll Cardiol, – 2004; 44 : E1-E211.
2. Gibbons R. J., Abrams J., Chatterjee K. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol, – 2003; 41 : 159-168.
3. Simon T., Jaillon P. Hormone replacement therapy in postmenopausal women at cardiovascular risk: epidemiology and clinical trials. Eur Heart J. – 2000; 2:Suppl G : G2-G6.
4. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C., Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure. Results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBISII). Circulation. – 2001; 103: 375-380.

5. Hellermann J. P., Jacobsen S. J., Reeder G. S. et al. Heart failure after myocardial infarction: prevalence of preserved left ventricular systolic function in the community. *Am Heart J*, – 2003; 145 : 742-748.
6. Felker G. M., Shaw L. K., O'Connor C. M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol*, – 2002 ; 39 : 210-218.
7. Woodfield S. L., Lundergan C. F., Reiner J. S. et al. Gender and acute myocardial infarction: is there a difference response to thrombolysis? *J Am Coll Cardiol*, – 1997; 29 : 35-42.
8. Yap Y. G., Doung T., Bland M. et al. Is there a gender difference in the risk of arrhythmic death after acute myocardial infarction? An insight from contemporary survival studies (abstr.). *J Am Coll Cardiol*. – 2002; 39 : 326 B.

УДК: 612.213

ВРЕМЕННЫЕ КОЛЕБАНИЯ СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПРИ МЕТРОНОМИЗИРОВАННОМ ДЫХАНИИ

А. Л. Кулик¹, А. К. Задержин², В. И. Шульгин², А. В. Мартыненко¹, Н. И. Яблчанский¹

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

² Національний Аерокосмічний Університет імені Н. Е. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

У 20 здорових добровольців в віці від 19 до 30 років (7 чоловіків і 13 жінок) були вивчені закономірності часових коливань значень загальних потужностей спектральних показників (TP, VLF, LF і HF) варіабельності серцевого ритму (BCP) у одніохвилинному буфері при метрономізованому диханні з частотою 12 дихань в хвилину. Встановлено, що часові коливання спектральних показників BCP у здорових добровольців при метрономізованому диханні мають частоту 0,05-0,07 Гц і якісно і кількісно подібні один одному. Характер даних коливань дозволяє зв'язати їх в першу чергу з метаболічними реакціями організму.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, швидке перетворення Фур'є, фізіологія людини

ЧАСОВІ КОЛИВАННЯ СПЕКТРАЛЬНИХ ПОКАЗНИКІВ ВАРИАбельНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ ПРИ МЕТРОНОМІЗОВАНОМУ ДИХАННІ

О. Л. Кулик¹, О. К. Задержин², В. І. Шульгин², О. В. Мартиненко¹, М. І. Яблчанський¹

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

² Національний аерокосмічний університет імені М. С. Жуковського «Харківський авіаційний інститут», Україна

У 20 здорових добровольців у віці від 19 до 30 років (7 чоловіків і 13 жінок) вивчено закономірності часових коливань значень загальних потужностей спектральних показників у (TP, VLF, LF і HF) варіабельності серцевого ритму (BCP) у одніохвилинному буфері при метрономізованому диханні. Встановлено, що часові коливання спектральних показників BCP у здорових добровольців при метрономізованому диханні знаходяться у діапазоні частот 0,05-0,07 Гц та якісно і кількісно подібні один одному. Характер цих коливань дозволяє зв'язати їх в першу чергу з метаболічними реакціями організму.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, швидке перетворення Фур'є, фізіологія людини

TEMPORARY FLUCTUATIONS OF HEART RATE VARIABILITY SPECTRAL INDICES IN HEALTHY VOLUNTEERS DURING PACED BREATHING

O. L. Kulik¹, O. K. Zaderykhin², V. I. Shulgin², O. V. Martynenko¹, M. I. Yabluchansky¹

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

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

In 20 healthy volunteers aged from 19 to 30 years (7 men and 13 women) the patterns of temporary fluctuations of total power of spectral indicators (TP, VLF, LF and HF) heart rate variability (HRV) using a one-minute buffer during paced breathing (respiratory rate – 12 per minute) were studied. It was found that temporary fluctuations of total power of HRV spectral indices in healthy volunteers during paced breathing are slow waves in frequency range 0,05-0,07 Hz and are similar to each other qualitatively and quantitatively. Nature of these fluctuations allows to associate them primarily with metabolic reactions of the organism.

KEY WORDS: heart rate variability, fast Fourier transform, human physiology

Метрономизированное дыхание является одним простых и мощных методов вмешательства в деятельность регуляторных систем организма [1, 2, 3]. Через частоту и глубину дыхания можно по-разному влиять на регуляцию, избирательно «стимулируя» отдельные регуляторные звенья [2, 3]. Метрономизированное дыхание в сочетании с технологией variability сердечного ритма (BCP) широко используется в методиках биообратной связи [1-4]. Однако, широко известен факт изменчивости результатов повторных измерений показателей BCP [5-7].

В предыдущем исследовании [8] нами был продемонстрирован медленноволновой характер временных колебаний значений общих мощностей спектральных показателей BCP при спонтанном дыхании. Подтверждение высказанной в нем гипотезы о его возможной независимости от регуляторных систем и связи с метаболическими процессами требовало проведения такого же исследования в условиях метрономизированного дыхания.

Цель исследования: установить закономерности временных изменений показателей BCP у здоровых добровольцев при метрономизированном дыхании.

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

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 здоровых добровольцев в возрасте от 19 до 30 лет (7 мужчин и 13 женщин).

Всем испытуемым с помощью компьютерного диагностического комплекса «CardioLab 2009» («ХАИ-Медика») проводилась по одной мониторинговой записи длин R-R-интервалов ЭКГ во втором стандартном отведении длительностью 7 минут при

метрономизированном дыхании с частотой 12 дыханий в минуту (соотношение вдоха-выдоха 1:1,3); в соответствии с рекомендациями [5] частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц, в отличие от рекомендаций использовался скользящий буфер продолжительностью в 1 минуту.

После накопления данных за первую установочную минуту буфер сдвигался с каждым новым R-R-интервалом. На каждом шаге данные в буфере подвергались спектральному разложению с помощью быстрого преобразования Фурье в трех диапазонах частот: медленном с частотой от 0,0033 до 0,05 Гц, среднем – от 0,05 до 0,15 Гц и быстром – от 0,15 Гц до 0,40 Гц.

По оцениваемым на каждом шаге общей мощности спектра BCP (TP BCP), мощностям спектров BCP в диапазонах медленных, средних и быстрых (VLF, LF, HF, соответственно) частот строили графики их изменений за 5-минутный период смещения буфера. Получаемые графики подвергались процедуре спектрального анализа методом быстрого преобразования Фурье в программе MathCAD 13® с определением спектров и общих мощностей спектров для TP BCP, VLF, LF, HF, которые обозначались как TP_{TP}, TP_{VLF}, TP_{LF}, TP_{HF}.

Результаты оценки TP_{TP}, TP_{VLF}, TP_{LF}, TP_{HF} по всем добровольцам заносились в таблицу в Microsoft Excel с определением среднего, стандартного отклонения, ошибки среднего, медианы, математического ожидания, размаха, эксцесса и асимметрии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что временные изменения TP_{TP}, TP_{VLF}, TP_{LF}, TP_{HF} у всех испытуемых были медленноволновыми. Для примера на рис. 1. представлены результаты мониторингирования параметров TP_{TP}, TP_{VLF}, TP_{LF}, TP_{HF} у шести отобранных случайным образом испытуемых.

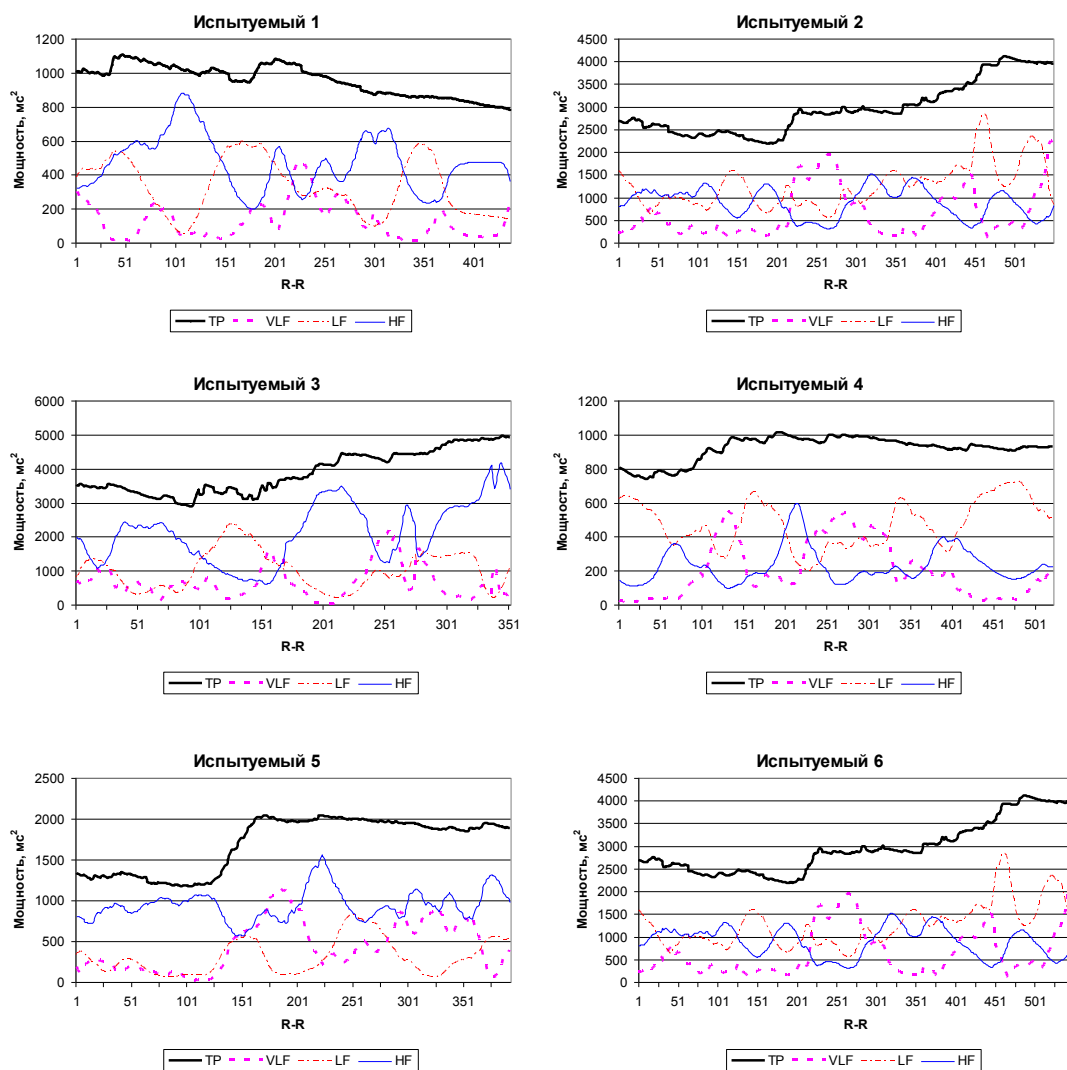


Рис. 1. Временные изменения TP_{TP} , TP_{VLF} , TP_{LF} , TP_{HF} у шести случайным образом отобранных здоровых добровольцев

Спектры TP_{TP} , TP_{VLF} , TP_{LF} , TP_{HF} у всех испытуемых были подобными друг другу с максимумами значений на очень низких частотах (в области частот 0,05-0,07 Гц).

В табл. 1 приведены спектры соответствующих показателей для представленных выше шести случайным образом отобранных испытуемых.

Спектры TP_{TP} , TP_{VLF} , TP_{LF} , TP_{HF} у всех испытуемых были не только подобны качественно, но и достаточно близки по величине значений характеризующих их статистических показателей, что следует из табл. 2.

Частота метрономизированного дыхания 12 в минуту в настоящем исследовании была выбрана потому, что порождаемое им изменение картины ВСР приходится на область HF ВСР с пиком на частоте 0,2 Гц, которую

связывают с дыхательной компонентой спектра ВСР [3].

Полученные в настоящем исследовании результаты оказались весьма близкими к описанным нами для условий спонтанного дыхания [8] с подобными медленноволновыми колебаниями на частоте 0,05-0,07 Гц во временных изменениях всех изученных спектральных показателей ВСР. Качественное и количественное подобие спектров TP_{TP} , TP_{VLF} , TP_{LF} , TP_{HF} ВСР данных колебаний и в условиях метрономизированного дыхания позволяет связывать их в большей мере не с динамическим равновесием регуляторных систем, но метаболическими и связанными с ними иными процессами в организме [9, 10].

Таблица 1

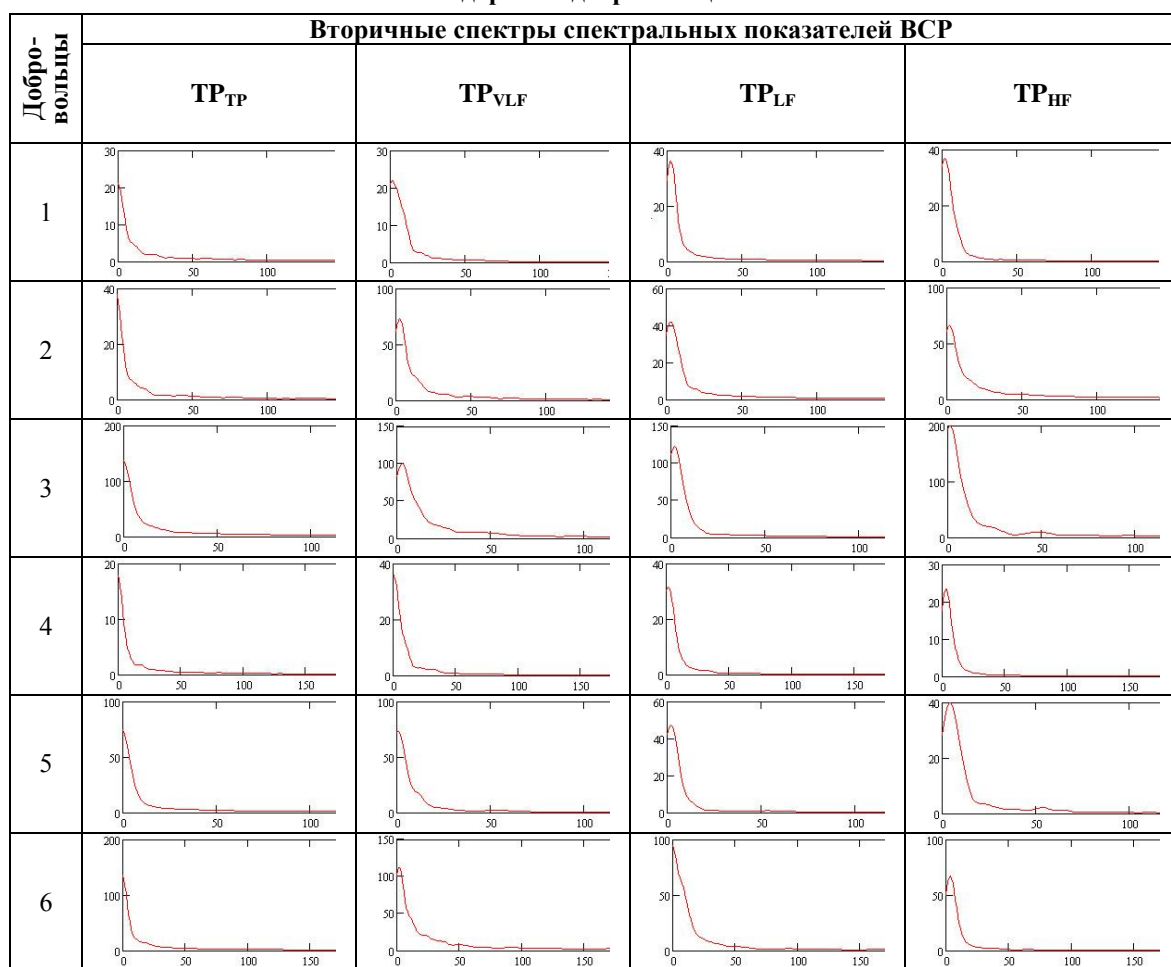
Спектры TP_{TP} , TP_{VLF} , TP_{LF} , TP_{HF} шести случайным образом отобранных здоровых добровольцев

Таблица 2

Статистические показатели TP_{TP} , TP_{VLF} , TP_{LF} , TP_{HF} изученной совокупности здоровых добровольцев

Статистические показатели	Спектральные показатели			
	TP_{TP}	TP_{VLF}	TP_{LF}	TP_{HF}
Среднее (M)	727	971	810	1004
Стандартное отклонение (sd)	599	490	432	540
Ошибка среднего	134	110	97	121
Медиана	599	948	694	987
Минимальное значение	263	315	410	402
Максимальное значение	2657	2217	1695	2554
Размах	2394	1902	1285	2152
Экссесс	5,00	0,64	0,19	2,42
Асимметрия	2,07	0,87	1,00	1,29

Полученные результаты необходимо учитывать в научных исследованиях и практической деятельности, прежде всего, в разработке новых техник биообратной связи для контроля и оптимизации качества регуляторных систем человека на основе технологии ВСП [3]. Они также объясняют причину изменчивости результатов повторных измерений показателей ВСП [5, 6, 11, 12].

ВЫВОДЫ

1. При метронимизированном дыхании определяются медленноволновые колебания спектральных показателей ВСП.
2. Спектры колебаний общих мощностей спектральных показателей ВСП при метронимизированном дыхании подобны друг другу с максимумами значений в области 0,05-0,07 Гц.

3. Временные колебания спектральных показателей ВСР необходимо учитывать в интерпретации результатов и разработке техник биообратной связи для контроля и оптимизации качества регуляторных систем человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. 3220-3.
2. 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. 177-91.
3. Кулик А. Л. Частота дыхания и вариабельность сердечного ритма у здоровых добровольцев в биообратной связи / А. Л. Кулик, А. К. Задержин, В. И. Шульгин [и др.] // Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. – 2009. – № 879. – С. 20-24.
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. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur Heart J. – 1996. – № 17 (3). – P. 354-81.
6. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Л. В. Чирейкин [и др.] // Весник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-87.
7. Dynamic Electrocardiography / M. Malik, A. J. Camm // Blackwell Publishing, 2004. – 664 p.
8. Кулик А. Л. Временные колебания спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых добровольцев / А. Л. Кулик, А. К. Задержин, В. И. Шульгин [и др.] // Клінічна інформатика і Телемедицина. – 2010. – Т. 6. Вып. 7. – С. 47-50.
9. Флейшман А. Н. Медленные колебания гемодинамики: Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А. Н. Флейшман. – Новосибирск : Наука, 1999. – 264 с.
10. Баевский Р. М. Вариабельность сердечного ритма. Медико-физиологические аспекты [электронный ресурс] / Р. М. Баевский // Режим доступа: <http://www.ramena.ru/page.php?18>.
11. Наумова В. В. Особенности медленных колебаний гемодинамики у мужчин и женщин / В. В. Наумова, Е. С. Земцова // Физиология человека. – 2009. – № 5. – С. 47-53.
12. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. / J. F. Thayer, A. L. Hansen, E. Saus-Rose [et al.] // Ann Behav Med. – 2009. – № 37(2). – P. 141-153.

УДК: 618.2+618.3-002]-073/7-092:612.13

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПЛОДА И КРОВОТОК В ВЕНЕ ПУПОВИНЫ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

И. В. Лахно¹, А. Э. Ткачев²

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

² Городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром, Украина

Проведено изучение состояния вариабельности сердечного ритма плода и кровотока в вене пуповины у беременных с преэклампсией. Установлено, что по мере прогрессирования степени тяжести преэклампсии отмечается снижение общего уровня вегетативной нервной регуляции. На этом фоне возрастала роль медленных волновых процессов гемодинамики в поддержании гомеостаза плода. Формирование синдрома ЗВУР у обследованных сопровождалось ухудшением кровотока в вене пуповины. Медленные колебания гемодинамики в вене пуповины, не связанные с двигательной и дыхательной активностью плода, являлись защитным механизмом жизнеобеспечения плода с ЗВУР. Эти осцилляции усиливали транспорт кислорода и питательных веществ плоду.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преэклампсия, синдром задержки внутриутробного роста, вариабельность сердечного ритма плода, медленные волновые процессы гемодинамики

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМА ПЛОДУ ТА КРОВОПЛИН У ВЕНІ ПУПОВИНИ У ВАГІТНИХ З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

I. В. Лахно¹, А. Е. Ткачов²

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

²Міський клінічний пологовий будинок з неонатологічним стаціонаром, Україна

Проведено вивчення стану варіабельності серцевого ритма плоду і кровоплину у вені пуповини у вагітних з преєклампсією. Встановлено, що по мірі прогресування ступеня тяжкості преєклампсії відмічається зниження загального рівня вегетативної нервової регуляції. На тлі цього зростає роль повільних хвилових процесів гемодинаміки у підтриманні гомеостазу плода. Формування синдрому ЗВУР у обстежених супроводжувалося погіршенням кровоплину у вені пуповини. Повільні коливання гемодинаміки у вені пуповини, які не пов'язані з рухливою та дихальною активністю плода, були захисним механізмом життєзабезпечення плода з ЗВУР. Ці осциляції підсилювали транспорт кисню і харчових речовин плоду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: преєклампсія, синдром затримки внутрішньоутробного росту, варіабельність серцевого ритма плоду, повільні хвилові процеси гемодинаміки.

FETAL HEART RATE VARIABILITY AND UMBILICAL VEIN HEMODYNAMICS IN PREGNANT WOMEN WITH PREECLAMPSIA

I. V. Lakhno¹, A. E. Tkachov²

¹V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

²Municipal maternal hospital with neonatological clinic, Ukraine

It was performed the investigation of the fetal heart rate variability and umbilical vein blood flow in pregnant women with preeclampsia. It was found that severity progression of preeclampsia has been associated with the total level autonomic nervous regulation reduction. The role of slow hemodynamic processes in the fetal homeostasis maintaining has been increased on this background. The fetal growth retardation was accompanied with the deterioration of blood flow in the umbilical vein. The slow oscillations of hemodynamics in the umbilical vein those were not accompanied with the fetal movements and respiratory activity was a protective mechanism for the growth restricted fetus. These oscillations have increased the transport of oxygen and nutrients to the fetus.

KEY WORDS: preeclampsia, fetal growth retardation, fetal heart rate variability, slow wave hemodynamic processes.

Преєклампсія (ПЕ) представляє собою ускладнення гестації, лейтмотивом якого являється оксидативний стресс, ендотеліальна дисфункція і тромбофілія. Наявність антифосфоліпідних антител в крові вагітної ускладнює гемостазіологічні порушення і підвищує рівень гіпоксическої атаки [8, 12]. Ініціюючу роль в виникненні вказаних патофізіологічних процесів грає синдром системного запального відповіді матері, гіперергічний варіант якого асоціюється з еклампсією і різними варіантами шока [8]. Відомо, що генералізований судинний спазм у матері супроводжується порушеннями кровообігу в фетоплацентарній системі. У вагітних з ПЕ виявляються багаточисельні бессудинні зони і інфаркти плаценти, що призводить до гемодинамічної «ізоляції» плода [4, 5].

Гомеостаз плода забезпечується функцією провізорного органу – плаценти,

яка опосередковує регуляторні впливи і з боку материнського організму. Гемодинамічні реакції матері в час вагітності поширюються на плод через плацентарний бар'єр, що синхронізує регуляторні механізми серцевого ритма плода в системі «мать-плацента-плод» [1, 3, 5, 6]. Вивчення варіабельності (коливань) серцевого ритма (ВСР) матері і плода є доступним і зручним інструментом оцінки рівня адаптаційних механізмів і поточних потребностей в межах єдиної системи. Встановлено, що забезпечення трофічних процесів ростущого плода при фізіологічній гестації досягається формуванням стійкого ваго-інсулярного паттерну ВСР з боку матері [3]. У вагітних з ПЕ виникає послідовна активація симпатoadреналових впливів з угнетенням вагальної і метаболо-вазоактивної регуляції в загальному спектрі ВСР [3, 5]. Це демонструє десинхронізацію взаємозв'язків матері

и плода, приводящую к развитию нутритивной недостаточности и синдрома задержки внутриутробного роста (ЗВУР).

Вызывает большой теоретический и практический интерес изучение компенсаторных механизмов регуляции гемодинамики плода, которые необходимы для поддержания его трофической функции на фоне ЗВУР. Доказано, что в современном акушерстве отсутствуют эффективные методы лечения ЗВУР [2]. Тем не менее необходим поиск новых подходов к воздействию на эрго- и трофотропные реакции, позволяющие плоду бороться с энергодефицитом. Одним из новых направлений может быть изучение регуляции венозного кровотока в венах плаценты и пуповины. По вене пуповины, обладающей собственной сократительной активностью, происходит доставка оксигенизированной крови внутриутробному плоду. Экспериментальные исследования позволили установить, что колебательные процессы пуповинной вены относятся к области колебаний с периодом более 20 секунд [7, 9, 10, 11]. Метаболические процессы, связанные с синтезом и накоплением АТФ, осуществляются с периодичностью в 2-3 минуты [6]. Таким образом, венозная гемодинамика и метаболизм внутриутробного плода находятся под влиянием общих регуляторных механизмов, имеющих отношение к эрготропному центру Гесса. В перинатологии до настоящего момента отсутствуют единые стандарты ВСР плода и их клиническая интерпретация. Большинство исследователей используют механические кардиоинтервалы, основанные на ультразвуковой доплеровской регистрации. Это снижает точность результатов [1]. Антенатальная неинвазивная ЭКГ плода позволяет достоверно изучить автономную нервную регуляцию деятельности сердца плода с учетом первичных электрофизиологических процессов в синусовом узле [1, 4].

Целью работы было изучение состояния ВСР плода и кровотока в вене пуповины у беременных с ПЭ.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры перинатологии и гинекологии ХМАПО «Особливості перебігу деяких патологічних станів у передгравідарний період і у період гестації» (№ госрегистрации 0105U002866).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было обследовано 114 беременных в сроках гестации 34-40 недель, которые были поделены на несколько клинических групп. К I (контрольной) группе

было отнесено 30 практически здоровых пациенток с физиологическим течением беременности. Во II группе (сравнения) под наблюдением находилось 42 беременные с ПЭ легкой степени. В III (основной) группе было 42 пациентки с ПЭ средней и тяжелой степени, которые получали гипотензивную терапию в соответствии с клиническим протоколом № 676 Министерства Здравоохранения Украины.

Всем обследованным пациенткам проводили изучение ВСР плода путем неинвазивной ЭКГ плода на 5 минутных записях с помощью компьютерно-диагностической системы «Cardiolab plus fetal» НТЦ «ХАИ-Медика» (Харьков, Украина). У плода оценивали значение общей мощности спектра автономной нервной регуляции (Total Power, TP) и мощности трех спектральных компонентов: очень низкочастотного (Very Low Frequency, VLF), низкочастотного (Low Frequency, LF) и высокочастотного (High Frequency, HF). Изучали следующие временные характеристики ВСР плода: SDNN, RMSSD, pNN50 и ИИ. Регистрацию ЭКГ плода проводили в периоды двигательной активности плода. Также осуществляли биометрию плода и доплерографию кровотока в пуповинной вене с помощью аппарата Voluson 730. При этом определяли максимальную скорость кровотока (МСК) и пульсационный индекс (ПИ).

Полученные результаты обработаны статистически методами параметрической статистики (среднее – M, ошибка – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенной работы было установлено, что показатели ВСР плодов пациенток основных клинических групп значительно отличались (табл. 1). При этом прослеживалось уменьшение как временных («нормальных», синусоидальных), так и нелинейных спектральных характеристик изменчивости кардиоинтервалов по мере прогрессирования степени тяжести ПЭ. Наихудшие значения ВСР плода были в основной группе беременных с ПЭ средней и тяжелой степени. У плодов пациенток группы сравнения на фоне ПЭ легкой и средней степени уровень функционирования регуляторных систем также был значительно снижен по сравнению с контролем. Значения SDNN, характеризовавшего функционирование центрального контура управления на гипоталамо-гипофизарном уровне, отражали снижение этих механизмов регуляции кар-

диоритма плода и свидетельствовали об активации нижележащих уровней контроля ВСР. Синхронное уменьшение значений RMSSD и pNN50, связанное с угнетением механизмов саморегуляции, демонстрировало относительное возрастание парасимпатических влияний на миокард плода в основной и группе сравнения.

Режим исследования ВСР в периоды шевелений плода изначально предполагал

высокую активность симпатических подкорковых центров. Показатели ИН у обследованных пациенток отражали возрастание роли центрального контура управления кардиоритмом плода при наличии угнетенного ответа синусового узла на симпато-симпатические рефлекссы на фоне очень низкой ВСР в основной группе. Это проявлялось ригидностью ритма плода по данным скатерограммы на фоне нормосистолии (рис. 1).

Таблица 1

Показатели ВСР плодов обследованных беременных

Показатель, ед. измерения	I группа	II группа	III группа
SDNN, мс	46,2±8,2	31,4±6,8*	12,3±1,7*/**
RMSSD, мс	22,4±3,4	14,2±2,6*	8,1±0,8*/**
pNN50, %	8,6±1,0	5,6±0,8*	2,1±0,2*/**
ИН, усл. Ед.	140,6±22,8	464,2±52,8*	1450,2±112,6*/**
TP, мс ²	2134,8±364,2	1048,4±98,4*	184,8±31,2*/**
VLF, мс	1846,2±282,8	870,2±84,6*	143,2±23,8*/**
LF, мс ²	192,6±31,1	112,2±16,8*	24,6±5,1*/**
HF, мс ²	95,2±19,4	66,1±14,9*	18,2±4,8*/**

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с контролем (p<0,05);

** – различия статистически значимы по сравнению с группой сравнения (p<0,05).

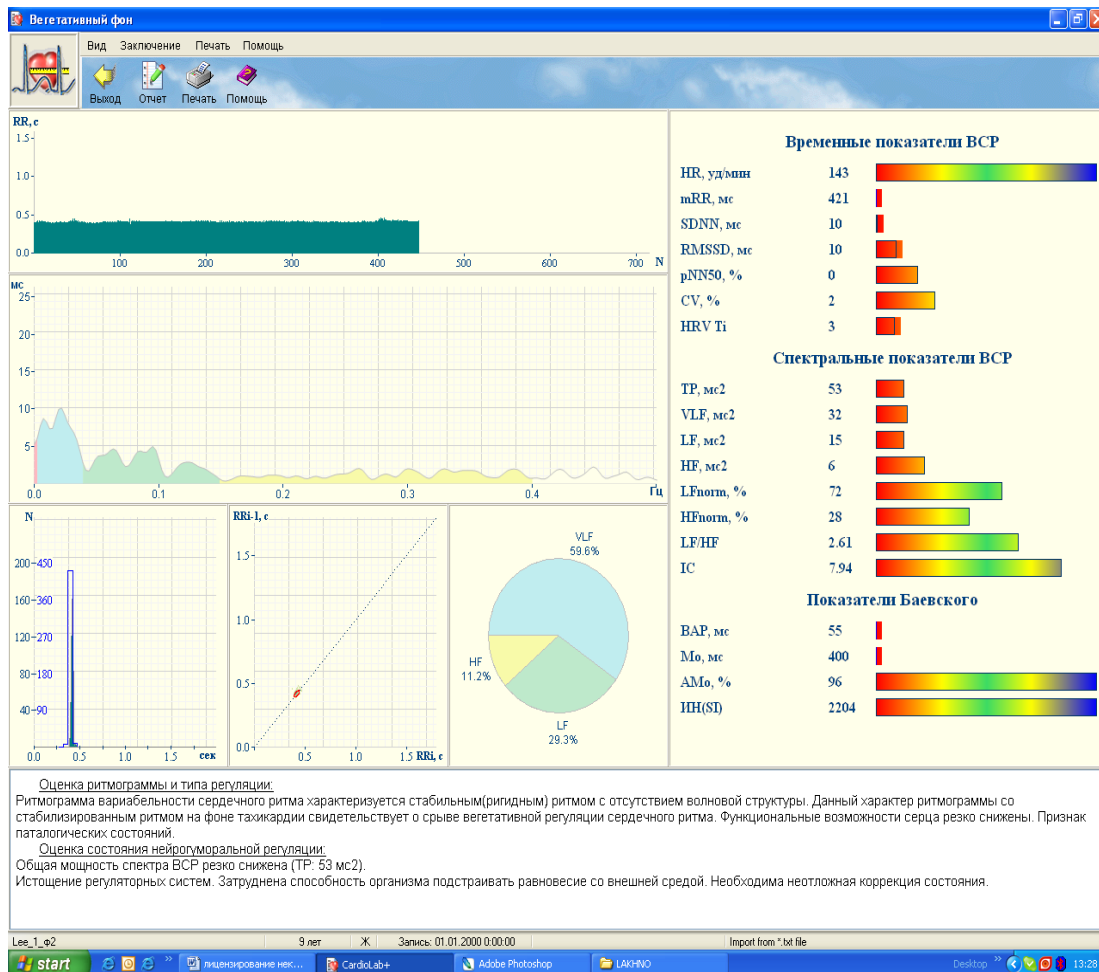


Рис. 1. Показатели ВСР у плода беременной с ПЭ тяжелой степени основной группы

Установленою особенністю змінень ВСП у плодів пацієнток групи порівняння було більше значительне зниження потужності LF- і HF-компонентів ВСП і переобладнання на цьому фоні потужності VLF. Можна вважати, що збереження високої частки внеску повільних хвильових процесів в області VLF в загальну потужність спектра ВСП плода є адаптаційним механізмом і пояснює збереженість трофічної функції на фоні ПЕ. Во II групі відмічено суттєве зниження парасимпатических і барорефлекторних впливів на серцево-судинну систему і підвищення центральної регуляції по даним ІН. Установлене угнетення загальної потужності спектра хвильових процесів гемодинаміки плода в основній групі відражало втрату нелінійності в діяльності серця. В III групі відмічалась ще більше висока по порівнянню з групою порівняння відносно до загальної потужності ТР активність метаболо-вазоактивної частки спектра ВСП по даним VLF (табл. 1).

Це характеризувало срыв вегетативної регуляції і підтримання метаболіческого гомеостазу на більше низькому рівні. Ураховуючи загальну природу повільних хвильових процесів гемодинаміки внутрішнього плода з епізодами двигателісної і дихателісної активності і зареєстри-

ровану в роботі ареактивність серцево-судинної системи можна охарактеризувати данню ситуацію як «кардіо-вегетативний арест». При цьому значення симпатовагального балансу (відношення LF/HF) у вагітних основної групи перевищали во всіх спостереженнях $1(1,3 \pm 0,1)$. Це вказує на низьку значимість данного показателя для діагностики загрозливих станів плода.

Ультразвукова біометрія дозволила встановити, що ЗВУР I ступеня був зареєстрований в групі порівняння в 52,4% випадків, а ЗВУР II ступеня – в 9,5% спостережень. В основній групі ЗВУР I ступеня був у 28,6% досліджуваних, ЗВУР II ступеня – у 42,9%, а ЗВУР III ступеня – у 14,3% вагітних. Отримані результати продемонстрували наявність енергодефіцитного стану у плодів основної і групи порівняння. Ці данні підтверджують правомірність концепції про ролі повільних хвильових процесів гемодинаміки в підтриманні метаболіческих реакцій плода на фоні ЗВУР.

Вивчення гемодинаміки в вені пуповини дозволило встановити відміння рівня кровотоку у пацієнток з ПЕ по порівнянню з вагітними контрольної групи (табл. 2). Відмічалось зменшення показателів МСК і ПІ у вагітних основної і групи порівняння ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Показатели кровотока в вене пуповины у обследованных беременных

Показатель, ед. изм.	I группа	II группа	III группа
МСК, см/с	15,3±1,6	13,6±1,4*	12,8±1,6**/**
ПІ, ед.	0,84± 0,1	0,75±0,1*	0,66±0,1**/**

Примечание:

* – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группой ($p < 0,05$);

** – различия статистически значимы по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

При анализе хвильового характеру пуповинної флєбогемодинаміки у пацієнток з ПЕ виявлено зростання кількості епізодів появи повільних флюктуацій, не пов'язаних з двигателісної і дихателісної активністю плода (рис. 2). Ці флюктуації носили більше постійний характер в III групі.

Вказані на рис. 2 піки повільних флюктуацій відносяться до діапазону спектра автономної нервної регуляції в області VLF. Можна вважати, що генератори подібних осциляцій мають відношення до забезпечення життєдіяльності внутрішнього плода. В протилежність цьому пуповинна гемодинаміка в контрольній групі

характеризувалась більшою кількістю швидких коливань, пов'язаних з дихателісними рухами плода, існуючих відношення до вагоінсулярної (HF) і барорефлекторної активності (LF). Таким чином, підтримання кровотоку в вені пуповини завдяки активації метаболо-вазоактивних впливів представляє собою захисний механізм, сприяючий посиленню доставки оксигенованої крові на фоні ЗВУР у вагітних з ПЕ. Її можна порівняти з «периферіческим серцем» плода, активізуючим процеси надходження кисню і нутрієнтів в ситуаціях, пов'язаних з погіршенням маточно-плацентарної гемодинаміки.

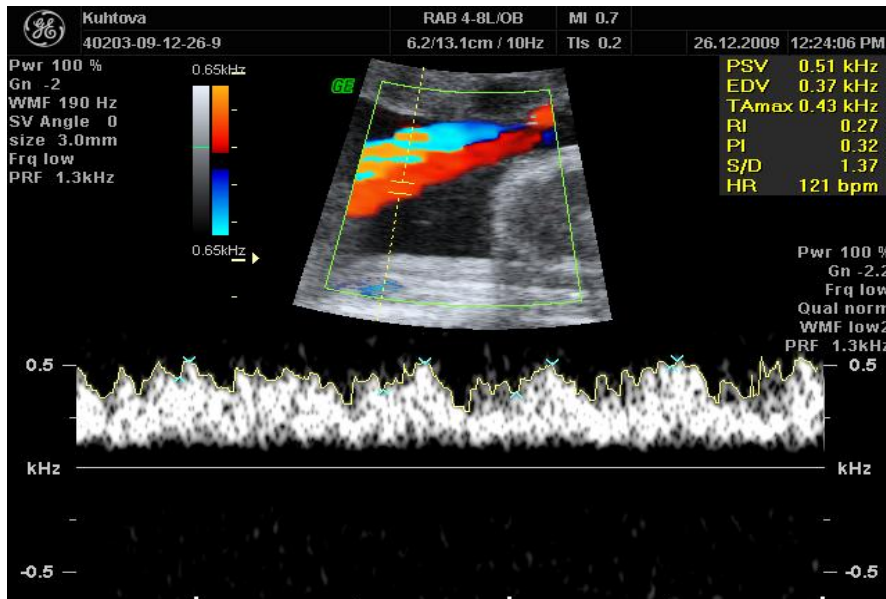


Рис. 2. Допплерометрия венозной гемодинамики в пуповине пациентки основной группы (стрелками указаны пики медленных флюктуаций)

ВЫВОДЫ

1. У плодов беременных с ПЭ по мере прогрессирования степени тяжести отмечается снижение общего уровня вегетативной нервной регуляции с угнетением симпатических и вагальных рефлексов. На этом фоне возрастает роль медленных волновых процессов в области VLF в поддержании гомеостаза плода.

2. Формирование синдрома ЗВУР у пациенток с ПЭ сопровождается ухудшением кровотока в вене пуповины.

3. Медленные колебания гемодинамики в вене пуповины, не связанные с двигательной и дыхательной активностью плода, являются защитным механизмом жизнеобеспечения плода с ЗВУР. Эти осцилляции усиливают транспорт кислорода и питательных веществ плоду.

ЛИТЕРАТУРА

- Абуладзе Г. В. Спектральные свойства variability частоты сердечного ритма плода. Норма и клиническое применение / Абуладзе Г. В., Папиташвили А. М. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С.128-137.
- Ведешина О. Д. Затримка росту плода: невіршені питання (огляд літератури) / Ведешина О. Д. // Біомедична і біосоціальна антропологія. – 2010. – № 14. – С. 157-161.
- Клещеногов С. А. Особенности нейровегетативной регуляции при нормальной и осложненной беременности (на основе спектрального компьютерного анализа кардиоритма матери) : Автореф. дис. на получение науч. степени канд. мед. наук / Клещеногов С. А. – Новосибирск, 2002. – 30 с.
- Лахно И. В. Синхронизация нейро-гуморальной регуляции матери и плода / Лахно И. В. // Medicus Amicus. – 2009. – № 4. – С. 24-26.
- Ушакова Г. А. Нейровегетативная регуляция кардиоритма матери и плода при хронической плацентарной недостаточности / Ушакова Г. А., Петрич Л. Н. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. – № 34 (3). – С. 21-25.
- Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / Флейшман А.Н. – Новосибирск, 1999. – 224 с.
- Сократительная активность гладких мышц артерий и вены пуповины человека и способность сыворотки пуповинной крови повышать их α -адренореактивность / Циркин В. И., Сазанова М. Л., Сизова Е. Н. и др. // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 4. – С. 9-12.
- Черешнев В. А. Системное воспаление как типовой патологический феномен – миф или реальность? / Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. // Вестник РАН. – 2004. – № 3. – С. 18-23.
- García-Huidobro D. N., García-Huidobro M. T., Huidobro-Toro J. P. Vasomotion in human umbilical and placental veins: role of gap junctions and intracellular calcium reservoirs in their synchronous propagation // Placenta. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 328-338.
- Koech A., Ndungu B., Gichangi P. Structural changes in umbilical vessels in pregnancy induced hypertension // Placenta. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 210-214.
- Link G., Clark K. E., Lang U. Umbilical blood flow during pregnancy: evidence for decreasing placental perfusion // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 196, № 5. – P. 489-497.
- Redman C. W., Sargent I. L. The pathogenesis of preeclampsia // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2001. – Vol. 29, № 7-8. – P. 518-522.

ЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ТА КЛІТИННОЇ ПРОЛІФЕРАЦІЇ В ПАПІЛЯРНИХ МІКРОКАРЦИНОМАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

О. В. Мужичук¹, Н. І. Афанасьєва², В. В. Мужичук³, В. І. Старіков¹, Ю. О. Вінник⁴, В. В. Михаліцин⁴

¹ Харківський національний медичний університет, Україна

² ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва АМН України», Україна

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

⁴ Харківський обласний клінічний онкологічний центр, Україна

Досліджено 76 зразків тканини папілярного раку щитоподібної залози (ЩЗ). В 11 з них встановлено наявність папілярної мікрокарциноми. У зрізах вивчали експресію p53, p21WAF1/CIP1, p63 та Ki-67. Проводили порівняння експресії зазначених маркерів в пухлинній та параканкротній тканинах при мікрокарциномах в порівнянні з пухлинами більш великого розміру. Встановлено, що за рівнем експресії гену основного контролю – p53 та індексу проліферативної активності, а отже, і швидкості росту, папілярні мікрокарциноми не відрізняються в кращій бік від пухлин більш великого розміру. Експресія маркерів проліферації та апоптозу в доброякіснозміненій параканкротній тканині, що оточувала папілярні мікрокарциноми, мала схожі риси з показниками експресії маркерів в пухлинній тканині як мікрокарцином, так і «великого» раку, що може свідчити про виникнення злоякісної пухлини саме з доброякісно змінених утворень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак щитоподібної залози, мікрокарцинома, маркери p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63, Ki-67

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА И КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ПАПИЛЛЯРНЫХ МИКРОКАРЦИНОМАХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Мужичук¹, Н. И. Афанасьева², В. В. Мужичук³, В. И. Стариков¹, Ю. А. Винник⁴, В. В. Михалыцин⁴

¹ Харьковский национальный медицинский университет, Украина

² ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева АМН Украины», Украина

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

⁴ Харьковский областной клинический онкологический центр, Украина

Исследовано 76 образцов ткани папиллярного рака щитовидной железы. В 11 из них установлено наличие папиллярной микрокарциномы. В срезах изучали экспрессию p53, p21WAF1/CIP1, p63 и Ki-67. Проводили сравнение экспрессии указанных маркеров в опухолевой и параканкротной тканях при микрокарциномах в сравнении с опухолями большего размера. Установлено, что по уровню экспрессии гена основного контроля – p53 и индекса пролиферативной активности, и следовательно скорости роста, папиллярные микрокарциномы не отличаются в лучшую сторону от опухолей большего размера. Экспрессия маркеров пролиферации и апоптоза в доброкачественноизмененной параканкротной ткани, окружавшей папиллярные микрокарциномы имела сходные черты с показателями экспрессии маркеров в опухолевой ткани как микрокарцином, так и «большого» рака, что может свидетельствовать о возникновении злокачественной опухоли именно из доброкачественно измененных образований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, маркеры p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63, Ki-67

SIGNIFICANCE OF APOPTOSIS AND CELL PROLIFERATION MARKERS IN THYROID PAPILLARY MICROCARCINOMA

A. V. Muzhichuk¹, N. I. Afanaseva², V. V. Muzhichuk³, V. I. Starikov¹, Y. A. Vinnik⁴, V. V. Mihalitsyn⁴

¹ Kharkiv National Medical University, Ukraine

² S. P. Grigoriev Institute for medical radiology academy of medical science of Ukraine, Ukraine

³ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

⁴ Kharkiv regional oncology clinic, Ukraine

76 samples of removed thyroid gland tissue were studied. In 11 of them thyroid microcarcinoma was diagnosed. We analyzed the results of immunohistochemical staining for p53, p21WAF1/CIP1 and p63. We compared the expression of these markers in microcarcinoma and paratumor tissues in comparison with

tumors of larger size. Established that expression level of the main control gene (p53), proliferative activity index (Ki-67), in papillary microcarcinoma not differ for the better from larger size tumors. Proliferation and apoptosis markers expression in benign paratumor microcarcinoma tissue, had similarities with indicators of markers expression as in microcarcinomas tumor or in "large" cancer. This may indicate the occurrence of a malignant tumor growth from benign tumors.

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

Найбільш поширеною злоякісною пухлинною ендокринної системи є тиреоїдний рак. Серед усіх його гістологічних варіантів переважають його диференційовані варіанти – папілярний та фолікулярний [1, 2].

Захворюваність на рак щитоподібної залози (ЩЗ) в Україні постійно зростає. В теперішній час доля цього захворювання складає близько 1,5-2% від усіх злоякісних новоутворів [3].

Велика увага приділяється проблемі виникнення злоякісних пухлин. Пухлинна трансформація та подальша її прогресія пов'язана з пригніченням апоптозу та активацією проліферації [4]. Важливу роль у регулюванні клітинного циклу і, як наслідок, проліферативної активності, відіграють гени p53 (супресор пухлинного росту), p21^{WAF1/CIP1} – низькомолекулярний інгібітор циклін-залежних кіназ з сімейства CIP/KIP, p63 – гомолог p53, що є конкурентом p53 та має проканцерогенну дію [5-7].

Звертаючи увагу на те, що розвиток диференційованої пухлини триває певний період часу, для з'ясування етапів тиреоїдного канцерогенезу, експресію маркерів проліферації та апоптозу доцільно вивчати в пухлинах малого розміру – мікрокарциномах.

У відповідності до класифікації ВООЗ, мікрокарциномою ЩЗ вважають рак, класифікований як папілярний, з найбільшим діаметром 10 мм або менше [8]. Частість діагностики такого прихованого раку при аутопсії коливається за різними даними від 5-10 % до 36 % випадків [8, 9] і навіть до 48% серед оперованих хворих на тиреоїдний рак [10]. Аутопсійні дослідження свідчать про низьку агресивність даного виду раку. Також сповіщають про низьку смертність і малу кількість локальних рецидивів за тиреоїдної мікрокарциноми [11]. Не дивлячись на неагресивний з першого погляду перебіг захворювання, мікрокарцинома часто характеризується мультифокальним ростом та супроводжується рецидивами при не-радикальному хірургічному лікуванні [10, 12].

Виходячи з цього, нами було вивчено ряд маркерів (p53, p63, p21^{WAF1/CIP1}, та індекс проліферативної активності за рівнем Ki-67) в пухлинній тканині папілярних мікрокарцином у порівнянні з пухлинами «більшого»

розміру, та в оточуючій їх параканкротичній тканині.

Мета роботи: оцінити експресію біомолекулярних маркерів p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 та Ki-67 в пухлинній та параканкротичній тканинах тиреоїдних мікрокарцином.

Робота виконана в рамках НДР «Вивчення особливостей клінічного перебігу тиреоїдного раку на тлі доброякісної тиреоїдної патології та її вплив на розвиток раку щитоподібної залози» (ОК № 0301U000169), та «Визначити роль та місце радіоїодотерапії в протипухлинному лікуванні тиреоїдної мікрокарциноми для підвищення його ефективності» (№ 0109U00060).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено гістологічні препарати 76 хворих на папілярний рак ЩЗ. В 11 випадках діагностовано папілярну мікрокарциному. У решти 65 хворих встановлено наявність папілярного раку «більшого» розміру, а саме: T₁ – у 28; T₂ – у 34; T₃ – у 3. Видалену тканину фіксували у 10,0% розчині нейтрального забуференого формаліну. Гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм забарвлювали гематоксилином та еозином.

Імуногістохімічне виявлення p53, p21^{WAF1/CIP1}, p63 та маркера проліферації Ki-67 проводили на депарафінірованих зрізах товщиною 4-5 мкм, із попереднім демаскуванням антигену у цитратному буфері (рН 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 тетраглідрату (DAB, Dako Cytomation). Зрізи контрастували за допомогою гематоксилина Майєра. Оцінку результатів імуногістохімічного забарвлення проводили за допомогою світлового мікроскопа (збільшення x1250, 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 р53 $ІМ < 10,0\%$ – низький рівень експресії, $10,0\% \leq ІМ < 30,0\%$ – високий рівень, $ІМ \geq 30,0\%$ – гіперекспресія; для р21^{WAF1/CIP1} $ІМ < 7,0\%$ – низький рівень експресії, $7,0\% \leq ІМ < 15,0\%$ – високий рівень, $ІМ \geq 15,0\%$ – гіперекспресія. Проліферативний потенціал (індекс проліферації) визначали при підрахунку кількості клітин, що експресують Ki-67. При $ІМ\text{ Ki-67} < 10,0\%$ – низька, $ІМ\text{ Ki-67} \geq 30,0\%$ – висока проліферативна активність [13]. Експресію р63 оцінювали за принципом її наявності [14].

Крім абсолютної оцінки імуногістохімічних показників при папілярних мікрокарциномах, отримані дані були зрівняні з показниками при папілярному раці (ПР) більш великого розміру (Т₁ – Т₃).

Всі статистичні розрахунки і порівняння проводили після попереднього підтвердження нормальності розподілення даних за критеріями Д'агостино ексцес та Д'агости-

но, асиметрія – методами параметричної статистики з визначенням t-критерію Ст'юдента [15]. В тексті та таблицях статті представлені середні величини (М – середнє значення абсолютних величин, Р – середнє значення відносних величин) та похибки їх стандартних відхилень ($\pm m$, $\pm p$, відповідно).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні експресії р53 встановлено, що ІМ цього маркера в товщі папілярної мікрокарциноми дорівнював $6,17 \pm 2,08\%$ (табл. 1). Аналогічний показник при ПР склав $4,98 \pm 1,06\%$. Позитивна експресія р53 при папілярній мікрокарциномі спостерігалась в $73,33 \pm 13,33\%$, а в випадках ПР цей показник дорівнював $68,46 \pm 5,76\%$.

Щодо рівня експресії р53 (табл. 2), в $66,67 \pm 14,21\%$ випадків в тканині папілярних мікрокарцином він був на низькому рівні. І відповідно, в $33,33 \pm 14,21\%$ випадків спостерігалась його висока експресія. В тканині папілярного раку низька та висока експресія р53 спостерігалась в $80,00 \pm 4,96\%$ та $20,00 \pm 4,96\%$ випадків відповідно.

Таблиця 1

Експресія р53 в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Показники експресії р53	
		ІМ (М \pm m), %	% позитивних випадків (Р \pm p)
Папілярна мікрокарцинома	11	$6,17 \pm 2,08$	$73,33 \pm 13,33$
ПР	65	$4,98 \pm 1,06$	$68,46 \pm 5,76$

Таблиця 2

Частота зустрічальності різної експресії р53 в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з «великими» пухлинами

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Рівень експресії р53/відсоток випадків	
		Низький (ІМ < 10%), %	Високий або гіперекспресія (ІМ \geq 10%), %
Папілярна мікрокарцинома	11	$66,67 \pm 14,21$	$33,33 \pm 14,21$
ПР	65	$80,00 \pm 4,96$	$20,00 \pm 4,96$

Представлені дані свідчать, що розбіжностей в експресії р53 при папілярній мікрокарциномі та ПРЦЗ більшого розміру встановлено не було. При папілярній мікрокарциномі, як і при ПРЦЗ експресія р53 була виявлена приблизно в 70% хворих, але в більшості випадків на низькому рівні. В параканкротній тканині, що оточувала як мікрокарциноми, так і пухлини «великого» розміру, експресії р53 не встановлено.

При вивченні експресії р21^{WAF1/CIP1} ІМ маркера в товщі папілярної мікрокарциноми склав $33,17 \pm 5,32\%$, що було вірогідно ($p < 0,01$) вище, ніж в товщі «великого» ПР, де ІМ маркера склав $13,94 \pm 1,85\%$ (табл. 3).

Аналогічна ситуація склалась і з кількістю випадків реєстрації експресії маркера. При папілярній мікрокарциномі цей показник склав 100%, тобто в усіх випадках мікрокарциноми певний відсоток пухлинних клітин експресував р21^{WAF1/CIP1}. В товщі ж «великого» ПР експресія р21^{WAF1/CIP1} спостерігалась у $67,00 \pm 5,83\%$ хворих, що було вірогідно ($p < 0,05$) рідше.

Щодо рівня експресії р21^{WAF1/CIP1}, в папілярній мікрокарциномі в 100% випадків спостерігався її високий рівень або гіперекспресія маркера (табл. 4). В той же час в тканині ПР така інтенсивність експресії р21^{WAF1/CIP1} спостерігалась вірогідно ($p < 0,001$) рідше – в $55,38 \pm 6,17\%$ випадків.

В параканкротній тканині папілярних мікрокарцином експресія p21^{WAF1/CIP1} спостерігалась в 42,33±14,89% випадків (табл. 5), а в тиреоїдній тканині, що оточувала «великий»

ПР цій показник склав 26,31±5,46%. Тобто спостерігалась тенденція щодо збільшення експресії цього маркера в тканині, що оточувала мікрокарциноми.

Таблиця 3

Експресія p21^{WAF1/CIP1} в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Показники експресії p21 ^{WAF1/CIP1}	
		Індекс мітки (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	33,17±4,32*	100,00±0,0**
ПР	65	13,94±1,85	67,00±5,83

Примітка:

*– відмінності вірогідні (p<0,01); **– відмінності вірогідні (p<0,05) в порівнянні з аналогічними показниками при ПР

Таблиця 4

Частота зустрічальності різної експресії p21^{WAF1/CIP1} в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з «великими» пухлинами

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Рівень експресії p21 ^{WAF1/CIP1} /відсоток випадків, (P±p), %	
		Низький (ІМ<7%)	Високий або гіперекспресія (ІМ≥7%)
Папілярна мікрокарцинома	11	0,0±0,0*	100,00±0,0*
ПР	65	44,62±6,17	55,38±6,17

Примітка:

*– відмінності вірогідні (p<0,001) в порівнянні з аналогічними показниками при ПР

Таблиця 5

Показники експресії p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тиреоїдній тканині

Патогістологічний діагноз пухлини	Число випадків, n	Показники експресії p21 ^{WAF1/CIP1}	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	2,50±1,77	42,33±14,89
ПР	65	0,38±0,21	26,31±5,46

Аналогічно, ІМ p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині папілярних мікрокарцином дорівнював 2,50±1,77, а в оточенні ПР – 0,38±0,21%. Найвірогідніше такі розбіжності в експресії p21^{WAF1/CIP1} в параканкротній тканині папілярних мікрокарцином та «великого» ПР обумовлені тим, що в більш ніж в 20% «великий» ПР був оточений незмінною тиреоїдною паренхімою, в якій експресії p21^{WAF1/CIP1} не спостерігалось. На противагу цьому, в усіх випадках мікрокарцином, вони були оточені доброякісно зміненою тиреоїдною паренхімою, в якій в певному відсотку випадків спостерігали експресію зазначеного маркера.

Отже, експресія p21^{WAF1/CIP1} в товщі папілярних мікрокарцином спостерігалась частіше та була на більш високому рівні, ніж в товщі «великого» ПР. Також спостерігалось деяке збільшення показників експресії маркера в параканкротній тканині папілярних мікрокарцином порівняно з більшими пухлинами.

При визначенні експресії Ki-67 (табл. 6), в тканині папілярних мікрокарцином ІМ маркера склав 1,17±0,35%, що відповідало

низькій проліферативній активності. Аналогічний показник (1,03±0,58%) спостерігався і при «великому» ПР. В параканкротній же тканині ІМ Ki-67 при мікрокарциномі дорівнював 0,83±0,23%, а при ПР – 0,11±0,03%, що було вірогідно (p<0,01) менше. Тобто проліферативна активність тиреоцитів, що оточують папілярну мікрокарциному знаходиться на тому ж рівні, що і в пухлині як малого, так великого розміру.

Слід відзначити, що ІМ Ki-67 в нормальній та доброякісно зміненій тиреоїдній паренхімі дорівнював 0. Тобто проліферативна активність тиреоцитів, що формують доброякісне вузлове утворення, яке оточує мікрокарциному, співпадає з рівнем проліферації клітин в нещодавно виниклій злоякісній пухлині ЩЗ – мікрокарциномі. Цей факт є підтвердженням можливої малігнізації доброякісних утворень ЩЗ.

При визначенні експресії p63 встановлено, що в папілярних мікрокарциномах ІМ маркера дорівнював 12,67±6,87% (табл. 7). Той же показник при «великому» ПР склав 5,97±2,38%.

Індекс мітки Ki-67 в пухлинній та параканкротній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру

Патогістологічний діагноз пухлини	Число випадків, n	ІМ (M±m), %	
		Пухлина	Параканкротна тканина
Папілярна мікрокарцинома	11	1,17±0,35	0,83±0,23*
ПР	65	1,03±0,58	0,11±0,03

Примітка:

* – відмінності вірогідні (p<0,01) в порівнянні з аналогічним показником при ПР

Показники експресії p63 в тиреоїдній тканині папілярних мікрокарцином в порівнянні з пухлиною «великого» розміру

Патогістологічний діагноз	Число випадків, n	Показники експресії p63	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	12,67±6,87	83,33±11,23
ПР	65	5,97±2,38	58,46±6,11

Наявність експресії p63 при мікрокарциномі спостерігали у 83,33±11,23% хворих. При ПР вона зустрічалась в трохи меншому відсотку випадків – в 58,46±6,11%.

В параканкротній тканині ІМ p63 при папілярних мікрокарциномах склав 10,67±3,37%, що було вірогідно (p<0,01) вище, ніж в оточенні «великого» папілярного раку, де цей показник дорівнював 0,32±0,24% (табл. 8).

Звертає увагу значне, вірогідне (p<0,001) перевищення випадків наявності p63-позитивної експресії в параканкротній тканині у хворих з мікрокарциномами. Так в них позитивна експресія маркера в оточенні пухлини зустрічалась в усіх 100% випадків. У хворих же на ПР позитивна експресія p63 в параканкротній тканині спостерігалась лише в 13,85±4,28%.

Показники експресії p63 в параканкротній тиреоїдній тканині

Патогістологічний діагноз пухлини	Число випадків, n	Показники експресії p 63	
		ІМ (M±m), %	% позитивних випадків (P±p)
Папілярна мікрокарцинома	11	10,67±3,37 ¹	100,00±0,0 ¹
ПР	65	0,32±0,24*	13,85±4,28**

Примітка:

¹ – відмінності вірогідні;

* – (p<0,01);

** – (p<0,001) в порівнянні з аналогічним показником при ПР.

Слід зауважити, що експресія цього маркера в оточенні папілярних мікрокарцином (ІМ =10,67±3,37%) не відрізнялась від експресії в пухлинній тканині (ІМ при ПР =5,97±2,38%, та ІМ= 12,67±6,87% при мікрокарциномі).

Дані засвідчують, що експресія p63 при мікрокарциномах мала тенденцію до збільшення порівняно з «більшим» ПР. А в параканкротній тканині, що оточувала папілярні мікрокарциноми експресія маркера зустрічалась набагато частіше, ніж в оточенні ПР та була більш інтенсивною.

Отже в папілярних мікрокарциномах показники експресії p53 не відрізнялись від аналогічних показників при ПР більшого розміру. Експресія p21^{WAF1/CIP1} в товщі мікрокарцином спостерігалась частіше та була

на більш високому рівні, ніж в товщі пухлин більшого розміру. В параканкротній тканині, що оточувала мікрокарциноми, також спостерігалась тенденція щодо збільшення показників експресії цього маркера. Аналогічна картина спостерігалась і з показниками експресії p63, які в тканині мікрокарцином мали тенденцію, а в її параканкротній тканині були значно збільшені в порівнянні з пухлинами більшого розміру. Також в параканкротній тканині мікрокарцином спостерігалось збільшення проліферативної активності тиреоцитів. За показниками експресії p53 та p63 папілярні мікрокарциноми практично не відрізнялись в кращій бік від пухлин великого розміру. Збільшення експресії p21^{WAF1/CIP1} в товщі мікрокарцином з урахуванням інгібування ним циклін-залежних

кіназ є позитивним моментом, але в той же час свідчить про напруження антипроліферативних механізмів.

Показники експресії p21^{WAF1/CIP1} та p63 в доброякісно зміненій параканкротній тканині та в клітинах мікрокарцином мали спільні риси. В параканкротній тиреоїдній тканині, що оточувала мікрокарциноми експресія p21^{WAF1/CIP1} мала тенденцію до збільшення. Збільшення показників експресії p63 в параканкротній тканині мікрокарцином супроводжувалось високими показниками його експресії в пухлинній. Спостерігалось збільшення показників експресії p63 та проліферативної активності (за рівнем Ki-67) в оточенні папілярних мікрокарцином до рівня такого в пухлинній тканині.

Зазначені зміни в клітинах доброякісних утворів тиреоїдній паренхімі, які оточують малі за розмірами осередки тиреоїдного раку, на імуногістохімічному рівні доводять, що розвиток злоякісної пухлини відбувається саме з цих клітин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Валдина Е. А. Заболевания щитовидной железы / Валдина Е.А. – Петербург. – 2006. – 264 с.
2. Плешков В. Г. Проблемы ранней диагностики и лечения рака щитовидной железы / Плешков В. Г., Коренев С. В., Тугай В. В. // Рос. онкол. журнал. – 2002. – № 5. – С. 49-55.
3. Федоренко З. П. Рак в Україні, 2005-2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Л. О. Гулак, С. Л. Горох [та ін.] // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – № 87. – К. – 2007. – 96 с.
4. Бондарева В. А. Значение прогностических маркеров опухолевой прогрессии Ki-67 и p53 в опухолях молочной железы / В. А. Бондарева, И. С. Шпонька // Морфология, – 2007. – Т. 1., № 1 – С. 40-44.
5. Malaguarnera R. The p53-homologue p63 may promote thyroid cancer progression / Malaguarnera R., Mandarino A., Mazzon E., [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2005. – Vol. 12 – № 4. – P. 953-971.
6. Bar J. Understanding the role of p53 in cancer / Bar J., Blander G., Damalas A, et al. // Cancer Research and Therapy. – 2002. – Vol. 92. – P. 174-175.
7. Jung T. S. p53, p21 and bcl-2 Protein Expressions and the Clinical Significance in Papillary Thyroid Carcinoma / Tae Sik Jung, Keun-Sook Kim, Young Lyun Oh [et al.] // J. Korean Endocr Soc. – 2007, Apr – № 22 (2). – P. 98-104.
8. Arem F. R. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management / Arem F. R., Padayatty S. J., Saliby A. H. [et al.] // Endocr Pract. – 1999. – Vol. 5 – № 3. – P. 148-156.
9. Nasir A. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic Review / Nasir A., Chaudhry A. Z., Gillespie J. [et al.] // In Vivo. – 2000. – Vol. 14 – № 2. – P. 367-376.
10. Ajmi S. Papillary thyroid microcarcinoma presenting as cervical lymph node metastasis. Interest of tetrofosmin scintigraphy and lymph node thyroglobulin measurement / S. Ajmi, H. Hassine, R. Sfar, Z. [et al.] // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. – 2006. – Vol. 127, № 3. – P. 179-182.
11. Treatment for microcarcinoma of the thyroid. Clinical experience / Conzo G., Esposito M. G., Di Marzo M. [et al.] // Tumori. – 2003. – Vol. 89, (4 Suppl). – P. 210-211.
12. Yang G.C. Thyroid microcarcinoma: fine-needle aspiration diagnosis and histologic follow-up / Yang G.C., LiVolsi V.A., Baloch Z.W. // Int. J. Surg. Pathol. – 2002. – Vol. 10 – № 2. – P. 133-139.
13. Несіна І. П. Дослідження медикаментозної резистентності злоякісних новоутворень ендометрію залежно від агрегації пухлинної патології у родовах хворих / І. П. Несіна, Л. І. Воробйова, Л. Г. Бучинська // Онкологія, 2005. – Т. 7. – № 3 – С. 201-204.
14. 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.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М. : Практика. – 1999. – 460 с.

ВИСНОВКИ

1. За рівнем експресії гену основного контролю – p53, папілярні мікрокарциноми не відрізняються в кращій бік від «великого» папілярного раку.
2. Швидкість росту мікрокарцином за їх проліферативною активністю не відрізняється від пухлин великого розміру.
3. Збільшення проліферативної активності, показників експресії маркерів проліферації та апоптозу в параканкротній доброякісно зміненій тканині до рівня пухлинної може свідчити про виникнення злоякісної пухлини саме з доброякісно змінених утворень.
4. Збільшення показників експресії p21^{WAF1/CIP1} при папілярних мікрокарциномах порівняно з «більшим» раком можливо є компенсаторним механізмом, що спрямований на гальмування пухлинного росту.
Доцільним є вивчення клінічного перебігу тиреоїдних мікрокарцином залежно від експресії маркерів проліферації та апоптозу.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА В НОРМАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ С СИНДРОМОМ ЛИМФАДЕНОПАТИИ

Н. Н. Попов¹, А. Н. Савво¹, Е. Г. Коліушко²

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

² Областная детская клиническая больница № 1, Украина

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения внутривенного иммуноглобулина в лечении часто болеющих детей острыми респираторными вирусными инфекциями с синдромом лимфаденопатии (ЛАП). Полученные данные указывают на то, что применение ВВИГ позволяет сократить сроки лечения, в 3 раза уменьшает заболеваемость ОРВИ в течение года, предупреждает развитие бактериальных осложнений, ликвидирует ЛАП. У детей, получавших ВВИГ, наблюдается динамичное повышение местного и системного иммунитета, активизация антивирусного иммунитета, нормализация функциональной активности лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Под воздействием ВВИГ уровни спонтанной и ИЛ-2-индуцированной пролиферативной активности лимфоцитов, а также спонтанной продукции ИЛ-2 и ИЛ-10 у больных снижаются до нормальных значений. Предложенная терапия позволяет в короткие сроки нормализовать иммунные процессы, с которыми ассоциируется развитие ЛАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфаденопатия, часто болеющие дети, лечение

ВИКОРИСТАННЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ В НОРМАЛІЗАЦІЇ РЕАКЦІЙ ГУМОРАЛЬНОГО Й КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ЯКІ ЧАСТО ХВОРИЮТЬ НА ГОСТРІ РЕСПИРАТОРНІ ВИРУСНІ ІНФЕКЦІЇ ІЗ СИНДРОМОМ ЛІМФАДЕНОПАТІЇ

М. М. Попов¹, О. М. Савво¹, К. Г. Коліушко²

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

² Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, Україна

Метою цього дослідження явилось вивчення ефективності застосування внутрішньовенного імуноглобуліну в лікуванні дітей, які часто хворіють гострими респіраторними вірусними інфекціями із синдромом лімфаденопатії (ЛАП). Отримані дані вказують на те, що застосування ВВИГ дозволяє скоротити строки лікування, в 3 рази зменшує захворюваність ГРВІ протягом року, попереджає розвиток бактеріальних ускладнень, ліквідує ЛАП. У дітей, що одержували ВВИГ, спостерігається динамічне підвищення місцевого й системного імунітету, активізація антивирусного імунітету, нормалізація функціональної активності лімфоцитів і фагоцитарних клітин. Під впливом ВВИГ рівні спонтанної й ІЛ-2-Індукованої проліферативної активності лімфоцитів, а також спонтанної продукції ІЛ-2 і ІЛ-10 у хворих знижуються до нормальних значень. Запропонована терапія дозволяє в короткий термін нормалізувати імунні процеси, з якими асоціюється розвиток ЛАП.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: лімфаденопатія, діти, що часто хворіють, лікування

USE OF AN INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN NORMALIZATION OF REACTIONS OF GU-MORAL AND CELLULAR IMMUNITY AT OFTEN ILL CHILDREN SHARP RESPI-RATORNYMI VIRUS INFECTIONS WITH A SYNDROME LYMPHADENOPATHY

N. N. Popov¹, A. N. Savvo¹, E. G. Koliushko²

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Ukraine

The purpose of the present research was studying of efficiency of application of an intravenous immunoglobulin in treatment of often ill children by sharp respiratory virus infections with a syndrome lym-

phadenopathy. The obtained data specifies that application ВВИГ allows about treatment terms, in 3 times reduces disease DRS within a year, warns development of bacterial complications, liquidates lymphadenopathy. At children receiving VVIG, dynamical increase of local and system immunity, activization of anti-virus immunity, normalization of funktsional th activity of lymphocytes and phagocytes cages is observed. Under the influence of VVIG spontaneous and IL-2-induction proliferative activity of lymphocytes, and also spontaneous production IL-2 and IL-10 at patients decrease to normal values. The offered therapy allows to normalize in short terms it-munnye processes with which development of lymphadenopathy associates.

KEY WORDS: lymphadenopathy, often ill children, treatment

Одной из наиболее серьезных в педиатрии остается проблема часто болеющих детей. Большинство детей раннего возраста периодически переносят заболевания органов дыхания, в развитии и течении которых решающее значение имеет состояние иммунной системы организма. У определенной части детей острые респираторные заболевания принимают затяжной характер течения и часто сопровождаются развитием осложнений и рецидивированием. Эта категория детского населения заслуживает особого внимания, так как частые респираторные инфекции могут обуславливать срыв основных компенсаторно-адаптационных механизмов, приводить к значительным нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, ЖКТ, вегетативной нервной системы), способствовать снижению иммунорезистентности организма и раннему развитию хронической патологии. В лечении часто болеющих детей (ЧБД) нередко используется большое количество препаратов, в том числе салицилатов и антибиотиков, обладающих иммуносупрессивным действием, что усугубляет наблюдающийся у этих детей иммунодефицит [1].

Классическая терапия острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) состоит в применении антипиретиков, противовоспалительных, спазмолитических, разжижающих слизь и мокроту препаратов [2]. Этиотропная терапия ОРВИ, как показывает практика, малоэффективной [2]. В детской лечебной практике наиболее часто в лечении ОРВИ используют интерфероны (гриппферон, виферон) и индукторы интерферонов (циклоферон), а также препараты, повышающие клеточный иммунитет – имунорикс, имунофан, гропринозин.

Имеющиеся литературные данные и наш опыт показывают, что иммуномодуляторы в ряде случаев сокращают сроки выздоровления и предотвращают развитие тяжелых осложнений [2]. В то же время существующая терапия является малоэффективной в борьбе с генерализованной лимфаденопатией (ЛАП), развивающейся у часто болеющих ОРВИ детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения (ВВИГ) в лечении детей, часто болеющих ОРВИ с синдромом ЛАП.

Известно, что препарат способен как компенсировать дефицит специфических иммуноглобулинов у больных, так и стимулировать общую иммунореактивность организма, имеет поливалентную природу и содержит более 10 млн. антител различной специфичности.

Следует также учитывать, что применение имунорикса, имунофана, гропринозина в лечении часто болеющих детей (ЧБД) с ЛАП ограничено тем, что они оказывают стимулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки и усиливают их пролиферативный потенциал. Как установлено, развитие ЛАП ассоциировано с низкой иммунореактивностью организма, сочетающейся с поликлональным характером реагирования лимфоцитов на инфекционный агент. Для этой группы больных характерны повышенные спонтанная пролиферативная активность лимфоцитов пролиферативный ответ на ИЛ-2 [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эффективность применения ВВИГ была нами изучена в лечении 40 детей часто болеющих (6-8 раз в год) ОРВИ, сопровождающихся ЛАП, находившихся на стационарном лечении в Областной детской клинической больнице № 1, традиционная терапия у которых не приводила к ликвидации ЛАП (1-я группа), ВВИГ назначали 0,1 г/кг массы тела в сутки, курсом 5 дней.

Группу сравнения (2-я группа) составили 40 ЧБД ОРВИ с синдромом ЛАП, не получавших ВВИГ, но в комплексное лечение которых входили противовирусные препараты (арбидол – при гриппе, парагриппе, а также циклоферон или виферон). Иммунологическое обследование детей проводилось в острый период заболевания (10-е сутки) и после выздоровления (30-е сутки и 6-ой мес.). Контрольную группу составили 30 детей, относящихся к эпизодически

болеющим (ЭБД). Возраст всех групп детей составлял 9-16 лет.

О состоянии местного иммунитета у детей судили по содержанию в слюне лизоцима IgG, димерного и мономерного IgA. Известно, что слюна по составу иммуноглобулинов схожа с секретом гортани и отражает иммунитет слизистых покровов [4].

О системном иммунитете судили по концентрации в сыворотке крови основных классов иммуноглобулинов, содержанию циркулирующих иммунных комплексов, активности комплемента, фагоцитарной и биоцидной активности лейкоцитов крови, популяционному и субпопуляционному составу лимфоцитов крови и их функциональной активности, концентрации в сыворотке крови ИФ α и ИФ γ .

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью проточной лазерной цитометрии (FACSC Calibur, США) с использованием соответствующих моноклональных антител, несущих на себе различные флуоресцентные метки.

Лимфоциты для исследования из периферической крови выделяли на градиенте фиколла – верографина плотностью 1,078.

Содержание лизоцима в слюне, иммуноглобулинов в сыворотке и слюне определяли спектрофотометрически [5, 6].

Активность комплемента в сыворотке крови оценивали по 50% гемолизу тест-системы [7].

Концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови оценивали методом селективной преципитации ПЭГ – 6000 [8].

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови оценивали по способности клеток поглощать *S.aureus* (штамм 209) [9]. Определяли фагоцитарный индекс (ФИ – число фагоцитированных клеток) и фагоцитарное число (ФЧ – число бактерий, поглощенных

одной клеткой). Эффективность внутриклеточного киллинга (биоцидность лейкоцитов) оценивали по методу S.Nielsen [10]. Число поглощенных, но живых бактерий определяли после высева лизата клеток по методу Гольда на чашки Петри с мясопептонным агаром. Лизис лейкоцитов проводили путем добавления трехкратного объема воды.

ИФ α , ИФ γ в сыворотке крови детей определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов ЗАО «Вектор-Бест» (пос. Кольцово, Новосибирская область, Россия).

О пролиферативной активности лимфоцитов судили по уровню спонтанной и ИЛ-2 индуцированной бласттрансформации клеток в культуре *in vitro* (РБТЛ) [11]. Интенсивность пролиферации клеток оценивали морфологически по проценту формируемых бластных форм. Клетки культивировали 72 часа в полной среде RPMI-1640, содержащей 20% эмбриональной телячьей сыворотки, в атмосфере 5% CO₂. ИЛ-2 вносили в культурную среду в дозе 200 МЕ/мл [12].

Полученные данные подвергали статистической обработке. Для этой цели использовали пакет прикладных программ Statgraphics. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные приведены в виде среднего арифметического значения M и среднего квадратичного отклонения m .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенных исследований было установлено, что у детей 1-й группы, получавших в комплексной терапии ВВИГ, основные симптомы ОРВИ (температура, головная боль, слабость, кашель, гиперемия слизистой ротоглотки, жесткое дыхание) исчезали или значительно уменьшались на 3-4 сутки от начала применения ВВИГ (табл. 1).

Таблица 1

Влияние терапии на длительность клинических проявлений ОРВИ у ЧБД 1 и 2 групп

Симптомы	Длительность симптома, дни ($M \pm m$)	
	1 группа	2 группа
Повышенная температура тела	$3,6 \pm 0,6^*$	$6,3 \pm 1,5$
Головная боль	$3,8 \pm 0,8$	$5,9 \pm 1,4$
Слабость	$4,4 \pm 0,8^*$	$7,4 \pm 1,6$
Насморк	$3,7 \pm 0,7^*$	$7,8 \pm 1,8$
Боль в горле	$3,1 \pm 0,4^*$	$5,4 \pm 1,5$
Кашель	$4,7 \pm 0,7^*$	$8,6 \pm 2,1$
Гиперемия слизистых глотки	$5,0 \pm 1,0^*$	$8,8 \pm 2,3$
Зернистость задней стенки глотки	$4,4 \pm 0,6$	$8,1 \pm 2,0$
Дыхание жесткое	$2,1 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,4$
Хрипы сухие	$3,8 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,6$

Примечание: * $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп

Увеличенные лимфоузлы уменьшались до нормальных размеров на 12-17 сутки от начала иммунотерапии. Положительный терапевтический эффект наблюдался абсолютно у всех больных этой группы. У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, клинические симптомы ОРВИ исчезали несколько позже, на 6-9 сутки от начала терапии, генерализованная ЛАП сохранялась у 77% детей в течение всего периода наблюдения (более 40 дней) вплоть до новых эпизодов заболевания. Включение ВВИГ в комплексное лечение детей сокращало сроки выздоровления в 2 раза (табл. 1).

Наблюдения за этими категориями больных в течение 1 года показало, что применение ВВИГ снижает заболеваемость ОРВИ в

течение этого периода в 3 раза (до 2-3 эпизодов в год), число бактериальных осложнений – с 57% до 14% (синусит, пневмония, отит), не допускает развития генерализованной ЛАП.

В случае развития острой респираторной инфекции заболевание протекало в легкой форме и не сопровождалось ЛАП. У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, заболеваемость ОРВИ снижалась в 1,8 раз, число бактериальных осложнений – до 39%.

Иммунологические исследования показали, что под влиянием проведенной терапии у детей 1-й группы уже на 10-е сутки отмечалась активизация основных факторов местного иммунитета (табл. 2).

Таблица 2

Содержание лизоцима и иммуноглобулинов в слюне ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 суток	30 суток	6 мес.	
sIgA, г/л	1	0,18±0,02***	0,23±0,02*	0,26±0,02*,**	0,24±0,02*,**	0,26±0,02
	2	0,18±0,02***	0,20±0,02***	0,20±0,02***	0,16±0,02***	
IgA, г/л	1	0,16±0,02	0,18±0,02	0,18±0,02	0,17±0,02	0,17±0,02
	2	0,16±0,02	0,17±0,02	0,15±0,02	0,14±0,02	
IgG, г/л	1	0,094±0,009***	0,167±0,015*,**,*	0,113±0,012**	0,076±0,009*	0,071±0,009
	2	0,094±0,009***	0,104±0,011***	0,098±0,010***	0,079±0,009	
Лизоцим, г/л	1	18,6±1,5***	22,7±1,7*,**	25,7±1,9*,**	25,3±1,9*,**	26,4±1,8
	2	18,6±1,5***	20,9±1,6***	21,0±1,6***	17,7±1,4***	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

В этот срок в ротоглоточном секрете наблюдалось достоверное повышение концентрации секреторного IgA, сывороточного IgG и лизоцима по сравнению с их уровнями до лечения. Высокие уровни этих факторов сохранялись и на 30-е сутки от начала лечения. В этот период и через 6 мес. содержание в слюне всех изученных факторов местного иммунитета соответствовало значениям контрольной группы. У детей 2-й группы под влиянием традиционного лечения наблюдалась лишь тенденция к повышению местного иммунитета. Более низкое содержание секреторного IgA и лизоцима у этих детей, по сравнению с контрольной группой и 1-й группой детей, отмечалось в течение всего периода наблюдения.

У детей, получавших ВВИГ на 10-е сутки после начала лечения, наблюдалось повышение содержания в сыворотке крови IgG и восстановление до нормы IgA (табл. 3).

Содержание IgM и комплемента, уровни

которых до начала лечения превышали физиологический, существенно не изменялось. Снижение содержания ЦИК до нормального уровня происходило к 30-м суткам. У детей, не получавших ВВИГ, концентрация IgA в сыворотке крови не нормализовывалась до конца периода наблюдения. Изначально высокие уровни IgM, IgG и ЦИК у этих детей снижались до нормальных значений к 30-м суткам от начала лечения. Восстановление у детей 1-й группы нормальной концентрации в сыворотке крови IgA и пролонгированное повышенное содержание IgG и IgM, по сравнению с детьми 2-й группы, по нашему мнению, является положительным фактором, способствующим более полному подавлению инфекции и предупреждению развития осложнений.

В популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови детей, получавших ВВИГ, происходили следующие изменения (табл. 4).

Содержание иммуноглобулинов, ЦИК и комплемента в сыворотке крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
IgA, г/л	1	0,96±0,04***	1,26±0,13*,**	1,34±0,15*,**	1,35±0,15*,**	1,37±0,15
	2	0,96±0,04***	0,99±0,09***	0,98±0,11***	0,94±0,04***	
IgM, г/л	1	1,23±0,11***	1,29±0,13***	1,29±0,13***	0,96±0,08*	0,94±0,08
	2	1,23±0,11***	1,24±0,13***	1,09±0,11	0,97±0,08*	
IgG, г/л	1	12,46±0,60***	14,05±0,66*,**,**	14,01±0,65*,**,**	10,20±0,54*	10,19±0,53
	2	12,46±0,60***	12,48±0,63***	11,03±0,60	10,10±0,55*	
ЦИК, г/л	1	1,93±0,19***	1,94±0,20***	1,37±0,17*	1,36±0,12*	1,36±0,12
	2	1,93±0,19***	1,94±0,20***	1,46±0,18*	1,45±0,15*	
Комплемент, CH50	1	65,91±6,80	65,96±6,88	62,71±6,12	61,51±4,51	61,51±4,51
	2	65,91±6,80	65,93±6,88	61,84±4,80	61,81±4,72	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
1	2	3	4	5	6	7
Лейкоциты, 109/л	1	9,62±2,03***	7,04±0,93	6,32±0,61*	6,30±0,52*	6,31±0,52
	2	9,62±2,03***	7,69±0,97	6,41±0,64*	6,26±0,63*	
Лимфоциты, %	1	33,61±3,16	35,86±3,48	36,25±3,41	36,28±3,40	36,26±3,36
	2	33,61±3,16	33,68±3,29	35,91±3,42	35,90±3,41	
Лимфоциты, 109/л	1	3,23±0,33***	2,52±0,28*	2,29±0,24*	2,28±0,22*	2,28±0,21
	2	3,23±0,33***	2,58±0,29*	2,30±0,25*	2,24±0,23*	
CD3+-клетки, %	1	52,3±3,1***	58,9±3,1*	64,6±2,0*	64,5±2,0*	64,8±2,0
	2	52,3±3,1***	54,1±3,6***	61,2±3,1*	59,8±3,1***	
CD4+-клетки, %	1	30,1±2,7***	35,6±2,3*	37,6±1,7*	37,5±1,6*	37,5±1,6
	2	30,1±2,7***	31,8±2,7***	35,0±2,8	33,6±2,6	
CD8+-клетки, %	1	22,6±1,3	23,1±1,4	23,4±1,4	20,8±1,2	20,3±1,2
	2	22,6±1,3	22,8±1,4	22,8±1,4	21,4±1,2	
CD19+-клетки, %	1	24,6±2,2***	24,8±2,3***	24,9±2,3***	18,4±1,7*	18,3±1,6
	2	24,6±2,2***	24,7±2,3***	24,7±2,3***	22,0±2,1	
CD16+-клетки, %	1	14,2±0,8	14,8±0,9***	14,9±0,9***	12,8±0,8	12,8±0,8
	2	14,2±0,8	14,3±0,8	14,3±0,8	12,9±0,8	
CD3+CD69+-клетки, %	1	10,4±0,6***	7,2±0,6*,**,**	4,8±0,6*,**	4,3±0,4*,**	4,1±0,3
	2	10,4±0,6***	9,8±0,7***	8,2±0,7*,**	7,8±0,6*,**	
CD3+CD25+-клетки, %	1	18,9±1,4***	13,4±1,2*,**,**	9,9±0,9*,**	9,8±0,7*,**	9,8±0,7
	2	18,9±1,4***	17,9±1,4***	14,1±1,3*,**	12,3±1,0*,**	
CD19+CD69+-клетки, %	1	7,3±0,5***	5,3±0,5*,**,**	4,1±0,4*,**	3,6±0,2*,**	3,6±0,2
	2	7,3±0,5***	7,0±0,5***	6,5±0,5***	6,1±0,4*,**	
CD19+CD25+-клетки, %	1	14,5±1,1***	9,2±1,0*,**,**	5,9±0,6*,**	5,4±0,5*,**	5,4±0,5
	2	14,5±1,1***	14,0±1,1***	11,3±1,1*,**	10,1±0,9*,**	
CD3+CD56+CD8+-клетки, %	1	7,6±0,5***	6,1±0,5*,**,**	4,5±0,4*,**	4,0±0,3*,**	3,9±0,3
	2	7,6±0,5***	7,3±0,5***	6,6±0,5***	6,1±0,4***	
CD3+CD56+CD8+-клетки, %	1	4,9±0,4	4,7±0,4	4,2±0,4	4,1±0,4	4,1±0,3
	2	4,9±0,4	4,8±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	
CD8+CD11b+-клетки, %	1	8,3±0,4	10,6±0,4*,**,**	13,3±0,7*,**	12,9±0,6*,**	12,9±0,6
	2	8,3±0,4	8,9±0,5	10,9±0,6*,**	10,4±0,6*,**	
CD8+CD11b+-клетки, %	1	13,0±0,7	10,1±0,6*,**,**	7,0±0,4*,**	6,4±0,3*,**	6,4±0,3
	2	13,0±0,7	12,3±0,7	9,2±0,6*,**	7,2±0,4*,**	

1	2	3	4	5	6	7
Индекс CD8+CD11b ₋ / CD8+CD11b ₊ -клетки	1	0,63±0,04	1,07±0,06*,**,***	1,9±0,09*,**	2,0±0,08*,**	2,0±0,08
	2	0,63±0,04	0,72±0,05*,**	1,1±0,07*,**	1,4±0,07*,**	
CD71+-клетки, %	1	11,9±0,7	7,6±0,6*,**,***	4,9±0,5*,**	4,3±0,3*,**	4,3±0,3
	2	11,9±0,7	10,6±0,7***	7,6±0,6*,**	6,4±0,5*,**	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

На 10-е сутки после начала иммунотерапии в крови возрастало относительное содержание Т-общих лимфоцитов (CD3+-клеток), повышалась доля клеток с цитотоксическими свойствами и происходило восстановление соотношения Т-цитотоксические клетки (CD8+CD11b₋) \ Т-клетки супрессоры (CD8+CD11b₊), а также нормализация содержания в крови НКТ-клеток (CD3+CD56+CD8+), активированных Т- и В-лимфоцитов (CD25+, CD69+, CD71+). К 30-м суткам от начала лечения популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов полностью восстанавливался до нормы и через 6 месяцев после начала лечения оставался без изменений.

Следует заметить, что к концу исследования у детей с ЛАП нормализовывались все показатели, не соответствовавшие в интерморбидном периоде значениям нормы (содержание в крови CD3+-клеток, CD4+-клеток, CD3+CD69+, CD3+CD25+, CD19+CD69+, CD19+CD25+, CD3+CD56+CD8+, CD8+CD11b₊, индекс CD8+CD11b₋ / CD8+CD11b₊, CD71+).

У детей 2-й группы динамика нормализации популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови носила более медленный характер, чем у детей 1-й группы (табл. 4). На 10-е сутки от начала терапии достоверных изменений в составе лимфоцитов не отмечалось. На 30-е сутки терапии у детей наблюдалось повыше-

ние относительного содержания Т-общих лимфоцитов (CD3+-клеток) и Т-хелперов (CD4+-клеток), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+CD11b₋) и снижение содержания Т-клеток супрессоров (CD8+CD11b₊), а также положительная динамика в соотношении этих популяций Т-лимфоцитов.

Следует заметить, что в этот период содержание CD3+- и CD4+-клеток в периферической крови достоверно не отличалось от концентрации этих клеток у детей 1-й и контрольной групп, количество Т-цитотоксических клеток (CD8+CD11b₋) было ниже, количество Т-супрессоров (CD8+CD11b₊) – выше, чем у детей 1-й и контрольной групп. Эта же закономерность прослеживалась и через 6 месяцев после начала лечения.

Следует отметить, что у детей 2-й группы, в отличие от пациентов 1-й группы, под влиянием проводимой терапии не происходило нормализации содержания в крови активированных Т- и В-лимфоцитов и НКТ-лимфоцитов (табл. 4). В течение всего периода наблюдения у детей 2-й группы отмечалось достоверно повышенное содержание CD3+CD69+, CD3+CD25+, CD19+CD69+, CD71+ и CD3+CD56+CD8+-клеток.

У детей 1-й группы под влиянием проводимой терапии уже на 10-е сутки после ее начала отмечалось снижение уровня спонтанной БТЛ и повышение ИЛ-2-индуцированной БТЛ до уровня ЭБД (табл. 5).

Таблица 5

Проллиферативная активность лимфоцитов периферической крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
Спонтанная БТЛ, %	1	22,8±2,0***	9,6±0,7*,**,***	7,7±0,5*,**	7,5±0,5*,**	7,5±0,5
	2	22,8±2,0***	17,3±1,9*,**	10,7±1,2*,**	11,6±1,3*,**	
ИЛ-2 индуцированная БТЛ, %	1	30,4±3,1	37,4±3,3*	33,8±3,2	33,6±3,1	33,3±3,1
	2	30,4±3,1	32,3±3,3	36,6±3,3	37,7±3,2*	

Примечание:

* p<0,05 – между показателями до и после лечения;

** p<0,05 – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** p<0,05 – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

Следует заметить, что у ЧБД с ЛАП в интерморбидном периоде отмечается повышенная спонтанная и ИЛ-2-индуцированная БТЛ (соответственно, $15,8 \pm 1,4\%$ и $41,2 \pm 4,0\%$, в норме – $7,5 \pm 0,5\%$ и $33,3 \pm 3,0\%$).

У детей 2-й группы под влиянием терапии происходило некоторое снижение уровня спонтанной БТЛ как в острый период заболевания, так и в интерморбидном периоде, однако в течение всего наблюдения он оставался достоверно выше, чем у ЧБД 1-й группы и ЭБД в эти сроки. Уровень ИЛ-2-индуцированной БТЛ у детей 2-й группы в остром периоде заболевания был несколько ниже ($32,3 \pm 3,3\%$), чем у детей 1-й группы ($37,4 \pm 3,3\%$) и ЭБД ($38,5 \pm 3,1\%$), а в интерморбидном периоде – напротив, несколько выше, чем у этих групп детей (1-я группа и ЭБД). У ЭБД он составлял $33,3 \pm 3,1\%$, у детей 1 группы $33,8 \pm 3,2\%$ и $33,6 \pm 3,1\%$ (табл. 5).

Следует заметить, что у ЭБД в острый период заболевания уровень спонтанной БТЛ составлял $9,3 \pm 0,7\%$, ИЛ-2-индуцированной БТЛ – $38,5 \pm 3,1\%$, в интерморбидном периоде соответственно $7,5 \pm 0,5\%$ и $33,3 \pm 3,1\%$. В интерморбидном периоде у ЧБД с ЛАП уровень спонтанной БТЛ составлял $15,8 \pm 1,4\%$, ИЛ-2-индуцированной БТЛ составлял $41,2 \pm 4,0\%$.

У детей 1-й группы под влиянием проведенного лечения, включавшего ВВИГ, уже на 10-е сутки от ее начала наблюдалось повышение основных параметров фагоцитарных клеток, их поглотительной способности и биоцидности. ФИ повысился в 1,35 раза, ФЧ – в 1,20 раза, биоцидность – в 2,23 раза. На 30-е сутки от начала лечения эти показатели фагоцитарных клеток соответствовали значениям контрольной группы и сохранялись такими до конца исследования (табл. 6).

Таблица 6

Фагоцитарная и биоцидная активность лейкоцитов периферической крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
ФИ, %	1	$43,1 \pm 2,11^{***}$	$58,6 \pm 2,40^{* ** ***}$	$68,4 \pm 2,42^{* **}$	$68,0 \pm 2,42^{* **}$	$68,2 \pm 2,41$
	2	$43,1 \pm 2,11^{***}$	$50,7 \pm 2,39^{* ** ***}$	$61,1 \pm 2,41^{* ** ***}$	$58,1 \pm 2,38^{* ** ***}$	
ФЧ	1	$5,0 \pm 0,32^{***}$	$6,0 \pm 0,30^{*}$	$6,5 \pm 0,28^{* **}$	$6,5 \pm 0,28^{* **}$	$6,5 \pm 0,28$
	2	$5,0 \pm 0,32^{***}$	$5,4 \pm 0,30^{***}$	$5,9 \pm 0,30^{* ** ***}$	$5,8 \pm 0,30^{***}$	
Биоцидность (% бактерий, выживших после фагоцитоза)	1	$16,3 \pm 1,60^{***}$	$7,3 \pm 0,79^{* ** ***}$	$4,8 \pm 0,61^{*}$	$4,8 \pm 0,61^{* **}$	$4,8 \pm 0,61$
	2	$16,3 \pm 1,60^{***}$	$10,9 \pm 1,13^{* ** ***}$	$5,9 \pm 0,68^{* ** ***}$	$6,2 \pm 0,62^{* ** ***}$	

Примечание:

* $p < 0,05$ – между показателями до и после лечения;

** $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп;

*** $p < 0,05$ – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

У детей 2-й группы, не получавших ВВИГ, нормализация этих показателей происходила медленнее. На 10-е сутки ФИ возрастал в 1,17 раз, ФЧ – в 1,08 раз, биоцидность – в 1,49 раз. На 30-е сутки и через 6 месяцев ни один из этих показателей не достигал значений нормы и достоверно отличался от показателей детей 1-й группы.

Следует отметить, что восстановление функциональной активности фагоцитарных клеток является важным фактором повышения активности как противовирусного, так и антибактериального иммунитета. Фагоцитарные клетки являются продуцентами интерферонов, а также основными клеточными факторами борьбы с внеклеточными и внутриклеточными бактериями. Кроме того, повышение активности фагоцитарных клеток у лиц с вирусными инфекциями является

также фактором предупреждения развития бактериальных осложнений.

У детей 1 группы, в отличие от детей 2 группы, под влиянием проведенного лечения на 10-е сутки от его начала наблюдалось достоверное повышение содержания в сыворотке крови ИНФа и ИНФу, по сравнению с их содержанием до лечения (табл. 7).

Однако их уровень в этот срок был несколько ниже, чем в остром периоде заболевания у ЭБД. У эпизодически болеющих детей в острый период заболевания уровень ИНФа – $9,8 \pm 1,3$ пг/мл, ИНФу составлял $10,9 \pm 1,3$ пг/мл. В интерморбидный период уровень ИНФа и ИНФу у детей 1-й группы соответствовал значениям контрольной группы детей, у 2-й группы – был несколько ниже.

Резюмируя полученные данные, можно заключить, что включение в комплексное лечение ЧБД ОРВИ с ЛАП ВВИГ позволяет значительно улучшить результаты лечения

пациентов. Наблюдаемый клинический эффект, по-видимому связан с комплексным влиянием ВВИГ на различные звенья иммунной системы.

Таблица 7

Содержание ИНФа и ИНФу в сыворотке крови ЧБД с ЛАП до и после терапии (M±m)

Показатели	Группы детей	До лечения	После начала лечения			Контрольная группа
			10 сутки	30 сутки	6 мес.	
ИНФа, пг/мл	1	6,8±0,7	8,9±1,1*	8,9±1,0*	8,0±1,0*	8,0±1,0
	2	6,8±0,7	8,4±1,1	8,3±1,0	6,5±0,8	
ИНФу, пг/мл	1	7,9±0,8	10,1±1,2*	10,3±1,2*	9,8±1,2	9,8±1,2
	2	7,9±0,8	9,1±1,2	9,2±1,2	8,4±0,9	

Примечание:

* $p < 0,05$ – между показателями до и после лечения;

** $p < 0,05$ – между показателями детей 1 и 2 групп ;

*** $p < 0,05$ – между показателями детей 1, 2 групп и контрольной группы.

ВЫВОДЫ

1. Применение ВВИГ позволяет сократить сроки лечения, в 3 раза уменьшает заболеваемость ОРВИ в течение года, предупреждает развитие бактериальных осложнений, ликвидирует ЛАП.
2. Под влиянием ВВИГ у детей динамичное повышение местного и системного иммунитета, активизация антивирусного

иммунитета, нормализация функциональной активности лимфоцитов и фагоцитарных клеток. Предложенная терапия позволяет в короткие сроки нормализовать иммунные процессы, с которыми ассоциируется развитие ЛАП, снизить уровень спонтанной и ИЛ-2 индуцированной пролиферации лимфоцитов в интерморбидном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережной В. В. Иммуноterapia рецидивирующих респираторных инфекций у детей / Бережной В. В. // Здоровье Украины, – 2004. – № 108. – Режим доступа : www.health-ua.com.
2. Сафонова О. А.. Иммуноterapia острой респираторной инфекции и ее осложнений / Сафонова О. А., Пичукин А. В., Кожемякина Е. Ш. и др. // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 30-50.
3. Попов Н. Н. Цитокиновый статус частоболеющих детей с синдромом лимфаденопатии / Попов Н. Н., Савво А. Н., Романова Е. А. // Иммунология та алергологія. – 2010. – № 1. – С.41-43.
4. Рязанцев С. В. Содержание иммуноглобулинов в секрете гортани, в слюне и смывах из полости носа у здоровых людей / Рязанцев С. В., Костюкова С. Б. // Журнал ушных, носових і горлових хвороб. – 1998. – № 3. – С. 39-40.
5. Практикум по иммунологии: Учебное пособие для студентов высших учебных заведений / [Кондратьева И. А. , Ярылин А. А., Егорова С. Г. и др] ; под ред. Кондратьевой И. А. и Ярылина А. А. – [2-е изд., испр. и доп.]. – М. : Издательский центр «Академия», – 2004. – С. 213-214.
6. Чиркин В. В. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов / Чиркин В. В., Веников Ю. Ю., Кожевников Г. И. // Иммунология. – 1990. – № 3. – С. 75-77.
7. Карнищенко А. И. Справочник: Медицинские лабораторные технологии / Карнищенко А. И. – Санкт-Петербург : Интермедика, 1999. – Т. 2. –290 с.
8. Фролов В. М. Аутоиммунная и иммунокомплексная патология у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. // Проблемы эндокринологии. – 1991. – № 5. – С. 22-24.
9. Иммунология: практикум / [Пастер Е. У., Овод В. В., Позур В. К., Вихоть Н. Е.]. – К. : Вища школа, 1989. – С. 274-275.
10. Nielsen S. L., Blak F. T., Storgaard V. et.al. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of staphylococcus aureus in human neutrophilic granulocyte // ARMIS. – 1995. – № 103. – P. 460-468.
11. Шютт Х. Реакция бласттрансформирующих лимфоцитов. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М. : Медицина, 1987. – С. 294-302.
12. Вплив модифікованих імуномодуляторів на функціональні властивості лімфоцитів / О. А. Романова, А. В. Мартинов, А. Ю. Волянський, Н. І. Ігумнова, Т. А. Сидоренко, М. В. Смілянська, С. Д. Перемот, Н. В. Кашпур // Аналі Мечниківського Інституту. – 2009. – № 3. – С. 33-36.

ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ КОМОРБИДНОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И. В. Солдатенко, Н. В. Лысенко

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Наблюдали 98 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте 59±11 лет, из них 45 с коморбидной с остеоартрозом (ОА) и 53 – с изолированной АГ (группа сравнения – ИАГ). Прогностическую значимость клинических признаков и показателей variability сердечного ритма (ВСР) в оценке эффективности контроля коморбидной с ОА и ИАГ определяли ретроспективно после проведенной медикаментозной терапии методом шагового дискриминантного анализа с расчетом значений критерия Фишера (F) для возраста пациентов, уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, степеней АГ, функциональных классов хронической сердечной недостаточности (ФК ХСН), а также общей мощности (ТР) и соотношения мощностей низкой и высокой частот (LF/HF) ВСР. Вычисляли также диапазон значений дискриминантной функции в выделенных группах пациентов АГ+ОА и ИАГ и определяли коэффициенты регрессии для каждого статистически значимого показателя с построением дискриминантной функции для прогноза эффективной терапии. Установлено, что среди совокупности изученных клинических признаков и показателей ВСР в составе возраста пациентов, уровней САД и ДАД, степеней АГ, ФК ХСН, ТР и соотношения LF/HF статистически значимыми критериями эффективности контроля артериальной гипертензии для пациентов АГ+ОА оказались их возраст и соотношение LF/HF и для пациентов ИАГ – ДАД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, остеоартроз, контроль, артериальное давление, прогноз

ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧИМІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

І. В. Солдатенко, Н. В. Лисенко

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Спостерігали 98 пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) у віці 59±11 років, з них 45 з коморбідною з остеоартрозом (ОА) (група АГ+ОА) і 53 – з ізольованою АГ (група порівняння – ІАГ). Прогностичну значущість клінічних ознак і показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) в оцінці ефективності контролю коморбідної з ОА і ІАГ визначали ретроспективно після проведеної медикаментозної терапії методом крокового дискримінантного аналізу з розрахунком значень критерію Фішера (F) для віку пацієнтів, рівнів систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, ступенів АГ, функціональних класів хронічної серцевої недостатності (ФК ХСН), а також загальної потужності (ТР) та співвідношення потужностей низької і високої частот (LF / HF) ВСР. Обчислювали також діапазон значень дискримінантної функції у виділених групах пацієнтів АГ+ОА і ІАГ і визначали коефіцієнти регресії для кожного статистично значимого показника з побудовою дискримінантної функції для прогнозу ефективної терапії. Встановлено, що серед сукупності вивчених клінічних ознак і показників ВСР у складі віку пацієнтів, рівнів САТ і ДАТ, ступенів АГ, ФК ХСН, ТР та співвідношення LF / HF статистично значущими критеріями ефективності контролю артеріальної гіпертензії для пацієнтів АГ+ОА виявилися їх вік і співвідношення LF / HF і для пацієнтів ІАГ – ДАТ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, контроль, артеріальний тиск, прогноз

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE CRITERIA IN ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF CONTROL COMORBID WITH OSTEOARTHRITIS ARTERIAL HYPERTENSION

I. V. Soldatenko, N. V. Lysenko

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

Were observed 98 patients with arterial hypertension (AH) aged 59±11 years, 45 of them with comorbid with osteoarthritis (OA) and 53 – with isolated AH (control group – IAH). Prognostic significance of clinical

symptoms and heart rate variability (HRV) in assessment of the effectiveness of control comorbid with OA and IAH was determined retrospectively after drug therapy via step discriminant analysis with the calculation of the Fisher criterion (F) values for patient age, systolic (SBP) and diastolic (DBP) blood pressure, AH degree, congestive heart failure functional class (CHF FC), total power (TP) and the ratio of low and high frequencies HRV powers (LF/HF). Also was calculated the range of discriminant function values in selected groups of patients AH+OA and IAH, and were determined the regression coefficients for each statistically significant index with construction of the discriminant function to predict therapy effectiveness. It was determined that among the all of the studied clinical signs and HRV in the patients age, SBP and DBP, AH degrees, CHF FK, TP, and the LF/HF ratio statistically significant criterions of effective control of AH in patients AH+OA were their age and the LF/HF ratio and for patients IAH – DBP.

KEY WORDS: hypertension, osteoarthritis, control, blood pressure, prognosis

Артериальная гипертензия (АГ) и остеоартроз (ОА), являясь важной социально-экономической проблемой, занимают лидирующие позиции среди других заболеваний сердечнососудистой и опорнодвигательной систем по частоте встречаемости, госпитализациям и ежегодным затратам на лечение пациентов [1, 2, 3]. Проблема коморбидности АГ и ОА становится все актуальнее как в силу малой изученности, так и единых системных механизмов развития обоих заболеваний [4, 5].

Выбор терапевтической тактики для контроля артериального давления (АД) у пациентов с коморбидной с ОА АГ остается открытым вопросом, несмотря на существующие рекомендации [1, 6-10]. Так, до сих пор не установлено влияние на нее совокупности таких факторов, как возраст, общая мощность (TP) спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР), соотношение LF/HF, как мера симпатовагального баланса, степень АГ, функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН), и др.

Целью настоящего исследования явилось определение прогностически значимых критериев эффективности контроля коморбидной с ОА АГ.

Работа выполнена в рамках НИР «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» № госрегистрации 0109U000622 МОН Украины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе городской поликлиники № 6 г. Харькова обследовано 98 пациентов, 31 мужчина и 65 женщин, в возрасте 59 ± 11 . Из них 45 пациентов с коморбидной с ОА АГ (группа наблюдения – АГ+ОА): 12 мужчин и 33 женщины в возрасте 62 ± 11 лет, 53 с изолированной АГ (группа сравнения – ИАГ): 19 мужчин и 34 женщины в возрасте 57 ± 10 лет. Мягкая АГ наблюдалась у 20% и 32%, умеренная – 56% и 45%, тяжелая – 24% и 23% пациентов при АГ+ОА и ИАГ, соответственно. АГ I стадии была диагностирована у 7% и 15%, II – у 69% и 76%, III

– у 24% и 9% пациентов в группах АГ+ОА и ИАГ, соответственно. В группе АГ+ОА ОА I рентгенологически стадии не был диагностирован, тогда как ОА II наблюдался у 56%, ОА III стадий – у 44% пациентов.

Диагноз АГ устанавливался согласно Рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии [1], ОА – на основании классификации ревматических заболеваний Украинской Ассоциации ревматологов [11].

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

За 24 часа до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголь и лекарственные препараты, за 30 минут – ограничивалась физическая нагрузка.

Измерение АД проводилось в утреннее время по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 после 5-минутного отдыха.

Спектральный анализ ВСР (СА ВСР) проводился с использованием компьютерной диагностической системы «CardioLab 2000». Для этого регистрировали ЭКГ во втором стандартном отведении, последовательно, в клиностазе и ортостазе (проба ВСР на клиноортостаз). Проводилась проба с метрономизированным дыханием, при этом частота дыхания устанавливалась каждому пациенту в соотношении: вдох (3 секунды) – выдох (4 секунды). СА ВСР проводили по методу быстрого преобразования Фурье. Определяли общую мощность спектра (Total power – TP) в диапазоне от 0 до $0,40$ Гц/ мс^2 и соотношение $\text{LF}[\text{мс}^2]/\text{HF}[\text{мс}^2]$, LF – мощность спектра низких частот в диапазоне от $0,05$ до $0,15$ Гц за мс^2 ; HF – мощность спектра высоких частот в диапазоне от $0,15$ до $0,40$ Гц за мс^2 . TP характеризует мощность регуляции в целом, LF, преимущественно,

мощность симпатического, и HF – парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы. По LF и HF рассчитывали LF/HF [безразм.] как меру симпатопарасимпатического баланса. Критериями правильной реакции ВСР были:

- на ортогаз – снижение TP, мс² и прирост LF/HF, безразм;
- на метрономизированное дыхание – прирост TP, мс² и LF/HF, безразм.

Терапия АГ основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с гипертонической болезнью I–II стадии [1]. Пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете. Терапия включала диуретик (гидрохлортиазид либо индапамид) в дозе 12,5-50 мг в сутки, ингибитор АПФ (лизиноприл) в дозе 10-40 мг в сутки или их комбинацию.

Терапия ОА основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с остеоартрозом [11] 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 диклофенаком натрия.

Пациенты обследовались до, спустя 2 недели, 1 месяц, 3 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев от начала терапии.

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – M и стандартное отклонение – sd). Прогностическую значимость клинических признаков и показателей ВСР в оценке эффективности контроля коморбидной с ОА и изолированной АГ определяли ретроспективно по результатам про-

веденной медикаментозной терапии методом шагового дискриминантного анализа для исследованных групп пациентов. Значения критерия Фишера (F) рассчитывались для возраста пациентов, уровней САД и ДАД, степеней АГ, ФК ХСН, а также показателей ВСР – TP и соотношения LF/HF. Вычисленные значения критерия F сравнивали с критическими для оценки прогностически значимых из совокупности выбранных показателей. Вычисляли диапазон значений дискриминантной функции в выделенных группах пациентов АГ+ОА и ИАГ, а также определяли коэффициенты регрессии для каждого статистически значимого показателя с построением дискриминантной функции для прогноза эффективной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленной задачи выполнен шаговой дискриминантный анализ с выделением значимых клинических признаков и показателей ВСР в сравниваемых группах пациентов АГ+ОА и ИАГ. В табл. 1 продемонстрированы вычисленные и критические значения критерия F с помощью дискриминантного анализа для совокупности клинико-гемодинамических параметров и показателей ВСР в группах пациентов АГ+ОА и ИАГ. Наибольшее значение критерия F в группе АГ+ОА показали соотношение LF/HF и возраст пациентов, в группе ИАГ – ДАД, промежуточные в группе АГ+ОА – TP, степень АГ и ДАД, в группе ИАГ – САД, TP и ФК ХСН, и наименьшее в группе АГ+ОА показали САД и ФК ХСН, в группе ИАГ – возраст пациентов, LF/HF и степень АГ. Статистически значимыми в группе АГ+ОА оказались возраст пациентов и соотношение LF/HF, в группе ИАГ – ДАД.

Коэффициенты уравнений разграничительных функций, вычисленные с помощью дискриминантного анализа, представлены в табл. 2.

Таблица 1

Вычисленные и критические значения критерия Фишера для совокупности клинико-гемодинамических параметров и показателей ВСР в группах пациентов АГ+ОА и ИАГ

Клинические признаки, параметры ВСР	Группы			
	АГ+ОА		ИАГ	
	Значения критерия F			
	Вычисленный	Критический	Вычисленный	Критический
Возраст	4,9*	3,2	1,5	3,7
САД, мм рт. ст.	1,0	3,2	3,1	8,8
ДАД, мм рт. ст.	1,2	4,0	14,1*	8,8
TP, мс ²	2,0	3,2	3,7	8,8
LF/HF	23,6*	3,2	2,2	8,8
АГ, степень	1,7	3,2	1,5	8,8
ХСН, ФК	1,1	3,2	3,2	8,8

Примечание: * – указывает на статистическую значимость при дискриминации каждого из клинических и функциональных признаков в сравниваемых группах

**Коэффициенты уравнений разграничительных функций для прогнозирования
эффективности контроля АД у пациентов с АГ+ОА и ИАГ**

Группы пациентов	Коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций		
	b_1 (возраст)	b_2 (LF/HF)	b_3 (ДАД)
АГ+ОА	$2,8 \times 10^{-3}$	$-1,18 \times 10^{-2}$	–
ИАГ	–	–	$-3,3 \times 10^{-3}$

Коэффициенты уравнений отличны от нуля в группе АГ+ОА для возраста пациентов и соотношения LF/HF, в группе ИАГ – для ДАД.

Уравнения разграничительных функций в общем виде для групп АГ+ОА и ИАГ:

$$K_i = \sum_j b_{ij} \cdot X_{ij},$$

где K_i – значение дискриминантной функции, b_{ij} – коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций (см. табл.).

Уравнения разграничительных функций в развернутом виде:

– уравнение для группы пациентов АГ+ОА:

$$K_1 = 2,8 \times 10^{-3} \cdot (\text{возраст пациентов}) - 1,18 \times 10^{-2} \cdot LF/HF;$$

– уравнение для группы пациентов ИАГ:

$$K_2 = -3,3 \times 10^{-3} \cdot \text{ДАД},$$

где LF/HF – соотношение симпатовагального баланса, ДАД – диастолическое АД.

Коэффициенты в разграничительных уравнениях поставлены в порядке их уменьшения.

Наши данные шагового дискриминантного анализа групп пациентов АГ+ОА и ИАГ в зависимости от исходных клинических показателей и показателей ВСР позволили выделить достоверно значимые параметры для построения разграничительных функций, с помощью которых было возможно прогнозирование и планирование контроля коморбидной с ОА АГ у каждого нового пациента. Таковыми статистически значимыми показателями явились возраст пациентов и соотношение LF/HF в группе АГ+ОА и ДАД в группе ИАГ.

В работах [12, 13, 14] показано значение возраста пациентов, уровней САД и ДАД, степени АГ, ФК ХСН и параметров ВСР в эффективном контроле АД. Наши результаты, подтверждая их, в дополнение к этому

показывают большую прогностическую значимость для контроля эффективности терапии АГ+ОА соотношения LF/HF и возраста пациентов, тогда как для ИАГ большей прогностической значимостью обладало ДАД. Пояснение этим данным следует искать в общих системных механизмах АГ и ОА, которые испытывают большее напряжение при коморбидности этих заболеваний [5]. В прогнозировании эффективности терапии АГ+ОА, равно как и ИАГ могут быть использованы построенные нами разграничительные функции.

ВЫВОДЫ

1. Определение прогностических критериев эффективного контроля артериального давления у пациентов с коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензией по совокупности исходных клинических признаков и показателей вариабельности сердечного ритма может быть осуществлено методом шагового дискриминантного анализа с построением уравнений разграничительных функций.
2. Среди совокупности изученных клинических признаков и показателей ВСР в составе возраста пациентов, уровней САД и ДАД, степени АГ, ФК ХСН, ТР и соотношения LF/HF статистически значимыми критериями эффективности контроля артериальной гипертензии для пациентов АГ+ОА оказались их возраст и соотношение LF/HF и для пациентов ИАГ – ДАД.
3. Полученные результаты должны учитываться в контроле эффективности терапии АГ+ОА.

Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего изучения показателей ВСР для прогнозирования и оптимизации терапии пациентов с коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Міністерство охорони здоров'я України // Здоров'я України. – 2008. – С. 6-7.
2. Bob H. New developments in osteoarthritis / H. Bob, M. D. Sun, W. Christopher et al. // Rheum. Dis. Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 33. – P. 135-148.
3. Jordan K. M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies

- Including Therapeutic Trails (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1145-1155.
4. Joel M. Gore. Coexisting Conditions and Management of Hypertension // Journal Watch Cardiology. – 2008. – Vol. 521. – P. 5-10.
 5. Солдатенко И. В. Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше, чем отличий / И. В. Солдатенко, Н. И. Яблунчанский // Вестник ХНУ имени В. Н. Каразина. – 2008. – № 831. – С. 104-111.
 6. Верткин А. Л. Остеоартроз в практике врача-терапевта / А. Л. Верткин, Л. И. Алексеева, А. В. Наумов и др. // Укр. Мед. Часопис. – 2009. – № 2. – С. 51-54.
 7. Мендель О. И. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению больного / О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева и др. // РМЖ. – 2009. – № 21. – С. 1472-1476.
 8. Ануфриева Л. В. Общая мощность variability сердечного ритма и клиническая эффективность амлодипина у пожилых с артериальной гипертензией / Л. В. Ануфриева, Н. И. Яблунчанский, О. Ю. Бычкова // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. – 2003. – № 597. – С. 37-40.
 9. Аронов Д. М. Функциональные пробы в кардиологии / Д. М. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 296 с.
 10. Сулейманов С. С. Выбор гипотензивной терапии с помощью фармакологических и функциональных нагрузочных проб: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / С. С. Сулейманов. – Ростов-на-Дону. – 1990. – 20 с.
 11. Коваленко В. Н., Ревматические заболевания: итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В. Н. Коваленко, Н. А. Корж, С. И. Герасименко // Здоров'я України – 2007. – № 21. – С. 13–15.
 12. European Society of Hypertension and European Society of Cardiology 2007. Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 1011-1053.
 13. Thayer J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors / J. F. Thayer, S. S. Yamamoto, J. F. Brosschot // Int. J. Cardiol. – 2010. – № 2. – С. 122-131.
 14. Kshirsagar A. V. A Hypertension Risk Score for Middle-Aged and Older Adults / A. V. Kshirsagar, Y. L. Chiu, A.S. Bombback et.al. // J. Clin. Hypertens. – 2010. – № 10. – С. 800-808.

УДК: 616.24-006.6-033.2:616.8.31

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ РАЗЛИЧНЫМИ РЕЖИМАМИ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ С ХИМИОМОДИФИКАЦИЕЙ

В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, Н. В. Белозор

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

Проведен анализ результатов лучевой терапии (ЛТ) различными режимами фракционирования дозы 82 больным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIIA–IIIB стадии в 3 группах: 1-я (30 больных) – традиционное облучение; 2-я (27 больных) – ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования; 3-я (25 больных) – ЛТ в ускоренном режиме с эскалацией дозы и химиомодификацией этопозидом. Объективный эффект оказался достоверно выше в группах 2 и 3 ($74,1 \pm 8,6\%$ $72 \pm 9,2\%$ соответственно в группах 2 и 3 против $40 \pm 8,9\%$ в группе 1 $p < 0,05$). В этих группах отмечена также более высокая годовая выживаемость ($66,7 \pm 9,2\%$ и $64 \pm 9,8\%$ соответственно против $43,3 \pm 9,0\%$ в группе 1 $p > 0,05$). Ранние лучевые пневмониты I–II степени развивались реже в группе 1 ($16,7 \pm 6,8\%$) по сравнению с группами 2 и 3 ($37 \pm 9,5\%$ и $36 \pm 9,8\%$ соответственно). Улучшение качества жизни отмечено во всех группах больных, но в группах 2 и 3 клинический эффект наступал на 2–3 недели раньше. Поздние лучевые изменения легочной ткани оказывали существенное негативное влияние на качество жизни больных после ЛТ в период от 3 до 8 месяцев наблюдения, что делает необходимым применение сопроводительной терапии на этапах лучевого лечения и последующего наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: немелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия, режимы ускоренного фракционирования, объективный эффект, ближайший результат, качество жизни

© Старенький В. П., Сухина Е. Н.,
Белозор Н. В., 2010

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ ІІІ СТАДІЇ РІЗНИМИ РЕЖИМАМИ ФРАКЦІОНУВАННЯ З ХІМІОМОДИФІКАЦІЄЮ

В. П. Старенький, Е. Н. Сухина, Н. В. Білозор

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

Проведений аналіз результатів променевої терапії (ПТ) різними режимами фракціонування 82 хворих з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) ІІА–ІІВ стадії в 3 групах: 1-ша (30 хворих) – традиційне опромінювання; 2-а (27 хворих) – ПТ в режимі прискореного гіперфракціонування; 3-тя (25 хворих) – ПТ у прискореному режимі з ескалацією дози. Об'єктивний ефект опинився вірогідно помітнішим у групах 2 і 3 (74,1±8,6% і 72±9,2% відповідно в групах 2 і 3 проти 40±8,9% у групі 1 $p<0,05$). У цих групах відмічена також більш висока річна виживаність (66,7±9,2% і 64±9,8% відповідно проти 43,3±9,0% у групі 1 $p>0,05$). Ранні променеві пневмонії І–ІІ ступеня розвивалися рідше в групі 1 (16,7±6,8%) порівняно з групами 2 і 3 (37±9,5% і 36±9,8% відповідно). Поліпшення якості життя відзначено в усіх групах хворих, але при прискореному опромінюванні клінічний ефект наступав на 2–3 тижні раніше. Пізні променеві зміни легеневої тканини справляли істотний негативний вплив на якість життя хворих з НДРЛ після ПТ в період 3–8 міс. спостереження, що викликає необхідність застосовувати супровідну терапію на етапах променевого лікування і подальшого спостереження.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: недрібноклітинний рак легені, променева терапія, режими прискореного фракціонування, об'єктивний ефект, якість життя

FULL ASSESSMENT OF RADIATION THERAPY RESULTS OF DIFFERENT FRACTIONATION REGIMES CHEMOMODIFICATION AMONG III STAGE NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS

V. P. Starenkiy, O. M. Sukhina, M. V. Bielozor

The State Establishment «Kharkov S.P. Grigoriev Institute of Medical Radiology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine

The analysis of the results of radiation therapy (RT) using different fractionation regimes among 82 patients with IIIA and IIIB stage non-small-cell lung cancer (NSCLC) was held. All of the patients were divided into three groups: the first one (consisted of 30 patients) – standard RT; the second one (consisted of 27 patients) – accelerated hyperfractionated RT; the third one (consisted of 25 patients) – RT using an accelerated regime with the dose escalation and etoposide chemomodification. There was an overt effect observed in the groups 2 and 3 (74,1±8,6% and 72±9,2% in the groups 2 and 3 respectively against 40±8,9% in the group 1 $p<0,05$). In this groups high annual survival rate is observed (66,7±9,2% and 64±9,8% respectively against 43,3±9,0% in the group 1 $p>0,05$). However, early I-II grade radiation pneumonitis were observed rarer in the groups 1 (16,7±6,8%) in comparison with the groups 2 and 3 (37±9,5% and 36±9,8% respectively). Patient's life quality improvement was observed in all of the groups, however, clinical effect comes in 2-3 weeks earlier in case of an accelerated RT administration. Late radiation changes of pulmonary tissues exercise a significant negative influence on life quality of NSCLC patients after the RT had been held for the period of 3 to 8 months of observation as a result symptomatic therapy is to be administered during the stages of RT and follow-up care.

KEY WORDS: non-small-cell lung cancer, radiation therapy, accelerated fractionation regimes, overt effect, close result, life quality

Рак легкого (РЛ) на протяженні многих лет остается одной из распространенных злокачественных опухолей в мире. В 75-80% случаев РЛ представлен немелкоклеточным типом, составляющим одну из самых проблематичных ситуаций клинической онкологии [1]. Несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении этого заболевания за последнее десятилетие, отмечается значительное увеличение заболеваемости и смертности, особенно в развивающихся

странах, на долю которых в настоящее время приходится около 50% всех случаев [2]. При этом наблюдается неблагоприятная тенденция увеличения частоты запущенных форм немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), что является следствием отсутствия адекватных методов скрининга, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях [3, 4]. На момент установления диагноза около 70% больных имеют значительный местнораспространенный процесс

или отдаленные метастазы, что в подавляющем большинстве случаев исключает возможность оперативных вмешательств [5]. В этой связи очевидна актуальность разработки методов консервативного специального лечения в виде лучевой терапии, химиотерапии и их комбинации, основной целью которых является максимальное продление жизни больного и облегчение симптомов заболевания, т. е. повышение показателей общей выживаемости, улучшение качества жизни пациента [6].

Лучевая терапия остается одним из основных локальных методов лечения больных с местно-распространенными формами немелкоклеточного рака легкого [7]. Но, несмотря на значительные достижения в физико-технологическом обеспечении радиотерапии, совершенствование аппаратуры и методов лучевой терапии, существенный прогресс в борьбе с неоперабельным НМРЛ III стадии не достигнут. Пятилетняя выживаемость при проведении лучевой терапии в режиме конвенционального фракционирования составляет не более 3-9% [5, 15].

Одним из возможных направлений повышения эффективности лучевой терапии является применение нестандартных режимов фракционирования [5, 7, 8]. Так как в запущенных стадиях основные морфологические формы НМРЛ характеризуются чрезвычайно низкой радиочувствительностью, для повышения степени регрессии опухоли даже нестандартные режимы лучевой терапии нуждаются в модификации цитостатиками, обладающими радиосенсибилизирующими свойствами [9, 10, 11].

При одновременном воздействии радиации и химиотерапевтических агентов наряду с усилением тумороцидного действия происходит частичное нарушение процессов репарации в окружающих опухоль тканях и органах, выраженное ослабление процессов адаптации, в результате чего возрастает вероятность возникновения выраженных лучевых реакций и поздних лучевых осложнений, во многом определяющих качество жизни пациента. В этом случае становится значимым анализ результатов противоопухолевой терапии не только по критерию непосредственной эффективности, но и по показателям качества жизни [12].

Качество жизни является одним из ведущих критериев оценки эффективности лечения в онкологии и представляет собой важный компонент мониторинга состояния больного на всех этапах противоопухолевого лечения [13, 14]. Группой оценки качества жизни при Европейской организации

исследования и лечения рака (EORTC) разработан наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и специфический модуль для больных раком легкого EORTC QLQ-LC13, широко используемые в многоцентровых рандомизированных исследованиях в Европе, Канаде и ряде протоколов США [12, 14]. Результаты этих исследований показали, что анализируя показатели качества жизни, возможно осуществлять мониторинг течения болезни и проведение корректировки лечения.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и переносимости различных режимов лучевой терапии у больных раком легкого, включая определение качества жизни в процессе лечения и в ближайшие сроки после его окончания.

Работа выполнена в рамках НИР «Изучение роли сфингомиелиназы в керамидному пути апоптоза в условиях химиолучевой терапии НМРЛ для прогнозирования ее эффективности», шифр НИР АМН.03.08.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты обследования 82 больных НМРЛ IIIA–IIIB стадии в возрасте 44–78 лет, которым в период с 2008 г. по 2009 г. проводился курс дистанционной ЛТ на аппаратах «Тератрон Elit-80» и «Рокус-АМ».

Необходимыми условиями включения пациентов в исследование были: морфологически подтвержденный НМРЛ (плоскоклеточный, аденокарцинома, крупноклеточный), IIIA–IIIB стадия распространенности опухолевого процесса, общее состояние по шкале Карновского не менее 60 баллов, неоперированные больные из-за местной распространенности опухолевого процесса, или медицинских противопоказаний, отказа от предложенной операции.

В исследование не включались пациенты с метастазами в надключичные лимфоузлы, с синдромом сдавления верхней полой вены, с наличием полостей распада в опухоли или отдельных опухолевых очагов в другой ipsilateralной доле, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

В соответствии с заданием клинического исследования все больные подразделялись на 3 группы, сопоставимые по возрасту, стадии, локализации, форме роста и морфологическому типу опухоли.

В группе 1 (30 больных) проводилась стандартная ЛТ разовой очаговой дозой

(РОД) 2 Гр, 5 фракций в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 65 Гр.

В группе 2 (27 больных) ЛТ в режиме ускоренного фракционирования с эскалацией дозы проводилась по методике дробления дневной дозы на две фракции с интервалом между фракциями 6 часов, 10 фракций в неделю, расщепленным курсом (после 36 Гр запланированный недельный перерыв), до СОД, изоэффективной 68–70 Гр. На I этапе РОД – 1,2 Гр, на II этапе – 1,6 Гр за фракцию. Методика включала внутривенные инфузии этопозида в дозе 70 мг/м² 1 раз в не-

делю. Суммарно в среднем пациент получал 300 мг препарата. Рис. 1.

В группе 3 (25 больных) ЛТ проводилась в режиме ускоренного фракционирования. На I этапе РОД 1,6 Гр при двукратном облучении в день с интервалом между фракциями 6 часов, 10 фракций в неделю, до СОД 32 Гр. На II этапе, после недельного перерыва, РОД 1,2 Гр дважды в день до СОД, изоэффективной 68–70 Гр. В качестве радиосенсибилизатора 1 раз в неделю вводился этопозид по 70 мг/м² до суммарной дозы – 300 мг. Рис. 2.

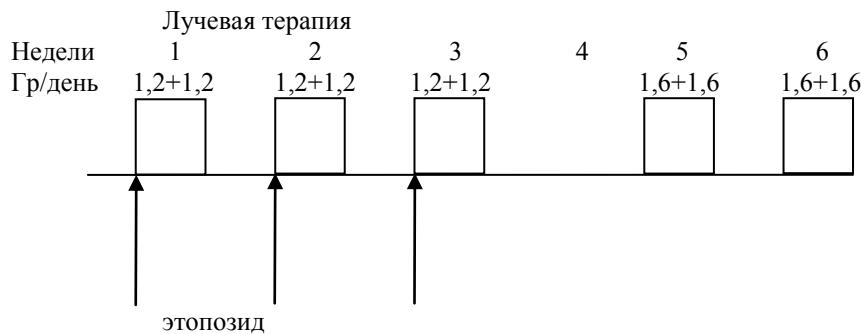


Рис. 1. Схема лечения пациентов группы 2

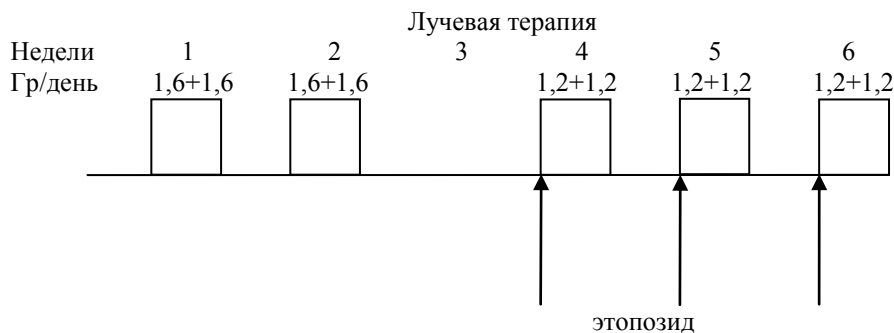


Рис. 2. Схема лечения пациентов группы 3

После окончания ЛТ большинство пациентов в дальнейшем получали курсы полихимиотерапии с включением в схему лечения таких препаратов как цисплатин, этопозид.

Среди обследованных больных подавляющее большинство составляли мужчины

80 (97,6%). Так как женщин было всего 2 (2,4%), в группах 2 и 3, влияние полового фактора на результаты исключалось.

Распределение больных НМРЛ в зависимости от распространенности опухолевого процесса представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение числа больных НМРЛ в группах в зависимости от степени местной распространенности опухоли (абсолютное, относительное в % число больных)

Группа больных	Число больных	ШБ стадия (T ₁₋₄ N ₃ M ₀ , T ₄ N ₂ M ₀)		ША стадия (T ₁₋₃ N ₂ M ₀ , T ₃₋₄ N ₁ M ₀ , T ₄ N ₀ M ₀)	
		абс.	%	абс.	%
1	30	10	33,3	20	66,7
2	27	10	37,0	17	63,0
3	25	9	36,0	16	64,0
Всего	82	29	35,4	53	64,6

Как видно, достоверных различий между группами по степени распространенности процесса не было. Соотношение ШБ/ША стадии в них оказалось приблизительно сопоставимым: (1/2), (1/1,7), (1/1,7).

Плоскоклеточный рак диагностировался

у 58 пациентов (70,7%), аденокарцинома – у 23 пациентов (28,1%), и крупноклеточный – лишь у 1 пациента (1,2%). Распределение больных в исследуемых группах по морфологическому строению опухоли отражено на рис. 3.

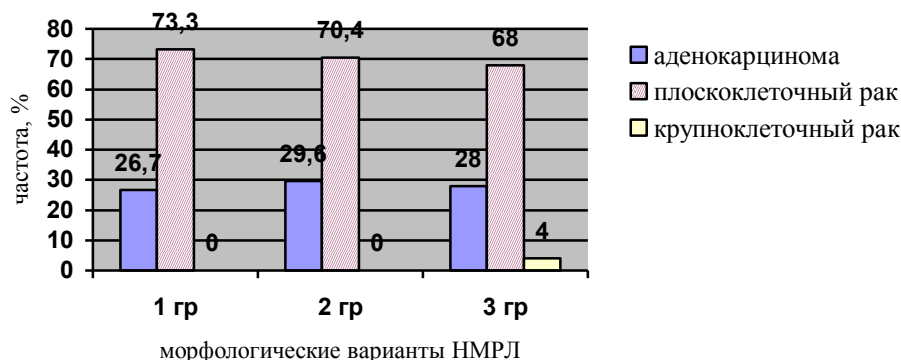


Рис. 3. Распределение больных в группах по морфологическому строению опухоли (абсолютное, относительное в % число больных)

Во всех группах изучалась динамика частоты и степени выраженности отдельных симптомов НМРЛ, таких как боль в грудной клетке, одышка, кашель в процессе лучевой терапии разными режимами фракционирования и в течение года после его окончания.

Оценка непосредственных результатов, тяжести местных и общих лучевых реакций, включая изменения отдельных симптомов (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохаркание), проводилось согласно рекомендациям ВОЗ и по классификации Европейской организации исследования и лечения рака (шкала «LENT SOMA» с использованием специфического модуля опросника для больных раком легкого EORTC QLQ-LC13).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0. Оценивались частоты встречаемости изучаемых признаков в абсолютных единицах и процентах. Для проверки вероятности различий между группами больных применялся t-критерий Стьюдента. Сравнительный анализ общей одногодичной выживаемости в изучаемых группах проводился путем расчета отношения шансов, статистическая значимость оценивалась с помощью одностороннего критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка непосредственных результатов лечения неоперабельных больных НМРЛ III стадии проводилась по степени регрессии опухолевого процесса на основе данных рентгенологических исследований и КТ

грудной клетки через 1 мес. после завершения лучевой терапии.

Позитивный эффект (полная и частичная регрессия) оказался достоверно более высоким в группах 2 и 3, где ЛТ проводилась в режимах ускоренного фракционирования по сравнению с результатами в группе 1 пациентов, получивших стандартную радиотерапию (74,1±8,6%, 72±9,2% соответственно в группах 2 и 3 против 40±8,9% в группе 1, $P_{2,3} - P_1 < 0,05$) (рис. 4).

Совместное применение ускоренных режимов радиационного воздействия и цитостатического препарата (этопозид) увеличивало частоту объективного ответа благодаря усилению повреждающего действия на опухоль, связанного с радиосенсибилизацией опухолевых клеток и снижением их способности к репопуляции. При этом высокая частота положительного ответа опухоли на лечение в группах 2 и 3 коррелировала с более высокой выживаемостью в течении года до 66,7±9,2% и 64±9,8% соответственно (против 43,3±9,0% в группе 1, $P_{2,3} - P_1 > 0,05$) (табл. 2.).

При расчете отношения шансов отмечалось улучшение однолетней выживаемости у больных группы 2 (ОШ 2,62) и группы 3 (ОШ 2,32), где применялись ускоренные режимы фракционирования, по сравнению с конвенциональной методикой облучения. Однако согласно одностороннего критерия Фишера для малых выборок эти различия оказались не достоверны ($P > 0,05$). Возможно однолетняя выживаемость будет статистически достоверно различаться при исследовании большего числа пациентов.

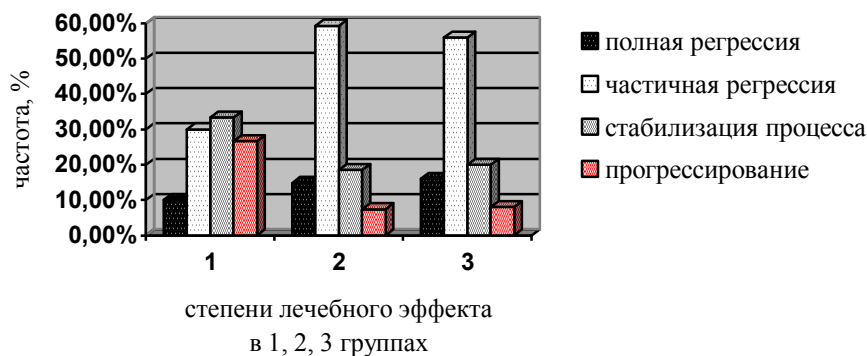


Рис. 4. Непосредственные результаты лечения больных раком легкого (абсолютное, относительное в % число больных)

Таблица 2

Результаты лучевого лечения больных НМРЛ при различных режимах фракционирования (абсолютное, относительное в % число больных)

Группа больных	Объективный ответ				Годичная выживаемость
	ПР	ЧР	СП	ПП	
1 (n=30)	3 (10%)	9 (30%)	10 (33,3%)	8 (26,7%)	13(43,3%)
2 (n=27)	4 (14,8%)	16(59,3%)	5 (18,5%)	2 (7,4%)	18(66,7%)
3 (n=25)	4 (16%)	14 (56%)	5 (20%)	2 (8%)	16 (64%)
Всего: 82	11(13,4%)	39(47,6%)	20(24,4%)	12(14,6%)	47(57,3%)

Примечание:

ПР – полная регрессия,

ЧР – частичная регрессия,

СТ – стабилизация процесса,

ПП – прогрессирование процесса.

При изучении динамики основных симптомов установлено, что до начала лечения болевой синдром II–III степени отмечается у 26 пациентов (86,7±6,2%) группы 1, 25 пациентов (92,6±5,1%) – группы 2, 22 пациентов (88,0±6,6%) – группы 3. Частота кашля II–III степени у больных группы 1 достигает 90±5,5% (27 пациентов) по сравнению с группами 2 и 3 – 81,5±7,6% (22 бо-

льных) и 80,0±8,2% (20 больных) соответственно. Одышка II–III степени во всех группах проявляется с одинаковой частотой: 76,7±7,7% (23 больных) в группе 1, 74,1±8,6% (20 больных) в группе 2, 72,0±9,2% (18 больных) в группе 3.

Динамика отдельных симптомов у больных НМРЛ в процессе лечения представлена в табл. 3.

Таблица 3

Динамика основных симптомов (кашель, одышка, боль в грудной клетке) в процессе лучевой терапии разными режимами фракционирования (абсолютное, относительное (в %) число больных)

Группа больных	Кашель II–III степ.		Одышка II–III степ.		Боль II–III степени	
	До лечения абс. (%)	После лечения абс. (%)	До лечения абс. (%)	После лечения абс. (%)	До лечения абс. (%)	После лечения абс. (%)
1 (n=30)	27 (90,0)	4 (13,3)	23 (76,7)	5 (16,7)	26 (86,7)	5 (16,7)
2 (n=27)	22 (81,5)	4 (14,8)	20 (74,1)	2 (7,4)	25 (92,6)	5 (18,5)
3 (n=25)	20 (80,0)	4 (16,0)	18 (72,0)	1 (4,0)	22 (88,0)	4 (16,0)
Всего: 82	69 (84,1)	12 (14,6)	61 (74,4)	8 (9,8)	73 (89)	14 (17)

Положительный результат в виде снижения выраженности болевого синдрома до приемлемой интенсивности либо полное его исчезновение отмечалось у 70,0±8,4% больных группы 1, у 74,1±8,6% в группе 2, у 72±9,2% пациентов группы 3. Снижение интенсивности кашля с уменьшением

продукции мокроты выявлялось у 76,7±7,7% больных группы 1, у 66,7±9,2% и 64±9,8% случаев соответственно в группах 2 и 3. Уменьшение одышки имело место у 60,0±8,9% пациентов группы 1, в 66,7±9,2% и 68±9,5% случаев соответственно в группах 2 и 3 ($p > 0,05$). Необходимо отметить, что у

больных с кровохарканьем умеренной степени оно полностью исчезало в процессе лечения.

Благодаря снижению частоты и степени выраженности боли, одышки, кашля, а также исчезновению кровохаркания отмечалось улучшение качества жизни во всех изучаемых группах больных. Однако, в группах 2 и 3, где применялись ускоренные режимы облучения, клинический эффект выявляется на 2–3 недели раньше, чем при классическом фракционировании за счет интенсификации и укорочения курса лучевого лечения.

Снижение выраженности либо исчезновение указанных симптомов происходит за счет уменьшения, в первую очередь, компрессии первичной опухоли либо конгломерата лимфатических узлов на бронхи крупного и среднего порядка в результате полной или частичной регрессии опухоли в процессе лечения.

При анализе местных лучевых реакций ранние пульмониты (возникающие непосредственно в конце лечения либо в течение ближайших двух недель) с клиническими проявлениями в виде одышки, боли в грудной клетке, сухого непродуктивного кашля, субфебрильной гипертермии, представляли наибольший интерес. По интенсивности проявлений они подразделялись на слабые (I степень), умеренно выраженные (II степень) и тяжелые (III степень). Если при слабовыраженных симптомах, развивающихся в процессе и после окончания облучения, как правило, не возникало затруднений в проведении специального лечения, то при умеренном проявлении – была необходимость в назначении активной медикаментозной терапии, а при тяжелых – дополнительно к симптоматической терапии еще и перерыв в ЛТ до 1–2 недель. Частота проявления ранних лучевых реакций легочной ткани представлена в табл. 4.

Таблица 4

Частота и степень ранних лучевых пульмонитов (абсолютное, относительное (в %) число больных)

Группа больных	Число больных	Ранние лучевые пульмониты			Всего абс. (%)
		I степень абс. (%)	II степень абс. (%)	III степень абс. (%)	
1	30	3 (10%)	2 (6,7%)	-	5 (16,7%)
2	27	6 (22,2%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)	11 (40,7%)
3	25	5 (20%)	4 (16%)	1 (4%)	10 (40%)
Всего	82	14 (17,1%)	10 (12,2%)	2 (2,4%)	26 (31,7%)

Лучевые пульмониты I–II степени диагностировались реже в группе при облучении традиционным фракционированием (16,7±6,8%) по сравнению с группами 2 и 3, где частота лучевой реакции здоровых тканей легкого составляет соответственно 37,0±9,5% и 36,0±9,8%, ($P_{2,3}-P_1 > 0,05$). Пульмонит III степени выявлен у 1 пациента, получившего облучение ускоренным гиперфракционированием с эскалацией дозы, и у 1 пациента, пролеченного методом ускоренного фракционирования, вызвавший ухудшение качества жизни больных, необходимость перерыва в лечении и длительной поддерживающей терапии. Расчет отношения шансов показал, что ускоренные методики радиотерапии увеличивали частоту пульмонитов в группе 2 (ОШ 2,44) и группе 3 (ОШ 2,4), однако согласно точному критерию Фишера различия не достоверны при 5% уровне значимости.

В то же время анализ поздних лучевых реакций, прежде всего пульмонитов, а также постлучевых фиброзов, показывал их существенное влияние на качество жизни больных в течение года после окончания луче-

вого лечения.

Следует отметить, что частота изучаемых симптомов у больных в исследуемых группах резко возрастает на 3 и 6 месяцев наблюдения. Динамика частоты кашля II и III степени у больных изучаемых групп в течение года после окончания облучения представлена в табл. 5.

При этом отмечалась некоторая тенденция к увеличению частоты кашля II–III степени к шестому месяцу наблюдения в группах 2 и 3, где проводились ускоренные режимы фракционирования, по сравнению со стандартным режимом облучения (44,4±9,7%, 44±10,1% против 33,3±8,6%, $p > 0,05$).

Частота одышки II–III степени достигала максимальных значений во всех группах к шестому месяцу наблюдения (табл. 6).

При этом в группе 1 (стандартная ЛТ) отмечалось незначительное увеличение частоты симптома по сравнению с ускоренными режимами облучения в группах 2 и 3 (40±8,9% против 37±9,5%, 36±9,8%, $p > 0,05$).

Боль в грудной клетке II–III степени выявлялась с меньшей частотой во всех группах наблюдения, что отражено в табл. 7.

Таблица 5

**Динамика частоты кашля (II–III степени по шкале «LENT SOMA»),
(абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Временные точки контрольных осмотров				
	2 недели абс. (%)	6 недель абс. (%)	3 месяца абс. (%)	6 месяцев абс. (%)	12 месяцев абс. (%)
1 (30 чел.)	3 (10%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)	10 (33,3%)	6 (20%)
2 (27 чел.)	4 (14,8%)	4 (14,8%)	11 (40,7%)	12 (44,4%)	6 (22,2%)
3 (25 чел.)	5 (20%)	4 (16%)	11 (44%)	11 (44%)	6 (24%)

Таблица 6

**Динамика частоты одышки (II–III степени по шкале «LENT SOMA»),
(абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Временные точки контрольных осмотров				
	2 недели абс. (%)	6 недель абс. (%)	3 месяца абс. (%)	6 месяцев абс. (%)	12 месяцев абс. (%)
1 (30 чел.)	5 (16,7%)	7 (23,3%)	11 (36,7%)	12 (40%)	7 (23,3%)
2 (27 чел.)	2 (7,4%)	4 (14,8%)	8 (29,6%)	10 (37%)	5 (18,5%)
3 (25 чел.)	1 (4%)	3 (12%)	6 (24%)	9 (36%)	5 (20%)

Таблица 7

**Боль в грудной клетке (II–III степени по шкале «LENT SOMA»),
(абсолютное, относительное (в %) число больных)**

Группа больных	Временные точки контрольных осмотров				
	2 недели абс. (%)	6 недель абс. (%)	3 месяца абс. (%)	6 месяцев абс. (%)	12 месяцев абс. (%)
1 (30 чел.)	4 (13,3%)	3 (10%)	4 (13,3%)	5 (16,7%)	3 (10%)
2 (27 чел.)	3 (11,1%)	2 (7,4%)	4 (14,8%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)
3 (25 чел.)	3 (12%)	2 (8%)	4 (16%)	5 (20%)	3 (12%)

При этом происходило некоторое увеличение частоты болевого синдрома к шестому месяцу наблюдения в группах 2 и 3, где применялись ускоренные режимы фракционирования, по сравнению со стандартным режимом облучения ($18,5 \pm 7,6\%$, $20 \pm 8,2\%$ против $16,7 \pm 6,8\%$, $p > 0,05$). К 12-му месяцу наблюдения частота указанных симптомов практически возвращалась к исходным значениям после лечения.

ЛТ рака легкого остается сложной проблемой в связи с высокой радиорезистентностью, поэтому по-прежнему актуальны поиски путей повышения радиочувствительности основных морфологических форм НМРЛ. Наиболее перспективным направлением с технологической и экономической точки зрения является сочетание нестандартных режимов облучения и химиорадисенсибилизации [5, 9, 10]. Однако, при реализации этих методик серьезную проблему представляет повышение частоты лучевых реакций, которые оказывают существенное негативное влияние на качество жизни [5, 16]. Непосредственные результаты проведенного нами исследования показали высокую эффективность химиолучевого лечения НМРЛ с применением нестандартных режимов фракционирования и

одновременно значительную частоту лучевых пневмонитов после окончания лечения, а также в процессе дальнейшего наблюдения.

В настоящее время отсутствуют специфические способы ранней диагностики лучевых реакций, позволяющие избежать клинически значимых проявлений радиационного пневмонита, что определяет целесообразность проведения профилактических мероприятий, диктует необходимость проведения активной сопроводительной терапии не только на этапе специального лечения, но и последующего мониторинга.

ВЫВОДЫ

1. Лучевая терапия в режиме ускоренного фракционирования при неоперабельном НМРЛ III стадии позволяет достичь лучших непосредственных результатов лечения, статистически достоверно увеличивая частоту объективного ответа до 72-74,1%, а также повысить показатели годичной выживаемости до 64-66,7% по сравнению со стандартным режимом фракционирования.
2. Положительный эффект лучевого лечения во всех изучаемых группах сопровождается улучшением качества жизни больных благодаря снижению частоты

таких симптомов как боль, одышка, кашель, а также исчезновению кровохаркания. При ускоренных режимах облучения (группы 2, 3) динамика регрессии этих симптомов происходит на 2-3 недели раньше, чем при стандартном облучении.

3. Проведение ускоренных режимов фракционирования сопровождается развитием ранних лучевых пневмонитов в 40,7% случаев, что в 2,4 раза превышает частоту реакции здоровых тканей легкого при стандартном облучении.
4. Лучевые реакции в виде пневмонитов, а также постлучевые фиброзы легочной ткани сопровождаются увеличением частоты и степени выраженности в первую очередь респираторных симптомов (кашель и одышка), оказывая существенное негативное влияние на качество жизни больных НМРЛ после лучевого лечения в

период от 3 до 8 месяцев наблюдения. Это обуславливает необходимость применения сопроводительной детоксикационной, десенсибилизирующей, антиоксидантной терапии не только на этапах лучевого лечения, но и последующего наблюдения.

Несмотря на высокие непосредственные и ближайшие результаты, требует дальнейшего изучения оптимальный выбор обособованных дозо-временных соотношений и химиопрепаратов с учетом индивидуальных особенностей опухолевого процесса, адекватная коррекция общего состояния пациента с местным и системным терапевтическим воздействием в процессе лечения и последующего наблюдения. Комплексный подход к повышению эффективности радиотерапии и предупреждению лучевых осложнений, позволит улучшить качество жизни больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак легкого / Под редакцией П. Лоригана. – М. : Рид Элсивер, – 2009. – с. 195 с.
2. R. Greil. Рак легких – глобальная проблема / Richard Greil // Онкологическое обозрение. – 2006. – № 1. – С. 2-4.
3. Smith R. A.: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006 / Smith R. A., Cokkinides V., Eyre H. J. // Cancer J Clin. – 2006. – № 56 (1). P. 11-25.
4. Henschke C. I. CT screening for lung cancer: update 2005 / Henschke C. I. // Surg Oncol Clin N Am. – 2005. – 14. – P. 761-776.
5. Золотков А. Г. Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы / Золотков А. Г., Мардынский Ю. С. и др. // Радиология – практика. – 2008. – № 3. – С. 16-20.
6. Захарычев В. Д. Современные принципы лечения при неоперабельном НМРЛ / Захарычев В. Д. // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 91-94.
7. Бойко А. В. Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами / Бойко А. В., Черниченко А. В., Филимонов А. В., Кузнецов Е. В. // Российский онкологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 7-10.
8. Канаев С. В. Принципы и обоснование химиолучевого лечения злокачественных опухолей / С. В. Канаев // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 1-8.
9. А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, Л.И. Мусабаев. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2006. – № 4 (20). – С. 63-67.
10. Черниченко А. В. Химиолучевая терапия НМРЛ / Черниченко А. В., Филимонов А. В. // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 16-20.
11. Uitterhoeve A. L., Belderbos J. S., van Zandwijk N., Koning C. C. Perspectives in the treatment of non-small cell lung cancer stage III with radiotherapy and concomitant low-dosage chemotherapy. Ned Tijdschr Geneeskd. – 2008 Dec. 13. – № 152 (50). – P. 2709-13.
12. Полищук Т. В. Качество жизни больных немелкоклеточным раком легкого III стадии после комбинированного лечения / Полищук Т. В., Тузиков С. А., Балацкая Л. Н., Миллер С. В. // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 5 (35). – С. 11-16.
13. Комарова В. П. Качество жизни как один из критериев оценки эффективности лечения: Материалы V Российской онкологической конференции / В. П. Комарова. – М., 2001. – С. 31-33.
14. Dijkers I. Measure of quality of life: methodological problem // J. Phys. Med. Rehabil. – 1999. – Vol. 78, № 3. – P. 286-300.
15. Everett E. Vokes. Optimal Therapy for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol. 2005. – Vol. 23. – № 25. – P. 5853-5855.
16. Мардынский Ю. С. Значение лучевой терапии в лечении рака легкого / Мардынский Ю. С., Золотков А. Г., Кудрявцев Д. В. // Вопросы онкологии. – 2006. – Т. 52, № 5. – С. 499-504.

УДК: 616,12-008.331.1:612.13:615.225.2-07

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА ЗМІН ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ II СТАДІЇ

О. І. Токаренко, Я. О. Андреева

Запорізька медична академія післядипломної освіти, Україна

В результаті комплексного клінічно-інструментального обстеження 117 хворих на ГХ II стадії було встановлено характер змін ендотеліальної функції і периферійного венозного кровотоку. Встановлено, що зміни венозної ланки кровообігу корелюють з показниками стану ендотеліальної функції і можуть спостерігатися навіть у хворих без наявності ознак серцевої недостатності. Врахування стану венозного кровотоку та ендотеліальної функції рекомендовано при підборі гіпотензивної терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, артеріальна та венозна гемодинаміка, ендотеліальна дисфункція

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И ИЗМЕНЕНИЙ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ II СТАДИИ

О. И. Токаренко, Я. О. Андреева

Запорожская медицинская академия последипломного образования, Украина

В результате комплексного клинично-инструментального обследования 117 больных с ГБ II стадии был установлен характер изменений эндотелиальной функции и периферического венозного кровотока. Установлено, что изменения венозного звена кровообращения коррелируют с показателями состояния эндотелиальной функции и могут наблюдаться даже у больных без наличия признаков сердечной недостаточности. Учет состояния венозного кровотока и эндотелиальной функции рекомендован при подборе гипотензивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, артериальная и венозная гемодинамика, эндотелиальная дисфункция

CORRELATION BETWEEN ENDOTELIAL FUNCTION AND CHANGES OF VEIN BLOOD STREAM AT PATIENTS WITH II STAGE HYPERTENTION

O. I. Tokarenko, Y. O. Andreeva

Zaporozhian medical academy of postgraduation education, Ukraine

As a result of complex clinical and instrumental inspection 117 patients from the II stage hypertension the character of changes of endotelial function and peripheral vein blood stream was set. It is set, that changes of vein link of circulation of blood has correlation chain with the indexes of endotelial function and can be observed even at patients without the presence of heart failure. The account of being of vein blood stream and endotelial function is recommended for the choice of therapy.

KEY WORDS: essential hypertension, arterial and vein hemodynamic, endothelial dysfunction

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найбільш поширених кардіоваскулярних захворювань, яке суттєво впливає на індивідуальний прогноз [1]. Відповідно до даних статистики, у світі нараховується більш ніж 1 млрд. осіб з артеріальною гіпертензією, і передбачається, що ця цифра буде збільшуватися до 1,5 млрд до 2025 р. Приблизно

90-95% випадків гіпертензії розглядаються як есенціальна. На клінічному рівні картина есенціальної гіпертензії представляється досить однорідною, причини її розвитку та патогенезу гетерогенні і включають сукупність різних генетичних, біохімічних та фізіологічних механізмів, які до теперішнього часу досліджені далеко не повно [2].

Тому проблеми патогенезу гіпертонічної хвороби завжди була пріоритетною в терапії та кардіології і зберігає свою пріоритетність в теперішній час. Не викликає сумніву, що ГХ є одним з важливіших факторів розвитку серцево-судинної патології. Однак, до теперішнього часу залишається невирішеним питання про те, в якому ступені цей ефект пов'язаний безпосередньо з підвищенням артеріального тиску (АТ), а в якій він є наслідком дії факторів, що лежать в основі патогенезу ГХ [3]. Дисфункція ендотелію є однією з складових патогенетичних механізмів підвищення артеріального тиску і розвитку артеріальної гіпертонії. Більшість досліджень присвячено визначенню функціонального стану артеріальної ланки кровотоку без урахування венозного відділу. Залишаються недостатньо вивченими питання взаємозв'язку між патологічними змінами венозних, артеріальних судин та станом ендотеліальної функції, особливостями інтракардіальної гемодинаміки, процесами ремоделювання і структурно-функціональними показниками міокарда у хворих на ГХ. Літературні дані про вплив змін венозної гемодинаміки на функцію серця, ендотелію, артеріальні судини, а також дії підвищеного АТ на структурно-функціональний стан венозної системи, суперечливі.

Мета дослідження: визначення стану ендотеліальної функції у хворих на ГХ II стадії в залежності від стану венозного кровотоку передпліччя.

Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри терапії, фізіотерапії, курортології і профпатології Запорізької державної академії післядипломної освіти «Обґрунтування ефективного комплексу відновлюваного лікування у хворих з артеріальною гіпертензією в залежності від функціонального стану вегетативної нервової системи» (державний реєстраційний № 0104U002142).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Було обстежено 117 хворих на ГХ II стадії, що знаходились на лікуванні у терапевтичному відділенні міської лікарні № 8 м. Запоріжжя. Серед них 56 жінок і 61 чоловік. Середній вік хворих склав $54,9 \pm 6,9$ років. За рівнем підвищення АТ всі хворі відносились до 1-2 ступеня підвищення АТ. Середня тривалість захворювання склала $9,87 \pm 2,3$ роки. У дослідження не включалися пацієнти з ішемічною хворобою серця, патологією нирок, ендокринної системи та інших захворювань, які обумовлюють

АГ, а також хворі із захворюванням шлунково-кишкового тракту, цукровим діабетом, наявністю серцевої або ниркової недостатності, порушенням мозкового кровообігу, ураженнями клапанного апарату серця та хронічними захворюваннями легень. До контрольної групи увійшли 25 практично здорових осіб (16 чоловіків і 9 жінок). Статевий і віковий склад контрольної групи, був подібний до такого в основній групі.

Дослідження стану венозного кровотоку передпліччя у спокої і після електроміостимуляції проводилося методом венооклюзійної плетизмографії на апараті «ЭМПА 2-01». Визначалися об'ємні (додатковий венозний об'єм (ДВО), швидкісні показники (середня швидкість наповнення вен під час оклюзії (СШНВ), максимальна швидкість спорожнення вен (МШСВ)), показники венозного тиску та тонусу (ВТ). Усі показники оцінювались до і після дозованого фізичного навантаження м'язів передпліччя в об'ємі 70% від максимального за допомогою електроміостимуляції (ЕМС).

Дослідження вазоактивної функції ендотелію артерій м'язового типу проводили за допомогою проби з потікзалежною вазодилатацією (реактивною гіперемією) на комп'ютерному комплексі «РЕОКОМ». Стан вазорегулюючої функції ендотелію оцінювали шляхом визначення коефіцієнта механо-чутливості (КМЧ) [4].

Для оцінки стану судинного ендотелію в усіх обстежених проводили визначення концентрації ендотеліну-1 (ЕТ-1) плазми крові методом імуно-ферментного аналізу із застосуванням наборів фірми «Peninsula Laboratories, Inc.» (США), концентрації кінцевих метаболітів закису азоту спектрофотометричним методом.

Для глибшого і детальнішого вивчення залежності основних параметрів ендотеліальної функції від функціонального стану венозного відділу судинного русла було здійснено розподіл пацієнтів за показником % ДВО (співвідношення показників ДВО у спокої та після проведення ЕМС). При зменшенні цієї величини на 30% і більше стан венозного кровотоку оцінюється як нормальний (перша група – 8 осіб), при збільшенні до 30% – як порушений з мінімальними патологічними змінами (друга група – 79 пацієнтів), а при збільшенні більш як на 30% – як порушений з більш вираженими патологічними змінами венозного відділу (третья група – 30 осіб).

Досліджувані величини представлені в роботі у вигляді: вибіркоче середнє значення $M \pm$ стандартна помилка репрезентативності

m вибіркового середнього значення. Всі кількісні показники визнавали достовірними при $p < 0,05$. Якщо розподіл досліджуваної варіанти не підкорявся нормальному закону, для оцінювання розбіжностей вибіркової сукупності використовували непараметричні методи аналізу даних, в інших випадках – параметричні методи. Оцінювання ступеня взаємозв'язку між парою незалежних ознак, виражених у кількісній шкалі, здійснювалося за допомогою коефіцієнта рангової кореляції P. Spearman (R). Усі статистичні процедури проводили з використанням пакетів прикладних програм «STATISTICA® for Windows 6» (StatSoft Inc.) і «SPSS 13.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи стан периферичної гемодинаміки у хворих на ГХ II стадії можна відзначити, що зі збільшенням ступеня підвищення АТ та тривалості захворювання відмічалось збільшення венозного тиску і тону, зменшення ємнісних і швидкісних показників венозного кровотоку порівняно з контрольною групою. Так, венозний тиск і тону у пацієнтів з 2 ступенем підвищення АТ перевищували аналізовані показники контрольної групи на 33,1%, $p < 0,01$ і 29,0%, $p < 0,05$ відповідно. СШНВ під час їх оклюзії, ДВО і МШСВ були достовірно нижчими, ніж у осіб з нормальним АТ на 40,0%, 45,7% і 33,8%, ($p < 0,01$) відповідно. Обмеження резерву ємнісних судин у стані спокою більшою мірою виявлялося при проведенні функціональної проби з ЕМС. У хворих ГХ реакція ємнісних судин на м'язове навантаження носила патологічний характер, відрізняючись від реакції у здорових осіб, і ха-

рактеризувалася зниженням венозного тону і зменшенням МШСВ, збільшенням СШНВ і ДВО під час оклюзії. Максимальною СШНВ була у хворих з 2 ступенем підвищення АТ, достовірно перевищуючи значення контрольної та першої груп на 33,9%, $p < 0,05$ і 33,9%, $p < 0,05$ відповідно. Після ЕМС ДВО у цих хворих була більшою, ніж у осіб контрольної групи та хворих з першим ступенем підвищення АТ на 39,3% і 34,5% ($p < 0,01$) відповідно, у пацієнтів з 1 ступенем підвищення порівняно з практично здоровими особами на 32,1% ($p < 0,05$). Після ЕМС МШСВ у пацієнтів з 1 та 2 ступенем підвищення АТ була на 33,7%, і 43,2% ($p < 0,01$) відповідно меншою, ніж у осіб контрольної групи. Венозний тону після ЕМС був достовірно нижчим ніж у практично здорових осіб на 51,9% і 62,2% ($p < 0,05$) відповідно.

Відповідно до ступеня змін венозного кровотоку було відзначено, що у хворих 3 групи показники СШНВ та ДВО були достовірно нижчими у порівнянні з другою та першою групами на 28% та 50% відповідно. ВТ у осіб третьої групи перевищував відповідний показник у першій та другій групах на 17% та 21% відповідно. Зміни кінетичного показника МШСВ мали тенденцію до зниження у групах, але не були достовірні. Після ЕМС більш виражені зміни показника ДВО, а саме на 54% було відзначено у третій групі. Також у цій групі спостерігались більш виразні зміни СШНВ, а саме збільшення на 31% (табл. 1).

Стан ендотеліальної функції у різних групах хворих на ГХ II стадії характеризувався наступними особливостями (табл. 2).

Таблиця 1

Показники периферійного венозного кровотоку у хворих на ГХ II стадії (M±m)

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=25)	Перша група (n=8)	Друга група (n=79)	Третя група (n=30)
ВТ, мм вод. ст.	126,6±1,8	137,4±0,93*	144,6±1,17*	157,4±0,3* ^{Δ#}
ВТ _с , ум. од.	11,48±1,5	14,04±0,76*	14,38±0,65*	16,04±0,6* [#]
СШНВ _с , мл/хв. * 100 г тканини	0,085±0,006	0,065±0,004*	0,058±0,004* ^Δ	0,038±0,014* ^Δ
ДВО _с , мл/100 г ткани	0,46±0,01	0,38±0,03	0,21±0,02* ^Δ	0,19±0,02* ^Δ
МШСВ _с , мл/хв. * 100 г тканини	6,44±0,32	3,45±0,23*	3,83±0,28*	3,23±0,15*
СШНВ _с , мл/хв. * 100 г тканини	0,047±0,004	0,052±0,006	0,054±0,003*	0,065±0,003* ^{Δ#}
ДВО _с , мл/100 г тканини	0,26±0,02	0,24±0,03	0,29±0,04* ^Δ	0,44±0,04* ^Δ
МШСВ _с , мл/хв. * 100 г тканини	7,02±0,34	4,52±0,23*	3,72±0,20*	3,20±0,20* ^{Δ#}
ВТ _с , ум. од.	21,88±2,3	19,9±0,9*	9,40±0,53* ^Δ	5,7±0,5* ^Δ
%ДВО, %	33,8±3,3	31,25±3,47*	40,59±6,46* ^Δ	48,59±3,4* ^Δ

Примітки:

* – відмінності від показників контрольної групи достовірні ($p < 0,05$);

Δ – відмінності від показників першої групи достовірні ($p < 0,05$);

– відмінності від показників другої групи достовірні ($p < 0,05$).

**Характеристика функціонального стану ендотелію артерій м'язового типу
у обстежених хворих на ГХ II стадії (M±m)**

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група (n = 25)	Перша група (n = 8)	Друга група (n = 79)	Третя група (n = 30)
ОШК _с , мл*100 см- 1*хв ⁻¹	3,41 ± 0,11	2,14 ± 0,14*	2,09 ± 0,07*	1,98 ± 0,11*
ОШК _{рг} , мл*100см ⁻¹ - хв ⁻¹	20,15 ± 0,25	13,95 ± 0,21	12,74 ± 0,11*	11,25 ± 0,17*Δ#
РОС _с , у.о.	34,18 ± 0,26	58,77 ± 0,32	62,35 ± 0,41*	64,02 ± 0,21*Δ
РОС _{рг} , у.о.	2,13 ± 0,04	6,98 ± 0,08	7,32 ± 0,12*	7,84 ± 0,03*Δ#
КМЧ, %	-1,25 ± 0,65	-23,32 ± 0,45*	-25,12 ± 0,74*	-26,80 ± 0,56*Δ
ЕТ-1, пг/моль	5,4 ± 0,3	11,2 ± 0,5*	12,4 ± 0,4*	14,6 ± 0,3*Δ#
NO _х , мкмоль/л	25,11 ± 0,38	17,09 ± 0,52*	16,11 ± 0,88*	15,92 ± 0,82*Δ

Примітки:

* – відмінності від показників контрольної групи достовірні (p<0,05);

Δ – відмінності від показників першої групи достовірні (p<0,05);

– відмінності від показників другої групи достовірні (p<0,05).

На фоні проведення проби з реактивною гіперемією у хворих на ГХ II стадії тенденція змін була такою. У всіх хворих на ГХ II стадії відзначалось підвищення регіонарного опору судин (РОС) та зниження об'ємної швидкості кровотоку (ОШК) як у спокої (ОШК_с), так і у фазу реактивної гіперемії (ОШК_{рг}). У хворих першої групи абсолютне значення ОШК_{рг} було знижене щодо контрольної групи на 18,09% (p<0,05). Різниця показників між другою та контрольною групами також була достовірною і складала 22,4% з рівнем значущості p<0,05. У хворих на ГХ РОС_{рг} змінювався менше у порівнянні зі здоровими особами контрольної групи. РОС_{рг} у хворих на ГХ II стадії достовірно перевищував відповідний показник контрольної групи в 1,42 рази. У хворих другої групи цей показник був на 69% вище, ніж у контрольній групі та на 22% вище у порівнянні з першою групою. У хворих першої групи РОС_{рг} перевищував відповідний показник на 34% у порівнянні з контролем. Паралельно зі зростанням АТ спостерігається зниження механочутливості ендотелію зазначених артерій, що свідчить про прогресування ендотеліальної дисфункції судин у даної категорії хворих. Для оцінки стану механочутливості артерій визначався КМЧ. Значення КМЧ в пацієнтів з різним ступенем змін венозного кровотоку достовірно відрізнялось у першій та третій групах. У хворих другої групи ці зміни не були достовірні, але на 74% перевищували відповідний показник контрольної групи (p<0,05).

Вміст ЕТ-1 у плазмі крові хворих на ГХ II стадії був вірогідно, з рівнем значимості p<0,05, в 2,04 рази вище, ніж у контролі. При порівнянні показників першої та третьої груп відзначалось достовірне підвищення на

24% (p<0,05). Між показниками першої та другої груп достовірної різниці виявлено не було.

Також відзначались статистично значимі зміни концентрації кінцевих метаболітів закису азоту в сироватці крові. Так, у третій групі цей показник достовірно перевищував значення першої і контрольної груп на 34% та 17% відповідно (p<0,05).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено кореляційний зв'язок між показниками ДВО та КМЧ (r= -36), СШНВ та КМЧ (r=-21), а також ДВО та ЕТ-1 (r= -22), що вказує на сукупність змін ендотеліальної функції як в артеріальних, так і венозних судинах.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено зміни ємнісних судин у хворих на гіпертонічну хворобу по мірі прогресування захворювання – підвищення венозного тонуусу і тиску, зменшення середньої швидкості наповнення вен під час оклюзії, зменшення додаткового венозного об'єму і максимальної швидкості спорожнення вен.
2. Встановлено, що проведення електроміостимуляції дозволяє більш детально дослідити зміни венозного кровотоку: показник співвідношення додаткової венозної ємності у стані спокою і після електроміостимуляції (% ДВО) є достатньо інформативним для визначення ступеня порушення венозної гемодинаміки, що складає у хворих гіпертонічною хворобою з I ступенем артеріальної гіпертензії 1,3%, із II і III ступенями 40,6% і 69,7%.
3. У хворих на гіпертонічну хворобу II стадії при прогресуванні змін венозного кровотоку спостерігається

погіршення ендотеліальної функції в артеріальних і венозних судинах, а саме достовірне підвищення ET-1 на 24%, зниження концентрації NOx на 34% та зниження КМЧ на 74%.

4. Показники стану ендотеліальної функції тісно корелюють зі змінами венозного кровотоку. Встановлено кореляційний зв'язок між показниками ДВО та КМЧ ($r = -36$), СШНВ та КМЧ ($r = -21$), а також ДВО та ET-1 ($r = -22$).

З огляду на поширеність ГХ, її вклад у демографічні показники, проблеми з досягненням цільових рівнів АТ, недостатньо

досліджену проблему венозної дисфункції у даної категорії хворих та її вплив течію ГХ, отримані результати мають важливе значення для подальшої розробки патогенетичних ланок ГХ та відповідних терапевтичних стандартів. Перспективним в плані подальших розробок слід вважати комплексне дослідження стану ендотелію, артеріальної та венозної ланки кровообігу та мікроциркуляторних змін у цієї категорії хворих, взаємозв'язків між змінами венозного кровотоку на структурно-функціональним станом міокарду та вплив на ці показники сучасних методів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Візір В. А. Цитокінова активація як маркер патологічного ремоделювання брахіоцефальних артерій у хворих з АГ / В. А. Візір, О. Є. Березін, О. В. Деміденко // Український кардіологічний журнал. Додаток 2/2010. Матеріали XI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 28-30 вересня 2010 р.). – Київ : Видавництво «Четверта хвиля», 2010. – С. 11.
2. Isomma V. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / Isomma V., Almgren P., Tuomi T. et al // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 24. – P. 683-689.
3. Коваленко В. М. Значимость артериальной гипертензии как фактора сердечно-сосудистой патологии, механизмы ее проатерогенного действия / В. М. Коваленко, Т. В. Талаева, В. В. Братусь // УКЖ. – 2010. – № 3. – С. 4-8.
4. Устинова С. Е. Состояние венозной гемодинамики при артериальной гипертензии / С. Е. Устинова, Е. А. Еренкова, Н. А. Беккер // Кардиология. – 1997. – № 11. – С. 53-57.
5. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105-1187.
6. Williams B. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study / Williams B., Lacy P. S., Thom S. M. et al // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 1213-1225.

УДК: 616.12 – 008.331.1 + 616.33 – 002.44] – 036

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е. Е. Томина, О. Ю. Бычкова

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В амбулаторных условиях обследованы 99 пациентов в возрасте $54,9 \pm 13,1$ лет с артериальной гипертензией (АГ), которые были разделены на две группы: основную (АГ, коморбидная с язвенной болезнью) и сравнения (изолированная АГ). У всех пациентов оценивали клинические признаки (возраст, степень и стадия АГ, стадия и функциональных класс сердечной недостаточности), спектральные показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), типы ортостатических реакций и суточных профилей артериального давления (АД). Определение прогностических критериев эффективного контроля АД по совокупности исследуемых показателей решалось с помощью построения уравнений разграничительных функций. Прогностически значимыми параметрами для эффективности контроля АД в группе коморбидной патологии явились возраст, общая мощность спектра и показатель симпатовагального баланса ВСР; в группе изолированной АГ – диастолическое АД, общая мощность спектра и показатель симпатовагального баланса ВСР. Наиболее весомым параметром, влияющим на эффективность контроля АД оказался показатель симпатовагального баланса ВСР, а наименее весомым – диастолическое АД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, язвенная болезнь, коморбидность, эффективность контроля артериального давления

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ПРИ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ, ЩО КОМОРБІДНА З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ

О. Є. Томіна, О. Ю. Бичкова

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

В амбулаторних умовах обстежено 99 пацієнтів у віці $54,9 \pm 13,1$ років з артеріальною гіпертензією (АГ), які були розділені на дві групи: основну (АГ, що коморбідна з виразковою хворобою) та порівняння (ізолювана АГ). У всіх пацієнтів оцінювали клінічні ознаки (вік, ступінь і стадія АГ, стадія та функціональні класи серцевої недостатності), спектральні показники варіабельності серцевого ритму (ВСР), типи ортостатичних реакцій і добових профілів артеріального тиску (АТ). Визначення прогностичних критеріїв ефективного контролю АТ за сукупністю досліджуваних показників вирішувалося за допомогою побудови рівнянь розмежувальних функцій. Прогностично значущими параметрами для ефективності контролю АТ у групі коморбідної патології з'явилися вік, загальна потужність спектру і показник симпатовагального балансу ВСР, у групі ізолюваної АГ – діастолічний АТ, загальна потужність спектру і показник симпатовагального балансу ВСР. Найбільш вагомим параметром, що впливає на ефективність контролю АТ виявився показник симпатовагального балансу ВСР, а найменш вагомим – діастолічний АТ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, коморбідність, ефективність контролю артеріального тиску

PREDICTING THE EFFICACY OF MONITORING BLOOD PRESSURE IN HYPERTENSION COMORBID WITH PEPTIC ULCER

O. E. Tomina, O. Yu. Bichkova

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

In out-patient conditions patients with hypertension were investigated (n=99): of which the core group consisted of patients with hypertension (H) comorbid with peptic ulcer (PU) and the comparison group consisted of patients with isolated H. In all patients, assessed clinical features (age, level and stage of H, stage and functional class of heart failure), the spectral indices of heart rate variability (HRV), the types of orthostatic responses and circadian blood pressure. Determination of prognostic criteria for effective control of blood pressure in population studied parameters was solved by constructing the equations of dividing functions. Prognostically significant parameters for effective control of blood pressure in the group of comorbid disease were age, total power HRV and the index of sympathoparasympatetic balance, the group isolated H – diastolic blood pressure, total power HRV and the index of sympathoparasympatetic balance. Most significant parameter influencing the efficacy of blood pressure control rate was sympathoparasympatetic balance HRV, and the least powerful – the diastolic blood pressure.

KEY WORDS: hypertension, peptic ulcer disease, comorbidity, blood pressure control

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний (29,3% населения Украины), которое увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [1, 2]. Среди сопутствующих АГ заболеваний других классов, первые места по частоте занимают заболевания органов пищеварения (41,4%). Язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки лидирует в структуре желудочно-кишечных заболеваний (18,5%) [2, 3]. Заболеваемость АГ в сочетании с ЯБ в популяции может достигать 15% [4]. Проблема коморбидности заболеваний является одной из наиболее значимых для современной медицины, при этом сфера коморбидности АГ и ЯБ остается малоизученной.

Неинвазивные методы исследования сердечно-сосудистой системы имеют высокую ценность для прогнозирования событий или эффективности терапии [5, 6, 7, 8]. В работах [5, 6] показана возможность прогнозирования восстановления синусового ритма при персистирующей фибрилляции предсердий с использованием технологии ВСР и исходных клинических признаков. Высокая прогностическая ценность изучения вариабельности ритма сердца и барорефлекторной чувствительности, оценка дисперсии и вариабельности интервала QT, альтерации зубца T в прогнозировании внезапной коронарной смерти отмечается в [7, 8, 9].

Данных о прогнозировании эффективности контроля артериального давления (АД) при АГ, коморбидной с ЯБ, в зависи-

мости от исходных ее клинических признаков (возраст пациентов, длительность заболевания, степень и стадия АГ, стадия и функциональный класс сердечной недостаточности), типов ортостатических реакций (ОР) и суточных профилей (СП) АД, спектральных показателей ВСР, нами найдено не было.

Цель работы – определение прогностических критериев для разработки предложений по повышению эффективности контроля АД при АГ, коморбидной с ЯБ, по совокупности исходных клинических признаков, типов ортостатических реакций и суточных профилей артериального давления, спектральных показателей ВСР.

Работа выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы медицинского факультета Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина «Розробка і дослідження системи автоматичного управління варіабельністю серцевого ритму» № государственной регистрации 0109U000622, которая входит в координационный план приоритетных направлений научных исследований, утвержденных Министерством образования и науки Украины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проведенное исследование были включены 99 пациентов, которые находились на амбулаторном лечении и были разделены на две группы: основную (АГ+ЯБ) и сравнения (АГ). Основную группу составили пациенты с АГ в сочетании с ЯБ (n=41), из них женщин – 34, мужчин – 7, средний возраст 56±10 лет. Из них 1 степень АГ была в 37%, 2 – в 53% и 3 – в 10% случаев, I стадия АГ – в 10%, II стадия АГ – в 90%. СН 0 стадии была у 29%, I – у 39%, 2а – у 32% пациентов. I и II функциональные классы (ФК) СН были в 34,1%, III ФК СН – в 2,4% случаев. Средняя продолжительность АГ составляла 11±7,1 лет, ЯБ – 10±6,8. *Helicobacter Pylori* (Hр) – ассоциированная ЯБ – в 62% случаев. В группу сравнения вошли пациенты с изолированной АГ (n=58), из них женщин – 36, мужчин – 22, средний возраст 63±10,3 лет. Среди них АГ I степени была у 28% пациентов, 2 – у 53%, 3 – у 19%, АГ I стадии – у 14%, II стадии – у 86%. С 0 стадией СН был 41%, с I – 28%, со 2а – 31% пациентов. I ФК СН был в 29,3%, II – в 27,6% случаев, пациентов с III ФК СН не было. Средняя продолжительность АГ была 9,1±5,9 лет.

В исследование не были включены пациенты, у которых были зафиксированы следующие состояния: инфаркт миокарда,

инсульт, хроническая сердечная недостаточность IV функциональный класс, хроническая почечная недостаточность, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет и осложненные формы ЯБ (кровотечением, перфорацией, пенетрацией, малигнизацией).

Все исследования проводились в утренние часы. За сутки до визита пациенты не принимали кофе, крепкий чай, спиртные напитки и лекарственные препараты, за 30 минут до проведения обследования ограничивали физическую нагрузку. АД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1—20 в положении сидя после 3-5 минут отдыха пациента. Точность измерения АД – 1,0 мм рт. ст. Степень и стадию АГ устанавливали согласно Рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины по профилактике и лечению артериальной гипертензии [10]. Для верификации ЯБ, 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 фиброэзофагогастроуденоскопия (Olympus GIF-E), щипцевая биопсия слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с последующим патоморфологическим исследованием [11]. Наличие *Helicobacter pylori* определяли с помощью быстрого уреазного теста (URE – Hртест, PLIVA-Lachema, Чехия) и гистологического метода (с окраской по Романовскому-Гимзе).

Для установления СП АД проводилось холтеровское мониторирование с использованием системы CardioSensBP. При суточном мониторировании АД (СМАД) давление измерялось с интервалом в 15 минут в дневные часы и 30 минут – в ночные, ЭКГ регистрировалась на всем протяжении записи. По данным СМАД выделяли следующие степени ночного снижения (СНС) систолического или диастолического АД: оптимальная СНС (дипперы, 10%<СНС<20%), недостаточная (нон-дипперы, СНС<10%), избыточная (овер-диппер, СНС>20%) и чрезмерное повышение АД в ночные часы (найт-пиккеры, СНС<0%). В соответствии с суточным профилем АД в основной группе и группе сравнения были выделены подгруппы: дипперы, нон-дипперы, овер-дипперы и найт-пиккеры.

Терапия АГ проводилась согласно протоколов МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с гипертонической болезнью I–II стадии [10]. Пациентам давались рекомендации в отношении диеты

и модификации образа жизни. В качестве начальной терапии назначались ингибитор АПФ (лизиноприл 5-40 мг/сут) и/или тиазидный диуретик (гидрохлортиазид 12,5-25 мг/сут) и/или дигидропиридиновый антагонист кальция длительного действия (амлодипин, 2,5-10 мг/сут).

Терапия ЯБ проводилась согласно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки» (Приказ МЗ України № 271 от 13.06.2005) [11], в соответствии с Маастрихскими соглашениями (2005) [12]. Пациентам с инфицированностью *Helicobacter pylori* назначалась «тройная схема» эрадикационной терапии (кларитромицин, амоксициллин, ингибитор протонной помпы (ИПП) в стандартных дозировках), при *Helicobacter pylori* неассоциированной ЯБ – ИПП, в стандартных дозировках.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с использованием программы «Microsoft® Office Excel 2007» с вычислением среднего значения (M) и средней ошибки процента (Sp). Достоверности различий между группами определяли с

использованием критерия Стьюдента, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows. Прогностическую значимость показателей определяли методом дискриминантного анализа для исследованных групп пациентов ретроспективно, по результатам проведенной антигипертензивной терапии. С использованием критерия Фишера (F) из изученной совокупности признаков (возраста, давности заболевания АГ и ЯБ, степени и стадии АГ, стадии и функционального класса СН, типов ОР и СП САД и ДАД, спектральных показателей ВСР) выделяли статистически значимые показатели. Кроме того, вычисляли диапазон значений дискриминантной функции каждой из групп пациентов, определяли коэффициенты регрессии для каждого статистически значимого показателя с построением дискриминантной функции для прогноза эффективности контроля АД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При АГ, коморбидной с ЯБ, средний возраст пациентов ниже, чем при изолированной АГ (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика АГ, коморбидной с ЯБ, и изолированной АГ

Клинические признаки		Группы пациентов (n=141)	
		Основная АГ+ЯБ (n=41)	Группа сравнения 1 АГ (n=58)
Возраст, лет±sd		56±10,0	63±10,3
Пол пациентов, % ±Sp	муж.	17±5,8	37,9±6,3
	жен.	83±5,8	62,1±6,3
Давность заболевания, лет±sd	АГ	11±7,0	9,1±8,1
	ЯБ	11±10,6	–
Степень АГ, %±Sp	1	37±7,5	28±5,9*
	2	53±7,8	53±6,5
	3	10±4,7	19±5,1*
Стадия АГ, %±Sp	I	10±4,7	15±4,5
	II	58±7,6	55±5,6
	III	32±7,1	30±5,4
Стадия СН, %±Sp	0	29±7,1	43±6,4 ⁺⁺
	1	39±7,6 ⁺	27±5,9 ⁺
	2A	32±7,2	30±6,0
ФК СН, %±Sp	I	34,1±5,4	29,3±4,9
	II	34,1±5,4	27,6±5,8*
	III	2,4±1,5 ⁺	–
Нр-ассоциированная ЯБ, %±Sp		65±9,9	–

Примечание:

* – p<0,05 – достоверность отличий между группами;

⁺ – p<0,05 – достоверность отличий внутри группы.

Женщины преобладали как при АГ, коморбидной с ЯБ, так и при изолированной АГ. Различий между группами и подгруппами по давности заболеваний не обнаружено (P>0,05). При АГ, коморбидной с ЯБ, как и при изолированной АГ, преобладающей была 2 степень АГ. Следующей по

частоте встречаемости была АГ степени 1, более частая при коморбидности патологии, чем при изолированной АГ (p<0,05). Степень 3 АГ более часто встречалась при изолированной АГ (p<0,05). При АГ, коморбидной с ЯБ, статистически незначимо чаще встречалась стадия I СН и реже – стадии 0 и

II А, тогда как при изолированной АГ более частой была стадия 0 СН и реже встречались стадии I и II А. При коморбидности АГ и ЯБ одинаково чаще встречались ФК I и II СН, реже – III. При изолированной АГ более частым был ФК I СН, чем II, а III – отсутствовал. При АГ, коморбидной с ЯБ, частота встречаемости *Helicobacter pylori* была меньше, чем при изолированной ЯБ ($P < 0,05$).

Для решения поставленной задачи выполнен дискриминантный анализ с выделением значимых клинических признаков, типов ортостатических реакций и суточных профилей, спектральных показателей ВСР в сравниваемых группах пациентов с изолированной АГ и в коморбидности с ЯБ. В табл. 2 продемонстрированы вычисленные и

критические значения F с помощью дискриминантного анализа для совокупности клинических параметров и показателей ВСР в исследуемых группах пациентов. Среди исследуемых клинических признаков и значений, статистически значимыми показателями явились возраст, ДАД, ТР и LF/HF ВСР.

Наиболее высокие значения F показала ТР ВСР с высокой степенью достоверности в группе с АГ, коморбидной с ЯБ, наиболее низкие значения F показало LF/HF в обеих группах.

Коэффициенты уравнений разграничительных функций, вычисленные с помощью дискриминантного анализа представлены в табл. 3.

Таблица 2

Вычисленные и критические значения критерия Фишера для совокупности клинических параметров и спектральных показателей ВСР

Клинические признаки, параметры ВСР	Группы			
	АГ+ЯБ		АГ	
	Значения критерия F			
	Вычисленный	Критический	Вычисленный	Критический
Возраст	8,41*	3,02	1,79	2,50
Давность, АГ	1,56	3,13	1,76	2,50
Давность, ЯБ	1,05	3,02	-	-
АГ, степень	1,15	3,13	1,54	2,72
АГ, стадия	1,51	3,13	1,02	2,50
ХСН, стадия	1,35	3,02	1,22	2,72
ХСН, ФК	1,21	3,02	1,22	2,72
САД, мм рт. ст.	1,86	3,02	2,10	2,72
ДАД, мм рт. ст.	2,34	3,02	4,60*	2,72
ОР САД	1,02	3,13	2,21	2,72
ОР ДАД	1,24	3,02	1,43	2,72
СП САД	1,23	3,02	1,94	2,72
СП ДАД	1,82	3,02	1,11	2,72
ТР, мс ²	19,00*	3,13	4,84*	2,50
LF/HF, безр.	3,22*	3,02	3,01*	2,50
Нр-инфицированность	1,32	3,02	-	-

Примечание:

* – указывает на статистическую значимость при дискриминации каждого из клинических и функциональных признаков в сравниваемых группах

Таблица 3

Коэффициенты уравнений разграничительных функций для прогнозирования эффективности контроля АД у пациентов с изолированной АГ и коморбидной с ЯБ

Группы пациентов	Коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций			
	b_1 (возраст)	b_2 (ДАД)	b_3 (ТР)	b_4 (LF/HF)
АГ+ЯБ	$1,5 \times 10^{-3}$	-	$8,7 \times 10^{-6}$	$-1,0 \times 10^{-3}$
АГ	-	$-9,8 \times 10^{-4}$	$-3,5 \times 10^{-5}$	$1,9 \times 10^{-2}$

Коэффициенты уравнений для спектральных показателей ВСР отличны от нуля в двух уравнениях, для других показателей – в одном из двух. Наиболее существенные значения коэффициента для спектральных показателей ВСР явились в группе АГ.

Уравнения разграничительных функций в общем виде для групп АГ+ЯБ и АГ:

$$K_i = \sum_j b_{ij} \cdot X_{ij},$$

где K_i – значение дискриминантной функции, b_{ij} – коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций (см. табл.).

Уравнения разграничительных функций в развернутом виде:

– уравнение для группы пациентов АГ+ЯБ:

$$K_1 = 1,5 \times 10^{-3} \cdot \text{возраст} + 8,7 \times 10^{-6} \cdot \text{ТР} - 1,0 \times 10^{-3} \cdot \text{LF/HF};$$

- уравнение для группы пациентов АГ:
$$K_2 = -9,8 \times 10^{-4} \cdot ДАД + -3,5 \times 10^{-5} \cdot TP - 1,9 \times 10^{-2} \cdot LF/HF,$$

где ДАД – диастолическое артериальное давление, TP – общая мощность спектра ВСР, LF/HF – соотношение симпатовагального баланса.

Коэффициенты в разграничительных уравнениях поставлены в порядке их уменьшения.

Наши результаты выявили значение возраста и диастолического давления в эффективности лечения пациентов с АГ. Полученные нами данные о значении спектральных показателей ВСР (TP и LF/HF) в прогнозировании эффективности контроля АД соответствуют работам о значении нейровегетативного дисбаланса в формировании АГ [13, 14, 15] о прогностической ценности этого неинвазивного метода в кардиологии [5, 6, 7, 8, 9].

ВЫВОДЫ

1. Построение разграничительных функций позволяет планировать и прогнозировать эффективный контроль артериального давления при артериальной гипертензии, коморбидной с язвенной болезнью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбась І. М. Фактори ризику серцево-судинних захворювань: поширеність і контроль / Горбась І. М. // Здоров'я України. – 2007. – № 21. – С. 62-63.
2. Хвороби системи кровообігу: динаміка і аналіз / [Манойленко Т. С., Прокопишин О. І., Ревенко І. Л.], під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. – К. : «Інститут кардіології імені М. Д. Стражеска», 2008. – С.38-47. – (Аналітично-статистичний посібник).
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. Смирнов Ю. В. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертензии и язвенной болезни / Ю. В. Смирнов, В. Н. Ослопов, И. Л. Билич, В. Д. Менделевич // Терапевт. арх. – 1990. – № 2. – С. 48-50.
5. Мартимьянова Л. А., Лысенко Н. В., Бычкова О. Ю., Макиенко Н. В. Прогностическая значимость показателей variability сердечного ритма при персистирующей фибрилляции предсердий // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3-4. – С. 58-61.
6. Fölkerling J. R., Srijns H. J. G. M., Van Veldhuisen D. J. Prognosis of Atrial Fibrillation in Congestive Heart Failure // Circulation. – 2004. – Vol. 109 (2). – P. 11-12.
7. Hon E. H., Lee S. T. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations // Am. J. Obstet. Gynec. – 1965. 87 : 814-26.
8. 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.
9. Сычев О. С. Прогнозирование внезапной кардиальной смерти у больных, перенесших прогрессирующую стенокардию / Сычев О. С., Малидзе Д. Т., Чубучный В. Н., Гетьман Т. В., Епанчинцева О. А. // Український кардіологічний журнал. – 2000. – № 4. – С. 33-38.
10. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Міністерство охорони здоров'я України // Здоров'я України. – 2008. – С. 6-7.
11. 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.
12. Malfertheiner P. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht III Consensus Report // P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'morain [et al.] // Gut. – 2007. – Vol. 56(6). – P. 772-781.
13. Яблучанский Н. И. Исследуем регуляторные процессы / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева и др. – Донецк : ЧП Бугасова, 2005. – 196 с.
14. Acampa M. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives / M. Acampa, M. Franchi, F. Guideri [et al.] // Auton Neurosci. – 2008. – Vol. 31. – P. 663-684.
15. Kiser K. Father Time / Kim Kiser // Minn Med. – 2005. – Vol. 88 (11). – P. 26-30.

Огляди

УДК: 616.711-007.43:616.8-008.6]:615.275

ОБ УЧАСТИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ TNF- α И IL- β В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИСКОГЕННЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

С. В. Новосельцев¹, В. И. Космиров²

¹ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, институт остеопатической медицины, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, институт остеопатии, Россия

Рассмотрены современные представления о роли аутоиммунного воспаления в патогенезе поясничных спондилогенных неврологических синдромов у пациентов с грыжами межпозвоноковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Представлены теоретические и клинические исследования, аргументирующие структурно-функциональную значимость патологических перестроек позвоночного столба с участием цитокинов TNF- α и IL- β . Установлено, что цитокины являются маркерами не только местных воспалительных процессов, но и в системе организма в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грыжа межпозвонокового диска, провоспалительные цитокины, дискогенная радикулопатия, аутоиммунное воспаление, дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, патобиомеханика позвоночника и костей таза, остеопатия

ЩОДО УЧАСТІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ TNF- α І IL- β У ПАТОГЕНЕЗІ ДИСКОГЕННИХ БОЛЬОВИХ СИНДРОМІВ

С. В. Новосельцев¹, В. І. Косміров²

¹ Санкт-Петербурзька медична академія післядипломної освіти, інститут остеопатії ч медицини, Росія

² Санкт-Петербурзький державний університет, медичний факультет, інститут остеопатії, Росія

Розглянуто сучасні уявлення про роль аутоімунного запалення в патогенезі поперекових спондилогенних неврологічних синдромів у пацієнтів з грижами міжхребцевих дисків попереково-крижового відділу хребта. Представлено теоретичні та клінічні дослідження, що аргументують структурно-функціональну значимість патологічних перебудов хребетного стовпа з участю цитокінів TNF- α та IL- β . Встановлено, що цитокіни є маркерами не тільки місцевих запальних процесів, але і в системі організму в цілому.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: грижа міжхребцевого диска, прозапальні цитокіни, дискогенна радикулопатія, аутоімунне запалення, дегенеративно-дистрофічні зміни хребта, патобиомеханіка хребта і кісток тазу, остеопатія

ABOUT THE PARTICIPATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES TNF- α AND IL- β IN PATHOGENESIS OF DISKOGENIC PAIN SYNDROMES

S. V. Novoseltsev¹, V. I. Kosmirov²

¹ St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, Institute of Osteopathic Medicine, Russia

² St. Petersburg State University, Faculty of Medicine, Institute of Osteopathy, Russia

The modern representations of the role of autoimmune inflammation in the pathogenesis of lumbar spondylogenic neurologic syndromes at patients with hernias of intervertebral disks of lumbosacral spine are considered. The theoretical and clinical researches supporting the structural and functional importance of the pathological reorganisations of column with participation of cytokines TNF- α and IL- β ; are presented. It is

established, that cytokines are markers not only of local inflammatory processes, but also in the system of organism as a whole.

KEY WORDS: hernia of intervertebral disk, proinflammatory cytokines, diskogenic radiculopathy, autoimmune inflammation, degenerative-dystrophic changes in spine, pathobiomechanics of spine and pelvis bones, osteopathy

В 1934 г., когда показали связь между грыжами поясничных дисков и ишиасом, было признано, что компрессия нервных корешков грыжей диска вызывает симптомокомплекс пояснично-крестцовой радикулопатии [35]. Оказалось, что хирургическое лечение, ставшее той поры и до сегодняшнего дня стандартным способом лечения при грыжах диска, не всегда эффективно. К настоящему времени накопилось достаточное количество фактов, показывающих, что большое значение в развитии радикулопатии имеют цитокины, как химические сигналы [24]. В частности установлено, что фактор некроза опухоли α (TNF- α) обуславливает провоспалительные эффекты при дискогенном болевом синдроме [2, 4, 5, 26, 27].

Имеются также теоретические и клинические исследования, аргументирующие структурно-функциональную значимость патологических перестроек позвоночного столба с участием цитокинов [5,7].

Известно, что ламинэктомия, как наиболее распространенный метод лечения, в долгосрочной перспективе оказался успешным лишь в 40-80% случаев [44]. Поэтому в 5-25% случаев нейрохирурги вынуждены прибегать к повторным вмешательствам [34]. Однако, при исследовании пациентов было обнаружено значительное количество бессимптомных грыж диска и тяжёлых проявлений ишалгии без сдавлений нервных корешков [21, 22].

Между тем, накопилось множество клинических случаев несоответствия между тяжестью проявления радикулопатии в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и размерами грыжи по данным МРТ [42]. К тому же появился опыт лечения дискогенных синдромов с применением иммуномодуляторов [20]. Роль TNF- α и родственных ему соединений в патогенезе болей при дискогенных синдромах ПОП была подтверждена в экспериментальных исследованиях [30, 31]. Была показана и подтверждена продольной компьютерной томографией и МРТ корреляция между количеством металлопротеиназ межпозвоночного диска и последующим рассасыванием грыжи диска [32]. Появились сведения об аутоиммунном характере поражений межпозвоночных дисков и, в част-

ности пульпозного ядра [38, 39]. Пульпозное ядро может вызывать аутоиммунные реакции в тех случаях грыжи, когда из него выделяются медиаторы воспаления и металлопротеиназы [29]. Было показано в экспериментальных опытах на животных, что компрессией корешков невозможно полностью объяснить пояснично-крестцовый радикулит, механическое сдавление здорового нерва вызывает только дизестезию [25]. В тоже время, стимуляция нервных корешков в контакте с грыжей диска воспроизводила ишалгию [33].

Имеются данные о синергетическом характере механических и химических компонентов в инициации болевого синдрома. Однако накопилось достаточное количество публикаций о том, что химический компонент доминирует на начальном этапе развития заболевания [36]. Было показано, что в отсутствие компрессии корешка, химические вещества, выделяемые пульпозным ядром, вызывают функциональные и структурные перестройки нервного корешка, сопровождающиеся болевым синдромом.

Появились публикации, в которых указывается на участие химического посредника в патогенезе дискогенных нарушений болевой чувствительности. В частности, установлен провоспалительный характер веществ, секретируемых пульпозным ядром, и их способность индуцировать изменения проницаемости и проводимости мембраны аксонов [39]. Вытяжки из поврежденного пульпозного ядра в экспериментах вызывали повреждение миелиновой оболочки аксонов, что сопровождалось повышением проницаемости сосудистой стенки и снижением кровотока в аксонах. Оказалось, что вышеперечисленные эффекты имеют большое сходство с действием с TNF- α . Кроме этого, TNF- α также вызывал повреждение нерва, в частности, миелина [43]. После применения доксициклина, ингибитора TNF- α , блокировалось нейропатическое действие веществ поврежденного пульпозного ядра [40]. Эти результаты интересны тем, что доксициклин ингибирует не только TNF- α , но и интерлейкин 1β (IL- β), который действует в синергии с TNF- α , изменяя мембранный потенциал и проведение возбуждения по аксону [8, 23]. Указанные нарушения также подавляются ко-

ртикостероидами, которые действуют на другие стороны воспалительного процесса [37].

В экспериментах и клиническими методами установлено тождество патологических процессов, которые возникают в разрушенном пульпозном ядре в результате сдавления, и действием TNF- α и IL- β , которые относятся к классу местных химических сигналов воспаления. TNF- α секретируется активированными макрофагами, Т-клетками, тучными и Шванновскими клетками в ответ на повреждение нервов, сопровождающееся воспалением. Было показано, что он активирует факторы транскрипции NF- κ B и AP-1, связывая его TNF р55 рецептора (TNFR1), тем самым вызывая продукцию провоспалительных и иммуномодулирующих генов. Эндоневральный TNF- α вызывает демиелинизацию аксонов, дегенерацию и повышение чувствительности к боли. В то же время TNF- α также играет важную роль в рассасывании грыжи диска [43].

В экспериментах на животных было показано, что при хронической травме периферических нервов возникают два пика повышения TNF- α [29]. Первый пик после травмы периферических нервов возникал через 6 часов и был обусловлен местной дегенерацией цитотоксического трансмембранного 26 кДа TNF- α белка, выступающего резидентом ячейки Шванна, тучных клеток и макрофагов. Второй пик происходил через 5 дней после травмы и представляет собой TNF- α белок, освобождённый гематологической работой макрофагов. Второй пик соответствует увеличению растворимых 17 кДа TNF- α и желатиназ (ММП-2).

В 1998 г. Olmarker K. и Larsson K. определили в пульпозном ядре иммуногистохимический TNF- α [40]. В 2000 г. Igarashi T. и др. в своих исследованиях доказали, что TNF- α вызывал валлеровскую дегенерацию нервных волокон, расщепление миелиновых оболочек [29]. В 2001 г. при исследовании препарата пентоксифиллина, ингибитора синтеза TNF- α было доказано, что TNF- α оказывает решающую роль в повреждении нервных волокон, обусловленного разрушением диска.

Общепризнанно, что причиной развития дискогенных болевых синдромов поясничного отдела позвоночника могут быть как спондилогенные, так и неспондилогенные факторы. На протяжении десятилетий в отечественной клинической практике универсальным объяснением наличия боли в ПОП считался остеохондроз позвоночника [15]. Пояснично-крестцовые радикулопатии, обусловленные наличием грыж диска – дис-

когенные радикулопатии (ДР), наиболее часто встречаются у лиц трудоспособного возраста. Как правило, у пациентов с дискогенными радикулопатиями наблюдаются выраженные дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника с наличием грыж межпозвоночных дисков [35]. Болевые манифестации дискогенной патологии зачастую не коррелируют с данными компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Грыжи диска нередко имеют бессимптомное течение [13].

Сам по себе дегенеративно-дистрофический процесс в позвоночнике может считаться лишь предпосылкой к заболеванию, но не его непосредственной причиной. При спондилогенном поражении корешка, наблюдаются выраженные вегетативно-сосудистые, реактивно-воспалительные, застойные и другие клинические проявления, зависящие от степени вовлечения корешков в патологический процесс [15, 16]. При повреждении волокон нервных корешков в результате механического воздействия в одной их части отмечается сегментарная демиелинизация, а в другой наблюдается валлеровское перерождение клеток [41]. Повреждение ультраструктуры нервных волокон корешка приводит к нарушению проведения электрических импульсов и аксонального транспорта. При пояснично-крестцовой радикулопатии в условиях гипоксии и отёка корешка страдает обеспечение трофическими и пластическими факторами и нарушается метаболизм между телом нейрона и его отростками. У больных с пояснично-крестцовой радикулопатией отмечается активация перекисного окисления липидов, проявляющаяся в повышении уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида. При пояснично-крестцовой радикулопатии продукты распада и токсины из мест дегенерации корешка за счёт большего проксимально-дистального аксоплазменного градиента переносятся в нижние отделы сплетения, в периферические нервы, вызывая там те же процессы, которые клинически проявляются дистальными парезами [6].

Считается, что в патогенезе прогрессирующих дегенеративных изменений различных заболеваний нервной системы большое значение имеет аутоиммунное воспаление. Многими авторами при исследовании фрагментов диска было обнаружено повышение уровня провоспалительных факторов, таких как лейкотриен В4 и тромбоксан В2. В них также зафиксировано спонтанное повышение выработки окиси азота, интерлейкина, простагландина Е2, матриксных металло-

протеиназ. В грыже содержались также фосфолипаза А₂, ІІ-β, TNF-α. Накапливающиеся в грыже цитокины вырабатывались гистиоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками и хондроцитами [3].

В последнее время в связи с бурным развитием иммунологии возрос интерес к провоспалительным цитокинам, в том числе, не только в экспериментальной части на животных и *in vitro*, но и в исследовательской и клинической практике [14, 15].

Одной из важнейших проблем современной неврологии является проблема эффективности лечения дискогенных болевых синдромов [11, 12, 13, 15, 16, 17]. Однако роль провоспалительных цитокинов в патогенезе дискогенных болевых синдромов не достаточно изучена [15]. Совсем мало данных о динамике элиминации их во время и после различных видов лечения. В связи с этим в последние два десятилетия появились научные работы о роли интерлейкинов, как химических носителей провоспалительных сигналов [1, 9, 28, 37].

Несмотря на то, что к настоящему моменту накоплены некоторые данные об участии провоспалительных цитокинов TNF-α и ІІ-β в патогенезе дискогенных болевых синдромов, остается без ответа ряд вопросов [1, 10, 29, 35, 36]. Во-первых, каково соответствие уровня цитокинов и фазности клинических проявлений дискогенных болевых синдромов? Во-вторых, как изменяется уровень TNF-α и ІІ-β в сыворотке крови пациентов с грыжами поясничных дисков? Отсутствуют также сведения об элиминации цитокинов TNF-α и ІІ-β у пациентов с дискогенными болевыми синдромами ПОП на фоне мануальной (остеопатической) терапии [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдукадиров У. Т., Абдукадирова Д. Т., Самадов Ф. Н. Состояние показателей иммунной системы у пациентов с вертеброгенными болевыми синдромами М 431 / II Международная научно-практическая конференция молодых учёных по вертебурологии и смежным дисциплинам, посвящённая 20-летию центра патологии позвоночника: тезисы докладов. – Новосибирск, 2008. – 120 с.
2. Абдукадиров У. Т., Абдукадирова Д. Т., Самадов Ф. Н. Применение иммунокорригирующих препаратов у пациентов с неврологическими осложнениями поясничного остеохондроза М 431 / II Международная научно-практическая конференция молодых учёных по вертебурологии и смежным дисциплинам, посвящённая 20-летию центра патологии позвоночника: тезисы докладов. – Новосибирск, 2008. – 120 с.
3. Боль: принципы терапии, боль в мануальной медицине / Под ред. Р. Г. Есина. – Изд. 2-е, доп. – Казань : «Офсетная компания», 2008. – 176 с.
4. Васильева О. В. Клинико-иммунологические соотношения у больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями / Материалы Всероссийского съезда молодых учёных. – М., 2006. – С. 50-51.
5. Васильева О. В. Уровень провоспалительных цитокинов у больных пояснично-крестцовыми радикулопатиями с грыжами межпозвонковых дисков / Васильева О. В., Герасимова М. М. // IX Всероссийский съезд неврологов: тезисы докладов. – Ярославль, 2006. – С. 246.
6. Герасимова М. М. Цитомины в комплексной терапии пояснично-крестцовых радикулопатий // Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии / Под ред. А. А. Скоромца, М. М. Дьяконова. – СПб : Наука, 2005. – С. 156-167.

Известно, что патологический процесс начинается с местного фактора, с изменения конструкции диска и рядом расположенных структур. Затем патологический дистрофический очаг становится источником не только местных, но и системных химических сигналов с участием иммунной системы о нарушениях и вовлекает в патологический процесс находящиеся на расстоянии от местного очага ткани и органы. Включаются патологические обратные связи со стороны нервной, эндокринной, аутокайдной и иммунной систем. Носителями таких сигналов являются химические молекулы, в частности, цитокины, открытые Миничелли Р. в 1986 г. Установлено, что цитокины являются маркерами не только местных воспалительных процессов. Другими словами, цитокины являются химическими сигналами в системе организма в целом, поскольку в *locus minoris* они инициируют про- или противовоспалительные реакции [19]. Таким образом, местное мануальное (остеопатическое) лечение превращается в лечение по холистической парадигме, т. е. всего организма.

Представленные в статье исследования показывают необходимость проведения раннего комплексного обследования пациентов с дискогенными радикулопатиями, включая определение в сыворотке крови TNF-α и ІІ-β, как наиболее специфичных маркеров для данной патологии. Это позволяет произвести оценку тяжести и уточнить характер патологического процесса в позвоночнике, а также уточняет показания для консервативного и оперативного метода лечения. Сравнительная динамика элиминации TNF-α и ІІ-β в результате лечения 120 пациентов различными методами будет представлена в следующей статье.

7. Ключник Т. П. Аутоантитела к фактору роста нервов при нервно психических заболеваниях и нарушениях развития нервной системы : автореф. дис. на соиск. науч. степени докт. мед. наук / Ключник Т. П. – Москва, 1997. – 47 с.
8. Коршунова Е. Ю. Цитокиновый профиль у больных с рубцово-спаечными эпидуритами / Коршунова Е. Ю., Дмитриева Л. А., Сорокиков В. А., Кошкарева З. В., Складенко О. В. // Неврологический вестник. – 2009. – Т. ХLI. – Вып. 2. – С. 29-33.
9. Нойман О. В. Клинико-прогностическое значение комплексного обследования у больных с пояснично-крестцовыми радикулопатиями с наличием грыж диска : диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / О. В. Нойман. – Саратов, 2008. – 122 с.
10. Новосельцев С. В. Введение в остеопатию. Т. 1: Мягкотканые и суставные техники / Новосельцев С. В. – СПб : Фолиант. – 2009. – 320 с.
11. Новосельцев С. В. Биомеханические нарушения у пациентов с грыжами поясничных дисков и их остеопатическая коррекция / Новосельцев С. В., Вчерашний Д. Б. // Мануальная терапия. – 2009. – № 3 (35). – С. 64-72.
12. Новосельцев С. В. Патобиомеханика позвоночника и костей таза у пациентов с грыжами поясничных дисков и их остеопатическая коррекция / Новосельцев С. В. // Материалы симпозиума «Функциональная неврология и мануальная медицина. Теория и практика». – СПб, 2010. – С. 177-187.
13. Новосельцев С. В. Патогенетические механизмы формирования поясничных спондилогенных неврологических синдромов у пациентов с грыжами поясничных дисков // Мануальная терапия. – 2010. – № 3 (39). – С. 77-82.
14. Пинегин Б. В. Аутоиммунная концепция остеохондроза позвоночника и целесообразность применения иммунокорректирующих препаратов / Пинегин Б. В., Рублевская И. В., Хаитов Р. М. // Вестник новых медицинских технологий. – 2000. – Т. 7, № 1. – С. 92-95.
15. Попелянский Я. Ю. Болезни периферической нервной системы / Попелянский Я. Ю. – М. : «Медицина», 1989. – 464 с.
16. Скоромец А. А. Остеохондроз дисков: новые взгляды на патогенез неврологических синдромов / Скоромец А. А., Скоромец А. П., Шумилина А. П. // Неврологический журнал. – 1997. – № 6. – С. 53-55.
17. Ситель А. Б. Мануальная терапия / Ситель А. Б. – М. : Русь, 1998. – 303 с.
18. Швец В. В. Поясничный остеохондроз. Некоторые аспекты патогенеза, хирургическое лечение : автореф. дис. на соиск. науч. степени докт. мед. наук / Швец В. В. – Москва, 2008. – 39 с.
19. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и при патологии / Ярилин А. А. // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-14.
20. Atlas S. J., Keller R. B., Chang Y., Deyo R. A., Singer D. E. Surgical and non surgical management of sciatica secondary to a lumbar disc herniation. Five-year outcomes from the Maine lumbar spine study // Spine. – 2001. – Vol. 26. – P. 1179-1187.
21. Boden S. D., Davis D. O., Dina T. S., Patronas N. J., Wiesel S. W. Abnormal magnetic resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects: a prospective investigation // J. Bone Joint Surg. Am. – 1990. – Vol. 72. – P. 403-408.
22. Boos N., Rider R., Schade V., Spratt K. F., Semmer N., Aebi M. Volvo Award in clinical sciences. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, work perception, and psychosocial factors in identifying symptomatic disc herniations // Spine. – 1995. – Vol. 15. – P. 2613-2625.
23. Brisby N., Olmarker K., Larsson K., Nutu M., Rydevik B. Proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid and serum in patients with disc herniation and sciatica // European Spine Journal. – 2002. – Vol. 11 (1). – P. 62-66.
24. Carswell E., Old L., Kassel R. et al. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1975. – Vol. 72. – P. 3666-3670.
25. Cavanaugh J. M. Neural mechanisms of lumbar pain // Spine. – 1995. – Vol. 16. – P. 1804-1809.
26. Cooper R. G., Freemont A. J. TNF-alpha blockade for herniated intervertebral disc-induced sciatica: way forward at last? // Rheumatology. – 2004. – Vol. 43. – P. 119-121.
27. Goupille P., Jayson M. I., Valat J. P., Freemont A. J. The role of inflammation in disk herniation-associated radiculopathy. Semin Arthritis Rheum. – 1998. – Vol. 28 (1). – P. 60-71.
28. Goupille P., Jayson M. I., Valat J. P., Freemont A. J. Matrix metalloproteinases: the clue to intervertebral disc degeneration? // Spine. – 1998. – Vol. 23 (14). – P. 1612-1626.
29. Igarashi T., Kikuchi S., Shubayev V., Myers R. R. Volvo Award winner in basic science studies. Exogenous tumor necrosis factor-alpha mimics nucleus pulposus-induced neuropathology. Molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats // Spine. – 2000. – Vol. 25. – P. 2975-2980.
30. Ihle J., Witthuhn B., Quelle F. et al. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors // Annu. Rev. Immunol. – 1995. – Vol. 13. – P. 369-398.
31. Karppinen J., Korhonen T., Malmivaara A. et al. Tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, infliximab, used to manage severe sciatica // Spine. – 2003. – Vol. 28 (8). – P. 750-753.
32. Kato T., Haro H., Shinomiya K. Sequential dynamics of inflammatory cytokines, angiogenesis inducing factor and matrix degrading enzymes during spontaneous resorption of the herniated disc // J. Orthop. Res. – 2004. – Vol. 22. – P. 895-900.
33. Kuslich S. D., Ulstrom C. L., Michael C. J. The tissue origin of low-back pain and sciatica: a report of pain response to tissue stimulation during operations on the lumbar spine using local anesthesia. Orthop. Clin. North Am. – 1991. – Vol. 22 (2). – P. 181-187.
34. Malter A. D., McNeney B., Loeser J. D., Deyo R. A. Five-year reoperation rates after different types of lumbar spine surgery // Spine. – 1998. – Vol. 23. – P. 814-820.
35. Mixter W. J., Barr J. S. Rupture of the intervertebral disc with involvement of the spinal canal // N. Engl. J. Med. – 1934. – Vol. 211. – P. 210-215.

36. Mulleman D., Mammou S., Griffoul I., Watier H., Goupille P. Pathophysiology of disk-related sciatica. I – Evidence supporting a chemical component // *Joint Bone Spine*. – 2006. – Vol. 73. – P. 151-158.
37. Mulleman D., Mammou S., Griffoul I., Watier H., Goupille P. Pathophysiology of disk-related low back pain and sciatica. II – Evidence supporting treatment with TNF-alpha antagonists // *Joint Bone Spine*. – 2006. – Vol. 73. – P. 270-277.
38. Olmarker K., Blomquist J., Strömberg J., Nannmark U., Thomsen P., Rydevik B. Inflammatory properties of nucleus pulposus // *Spine*. – 1995. – Vol. 20. – P. 665-669.
39. Olmarker K., Brisby H., Yabuki S., Nordborg C., Rydevik B. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase-digested nucleus pulposus on nerve root structure and function // *Spine*. – 1997. – Vol. 22. – P. 471-475.
40. Olmarker K., Larsson K. Tumor necrosis factor alpha, and nucleus-pulposus // *European Spine Journal*. – 1998. – Vol. 23. – P. 2538-2544.
41. Rydevik B., Lundborg G., Bagge U. Effects of graded compression on intraneural blood flow – an in vivo study on rabbit tibial nerve // *J. Hand Surg.* – 1981. – Vol. 6. – P. 3-12.
42. Valls I., Saraux A., Goupille P., Khoreichi A., Baron D., Le Goff P. Factors predicting radical treatment after in-hospital conservative management of disk-related sciatica // *Joint Bone Spine*. – 2001. – Vol. 68. – P. 50-58.
43. Wagner R., Myers R.R. Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors // *Neuroreport*. – 1996. – Vol. 7. – P. 2897-2901.
44. Yorimitsu E., Chiba K., Toyama Y., Hirabayashi K. Long-term outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation // *Spine*. – 2001. – Vol. 26. – P. 652-657.

УДК: 616.12-021.2:616.12.008.31

ТИПЫ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

А. Н. Фомич

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В обзоре анализируются накопленные данные об ортостатических реакциях частоты сердечных сокращений (ЧСС), их частоте, распространенности, этиологических факторах, патофизиологических механизмах, методах исследования, дифференциальной диагностике. Рассматриваются отдельные типы ортостатических реакций ЧСС и их взаимосвязь с патологическими состояниями и использованием различных групп лекарственных препаратов. Обсуждаются методы определения ортостатических реакций ЧСС, активная и пассивная ортостатические пробы, существующие подходы к коррекции патологических типов и их прогноз.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ортостатические реакции частоты сердечных сокращений (ЧСС), ортостатические пробы, активный ортостаз, пассивный ортостаз, синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС), синдром постуральной ортостатической брадикардии (ПОБС)

ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ ЧАСТОТИ СЕРЦЕВИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Г. М. Фомич

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

В огляді аналізуються накоплені дані про ортостатичні реакції частоти серцевих скорочень (ЧСС), їх частоту, поширеність, етіологічні фактори, патофізіологічні механізми, методи дослідження, диференціальну діагностику. Розглядаються окремі типи ортостатичних реакцій ЧСС і їх взаємозв'язок з патологічними станами і використанням різних груп лікарських засобів. Обговорюються методи визначення ортостатичних реакцій ЧСС, активна і пасивна ортостатичні проби, існуючі підходи до корекції патологічних типів та їх прогноз.

© Фомич Г. М., 2010

КЛЮЧОВІ СЛОВА: типи ортостатичних реакцій частоти серцевих скорочень (ЧСС), ортостатичні проби, активний ортостаз, пасивний ортостаз, синдром постуральної ортостатичної тахікардії (ПОТС), синдром постуральної ортостатичної брадикардії (ПОБС)

TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS IN HEART RATE AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

G. M. Fomych

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

Existing data on the orthostatic responses of heart rate (HR), their frequency, prevalence, etiological factors, pathophysiological mechanisms, research methods and differential diagnosis are analyzed in this review. Certain types of orthostatic HR responses and their relationship to pathological states and use of different drug groups are studied. Methods for determining the orthostatic HR reactions, active and passive orthostatic tests, existing approaches to the correction of pathological types and prognosis are discussed.

KEY WORDS: types of orthostatic responses in heart rate (HR), orthostatic tests, active orthostasis, passive orthostasis, postural orthostatic tachycardia (POTS), postural orthostatic bradycardia (POBS)

Ведущей физиологической системой, определяющей адаптационные возможности целостного организма, является система кровообращения, поэтому важно знание ее функциональных резервов, в том числе регуляции.

Существует множество нагрузочных тестов, направленных на решение данной задачи. Один из них – ортостатические пробы (ОП). Пробы отличаются простотой проведения (особенно активной ОП) и легко дозируются по времени. В них ортостатическое воздействие (гравитационная нагрузка) прямо адресована механизмам регуляции и мало отражается на энергетических и метаболических процессах в организме [1].

В зависимости от резервных возможностей сердца и его регуляторных механизмов в ОП происходит изменение уровня функционирования системы кровообращения [2]. При высоких резервах изменения ЧСС являются ведущими, и в меньшей мере изменяется артериальное давление (АД). При их недостаточном запасе происходит значительное изменение АД, в основном, систолического [3].

Переход из положения «лежа» в положение «стоя» сам по себе не представляет заметной нагрузки для здорового человека, и стояние в течение нескольких минут вне функциональных нарушений не причиняет существенных неудобств [4]. Но если регуляторные механизмы не обладают необходимым функциональным резервом или имеется недостаточность кровообращения, ортостаз становится серьезным стрессорным воздействием, и именно поэтому ОП может использоваться в оценке адаптационных возможностей организма и определении функциональных резервов механизмов его регуляции [5].

Что такое ортостаз и постан?

Ортостаз — вертикальное положение тела [4] (от греческого orthos – прямо, стоящий, поднявшийся + statos неподвижный).

Постан (eng. posture) – осанка.

Что такое ортостатические пробы?

ОП – метод исследования функционального состояния сердечно-сосудистой системы, основанный на определении ЧСС и АД до и после перехода испытуемого из горизонтального положения в вертикальное, служит для характеристики функциональной полноценности рефлекторных механизмов регуляции гемодинамики и оценки возбудимости центров симпатической иннервации [2].

Что такое ортостатические реакции?

Ортостатические реакции (ОР) – это функциональный или патологический ответ сердечно-сосудистой системы (ССС) и вегетативной нервной системы (ВНС) на изменение положения тела из горизонтального в вертикальное [4].

Суть ортостатических реакций

ЧСС, как и АД, реагирует на любой стресс, в том числе и на изменение положения тела [2, 4]. Наиболее часто в физиологических условиях при переходе из горизонтального положения в вертикальное уменьшается поступление крови к правым отделам сердца, при этом центральный объем крови снижается приблизительно на 20%. Как следствие, падает АД, что является мощным раздражителем для механорецепторов различных барорефлекторных зон [2, 6]. В течение первых 15 сердечных сокращений происходит увеличение ЧСС,

обусловленное понижением тонуса вагуса, но еще через 15 сердечных сокращений вагусный тонус не просто восстанавливается, но даже на некоторое время повышается, и, как результат, ЧСС понижается. Спустя 1-2 минуты после перехода в ортостатическое положение происходит выброс катехоламинов и повышается тонус симпатического отдела ВНС, что обуславливает повторное учащение ЧСС и увеличение периферического сопротивления [7, 8]. Кроме того, темпы реабсорбции натрия и экскреция калия увеличиваются на уровне почек, без изменений осмолярности плазмы [9-12]. Такой ответ, прежде всего, отражает скоординированную активацию симпатической нервной системы и снижение активности парасимпатической [13-15].

Типы ортостатических реакций частоты сердечных сокращений

Притом, что четких классификаций ОР ЧСС как в зарубежной, так и в отечественной литературе обнаружить не удалось, по имеющимся в них данным можно говорить о трех типах: тахисистолический, нормосистолический, брадисистолический. Наиболее распространенным является тахисистолический тип или так называемый синдром постуральной ортостатической тахикардии, при котором ЧСС увеличивается более чем на 30 ударов за минуту от исходного в клиностазе [7, 16-18]. Выделен брадисистолический тип или так называемый синдром постуральной ортостатической брадикардии, к которому они отнесли любое снижение ЧСС от исходного уровня в клиностазе. Нормосистолический тип ОР характеризуется увеличением ЧСС на 10% от исходного, но не более чем на 30 уд/мин [2,19]. Из этих работ остается неясным, куда отнести ортостатический рост ЧСС до 10%.

Связь ортостатических реакций частоты сердечных сокращений с полом и возрастом

Имеются весьма немногочисленные исследования по оценке распространенности типов ОР ЧСС в зависимости от факторов пола и возраста. Ортостатическая тахикардия наиболее часто встречается у молодых женщин в возрасте от 12 до 50 лет, примерно в 5 раз чаще, чем у мужчин [7, 20, 21]. Г. З. Чуваева [22] проследила линейную связь между увеличением возраста и ростом ЧСС. По ее данным у детей 7 лет ЧСС при переходе из положения лежа в положение стоя увеличивается на 14%, у подростков 14 лет – на 22%, у взрослых – на 27%.

М. Д. Берг [22] также нашла более выраженный прирост ЧСС у 18-28-летних, по сравнению с детьми.

Методы определения ортостатических реакций частоты сердечных сокращений

Существует множество тестов для определения ОР ЧСС, наиболее распространенными являются пассивная и активная ОП [2].

Пассивная ортостатическая проба

В англоязычной литературе проба с пассивным ортостазом – тилт-тест именуется как Head-up Tilt Table Test, что означает «проба на наклонном столе, головой вверх» [2, 16-17].

Проведение первой длительной ОП датируется 1936 г., когда Loman N. et al. [23], исследуя гемодинамику здорового добровольца, выполнили пробу на наклонном столе с измерением кровяного АД. С 1962 г. число лиц, обследуемых с помощью пассивной ортостатической пробы (ПОП) стало увеличиваться. Исследователей интересовали аспекты приспособления системы кровообращения у лиц, побывавших в экстремальных условиях (космонавты), а также у больных с различной патологией (сердечной недостаточностью, неврологическими расстройствами) [24].

ПОП была впервые описана в качестве диагностического теста для обследования больных с синкопальными состояниями в 1986 г. и в настоящее время широко применяется [2, 25].

«Пассивность» пробы означает, с одной стороны, отсутствие активного перехода из горизонтального в вертикальное положение тела, а с другой стороны – факт отсутствия медикаментозных провокаций [24].

ПОП является «золотым стандартом» в диагностике пациентов с нейрокардиогенными синкопе, предназначена для выявления патологических реакций ВНС на ортостатический стресс.

ПОП состоит в быстром пассивном изменении положения тела пациента из горизонтального в вертикальное. При этом под действием гравитационных сил происходит депонирование крови в нижней части тела, снижается давление наполнения правых отделов сердца, что триггирует целую группу рефлексов. В норме такое изменение положения тела увеличивает симпатический ответ с артериальной вазоконстрикцией и увеличением сократительной способности миокарда [23, 25-27].

Методика проведения пассивной ортостатической пробы

При проведении ПОП пациент укладывается на стол, положение которого может изменяться от горизонтального до вертикального. Проба проводится в диапазоне положений стола от 0 до 80°. Разные исследователи используют разную величину шага – от 5 до 30°. В некоторых методиках для активации барорецепторов перед началом процедуры пациента первоначально переводят в положение, отвечающее -15° с приспущенным головным концом, выдерживая в нем до пяти минут. Исследование начинают со строго горизонтального положения [28]. После периода покоя, пациент переводится в вертикальное положение, ответы оцениваются, как правило, в течение 30-45 минут. Для диагностики изменения ЧСС достаточно наклона в течение 10-ти минут [2, 29].

В настоящее время наиболее известен Вестминстерский протокол (угол наклона стола – 60°, продолжительность теста – 45 мин).

ПОП выполняется в тихой уютной комнате с неярким освещением, натошак. Во время исследования проводится мониторинг электрокардиограммы и АД. Перед началом исследования пациента надежно фиксируют на специальном столе, после чего головной конец стола поднимают на 60°. Завершают ПОП при индукции обморока или предсинкопального состояния, при отсутствии синкопе максимальная длительность ортостаза составляет 45 минут [27, 30].

Во время проведения ПОП часто используют лекарственные средства (изопроterenол, нитроглицерин, аденозин) для провоцирования обмороков, что часто приводит к ложно-положительным результатам [29]. Таким образом, ОП, как пассивные, так и активные, не должны проводиться под воздействием медикаментов [2].

Такая проба не может быть широко доступной практикующим врачам, так как ее проведение возможно только в специально оборудованных клиниках. В ходе теста не исключена потеря сознания, что может являться самой целью пробы, а также возможна остановка сердца, что потребует немедленной реанимации и введения атропина или адреналина, а также эта процедура требует затрат большего количества времени.

Пробу с пассивным ортостазом используют в системе обучения летчиков-истребителей [31], а также для оценки вегетативной дисфункции, фибромииалгии (ФМ). Наиболее частым синдромом у пациентов с

ФМ во время тестирования является ортостатическая тахикардия [32]. Она также часто наблюдается у подростков с синдромом хронической усталости при проведении ПОП [33].

ПОП, в отличие от активной, позволяет оценить барорецепторную чувствительность «в чистом виде», которая, однако, в реальной жизни обычно не встречается [28].

Активная ортостатическая проба

Активная ортостатическая проба (АОП), являясь способом воздействия на венозный возврат крови к сердцу, позволяет изучать компенсаторные гемодинамические и вегетативные сдвиги и, тем самым, судить о функции системы кровообращения.

В последние годы появились сообщения об ассоциации показателей АОП с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью пациентов пожилого и старческого возраста. Прежде всего, это относится к высокому риску развития ишемической болезни сердца (ИБС) [34].

АОП является одним из простых, высокоинформативных и доступных методов исследования ССС и состояния ВНС. Он преследует исследование барорецепторной чувствительности, однако при АОП помимо барорефлекторного контроля задействованы также системы навигации (равновесие), и он может быть использован в оценке качества и этой стороны регуляции. Можно усложнить АОП, проводя его не только с открытыми, но и закрытыми глазами, что позволит дополнительно оценить роль и качество систем навигации в реализации барорефлекторного контроля и регуляторном обеспечении положения равновесия [28].

АОП состоит из оценки ответа ЧСС на активное изменение положения тела из горизонтального в вертикальное. Когда человек встает, приблизительно от 300 до 800 мл крови быстро перераспределяются из грудного отдела в нижние конечности. Через несколько секунд после перемены положения тела наблюдается тахикардия, вызванная, главным образом, подавлением влияния блуждающего нерва, и временное снижение артериального давления. Барорефлекторная активация приводит к последующему восстановлению артериального давления и вагус-опосредованному снижению ЧСС, в течение 30 секунд ортостаза. Последующее увеличение ЧСС и поддержание АД в основном осуществляется сердечным и вазомоторным симпатическим контролем, в дополнение к нейроэндокринной активации.

АОП чутливіша, специфічна, легка в проведенні, і вважається кращою, ніж пасивна в відношенні оцінки вагус-опосередованих рефлексів [35].

Методика проведення активної ортостатическої проби

Существует несколько методик проведения АОП. По одной из них [36, 37] обследуемый самостоятельно переходит из положения лежа в положение сидя, в горизонтальном и полувертикальном положениях находится по 5 минут, ЧСС и АД регистрируют на 5 минуте в клиностазе и ортостазе.

По другой методике [18, 38-40] испытуемый переходит из положения лежа в положение стоя, в горизонтальном и вертикальном положениях находится по 5-7 минут в ненапряженной позе, при этом у него ежеминутно подсчитывают ЧСС и измеряют АД в клиностазе и ортостазе.

Наиболее распространена следующая методика проведения АОП: после предварительного инструктажа, обследуемый проводит 7 минут в горизонтальном положении с приподнятой головой. Затем по команде он быстро, без задержек, желательнее без опоры на руки, принимает вертикальное положение и стоит спокойно по стойке «смирно», но без напряжения в течение 7 минут. В течение всего времени параллельно производится регистрация ЭКГ и ВСР. ЧСС и АД фиксируют на 1, 3 и 7 в клиностазе и ортостазе [28].

Winker R. et al. [36] считают, что АОП является более достоверной и должна использоваться как проба «первой линии» по сравнению с ПОП.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС)

ПОТС впервые был описан в 1940 г. [41]. Из всех типов ортостатических реакций на изменение положения тела в зарубежной и отечественной литературе наиболее широко рассмотрен синдром постуральной ортостатической тахикардии.

ПОТС характеризуется появлением ортостатических симптомов, и резким увеличением частоты сердечных сокращений при стоянии, несвязанных с ортостатической гипотонией [17].

ПОТС – это состояние, возникающее вследствие непереносимости ортостатического положения и характеризующееся увеличением ЧСС > 120 уд/мин или > 30 уд/мин от исходной величины ЧСС при перемене положения тела из горизонталь-

ного в вертикальное, без снижения АД [16, 17, 32].

ПОТС обычно сопровождается следующими симптомами: головная боль, усталость, тошнота, расстройство сна, слабость, гипервентиляция/одышка, дрожь, потливость, тревога, сердцебиение, головокружение, пре-синкопе. Данные симптомы всегда возникают только в вертикальном положении и исчезают в горизонтальном [7, 17].

Garland E. et al. [8] отметили еще одну особенность ПОТС – он может носить циклический характер симптомов. Некоторые женщины имеют значительно выраженные симптомы на определенных стадиях менструального цикла, связанные со значительным изменением количества жидкости в организме. Как правило, эти пациенты имеют значительное колебание их веса, иногда до 5 фунтов. Некоторые пациенты имеют эпизодические симптомы, но остальные связаны с изменением АД и ЧСС, как правило, возникает синусовая тахикардия, но может возникнуть и брадикардия. Также одним из распространенных симптомов является низкая толерантность к физической нагрузке [42].

Основным патофизиологическим механизмом развития ПОТС является недостаточное увеличение периферического сопротивления в ответ на ортостатический стресс. Следовательно, венозное депонирование происходит в нижних конечностях, что приводит к снижению венозного возврата к сердцу, которое компенсируется за счет увеличения частоты и силы сердечных сокращений [17, 43].

Наиболее подробно описаны три фенотипа ПОТС. Около половины всех пациентов с ПОТС имеют вегетативную нейропатию (нейропатический ПОТС) [7, 16], следующий подтип ПОТС характеризуется чрезмерным увеличением плазменного норадреналина и повышением АД в вертикальном положении (гиперадренергический) [7, 8, 16]. Третий тип ПОТС наблюдается при детренированности. Тахикардия во время ортостатического стресса объясняется компенсаторной реакцией на низкий ударный объем, а не барорефлекторными изменениями. Что может возникать вследствие отсутствия физической активности и длительной гиподинамии [16, 42].

Выделяют первичный и вторичный ПОТС [44]. Первичный частично дистонический возникает вследствие применения иммунологических лекарственных средств (вирусные заболевания, беременность, прививки, сепсис, операции, травмы) и в

подростковом возрасте. Вторичный гиперadrenergический может наблюдаться при сахарном диабете, дисплазии, амилоидозе, саркоидозе, алкоголизме, системной красной волчанке, синдроме Шегрена, тяжелой интоксикации, при химиотерапии, паранеопластическом синдроме.

У многих пациентов симптомы возникают резко после перенесенной вирусной инфекции, травмы, операции или после беременности [45]. У некоторых пациентов, перенесших вирусную инфекцию, могут обнаруживаться сывороточные ауто-антитела к альфа-3-рецепторам ацетилхолина периферических ганглиев. В некоторых случаях имеет место гиперadrenergическое состояние, которое приводит к увеличению норадреналина в связи с нарушением клиренса или уменьшением проникновения норадреналина в синаптическую щель. У таких пациентов наблюдается повышенная потливость, тревожность, дрожь, сердцебиение и повышенное кровяное давление. Такая особенность носит семейный характер и, вероятно, связана с генетическими нарушениями.

Второй тип расстройств проявляется в условиях связанных с вегетативной нейропатией, например, при сахарном диабете или амилоидозе, и в условиях, которые могут быть связаны с нарушением емкости сосудов, например при дисплазии. Однако при других нарушениях, таких как синдром Шегрена, патогенез не ясен [2, 45].

Дифференциальный диагноз ПОТС в основном необходимо проводить с суправентрикулярной тахикардией [46, 47]. В этом состоянии увеличение ЧСС не связано с изменением положения тела и физической потребностью за счет увеличился автоматизма синусового узла и притупления сердечного парасимпатического тонуса.

Синдром хронической усталости является еще одним состоянием, которое необходимо отличать от ПОТС. Американский центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) предложил критерии для диагностики этого расстройства, которые включают хроническую изнурительную усталость в течение шести или более месяцев, связь с когнитивными нарушениями, фарингит, боли в мышцах, суставах, головную боль, нарушение сна и недомогание, необъяснимые какой-либо другим заболеванием [2]. Такие пациенты имеют подобные симптомы при ортостатическом тестировании, но ПОТС не соответствует вышеперечисленным критериям CDC. Пациентам с ПОТС может быть ошибочно поставлен диагноз тревожные

расстройства из-за схожести симптомов, но при неврозах, симптомы не связаны с положением тела. Кроме того, при ортостатической гипотензии, пациенты могут иметь схожие симптомы, но в отличие от ПОТС, симптомы связаны с гипотонией. Феохромоцитома – еще одно условие, которое может имитировать ПОТС, что легко можно исключить путем измерения плазменных и мочевых катехоламинов [17].

Тактика ведения пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии

Первым шагом в лечении пациентов является прекращения приема препаратов, которые усугубляют симптомы ПОТС, таких как альфа-блокаторы, бета-блокаторы, ганглио-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, нитраты, мочегонные средства, ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты, фенотиазины, этанол, опиаты, силденафила цитраты.

Следует избегать обезвоживания и злоупотребления алкоголем. Пациентам рекомендуется увеличить объем потребляемой жидкости (не менее двух литров в день) и солей (3-5 г/день), за исключением пациентов с гиперadrenergической формой [48]. Физические упражнения для тренировки скелетных мышц нижних конечностей также полезны [2, 49, 50].

Пациентам с вегетативной дисфункцией могут быть полезны компрессионные чулки, доходящие до талии. Если вышеуказанные меры не достаточно эффективны, то прибегают к медикаментозной терапии (эритропоэтин, октреотид, фторгидрокортизона ацетат, лабеталол, мидодрин, клонидин, метилфенидат, бупропион, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина – SSRI и норадреналина – SNRI). Фармакотерапия зависит от патофизиологии синдрома. Пациентам с вегетативными расстройствами показан фторгидрокортизона ацетат, который был успешно опробован. Фторгидрокортизона ацетат приводит к задержке соли и воды, и сенсibiliзирует альфа-адренорецепторы. Средняя доза составляет 50-100 мкг/день, максимальная – 400 мкг/сут. Если симптомы сохраняются, то ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) или серотонина и норадреналина (SNRI) могут быть добавлены [49]. Эти вещества постоянно стимулируют сосудосуживающий рефлекс. Наиболее часто используемым SSRI является флуоксетин 10-20 мг один раз в

день. Из SNRIs обычно используется бупропион 150-300 мг в сутки. Венфлаксин 75-150 мг/сут также может быть полезен [17]. Пиридостигмин, ингибитор ацетилхолинэстеразы, облегчает нейронную передачу на ганглиозном уровне симпатических и парасимпатических нервов, продемонстрировал хорошие результаты при вторичном ПОТС по отношению к вирусной инфекции и аутоиммунным заболеваниям [51, 52]. Обычная доза составляет 60 мг перорально один раз в сутки, можно использовать как в мототерапии, так и в комбинации с низкими дозами пропранолола. Пиридостигмин может вызвать диарею и спазмы в животе [52]. Если все выше перечисленные лекарственные средства не эффективны, то стоит попробовать эритропоэтин, который оказывает мощное сосудосуживающее действие, назначение возможно при условии, что гематокрит менее 50. Доза, используемая при ПОТС, составляет 800 МЕ подкожно один раз в неделю. Однако есть риск развития инсульта. Другим вариантом в таких случаях является октреотид – мощный сосудосуживающий препарат, который вводится подкожно в дозе 25 мкг дважды в день, титруя до 100-200 мкг 3 раза в день [49]. Некоторым пациентам, особенно с частичным дистоническим ПОТС, показаны малые дозы бета-блокаторов (например, метопролол 25-50 мг один или два раза в день), но большинство чувствуют себя хуже на бета-блокаторах [53].

Гиперадренергическую форму ПОТС можно лечить с помощью симпатолитических агентов. Одним из вариантов является клонидин, альфа₂-агонист в дозе 0,1 мг/сут, которая может быть увеличена до 0,2 мг дважды в день, однако есть риск развития брадикардии, гипотензии и психических расстройств у некоторых пациентов [17]. Комбинированный альфа₁/бета-блокатор лабеталол полезен некоторым пациентам, так как изолированное применение бета-блокаторов может ухудшить состояние из-за стимуляции альфарцепторов. Стартовая доза 100-200 мг два раза в день, максимальная – 400 мг дважды в день [53]. Метилдопа, ложный нейротрансмиттер, может быть эффективен в дозе 125 мг до 250 мг 3 раза в день. SSRIs или SNRIs также могут быть полезны для симптоматической терапии. При вторичной ПОТС, основная цель терапии заключается в лечении основного заболевания. Пациенты с диабетом или суставным синдромом гипермобильности, как правило, хорошо отвечают на лечение, как и при частичной дистониче-

ской форме. Пациенты с паранеопластическим ПОТС могут реагировать на терапию пиридостигмином и часто симптомы регрессируют при лечении рака [17].

Прогноз при ПОТС в основном зависит от основного заболевания. Около 50% больных после вирусной ПОТС полностью восстанавливаются в течение 2-5 лет. Иногда у пациентов снижается качество повседневной жизни до такой степени, что они не в состоянии продолжать нормальную работу или образовательную деятельность, и многие впадают в депрессию. Они часто нуждаются в помощи социальных работников и психологов. Прогноз, как правило, лучший у молодых людей [53]. 90% пациентов хорошо реагируют на терапию, которая сочетает физические тренировки и медикаментозное лечение. Пациентам с гиперадренергическим ПОТС обычно требуется пожизненное лечение [54]. Прогноз вторичного ПОТС связан с прогнозом основного заболевания.

Синдром постуральной ортостатической брадикардии (ПОБС)

ПОБС достаточно не изучен, имеются только единичные упоминания о данном синдроме. Удалось найти лишь четыре работы, связанные с проблемой постуральной ортостатической брадикардии. В одной из них Ketch T. et al [19] изучили популяцию больных сахарным диабетом (СД) в возрасте от 25 до 96 лет, 354 человека имели СД 2 типа (161 – женщина, 193 – мужчины), 35 – СД 1 типа (17 женщин, 18 мужчин). Были проведены АОП (5 минут клиностаз, 5 минут ортостаза). В результате у 50,8% пациентов имел место синдром постуральной ортостатической брадикардии, однако клинические симптомы имели место только у 1,6% из них. Был сделан вывод, что при вегетативной дисфункции во время ортостатического теста может иметь место также и брадикардия.

В другом исследовании Тюрина Т. В. и соавт. [55] провели исследование 2 групп больных – 65 – с мягкой или умеренной эссенциальной артериальной гипертензией и 31 пациент – с эссенциальной гипотензией. У всех пациентов ритм был синусовым. ЧСС в группах больных гипотензией и гипертензией не различалась, составляя, в среднем, за сутки 73 уд/мин (днем – 74-75 в мин., ночью – 66-63 в мин). Вариабельность ЧСС - отклонения от ее средних значений, составила у пациентов с гипо- и гипертензией днем 12, ночью – соответственно 6 и 8 уд/мин. В качестве меры отклонений ЧСС и АД от их средних значений в ответ на на-

грузки использовалась величина стандартного отклонения (СКО) за сутки, день и ночь. Результаты показали, что при ОП у пациентов полубморочное состояние или обморок развивались как при урежении ЧСС (в среднем 1,5 СКО), так и при постуральной тахикардии (прирост ЧСС в среднем – 2,5 СКО).

Reato S. et al. [56] опубликовали сообщение о 40-летнем мужчине, у которого имели место 3 синкопальных эпизода. На ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий (ФП) при средней ЧСС – 104 удара в минуту. Больной не был в состоянии удерживать вертикальное положение из-за ортостатической гипотонии, связанной с ортостатической брадикардией и предобморочным состоянием. Через два дня пациенту была проведена электрическая кардиоверсия с восстановлением синусового ритма, после чего симптомы и ортостатической гипотензии и брадикардии исчезли. АОП провоцировала гипотензию и брадикардию только после приема нитроглицерина. Это первый доклад о пациенте с персистирующей ФП, связанной с синкопе, которое вызвано ортостатической брадикардией и гипотензией. Положительная ОП только после приема нитроглицерина наводит на мысль, что аритмия играет более важную роль в этиологии симптомов в связи с вегетативными нарушениями и патофизиологическими механизмами. Ответственными за эти симптомы могут быть, главным образом, барорецепторные рефлекссы.

Ортостатическая брадикардия может указывать на вазодилатационную причину

обморока, дефект сердечной проводимости или острый коронарный синдром. Это исследование не чувствительно и имеет ограниченное применение [57].

В литературе данные об ортостатической брадикардии и синдроме постуральной ортостатической брадикардии крайне ограничены.

Тактика ведения пациентов с синдромом постуральной ортостатической брадикардии

На ПОБС можно повлиять с помощью холинергических антагонистов или альфа-адренергических агонистов [19].

ВЫВОДЫ

Ведущей физиологической системой, определяющей адаптационные возможности целостного организма, является система кровообращения, поэтому важна оценка ее функциональных резервов, в первую очередь, что касается качества и ресурсов регуляции.

Ортостатические пробы являются одним из информативных методов оценки состояния и выявления скрытых изменений со стороны сердечнососудистой системы. Они отличаются простотой проведения, легко дозируются по времени, и доступны для широкого практического использования.

Притом, что исследование ортостатических реакций ЧСС позволяет оценить полноценность регуляторных механизмов сердечнососудистой системы, своевременно диагностировать, а значит, оптимизировать существующие методы лечения, они до сих пор остаются малоизученными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – Москва : Медицина. – 1997. – С. 265.
2. Orthostatic Intolerance [Электронный ресурс] / J. M. Stewart, M. S. Medow // emedicine. – Oct 5, 2009. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/902155-overview>.
3. Воронов Н. А. Ортостатическое тестирование в оценке функциональной готовности юных волейболисток / Н. А. Воронов // Весник ТГПУ. – 2009. – № 8 (86) – С. 87-90.
4. Fessel J. Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate / J. Fessel, D. Robertson // Nature Clinical Practice Nephrology. – 2006. – № 2. – С. 424-431.
5. Белова Е. Л. Адаптация к условиям ортостатической пробы у юных спортсменов в зависимости от особенностей тренировочного процесса / Е. Л. Белова, Н. В. Румянцева // Ученые записки университета имени П. Ф. Лесгафта. – 2008. – № 3 (37). – С. 21-24.
6. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / W. Wieling, C. Krediet, N. Dijk [et al.] // Clin Sci. – 2007. – № 112 (3). – С. 157-165.
7. Postural orthostatic tachycardia syndrome / M. Thieben, P. Sandroni, D. Sletten, [et al.] // Mayo Clinic experience. – 2007. – № 82. – С. 308-313.
8. The hemodynamic and neurohumoral phenotype of postural tachycardia syndrome / E. Garland, S. Raj, B. Black, [et al.] // Neurology. – 2007. – № 69. – С. 790-798.
9. Effect of standing on neurohumoral responses and plasma volume in healthy subjects / G. Jacob, A. Ertl, J. Shannon [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1998. – № 84. – С. 914-921.
10. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia / T. Ketch, I. Biaggioni, R. Robertson [et al.] // Circulation. – 2002. – № 105. – С. 2518-2523.
11. Baroreflex failure – a diagnostic challenge [Электронный ресурс] / W. M. Manger. – N Engl J Med. – 1993. – № 329 – С. 1494-1495 – Режим доступа к журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8413455>.

12. Raised cerebrovascular resistance in idiopathic orthostatic intolerance: evidence for sympathetic vasoconstriction. [Электронный ресурс] / J. Jordan, J. Shannon, B. Black [et al.] // Hypertension. – 1998. – № 32. – С. 699-704 – Режим доступа к журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9774366?dopt=Abstract&holding=npg>.
13. Effect of age on adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in normal subjects / C. Huang, P. Sandroni, D. Sletten, [et al.] // Muscle Nerve. – 2007. – № 36. – С. 637-642.
14. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure / C. Schrezenmaier, W. Singer, N. Muenster, [et al.] // Arch Neurol. – 2007. – № 64. – С. 381-386.
15. Vogel E. Blood pressure recovery from Valsalva maneuver in patients with autonomic failure / E. Vogel, P. Sandroni, P. Low // Neurology. – 2005. – № 65 – С. 1533-1537.
16. Postural Tachycardia Syndrome (POTS) / P. Low, P. Sandroni, M. Joyner [et al.] // Cardiovasc Electro-physiol. – 2009. – №20 (3). – С. 352-358.
17. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): A Diagnostic Dilemma / K. Soliman, S. Sturman, P. Sarkar [et al.] // British Journal of Cardiology. – 2010. – №17 (1). – С. 36-39.
18. Gibbons C. Delayed orthostatic hypotension: A frequent cause of orthostatic intolerance / C. Gibbons, R. Freeman // Neurology. – 2006. – № 67. – С. 28-32.
19. Symptoms of Orthostasis may be due to Sympathetic/Parasympathetic Autonomic Imbalance and can be Evaluated by HRV-Respiratory Analysis with Appropriate Pathogenesis Oriented Therapeutic Choices [Электронный ресурс] / J. Colombo, J. Jacot, E. Aysin, [et al.] // International Symposium on Diabetes Neuropathy: 7th Annual Congress, 29 November – 2 December 2006. – Режим доступа: <http://www.ans-hrv.com/IDN06Present.ppt>.
20. Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome: genetic and environmental pathophysiologies / D. Robertson, J. Shannon, I. Biggioni [et al.] // Pflungers Arch. – 2000. – № 441 – С. 48-51.
21. Kanjawal Y. The postural tachycardia syndrome: definitions, diagnosis and management / Y. Kanjawal, D. Kosinski, B. Grubb // Pacing Clin Electrophysiology. – 2003. – № 26. – С. 1747-1757.
22. Чуваева Г. З. Материалы к вопросу о возрастных особенностях ортостатической пробы и «отрицательной фазы пульса» // Моторно-висцеральные и висцерально-моторные рефлексы. – Пермь, 1963. – С. 117-123.
23. Проба с длительным пассивным ортостазом – золотой стандарт выявления вазовагальных причин синкопальных состояний у детей [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная, Н. А. Четверик, Е. В. Пшеничная // Журнал «Здоровье ребенка». – 2009. – № 3 (18). – Режим доступа к журн. : <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-8679/article-8709/>.
24. Материалы VIII Международного славянского конгресса по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» 14-16 февраля 2008 г. / Длительная пассивная ортостатическая проба. История и перспективы [Электронный ресурс] / А. В. Певзнер. – Санкт-Петербург . – 2008. – Режим доступа : http://www.phbme.ntu-kpi.kiev.ua/~antp/My_papers/REP_015.pdf.
25. Tan M. Head-up Tilt Table Testing: a state-of-the-art review / M. Tan, G. Duncan, S. Parry // Minerva Med. – 2009. – № 100 (4). – С. 329-338.
26. Plásek J. Head-up tilt test – do we really know all about it? / J. Plásek, V. Doupal, Z. Hrabovská // Vnitr Lek. – 2009. – № 55 (10). – С. 955-960.
27. Актуальные функциональные пробы в детской кардиологии [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная, Е. В. Пшеничная // Medicus Amicus. – 2010. – Режим доступа к журн.: <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=3x1120x1>.
28. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков. – 2010. – С. 131-145.
29. Claydon V. E. Increased postural sway in control subjects with poor orthostatic tolerance / V. Claydon, R. Hainsworth // JACC. – 2005. – № 46 (7). – С. 1309-13.
30. Актуальные функциональные пробы в детской кардиологии [Электронный ресурс] / Н. В. Нагорная, Е. В. Пшеничная // Журнал «Здоровье ребенка». – 2009. – № 3 (18). – Режим доступа к журн. : <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-8679/article-8709/print.html>.
31. Newman D. Cardiovascular training effects in fighter pilots induced by occupational high G exposure / D. Newman, R. Callister // Aviat Space Environ Med. – 2008. – № 79 (8). – С. 774-8.
32. Staud R. Autonomic dysfunction in fibromyalgia syndrome: postural orthostatic tachycardia / R. Staud // Curr Rheumatol Rep. – 2008. – № 10 (6). – С. 463-466.
33. A matched case control study of orthostatic intolerance in children/adolescents with chronic fatigue syndrome / B. Galland, P. Jackson, R. Sayers [et al.] // Pediatr. Res. – 2008. – № 63 (2). – С. 196-202.
34. Ортостатическая гипертензия как маркер сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертонией [Электронный ресурс] / А. А. Дзизинский, К. В. Протасов, С. Г. Куклин [и др.] // Медицинский научно-практический журнал «Лечащий врач». – 2009. – Режим доступа к журн. : <http://www.lvrach.ru/doctore/2009/07/10437906/>.
35. Active orthostatic stress and respiratory sinus arrhythmia in patients with Chagas' disease with preserved left ventricular global systolic function / A. Ribeiro, L. Ferreira, E. Oliveira [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Arq. Bras. Cardiology. – 2004. – № 83 (1). – С. 35-44.
36. Schellong test in orthostatic dysregulation: a comparison with tilt-table testing / R. Winker, W. Prager, A. Haider [et al.] // Wien Klin Wochenschrift. Division of Occupational Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. – 2005. – № 117 (1-2). – С. 36-41.
37. Гапон Л. И. Вариабельность ритма сердца при проведении активной ортостатической пробы у пациентов с артериальной гипертонией / Л. И. Гапон, Т. В. СерEDA, Н. Н. Коржова // Klin Med. – 2008. – № 86 (1). – С. 35-38.

38. Interchangeability between heart rate and photoplethysmography variabilities during sympathetic stimulations / K. Charlot, J. Cornolo, J. Brugniaux [et al.] // Réponses cellulaires et fonctionnelles à l'hypoxie, Association pour la Recherche en Physiologie de l'Environnement. – 2009. – № 30 (12). – С. 1357-1369.
39. Autonomic function in children and adolescents with neurocardiogenic syncope. / E. Longin, J. Reinhard, C. Buch [et al.] // *Pediatr Cardiology*. – 2008. – № 29 (4). – С. 763-770.
40. Brief exposure to -2 Gz reduces cerebral oxygenation in response to stand test / C. Tran, M. Berthelot, X. Etienne [et al.] // *Adv Exp Med Biology*. – 2007. – № 599. – С. 163-168.
41. Schondorf R. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia / R. Schondorf, P. Low // *Neurology*. – 1993. – № 43 (1). – С. 132-137.
42. Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety / S. Masuki, J. Eisenach, C. Johnson [et al.] // *J Appl Physiology*. – 2007. – № 102. – С. 896-903.
43. Cutaneous neuronal nitric oxide is specifically decreased in postural tachycardia syndrome / J. Stewart, M. Medow, C. Minson [et al.] // *Am J Physiology Heart Circ Physiology*. – 2007. – № 293 (4). – С. 2161-2167.
44. Grubb B. Orthostatic hypotension: causes, classification and treatment / B. Grubb, D. Kosinski, Y. Kanjwal // *Pacing Clin Electrophysiol*. – 2003. – № 26. – С. 892-901.
45. Neurocirculatory abnormalities in chronic orthostatic intolerance / D. Goldstein, B. Eldadah, C. Holmes [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 111. – С. 839-845.
46. Brady P. Inappropriate sinus tachycardia, postural orthostatic tachycardia syndrome, and overlapping syndromes / P. Brady, P. Low, W. Shen // *Pacing Clin Electrophysiology*. – 2005. – № 28. – С. 1112-1121.
47. Shen W. K. How to manage patients with inappropriate sinus tachycardia / W. K. Shen // *Heart Rhythm*. – 2005. – № 2. – С. 1015-1019.
48. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes [Электронный ресурс] / J. Shannon, A. Diedrich, I. Biaggioni [et al.] // *Am J Med*. – 2002. – № 112. – С. 355-360. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904109>.
49. Grubb B. Neurocardiogenic syncope and related disorders of orthostatic intolerance / B. Grubb // *Circulation*. – 2005. – № 111. – P. 2997-3006. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904109>.
50. Endurance exercise training in orthostatic intolerance: A randomized, controlled trial / R. Winker, A. Barth, D. Bidmon [et al.] // *Hypertension*. – 2005. – № 45. – С. 391-398.
51. Acetylcholinesterase inhibition improves tachycardia in postural tachycardia syndrome / S. Raj, B. Black, I. Biaggioni [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 111. – P. 2734-2740.
52. Raj S. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis and management / *Indian Pacing Electrophysiology*. – 2006. – № 6. – С. 84-99.
53. Grubb B. P. The postural tachycardia syndrome: a concise guide to diagnosis and management / B. P. Grubb, Y. Kanjwal, D. J. Kosinski // *J Cardiovas Electrophysiol*. – 2006. – № 17. – С. 108-112.
54. Postural orthostatic tachycardia syndrome / A. Agarwal, R. Garg, A. Ritch [et al.] // *Postgrad Med Journal*. – 2007. – № 83. – С. 478-480.
55. Тюрина Т. В. Изменения частоты ритма сердца и артериального давления в ответ на физиологические нагрузки у пациентов с артериальной гипертензией и гипотензией / Т. В. Тюрина, В. Н. Хирманов // *Вестник аритмологии*. – 2000. – № 19. – С. 32-35.
56. S. Reato. Persistent atrial fibrillation associated with syncope due to orthostatic hypotension: a case report / Reato S, Baratella MC, D'este D. // *Journal of Cardiovascular Medicine*. – 2009. – № 10. – С. 866-868.
57. Morag R. Syncope [Электронный ресурс] / R. Morag, B. Brenner // *eMedicine*. – 2010. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/811669-overview>.
58. Brisse B. Clinical vectorcardiography: the Fritz-Schellong commemorative lecture [Электронный ресурс] / B. Brisse // *Z. Kardiol*. – 1987. – № 76 (2). – С. 65-71. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3577310>.

УДК: 616.12-021.2:616.12.008.33

ТИПЫ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Ю. А. Чёрная

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В обзоре рассматриваются ортостатические реакции артериального давления (АД), их патофизиологические механизмы, методы определения и типы. Уделяется внимание клиническим проявлениям ортостатических реакций АД и их ассоциации с различными заболеваниями. Обращается внимание, что не все типы ортостатических реакций АД хорошо изучены, как, например, гипер- и нормотензив-

© Чорна Ю. А., 2010

ные. Наибольшее количество работ посвящено гипотензивным реакциям АД. Однако все более важным представляется изучение прогностического значения гипер- и нормотензивных реакций АД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ортостатические реакции артериального давления (АД), ортостатические пробы, активный ортостаз, пассивный ортостаз, гипо-, гипер- и нормотензивные ортостатические реакции АД, вазовагальный обморок

ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Ю. А. Чорна

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

В огляді розглядаються ортостатичні реакції артеріального тиску (АТ), їх патофізіологічні механізми, методи визначення та типи. Приділено увагу до клінічних проявлень ортостатичних реакцій АТ та їх асоціації з різними захворюваннями. Відзначається, що не всі типи ортостатичних реакцій АТ детально вивчені, як, наприклад, гіпер- і нормотензивні. Найбільшу кількість робіт присвячено гіпотензивним реакціям АТ. Однак все більш важливим уявляється вивчення прогностичного значення гіпер- і нормотензивних реакцій АТ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ортостатичні реакції артеріального тиску (АТ), ортостатичні проби, активний ортостаз, пасивний ортостаз, гіпо-, гіпер-, та нормотензивні ортостатичні реакції АТ, вазовагальна непритомність

TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS OF ARTERIAL PRESSURE AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

Yu. A. Chorna

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

Orthostatic reactions of arterial pressure (AP), their pathophysiological mechanisms, methods of definition and types are reviewed in this article. Attention is paid to clinical manifestations of orthostatic reactions of AP and their association with various diseases. It is noted that not all types of orthostatic reactions of AP are well investigated, for example hyper- and normotensive reactions. The largest number of works are devoted to hypotensive reactions of AP. However, it seems to be important to study prognostic significance of hyper- and normotensive reactions of AP.

KEY WORDS: orthostatic reactions of arterial pressure (AP), orthostatic tests, active orthostasis, passive orthostasis, hypo-, hyper-, and normotensive reactions of AP, vasovagal syncope

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в мире среди причин смертности и инвалидности лиц средней и старшей возрастной групп. Их правильная и своевременная диагностика и адекватное лечение, в связи с этим, представляются первоочередными задачами медицины XXI столетия. Среди множества методов исследования сегодня все больше внимания уделяется оценке автономной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя и в ответ на стресс, поскольку именно эти показатели являются предикторами различных тяжелых, порой инвалидизирующих заболеваний.

Ортостатические реакции (ОР) артериального давления (АД) могут служить простым в исполнении и доступным методом определения сердечно-сосудистого риска у пациентов различных групп. Они являются ответом автономной нервной и

сердечно-сосудистой системы на изменение положения тела в пространстве. В норме у здоровых лиц перемена положения тела из горизонтального в вертикальное приводит к незначительным физиологическим сдвигам со стороны сердечно-сосудистой системы [1].

Патогенное влияние на организм человека длительного неподвижного пребывания в вертикальном положении было известно с древних времен и даже использовалась как способ казни – распятие на кресте. В XIX веке в результате экспериментальных исследований было установлено, что длительный ортостаз ведет к смерти от так называемого гравитационного шока – резких нарушений кровообращения за счет перераспределения крови в ниже расположенные сосуды под действием силы тяжести. Углубленное понимание причин и патогенеза ОР сердечно-сосудистой системы стало возможным лишь во второй половине

XX века в связи с уточнением роли сосудистых реакций в стабилизации системной гемодинамики и мозгового кровотока при гравитационных возмущениях.

Смена горизонтального положения тела на вертикальное приводит к разнонаправленным изменениям гидростатического давления в сосудистой системе относительно некоторой гидростатически индифферентной точки, располагающейся на несколько сантиметров ниже уровня диафрагмы. Действие силы тяжести затрудняет возврат крови к сердцу из расположенных ниже этой точки вен, в которых даже у здоровых лиц при расслабленных мышцах нижних конечностей дополнительно задерживается от 500 до 1000 мл крови, уменьшая ОЦК в среднем на 10% [2].

В результате снижения венозного возврата уменьшается ударный объем сердца. Снижение давления в правом предсердии стимулирует кардиопульмональные, аортальные и каротидные барорецепторы. Эти рецепторы рефлекторно повышают симпатическую регуляцию, снижая при этом парасимпатическую. В результате повышается периферическое сосудистое сопротивление и ударный объем сердца, тем самым обеспечивая венозный возврат и поддержание АД и перфузии органов [3]. У здорового человека ортостатическая стабилизация благодаря этим механизмам достигается в течение 60 секунд и менее [4].

Перемещению крови в сосуды нижней части тела при кратковременном стоянии и, особенно, при ходьбе в норме препятствуют активное напряжение и сокращение мышц нижних конечностей и брюшного пресса [5]. В этих условиях уменьшается емкость вен и обеспечивается запирающая функция их клапанного аппарата. В артериях и венах, расположенных на одном уровне выше диафрагмы, гидростатическое давление в ортостазе снижается одинаково, и перепад давлений по длине капиллярных отрезков, а, следовательно, и капиллярный кровоток практически не изменяются. Однако при падении сердечного выброса и снижении АД вероятность уменьшения притока крови к капиллярам в ортостазе тем большая, чем выше они расположены, наибольшая она для сосудов головного мозга. При длительном ортостазе (20-30 мин.) в области высокого гидростатического давления отмечается избыточная фильтрация жидкой части крови в капиллярах, т.е. плазма из сосудистого русла уходит в интерстициальные ткани, что ведет к некоторой гемоконцентрации и дополнительному снижению объема циркулирующей

крови. У здоровых людей падение объема плазмы составляет около 14% (примерно 430 мл крови) через 20 мин. от начала ортостаза. В это время измерение гематокрита показывает его повышение на 9-11%. [2].

Специальные исследования показали, что приспособительные гемодинамические реакции в ответ на ортостаз обеспечиваются повышением активности симпатoadренальной системы и протекают у взрослых в две фазы. Первая из них – фаза пассивной компенсации представляет собой сложный рефлекторный стереотип, включающий повышение тонуса емкостных сосудов, расположенных ниже диафрагмы; закрытие части функционирующих тканевых артериовенозных анастомозов; первичное повышение тонуса периферических артерий; начальное падение тонуса мозговых артерий. Реакции этой фазы являются адаптационными, они вызываются падением в ортостазе гидростатического давления на уровне кардиопульмональных, каротидных и аортальных барорецепторов. Второй цикл реакций – фаза активной компенсации – возникает в ответ на снижение сердечного выброса и артериальную гипотензию при недостаточности первичных адаптационных реакций. Она состоит из компенсаторных реакций, частично повторяющих реакции первой фазы, но более интенсивных (сокращение артерий конечностей и чревной области с повышением общего периферического сопротивления кровотоку и устойчивое снижение тонуса мозговых артерий), и включает также учащение сердечных сокращений вплоть до выраженной ортостатической тахикардии. В фазе активной компенсации наблюдается снижение ударного (в среднем на 20-40%), и минутного (в среднем на 8-22%), объемов сердца, увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) (в среднем на 10-15 уд/мин), и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (в среднем на 10-50%). Уровень АД при нормальной реакции мало изменяется, отмечается некоторое снижение систолического АД (САД) (в среднем до 12 мм рт. ст.), и увеличение диастолического АД (ДАД) (в среднем на 3-18 мм рт. ст.) [6].

Реакции как первой, так и второй фазы направлены, во-первых, на достижение адекватного сердечного дебита (тоническая реакция емкостных сосудов и учащение сердечных сокращений); во-вторых, на поддержание внутриаортального давления крови с централизацией кровообращения (повышение тонуса периферических сосудов сопротивления и снижение тонуса мозговых артерий).

В регуляції компенсаторних ОР приймають участь гуморальні механізми. Показано, в частині, посилення активності ренина і підвищення вмісту в плазмі крові альдостерона і ангіотензину II. Відсутність прироста останнього суттєво не впливає на гемодинаміку в ортостазі при нормальному вмісті натрію в крові, але веде до різких її порушень при втраті солей організмом.

Одним з гуморальних факторів, впливаючих на автономну регуляцію серцево-судинної діяльності, є норепінефрин [7]. Він синтезується з допаміну за допомогою допаміну β-гідроксилази, виступаючи як гормон, так і нейромедіатор центральної і симпатическої нервової системи (її постгангліонарних волокон). Підвищення плазменного вмісту норепінефрину веде до стимуляції симпатическої нервової системи і підвищенню АД.

Експериментально було доведено також вплив ендотеліального релаксуючого фактора (оксиду азота) на ОР АД у підопитних крыс [8].

Були досліджені вікові особливості регуляції серцевого ритму при ортостатическій пробі у 107 пацієнтів трьох вікових груп (19-39 років, 40-59 років, 60 років і старші) без супутньої серцево-судинної патології. Учені дійшли до висновку, що різниця між ОР чоловіків і жінок виявляється тільки в старшій віковій групі (60 років і старші). Отримані дані дозволили висловити гіпотезу про наявність двох взаємопов'язаних механізмів регуляції серцевого ритму при ортостатических впливах: специфічного (вазомоторного) і неспецифічного (симптоадреналового). Обидва ці механізми при ортостатических впливах забезпечують єдиний відповідь організму, адекватний новим умовам кровопостачання тканин і органів. Виявлені віково-статеві відмінності стосуються до вираженості цих компонентів в реакції організму на ортостатическе вплив. Специфічний (вазомоторний) компонент затримується з віком, але у жінок це, зовнішньо, компенсується достатньою силою неспецифічного компонента. У чоловіків з віком відбувається паралельне зниження активності обох компонентів, що є однією з причин більш раннього, ніж у жінок, зниження функціонального резерву регуляторних механізмів системи кровообігу [9].

Ортостатическі проби (ОП) – функціонально-діагностическі тести, застосовувані для виявлення і характеристики патології регуляції ортостатических гемодинаміческих реакцій. Дані проби засновані на дослідженні динаміки різних показувачів діяльності системи кровообігу під впливом ортостатическої навантаження. ОП є одним з найбільш поширених методів для виявлення прихованих змін з боку серцево-судинної системи, в частині з боку механізмів регуляції. Це обумовлено простотою їх проведення (особливо активної ОП). Але, головне, саме по собі ортостатическе вплив (гравітаційна навантаження) безпосередньо адресована механізмам регуляції кровообігу і практично завжди не відображається на енергетических і метаболіческих процесах в організмі. Для оцінки функціонального резерву системи кровообігу при масових дослідженнях населення частіше за все використовується ОП з виміром ЧСС, САД і ДАД, а також з реєстрацією серцевого ритму на всьому протязі дослідження. В установці визначення рівня функціонування системи кровообігу і в мобілізації функціональних резервів важливу роль грають регуляторні механізми. Їх стан добре відображається показувачами варіабельності кардіоінтервалів [9].

Для проведення ОП застосовують два варіанта ортостатическої навантаження – так звану активну і пасивну (активний і пасивний ортостаз).

В пробі з активною ортостатическою навантаженням досліджувані самостійно переходять з положення лежачи в положення сидячи; при цьому участь скелетних м'язів (особливо м'язів, що підтримують позу) в гемодинаміческій адаптації до ортостазу достатньо виражено навіть при произвольному розслабленні м'язулатури. Активна ортостатическа навантаження використовується в найбільш поширеному варіанті – в пробі Шеллонга [10]. При проведенні ОП Шеллонга (описується так же, як проба Мартіне), досліджувані накладають на плече компресійну манжету для виміру АД, яку не знімають до кінця дослідження, і пропонують спокійно лежати на кушетці впродовж 10-15 хвилин. В цьому положенні з інтервалами в 1-2 хвилин декілька разів вимірюють АД і ЧСС. Після цього досліджувані пропонують встати і виробляють повторні виміри АД і ЧСС,

оценивая также его субъективные ощущения. На сегодняшний день нет единого мнения по поводу длительности проведения ОП при нахождении обследуемого в вертикальном положении. Стандартом ранее считалось оценивание АД в течение 3-х минут [11]. Однако проводимые исследования показали, что такого промежутка времени недостаточно для получения достоверных данных. Оценка АД в течение 15 минут позволяла выявить диагностически значимое снижение САД почти в 2 раза чаще чем при измерении в течение 3 минут [12]. Другими исследователями показано, что диагностическая точность 15-минутного теста была отчетливо выше, чем трехминутного [13]. Однако, одно из исследований продемонстрировало, что удлинение пробы с 3 до 5 минут не приносит дополнительной информации [14].

В некоторых случаях для развития ортостатической гипотензии достаточно всего 15 секунд в вертикальном положении (так называемая исходная («initial») ортостатическая гипотензия) [15].

По тем же принципам, что и проба Шеллонга, осуществляются применяемые иногда пробы с комбинированным влиянием на венозный возврат, который дополнительно затрудняют, создавая реактивную гиперемии в тканях нижних конечностей. В одном из вариантов этих проб вместо классического для пробы Шеллонга строго горизонтального исходного положения обследуемого за исходное принимается его положение на спине с поднятыми вверх и согнутыми в коленях нижними конечностями (для создания препятствия кровотоку в подколенных артериях). При последующем переходе обследуемого в вертикальное положение перемещение крови в сосуды нижних конечностей происходит не только за счет силы тяжести, но и вследствие реактивной гиперемии. Другой вариант этой же пробы отличается от предыдущего тем, что в качестве исходного принимается положение обследуемого на корточках в течение 5 мин., что создает ишемию голени и стоп, сменяющуюся их реактивной гиперемией при быстром переходе обследуемого в положение стоя.

Пассивная ортостатическая нагрузка (tilt-table test) вошла в золотой стандарт изучения синкопальных состояний неясной этиологии и непереносимости ортостаза пол-века назад [16, 17]. В отличие от активного ортостаза, в этой пробе исключается увеличение венозного возврата за счет сокращения скелетных мышц нижних конечностей [16].

Пробу с пассивной ортостатической нагрузкой осуществляют с помощью вращающегося стола, снабженного площадкой для опоры на нижние конечности при повороте или специальным опорным сиденьем, позволяющим значительно уменьшить напряжение скелетных мышц обследуемого при изменении положения его тела. Важным является предварительное нахождение обследуемого в горизонтальной позиции в течение 30 минут для стабилизации сердечно-сосудистой системы и повышения чувствительности теста [4]. В это время исследуются показатели гемодинамики с интервалами в 1-2 мин до получения повторяющихся результатов, которые принимают как исходные. Затем поворачивают стол с обследуемым. Для максимального исключения влияния на гемодинамику реакции скелетных мышц угол наклона стола не должен превышать 60-80° [18].

После поворота стола изучаемые параметры регистрируют каждые 1-2 минуты в течение 10-15 минут.

В ряде случаев при ОР кровообращения данные пробы целесообразно сочетать с фармакологической нагрузкой, например, с целью уточнения патогенетического диагноза при необъяснимых синкопальных состояниях или для исследования резервов функций сердечно-сосудистой системы, обеспечивающих адаптацию к ортостазу. В качестве тестовых лекарственных средств обычно применяют адреномиметики или средства с выраженным прямым влиянием на тонус системных вен (изопротеренол, эпинефрин, нитроглицерин, АТФ) [18]. Пассивная ОП с фармакологической стимуляцией является более чувствительной, чем изолированная проба без лекарственных агентов, (57% и 35% ОР соответственно в одной группе пациентов) [19].

Согласно данным ученых из медицинского университета Вены, проба Шеллонга является более достоверной и должна использоваться как проба «первой линии» по сравнению с пассивным ортостазом [10].

Время суток для проведения ОП также немаловажно. По данным исследования, включавшего 502 пожилых пациента стационара, 57% лиц, демонстрировавших в утренние часы диагностически незначимое снижение АД, по крайней мере, в одной из последующих проб достигали критериев ортостатической гипотонии, что позволило сделать вывод о наибольшей чувствительности ОП в утренние часы [20].

Проведение пассивной ОП не опасно,

хотя имеются данные о таких побочных реакциях, связанных с непереносимостью ортостаза, как вазоспазм [21], ангинальные боли, гипертонический криз и тахикардия [22]. Также в литературе имеются данные об эпизодах асистолии до 12 секунд, причем 80% таких пациентов требовали проведения сердечно-легочной реанимации в течение 20-30 секунд [23].

О 3-х случаях асистолии (4%) при проведении пассивного ортостаза сообщают и исследователи, проводившие данные пробы у 75 здоровых добровольцев [24]. Однако, при дальнейшем наблюдении у этих обследуемых не отмечалось худших исходов чем у лиц без асистолии при проведении проб [25].

Существует три основных типа реакций АД в ОП: снижение АД (гипотензивная реакция), повышение АД (гипертензивная реакция), отсутствие изменений АД (нормотензивная реакция) [26].

Гипотензивная ортостатическая реакция АД – снижение САД более чем на 20, ДАД – более чем на 10 мм рт. ст. в ортостазе. Частота сердечных сокращений (ЧСС) при этом или незначительно повышается или не меняется [27]. Частота встречаемости ортостатической гипотензии растет с возрастом, что ассоциировано с истощением барорефлекторной функции и снижением насосной функции сердца [28]. Примерно у 20% лиц старше 65 лет и у 30% лиц старше 75 лет наблюдается гипотензивная реакция АД на ортостаз [3].

Ортостатическая гипотензия не всегда диагностируется. При проведении пассивной ОП 30% пациентов с ортостатической гипотензией не имеют жалоб, а у 25% жалобы являются неспецифическими, что затрудняет диагностику данного состояния [29].

Согласно некоторым данным падение САД в ортостазе является более прогностически важным чем падение ДАД, поскольку подобное изменение САД является ранней детерминантой непереносимости ортостаза во время проведения активной ОП [30]. Подобный вывод был сделан и в исследовании ортостатической гипотензии у лиц пожилого возраста [31].

Дефицит адренергических влияний на сердечно-сосудистую систему определяет одновременное участие нескольких гемодинамических факторов в патогенезе данных реакций АД: исходную функциональную гипотонию системных вен, недостаточность или даже отсутствие адаптационной тонической реакции вен на ортостаз и уменьшение компенсаторных изменений тонуса системных резистивных сосудов и ЧСС при сниже-

нии сердечного выброса. Была исследована активность симпатической нервной системы при пассивном ортостазе у 18 пациентов с вазовагальными обмороками в анамнезе. Выявлено, что главный пусковой механизм развития ортостатических вазовагальных реакций у исследуемых – угнетение симпатической нервной системы, приводящее к вазодилатации и, следовательно, падению АД [32].

У лиц с нарушением автономной регуляции при перемене положения тела наблюдается значительно пониженный уровень норэпинефрина плазмы. При тяжелой недостаточности автономной регуляции уровень плазменного норэпинефрина при ортостазе остается таким же низким как и в положении лежа, хотя в норме стимуляция барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты приводит к повышению содержания этого гормона [33]. Одной из причин низкого уровня норэпинефрина в синапсах является дефицит допамина β -гидроксилазы – фермента, катализирующего превращение допамина в норэпинефрин. Эта патология является очень редкой, но важной для диагностики, поскольку имеет ярко выраженную симптоматику с невозможностью не только выполнения любой физической нагрузки, но и нахождения в положении стоя более 2-3 минут. В то же время заместительная терапия препаратом норэпинефрина полностью нивелирует клинику выраженной ортостатической гипотензии. Данный препарат представляет из себя молекулу норэпинефрина с присоединенной карбоксильной группой. В организме при пероральном приеме препарат попадает через кровоток в синапсы нервных волокон, декарбоксилируется с высвобождением норэпинефрина и восстановлением симпатической регуляции [2].

Иногда существенную патогенетическую роль играет недостаточное компенсаторное ускорение ЧСС (например, у больных с полной поперечной блокадой сердца) в ответ на ортостатическое снижение ударного объема сердца. Снижение венозного возврата крови к сердцу участвует в патогенезе большинства случаев ортостатической гипотензии с развитием характерной клинической картины; ведущее значение оно имеет при органическом поражении стенок системных вен (в частности, при их генерализованном варикозном расширении), а также при функциональной гипотонии вен у детренированных лиц, у больных с патологией центральной или периферической нервной системы и при недостаточности надпочечников. Нарушение регионарных механиз-

мов компенсации ортостатического снижения притока крови к головному мозгу или миокарду, иногда определяющее клиническую картину ортостатической гипотензии имеет дополнительное патогенетическое значение лишь при ортостатическом падении сердечного выброса, т. е. при недостаточности системных гемодинамических реакций на ортостаз; обычно оно связано с органическим сужением просвета сонных (либо вертебральных) или коронарных артерий.

Была обследована группа из 469 пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией (АГ) и их 453 нормотензивных родственника первой линии. У гипертензивных обследуемых частота ортостатической гипотензии выявлялась достоверно чаще, чем у лиц с цифрами АД в пределах нормы [34]. Возможно, это связано с нарушением почечной функции у больных АГ, однако подобная реакция АД на ортостаз у данных пациентов недостаточно изучена и требует дальнейших исследований.

Исходная ортостатическая гипотензия (initial orthostatic hypotension) – ортостатическая гипотензия, для возникновения которой достаточно 15 секунд ортостаза – выявляет скорее несоответствие между сердечным выбросом и периферическим сосудистым сопротивлением, а не недостаточность автономной нервной системы [15].

Замедленная ортостатическая гипотензия (delayed orthostatic hypotension) – особый вид гемодинамического ответа. Определяется как снижение АД более чем на 20 мм рт. ст. после 3-х минут в ортостазе (пассивная или активная ортостатическая проба). Одно из исследований этого явления показало, что у 15% обследуемых ортостатическая гипотензия была зафиксирована между 3-й и 10-й минутами ортостаза, у 39% обследуемых только через 10 мин. после принятия вертикального положения (в связи с чем авторами рекомендовано проведение ОП в течение 20 минут).

Таким образом, замедленная ортостатическая гипотензия возникала у 54% обследуемых и ассоциировалась с незначительными отклонениями симпатической адренергической функции, заставляя думать о том, что эта реакция является предвестником серьезных нарушений адренергической регуляции симпатической нервной системы. Большинство обследуемых из группы замедленной ОР являлись людьми молодого возраста [35].

У пациентов с замедленной ортостатической гипотензией наблюдается прогрессивное снижение как САД так и ДАД, в то время

как ударный и минутный объем сердца менялись незначительно, а ускорения сердечного ритма не было достаточно для компенсации гемодинамических отклонений [36].

Одним из проявлений гипотензивной ОР является постпрандиальная гипотензия (гипотензия после приема пищи), связанная с депонированием крови в органах брюшной полости. У здоровых лиц после обильного приема пищи САД снижается не более чем на 1 мм рт.ст., однако у пациентов с гипотензивной ОР САД снижается до 20 мм рт.ст. [3]. Имеются данные о падении САД до 40 мм. рт. ст., проявлявшемся синкопальными состояниями после вставания из-за стола [37].

Вазовагальный обморок – проявление острой выраженной ортостатической гипотензии. Это патологическое состояние встречается у 3,5% общей популяции населения [38]. Возникает в результате церебральной гипоперфузии на фоне сниженного венозного возврата и периферического сосудистого сопротивления и сопровождается ишемией головного мозга. Ишемия носит, как правило, диффузный характер и приводит к выпадению, прежде всего, функций коры большого мозга (наиболее чувствительной к гипоксии), что проявляется быстрым затемнением или полной утратой сознания. При падении больного венозный возврат к сердцу, сердечный выброс и кровоснабжение головного мозга в горизонтальном положении тела восстанавливаются, и больной относительно быстро приходит в сознание; если же после утраты сознания больной сохраняет вертикальное положение (например, сидя в кресле), то через несколько минут может наступить смерть от глубокой гипоксии головного мозга. Существует множество теорий возникновения вазовагального обморока. Наиболее популярной является «желудочковая теория» (ventricular theory), основанная на том, что брадикардия и выраженная гипотензия являются результатом сниженного венозного возврата. Как следствие, левый желудочек начинает активно сокращаться, стимулируя афферентные нервы, находящиеся в нем. Стимуляция этих нервных волокон вызывает угнетающий рефлекс, подобный рефлексу Безольда-Яриша (Bezold-Jarisch reflex), приходящий к гипотензии и брадикардии [39]. Согласно другой теории – теории дисфункции барорефлексов – вазовагальный обморок является следствием недостаточности ответа кардиопульмональных, каротидных и аортальных барорецепторов в ответ на сниженный венозный возврат [40]. Однако, все эти теории, включая нейро-

гуморальную [41] и теорию активной вазодилатации [42] требуют более тщательного изучения.

Гипертензивная ОР АД изучена в меньшей степени, чем гипотензивная. На сегодняшний день данных по определению критериев ортостатической гипертензии и патофизиологических механизмов этой реакции, а также ассоциированных с ним заболеваний и состояний, в литературе очень мало. Имеются такие предложенные критерии ортостатической гипертензии:

- повышение ДАД более чем 90 мм рт. ст. в ортостазе при исходном менее 90 мм рт. ст. [43];
- повышение в ортостазе и САД и ДАД при нормальном АД в положении лежа [44];
- повышение САД более чем на 20 мм рт. ст. через 2 минуты от начала ортостаза [43].

Согласно полученным данным, у здоровых людей в ответ на ортостаз преобладает именно гипертонический тип. Так, гипертонический тип ОР САД у мужчин (45,2%) встречался реже, чем у женщин (60,0%), ОР ДАД у мужчин и у женщин встречался одинаково часто (82,8% и 81,6%, соответственно). В соответствии с полученными результатами у трети добровольцев имеется повышение АД ОР в диапазоне от 11 до 20 мм рт. ст. и у незначительного количества добровольцев имеется повышение АД в диапазоне более 25 мм рт. ст., что требует дальнейшего наблюдения и изучения [45].

Механизм развития ортостатической гипертензии остается спорным. Внимания заслуживает версия ее возникновения в ответ на снижение ударного объема и венозного возврата, что, в свою очередь, стимулирует симпатическую нервную систему, а, следовательно, и вазоконстрикцию [46].

У пациентов с АГ существует три основных типа ортостатической реакции АД: гипертонический, изотонический и гипотонический тип [46, 47, 48]. Возраст и продолжительность АГ не оказывают значимого влияния на частоту гипертензивного типа ОР АД [26]. Отличительной особенностью обследуемых из группы с приростом АД является достоверное увеличение ударного объема и минутного объема сердца к третьей минуте пребывания в вертикальном положении. Вероятно, такие «парадоксальные» сдвиги гемодинамики связаны с измененной вазомоторной реакцией на активный ортостаз, тем более что хронотропная активация в подгруппах различалась минимально [49].

Механизм нормотензивной ОР АД остается мало изученным. Данных об изучении

этого типа гемодинамического ответа на ортостаз в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Гипо- и гипертензивные ОР могут наблюдаться как в норме, так и при различных патологических состояниях. Гипотензивная реакция наблюдается как при острых, устранимых причинах, так и при хронических расстройствах регуляции гомеостаза. К острым состояниям можно отнести инфекционные заболевания и интоксикации, гиповолемию при кровопотере и обезвоживании. К хроническим расстройствам, приводящим к ортостатической гипотензии относятся опухоли ЦНС, синдром Аддисона, болезнь Паркинсона, пернициозная анемия, амилоидоз, мультифокальная системная атрофия, алкогольная нейропатия, синдром Гийена-Барре, первичная и вторичная адреналовая недостаточность. Как проявление патологии системы кровообращения ортостатическая гипотензия возникает при обширном варикозном расширении периферических вен, крупных артериовенозных аневризмах, некоторых болезнях сердца (поперечной блокаде, стенозах атриовентрикулярных отверстий и др.), органическом поражении стенок сонных артерий (в зонах барорецепторов). Лекарственные препараты групп адреноблокаторов, антидепрессантов, седативные препараты, нитраты, фенотиазины также вызывают ортостатическую гипотензию [3].

Гипотензивная ОР АД изучена в наибольшей мере, поскольку она имеет важное клиническое значение. Проведенными исследованиями выявлено, что ортостатическая гипотензия ассоциируется со сниженной когнитивной функцией у пациентов средней возрастной группы, а эпизодическая асимптоматическая гипотензия в среднем возрасте может быть независимым фактором значительного снижения когнитивной функции [51]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований гипотензивная ОР АД является независимым предиктором сосудистой смертности [51, 52], фактором риска развития инсульта [53, 54, 55], причем этот риск наивысший в молодом и старшем возрасте [56]. У лиц с гипотензивной ОР АД высок риск развития коронарного синдрома [57, 58, 59] и др. осложнений, при этом доказана прямая взаимосвязь между степенью тяжести артериальной гипертензии, выраженностью артериальной гипотензии и показателями сердечно-сосудистой смертности [57, 60].

Гипертензивная ОР АД чаще всего ассоциирована с хронической почечной

недостаточностью, синдромом сонного апноэ, злокачественной гипертензией, сахарным диабетом, вторичной гипертензией на фоне феохромоцитомы, синдрома Кушинга, реноваскулярными заболеваниями, преэклампсией [3]. Ортостатическая гипертензия, выявляемая у хронических курильщиков ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском по SCORE и с признаками поражения органов-мишеней – увеличенной жесткостью аорты и ишемической болезнью сердца в виде инфаркта миокарда. Одной из причин такой ассоциации является взаимосвязь указанных факторов с измененной регуляцией сосудистого тонуса. Так, курение табака сопровождается симпатической гиперактивностью и, по некоторым данным, вызывает уменьшение чувствительности барорецепторов [49].

Что касается клинической и прогностической значимости гипертензивной ОР, имеются данные об ее отрицательном влиянии на так называемые немые инсульты у пациентов с АГ [61]. У пациентов с артериальной гипертензией, у которых при проведении ортостатических проб отмечается гипотензивная реакция АД, наиболее высокий риск церебральных гипертонических кризов [62]. В совокупности с курением и повышенной жесткостью аорты, гипертензивная ОР увеличивает риск развития ИМ. Таким образом, ортостатический подъем АД может служить простым и доступным дополнительным маркером сердечно-сосудистого риска у больных АГ [49].

Как уже упоминалось, нормотензивные ОР АД остаются неизученными. Их прогностическое значение не выяснено, однако есть данные о большем процентном соотношении неблагоприятных исходов у больных с нормотензивными ОР АД при артериальной гипертензии, по сравнению с больными, у которых наблюдалась гипертензивная ОР [63, 64, 65].

Выявленная ортостатическая гипотензия требует определенной тактики ведения. Этиологический диагноз требует дополнительных исследований в тех случаях, когда основное заболевание или патологическое состояние не было распознано до появления эпизодов гипотензивной ОР. Практически важно исключить заболевания, подлежащие хирургическому лечению (распространенное

варикозное расширение вен, крупные артериовенозные аневризмы, опухоли спинного мозга), и надпочечниковую недостаточность. В целом, при выявлении гипотензивной ОР, следует предложить больному модификацию образа жизни, и только при выраженной ортостатической гипотензии (например, синкопальных состояниях) и неэффективности этих мероприятий, следует назначить лекарственные препараты. Если у обследуемого гипотензия выявлена на фоне приема антигипертензивных препаратов или препаратов, способных снизить АД, следует отменить их или снизить дозу. Необходимо рекомендовать пациенту есть небольшими порциями и не вставать резко после приема пищи для предупреждения постпрандиальной гипотензии. Однако можно рекомендовать выпивать по утрам 1-2 чашки кофе. Также следует избегать перегревания организма (например, горячей ванны), поскольку это ведет к вазодилатации.

Наиболее часто применяемыми лекарственными препаратами при гипотензивной ОР являются индерал, индоцин, флудрокортизон. Однако на сегодняшний день нет четких критериев для назначения тех или иных препаратов, поэтому рекомендовать какой либо из них не представляется возможным.

Рекомендаций по ведению больных с гипертензивной ОР в литературе не найдено. Представляется важным как модификация образа жизни с целью снижения АД, так и медикаментозная антигипертензивная терапия, однако данный вопрос требует значительно более углубленного изучения.

Таким образом, ОР АД представляют значительный интерес благодаря простоте выполнения и важному клинко-диагностическому значению. На сегодня определена частота встречаемости и, в некоторой мере, механизмы развития, ОР АД, главным образом, при АГ. В наибольшей степени изучена гипотензивная ОР АД, благодаря выраженным клиническим проявлениям в виде вазовагального обморока. Менее изучена гипертензивная ОР АД, а нормотензивная остается требующей исследования ввиду крайне малого числа данных о ее механизмах, клинко-диагностическом и прогностическом значении. При аритмиях сердца ОР АД практически не изучались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fessel J. Orthostatic Hypertension: when pressor reflexes overcompensate / Joshua Fessel, David Robertson // *Clinical Practice Nephrology*. – 2006. – № 2. – P. 424-431.
2. Robertson D. / The pathophysiology and diagnosis of orthostatic hypotension / D. Robertson // *Clin. Auton. Res.* – 2008. – № 18. – P. 2-7.
3. Blood pressure dysregulation syndrome. The case for control throughout the circadian cycle / K. Alagiakrishnan, K. Masaki, I. Schats [et al.] // *Geriatrics*. – 2001. – № 56. – P. 50-60.

4. Lamarre-Cliché M. The fainting patient: value of the head-upright tilt-table test in adult patients with orthostatic intolerance/Maxime Lamarre-Cliché, Jean Cusson // *CMAJ*. – 2001. – № 164. – P. 372-376.
5. Stewart Julian M. / Orthostatic Intolerance // *Julian M. Stewart // Clin. Auton. Res.* – 1998. – № 8. – P. 221-30.
6. Grubb B. / Disautonomic and reflex syncope syndromes. B. Grubb, D. Kosinski // *Cardiol Clin.* – 1997. – № 15. – P. 257-68.
7. Abnormal norepinephrine clearance and adrenergic receptor sensitivity in idiopathic orthostatic intolerance / G. Jacob, J.R. Shannon, F. Costa [et al.] // *Circulation.* – 1999. – № 99. – P. 1706-1712.
8. Balueva T. V. Effects of the endothelial relaxing factor on the orthostatic reaction of systemic hemodynamics in rats / T. V. Balueva, I. V. Sergeev, L. I. Osadchii // *Aviakosm Ekolog Med.* – 2003. – № 37. – P. 27-29.
9. Баевский П. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / П. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина. – 1997. – 236 с.
10. Schelling test in orthostatic dysregulation: a comparison with tilt-table testing / R. Winker, W. Prager, A. Haider [et al.] // *Wien Klin Wochenschrift.* – 2005. – № 117. – P. 36-41.
11. EFNS guidelines on the diagnostic and management of orthostatic hypotension / H. Lahrmann, P. Cortelli, M. Hultz [et al.] // *Eur. J. Neur.* – 2006. – № 13. – P. 930-936.
12. Fotherby M. Orthostatic blood pressure changes on prolonged standing in elderly hospital in-patients / M. Fotherby, P. Iqbal, J. Potter // *Blood Press.* – 1997. – № 6. – P. 343-348.
13. Проблема воспроизводимости параметров активной ортостатической пробы // Материалы второй научно-практической конференции «Клинические и физиологические основы ортостатических расстройств» (Москва, ГКГ МВД РФ, 22 марта 2000 г.) Сборник трудов. – М. : Типография Россельхозакадемии. – 2000. – С. 149-154.
14. What is the minimum duration of head-up tilt necessary to detect orthostatic hypotension? / J. A. Gehrking, S. M. Hines, L. M. Benrud-Larson [et al.] // *Clin. Auton. Res.* – 2005. – № 15. – P. 71-75.
15. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / W. Wieling, C.T. Krediet, N. van Dijk [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2007. – № 112. – P. 157-65.
16. Kapoor W. N. Using tilt table to evaluate syncope / W. N. Kapoor // *Am J Med Sci.* – 1999. – № 317. – P. 110-116.
17. Grubb B. P. Head-upright tilt table testing. A safe and easy way to assess neurocnliogenic syncope / B. P. Grubb, S. Kimmel // *PostgradMed.* – 1998. – № 103. – P. 133-140.
18. Tilt table testing for assessing syncope / D.G. Benditt, D. W. Ferguson, B. P. Grubti, W. N. Kapoor [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1996. – № 28. – P. 263-275.
19. Immediate reproducibility of tilt-table test results in elderly patients referred to evaluation of syncope or presyncope / W. N. Kou, D. K. Randall, D. N. Dorset [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1997. – № 80. – P. 1492-1494.
20. Orthostatic hypotension in the elderly: are the diagnostic criteria adequate? / A. Weiss, A. Chagnac, Y. Beloosesky [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2004. – № 18. – P. 301-305.
21. Wang C. H. Coronary vasospasm induced during isoproterenol head-up tilt table test / C. H. Wang, C. C. Lee, W. J. Cheng // *Am J Cardiol.* – 1997. – № 80. – P. 1508-1510.
22. Kapoor W. N. Upright tilt testing in evaluating syncope: a comprehensive literature review / W. N. Kapoor, M. A. Smith, N. L. Miller // *Am J Med.* – 1994. – № 97. – P. 78-88.
23. Asystolic cardiac arrest during head-up tilt test: incidence ami therapeutic implications / D. Lacroix, C. Kouakam, D. Klug [et al.] // *Pacing Clin Electrophysiol.* – 1997. – № 20. – P. 2746-2754.
24. Relevance of asystole during head-up tilt testing. A. Dhala, A. Natale, J. Sra, S. Deshpande [et al.] // *Am J Cardiol.* – 1995. – № 75. – P. 251-254.
25. Prolonged cardiac arrest and complete AV block during upright tilt test in young patients with syncope of unknown origin – prognostic and therapeutic implications / A. F. Folino, G. F. Buja, B. Martini [et al.] // *Eur Heart J.* – 1992. – № 13. – P. 1416-1421.
26. Гарькавий П. А. Типы ортостатических реакций систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией / П. А. Гарькавий, А. Ю. Егорова, Н. И. Яблчанский // *Вестник ХНУ імені В. Н. Каразіна.* – 2007. – № 774. – С. 89-93.
27. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy / I. J. Schatz, R. Bannister, R. L. Freeman, C. G. Goetz [et al.] // *Neurology.* – 1996. – № 46. – P. 147.
28. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States / C. Shiba, C. G. Grijalva, S. R. Raj, I. Biaggioni [et al.] // *Am J Med.* – 2007. – № 120. – P. 975-980.
29. Hypotension unawareness in profound orthostatic hypotension / S. D. Arbogast, A. Alshekhlee, Z. Hussain [et al.] // *Am J of Cardiology (In press).*
30. Intolerance to initial orthostasis relates to systolic BP changes in elders / R. Romero-Ortuno, L. Cogan L, C.W. Fan [et al.] // *Clin Auton Res.* – 2010. – № 20. – P. 39-45.
31. What is the most relevant definition of orthostatic hypotension: systolic blood pressure drop, diastolic blood pressure drop, or both? / E. Duron, H. Lenoir, R. Pequignot, M. Lefèvre [et al.] // *Arch Mal Coeur Vaiss.* – 2007. – № 100. – P. 689-694.
32. Persistence of muscle sympathetic nerve activity during vasovagal syncope / G. Vaddadi, M. D. Esler, T. Dawood // *Eur. Heart J. (In press).*
33. Schatz J. Orthostatic hypotension. Functional and neurogenic causes / J. Schatz // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – № 144. – P. 773-777.
34. Fedorowski A. Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals / A. Fedorowski, P. Burri, O. Melander // *J Hypertens.* – 2009. – № 27. – P. 976-982.
35. Gibbons C. H. Delayed orthostatic hypotension. A frequent cause of orthostatic intolerance / C. H. Gibbons, R. Freeman // *Neurology.* – 2006. – № 67. – P. 28-32.
36. The hemodynamic pattern of the syndrome of delayed orthostatic hypotension / C. Podoleanu, R. Maggi, A. Solano, M. Brignole [et al.] // *J Interv Card Electrophysiol.* – 2009. – № 26. – P. 143-149.
37. Mader S. L. Postprandial hypotension in the elderly / S. L. Mader // *J Am Geriatr Soc.* – 1988. – № 36. – P. 84.

38. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham study / D. D. Savage, L. Corwin, D. L. McGee [et al.] // *Stroke*. – 1985. – № 16. – P. 626-629.
39. Mark A. L. The Bezold-Jarisch reflex revisited: clinical implications of inhibitory reflexes originating in the heart / A. L. Mark // *J Am Coll Cardiol*. – 1983. – № 1. – P. 90-102.
40. Assessment of autonomic function in patients with neurally mediated syncope: cardiopulmonary baroreceptor responses to graded orthostatic stress / J. F. Sneddon, P. J. Counihan, Y. Bashir [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1993. – № 21. – P. 1193-1198.
41. Samoilo D. Neurally mediated syncope and serotonin reuptake inhibitors / D. Samoilo, B. P. Grubb // *Clin Auton Res*. – 1995. – № 5. – P. 251-255.
42. Sympathetic withdrawal and forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans / N. M. Dietz, J. R. Halliwill, J. M. Spielmann [et al.] // *J Appl Physiol*. – 1997. – № 82. – P. 1785-1793.
43. Postural disregulation in systolic blood pressure is associated with worsening scoring on neurobehavioral functional tests in the elderly living in a community / K. Matsubayashi, K. Okumura, T. Wada [et al.] // *Stroke*. – 1997. – № 28. – P. 2169-2173.
44. Kario K. Relationship between extreme dippers and orthostatic hypertension in elderly hypertensive patients / K. Kario, K. Eguchi, Y. Nakagawa // *Hypertension*. – 1998. – № 31(1). – P. 77-82.
45. Orthostatic hypertension. Pathogenetic studies / D. H. Streeten, G. H. Anderson, F. D. Thomas [et al.] // *Hypertension*. – 1985. – № 7. – P. 196-203.
46. Гарькавий П. А. Сравнительный анализ ортостатических реакций диастолического артериального давления и частоты сердечных сокращений у здоровых добровольцев и пациентов с артериальной гипертензией / П. А. Гарькавий, Н. И. Яблчанский // *Український терапевтичний журнал*. – 2008. – № 4. – С. 20-23.
47. Гарькавий П. О. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією // П. О. Гарькавий, А. Ю. Егорова, М. І. Яблчанський // *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна*. – 2006. – № 738. – С. 75-79.
48. Гарькавий П. О. Типи ортостатичних реакцій систолічного, діастолічного та пульсового тиску у здорових добровольців / П. О. Гарькавий, А. Ю. Егорова, О. О. Денисов, М. І. Яблчанський // *Проблеми медичної освіти та науки*. – 2008. – № 1. – С. 45-51.
49. Дзинский А. А. Ортостатическая гипертензия как маркер сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией / А. А. Дзинский, К. В. Протасов, С. Г. Куклин, Д. А. Синкевич // *Лечащий врач*. – 2009. – № 7. [Электронный ресурс]. Режим доступа до журналу: www.lvrach.ru/doctor/2009/07/10437906/.
50. Orthostatic hypotension and cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / K. M. Rose, D. Couper, M. L. Eigenbrodt, T. H. Mosley [et al.] // *Neuroepidemiology*. – 2010. – № 34. – P. 1-7.
51. Eigenbrodt M. L. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987-1996 / M. L. Eigenbrodt, K. M. Rose, D. J. Couper // *Stroke*. – 2000. – № 10. – P. 2307-2313.
52. Wright R. A. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension / R. A. Wright // *Neurology*. – 1998. – № 51. – P. 120-124.
53. Goldstein D. S. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension // D. S. Goldstein // *Neurology*. – 2003. – № 60. – P. 1327-1332.
54. Radke A. Evidence for a vestibulo-cardiac reflex in man / A. Radke, K. Popov, A.M. Bronstein // *The Lancet*. – 2000. – № 356. – P. 736-7.
55. Sahni M. A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly / M. Sahni, D. T. Lowenthal, J. Meuleman // *International Urology and Nephrology*. – 2005. – № 37. – P. 669-674.
56. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study / G. C. Verwoert, F. U. Mattace-Raso, A. Hofman, J. Heeringa [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. – 2008. – № 56. – P. 1816-1820.
57. LaMaca. Cardiovascular response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome / LaMaca // *Clin Physiol*. – 1999. – № 19. – P. 111-120.
58. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study // K. M. Rose, M. L. Eigenbrodt, R. L. Biga [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 114. – P. 630-638.
59. Rose K. M. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study / K. M. Rose, H. A. Tyroler, C. J. Nardo // *Am J Hypertens*. – 2000. – № 13. – P. 571-578.
60. Orthostatic hypotension / Timothy C. Hain [et al.] // *Neurology*. – 2006. – № 67. – P. 28-32.
61. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives / K. Kario, K. Eguchi, S. Hoshida, Y. Umeda [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2002. – № 40. – P. 133-141.
62. Different types of initial orthostatic depression reactions in hypertensive patients undergoing active tilt table testing / Іу. V. Kuz'mina, E. V. Oshchepkova, A. N. Rogoza [et al.] // *Ter Arkh*. – 2008. – № 80. – P. 38-42.
63. Егорова А. Ю. Эффективность терапии амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией с изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций / А. Ю. Егорова // *Медицина сьогодні і завтра*. – 2009. – № 2. – С. 45-49.
64. Егорова А. Ю. Эффективность терапии эналаприла малеатом у пациентов с артериальной гипертензией с вепер и изотензивными типами ортостатических реакций / А. Ю. Егорова // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2009. – № 4. – P. 75-80.
65. Егорова А. Ю. Сравнительная оценка прогностической и диагностической значимости систолического и диастолического артериального давления в ортостатической пробе у пациентов с артериальной гипертензией с изо- и гипертензивной реакцией / А. Ю. Егорова, Н. И. Яблчанский // *Український терапевтичний журнал*. В печати.

Лекції

УДК: 616.98:579.881.2] – 07 – 08

ХВОРОБА ВІД КОТЯЧИХ ПОДРЯПИН

А. В. Бондаренко

Харківський національний медичний університет, Україна

У статті представлена роль *Bartonella henselae* в розвитку одного з варіантів бартонельозної інфекції – хвороби від котячої подряпини. Розглядаються сучасні уявлення про епідеміологію захворювання (можливість існування інших джерел інфікування), а також особливості патогенезу з урахуванням імунного статусу пацієнта. Обговорюються різні клінічні варіанти інфекції, методи їх діагностики, необхідність проведення етіотропної терапії і питання профілактики.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *Bartonella henselae*, хвороба від котячої подряпини

БОЛЕЗНЬ КОШАЧЬЕЙ ЦАРАПИНЫ

А. В. Бондаренко

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В статье представлена роль *Bartonella henselae* в развитии одного из вариантов бартонеллезной инфекции – болезни кошачьей царапины. Рассматриваются современные представления об эпидемиологии заболевания (возможность существования других источников инфицирования), а также особенности патогенеза с учетом иммунного статуса пациента. Обсуждаются различные клинические варианты инфекции, методы их диагностики, необходимость проведения этиотропной терапии и вопросы профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Bartonella henselae*, болезнь кошачьей царапины

CAT SCRATCH DISEASE

A. V. Bondarenko

Kharkiv national medical university, Ukraine

The role of *Bartonella henselae* in development of one of the variants of bartonellosis – catscratch disease represented in the article. The recent conceptions on epidemiology of disease (possibility of existence of other sources of infection) and peculiarities of pathogenesis taking into account immune status of patient reviewed. Different clinical variants of infection and methods of their diagnostics, treatment and prophylaxis discussed. Different clinical variants of infection, methods of their diagnostics, necessity of etiotropic therapy conducting and questions of prophylaxis discussed.

KEY WORDS: *Bartonella henselae*, catscratch disease

Хвороба від котячих подряпин (ХКП) – зоонозне інфекційне захворювання, яке відноситься до бартонельозів з інфікуванням *Bartonella henselae* і має доброякісний перебіг (доброякісний лімфоретикульоз). Виникає переважно внаслідок тісного контакту з кішками (укус, подряпини, ослонення) і характеризується наявністю первинного афекту з подальшим розвитком одностороннього регіонарного (рідше генералізованого) підгострого лімфаденіту зі схильністю до нагноєння. В окремих випадках можлива ди-

семінація збудника з ураженням центральної нервової системи і вісцеральних органів. Необхідно відрізнити ХКП від інших варіантів бартонельозу, обумовлених *B. henselae*, зі здатністю стимулювати ендотеліальну вазопроліферацію (бацилярний ангіоматоз і пеліоз).

Клініка типової форми ХКП вперше описана R. Debre у 1931 р. Питання про етіологію захворювання тривало дискутувалося. Спочатку ХКП вважали одним з можливих проявів туляремії, згодом, оскільки

виділити збудник від хворих не вдавалося, висувалися найрізноманітніші версії – вірусну, рикетсійну, хламідійну. Перші переконливі відомості про ідентифікацію збудника ХКП були отримані тільки у 1983 р. в Інституті патології Озброєних сил США (Armed Forces Institute of Pathology). В стінці судин, розташованих поблизу уражених лімфовузлів, поза зоною некрозу, в кон'юнктивальних гранульомах, а також в пунктатах з печінки і селезінки метод сріблення по Warthin-Starry у хворих були виявлені плеоморфні дрібні бактерії. Саме ці мікроорганізми спочатку були визнані збудником ХКП і отримали назву *Afipia felis* на честь вищезазначеного інституту [1, 2, 3].

Проте подальші дослідження не підтвердили чіткого взаємозв'язку розвитку ХКП з *A. felis*: в більшості випадків у хворих в уражених тканинах не лише не виявлявся вказаний збудник, але і в сироватці крові не виявлялися антитіла до нього. Більш того, у 1992 р. з тканини уражених лімфовузлів був ізольований ще один збудник – *Rochalimaea henselae*. У 1993 р. після вивчення будови рибосомальної РНК остання була перейменована в *Bartonella henselae*. Обидва мікроорганізми *A. felis* і *B. henselae* належать до одного підкласу $\alpha 2$ -протеобактерій, мають однаковий вигляд при мікроскопії і однаково забарвлюються за Warthin-Starry. Методом ПЛР із застосуванням специфічних праймерів до *Bartonella* spp. і *A. felis* у хворих, в яких шкірний тест на ХКП виявився позитивним, було встановлено, що в 96% випадків у них виявлялася ДНК *Bartonella*, тоді як ДНК *A. felis* не виявлялася ні в одному випадку [4]. Схожі дані, які підтверджують ключову роль *B. henselae* в розвитку ХКП, були отримані й при подальших імунологічних дослідженнях [3, 5, 6, 7].

Етіологія

B. henselae на сьогоднішній день розглядається як основний збудник ХКП, проте в 5-15% хворих з діагнозом, встановленим на підставі клініко-епідеміологічних даних, навіть за допомогою існуючих сучасних методів лабораторної діагностики етіологічне значення *B. henselae* в розвитку захворювання не підтверджується. *B. henselae* характеризується як переважно дрібна (0,3-0,5×1,0-3,0 мм) коротка округла грамнегативна паличка. У зрізах з інфікованих тканин може бути зігнутою, плеоморфною, згрупованою в компактні кластери. Спор і капсул не утворює. Забарвлюється по Романовському-Гимзі; у біоптатах з тканин - фарбником із застосуванням срібла по Warthin-Starry; сприймає також акридин оранжевий,

що використовується в імунохімічних дослідженнях. Розмноження відбувається простим поперечним діленням. Бактерія має чітко структуровану тришарову оболонку; остання містить до 12 протеїнів з молекулярною масою від 174 до 28 кДа. Розмір генома відносно невеликий, біля $1,9 \times 10^6$ нуклеотидів; співвідношення гуаніна і цитозина - 38,0 мол.%. Ідентифіковано дві геногрупи Marseille (типи: Fizz, CAL-1, Marseille) і Houston-1 (типи: SA-2, 90-615, Houston-1, ZF-1), хоча до цих пір чіткої залежності між генотипами збудника і особливостями клінічного перебігу захворювань, що викликаються ними, не встановлено [2].

За характером живлення *B. henselae* є аеробним гематотрофом, вельми вимогливим до складу живильних середовищ і до умов культивування. Поза організмом людини і гризунів культивування може здійснюватися в котячих блохах, а також на твердих і напіврідких живильних середовищах, збагачених 5-10% крові людини або тварин при температурі від 35 до 37°C, з 5-10% вуглекислого газу і 40% вологістю. Виділення бартонел значно полегшується, якщо використовувати лінії ендотеліальних кліток, а також лізис-центрифугування крові. Мікроорганізми не проявляють гемолітичних властивостей, інертні до вуглеводів. Ідентифікація виділеного збудника проводиться з використанням специфічних антисироваток, визначенням профілю жирних кислот клітинної стінки або молекулярно-генетичним методом [1, 2].

Епідеміологія

Всі шляхи інфікування людини до кінця не встановлені. Основним природним резервуаром інфекції є кішки, інфікованість яких в значній мірі визначає поширеність ХКП. Частота бактеріємії в домашніх кішок складає до 68,1%, особливо серед тварин (до 89%) з тих сімей, в яких власники перенесли ХКП. Бактеріємію, викликану *B. henselae*, частіше відзначають в молодих тварин. У дорослих кішок рідко виявляється бактеріємія *B. henselae* за рахунок наявності у них специфічних антитіл, що свідчать про тривалість їх інфікування. Особливістю перебігу бартонельозу у кішок є його тривалість (місяці, роки) і безсимптомність (навіть в разі підтвердженої бактеріємії) [8].

Епідеміологічні дослідження показують, що в сироватці крові близько 20% власників кішок і 3-4% загальної популяції людей виявляються антитіла до *B. henselae*. Більше 90% випадків захворювання чітко пов'язані з попереднім контактом з кішками (подряпини, укуси, попадання слини на пошко-

джену шкіру, інколи на кон'юнктиву ока). В циркуляції *B. henselae* серед кішок виняткову роль грають блохи *Ctenocephalides felis*. Експериментальним шляхом було встановлено, що за відсутності бліх інфікування здорових кішок не відбувається. Окрім цього, була встановлена можливість інфікування кішок шляхом внутрішньошкірної інокуляції інфікованих випорожнень бліх, в той же час оральне введення кішкам інфікованих бліх та їх випорожнень до сероконверсії не приводило. *B. henselae* виявляється в кишечнику бліх протягом 9 днів після інфікування, що свідчить про його реплікацію і персистенцію в організмі бліх. Блохи протягом свого життєвого циклу харчуються багато разів і нерозбірливі відносно свого прокормителя. Внаслідок цього вони по черзі присмоктуються до кішок або гризунів і легко заражаються бартонами. Також не виключена можливість безпосереднього інфікування людини при укусі бліх, хоча переконливі докази цього відсутні. Встановлено, що резервуаром *B. henselae* можуть бути і собаки, проте достовірно підтверджених випадків зараження від них людей доки не описано. Останніми роками молекулярно-генетичними методами було продемонстровано, що ДНК *B. henselae* може виявлятися в іксодових кліщах видів *Ixodes persulcatus* і *Dermacentor reticulatus*, хоча їх роль як вектора передачі збудника ХКП не вивчена [9].

Захворювання реєструється повсюдно переважно у вигляді спорадичних випадків. Родинні випадки захворювання ХКП не настільки типові і реєструються менш ніж у 5% пацієнтів. Захворюваність на ХКП в США складає 9,3 випадків на 100000 населення, але цей показник, перш за все, залежить від кількості домашніх кішок. Географічні і сезонні коливання захворюваності пояснюються меншою частотою паразитування бліх на тваринах при нижчих температурах. Підйом захворюваності, як правило, спостерігається з кінця літа, що пояснюється особливостями життєвого циклу у кішок і бліх. Тому в районах з вологим і теплим кліматом поширеність захворювання вище в порівнянні з районами, для яких характерні морозні зими і сезонний пік захворюваності доводиться на теплі місяці року.

Хворіють частіше діти (близько 75-80%), що обумовлено їх більшою схильністю до активних ігор з кішками. Захворювання нерідко перебігає в стерій формі й не розпізнається, про що свідчить позитивна внутрішньошкірна проба, що досить часто (3-20%) виявляється в обстежених, в яких відсутні вказівки на перенесене захворюван-

ня. Частіше позитивна проба буває в людей, які постійно спілкуються з кішками, у ветеринарів, працівників віваріїв. Хвора людина для оточуючих загрози не становить [2].

Патогенез і патоморфологія

Багато аспектів, що стосуються патогенезу захворювання, до цих пір недостатньо вивчені. Характер інфекційного процесу, що розвивається, в значній мірі залежить від імунного статусу людини. В тих випадках, коли захворювання розвивається у імунокомпетентних пацієнтів, дисемінація збудника відсутня, і процес переважно обмежується локальними або регіонарними поразками. Збудник проникає в організм через пошкоджену шкіру або, дуже рідко, слизові оболонки. В зоні проникнення збудника відбувається розмноження бартонал і формується первинний афект (виникає місцева запальна реакція, іноді дуже слабо виражена). Звідси лімфогенним шляхом збудник досягає найближчих лімфовузлів (одного або декількох), де відбувається його розмноження й накопичення, через що розвивається лімфаденіт. Наслідком запалення в регіонарних лімфовузлах є розсмоктування, нагноєння або склерозування. Бактеріємія у імунокомпетентних пацієнтів реєструється виключно рідко. У разі імунодефіциту можливе виникнення гематогенної дисемінації. До патологічного процесу залучаються інші групи лімфовузлів (поліаденопатія), паренхіматозні органи, інколи центральна нервова система, серце і легені. Перенесене захворювання залишає стійкий імунітет, повторні випадки невідомі [10, 11].

Гістологічні зміни в уражених лімфовузлах характеризуються проліферацією гістіоцитів і В-лімфоцитів (стадія ретикулоклітинної гіперплазії), що приводить до утворення гранул (грануломатозна стадія) з подальшою нейтрофільною інфільтрацією і розвитком центрального або зірчастого некрозу (стадія мікроабсцедування). При дослідженні біопатів типовою є комбінація в одній пробі гранулом та мікроабсцесів.

Клініка

ХКП може протікати як в типовій, так і у атипій форм, незалежно від імунного статусу пацієнта. Інкубаційний період триває звичайно від 3 до 10 днів, хоча може складати 20 і навіть 30 днів. На момент появи перших симптомів подряпини, нанесені кішкою, звичайно встигають загоїтися (це тим вірогідніше, чим довший інкубаційний період). В класичному випадку ХКП

починається з утворення в місці колишнього ушкодження, нанесеного твариною, невеликої, розміром в кілька міліметрів червоно-коричневої безболісної папули. Якщо подряпини були численними, можливе утворення безлічі таких самих папул (первинних вогнищ). Папула швидко перетворюється на пустулу і виразку, яка покривається сухою кіркою. Увесь цей процес до повного видалення кірочки (без нагноєння й рубцювання) нерідко минає непоміченим, бо не супроводжується якимись суб'єктивними відчуттями (гарячкою інтоксикацією, болем). В деяких випадках пустула взагалі не формується. Первинний афект найчастіше локалізується на кисті, передпліччі, рідше на шії, в області ключиці або на гомілкках. Залежно від місця інюкуляції ХКП може починатися також із змін на слизових оболонках (виразки або ерозії) або кон'юнктиви (гранулема або поліп) [2].

Через 1-3 тиж. (іноді 6-8 міс.) після появи первинного афекту (за 15-40 днів після зараження) розвивається однобічний регіонарний хворобливий лімфаденіт, при цьому шкірні прояви захворювання, як правило, зникають. Може бути збільшений лише один вузол, іноді – декілька. Частіше збільшуються пахвові, ліктьові, підщелепні, шийні, рідше привушні і пахові лімфовузли. Упродовж наступних 2-3 тиж. лімфовузли значно збільшуються, сягаючи 3-5 см в діаметрі й більше. Вони щільні, малоболісні, не спаяні зі шкірою і оточуючою клітковиною. Потім набряк і напруження починають зменшуватися. Процес зворотного розвитку займає близько 2-4 міс., іноді 24 міс. (тим довше, чим більші лімфовузли). В 15-50% хворих через 1 міс. і більш від початку хвороби лімфовузли нагноюються, спаюються з шкірою; з'являються застійна гіперемія, флюктуація і утворюється свищ, з якого виділяється жовто-зелений гній. Виділення гною припиняється через 2-3 міс., після чого свищ загоюється з утворенням шкірного рубчика. Іноді процес завершується склерозуванням ураженого вузла без його запалення. Майже в половини хворих регіонарний лімфаденіт може бути єдиним проявом захворювання. При множинних ураженнях (подряпинах) може бути практично одноментна реакція лімфовузлів різної локалізації. При цьому лімфовузли щільні, безболісні, ніколи не нагноювалися. Збільшення лімфовузлів, віддалених від первинного вогнища, а іноді й генералізована лімфаденопатія можуть бути проявом генералізації інфекції, що виникає через 16 тиж. після первинного регіонарного лімфаденіту [2, 12, 13].

Стан пацієнтів, як правило, задовільний. Загальні симптоми у вигляді ремітуючої гарячки (інколи на рівні 39-40°C) тривалістю від 1 до 4 тиж. та інтоксикації спостерігають в 30-40% хворих, в інших випадках температура тіла нормальна або субфебрильна. Слабкість, загальне нездужання (29%), біль голови (13%), анорексія (14%), фарингіт (8%), нудота, іноді – артралгії, міальгії, абдомінальні болі бувають лише на тлі гарячки. Загальні симптоми часто за часом збігаються з нагноєнням лімфовузлів. Частими симптомами є збільшення селезінки і печінки, які спостерігаються і у хворих без синдрому гарячки. Через 1-6 тиж. після появи регіонарного лімфаденіту в деяких хворих з'являється висипка – скарлатиноподібна, краснухоподібна або навіть така, що нагадує вузлувату еритему. Вона може супроводжуватися шкірним свербіжем. Щезає висипка за 1-2 тиж., не залишаючи пігментації та лущення. Картина крові на початку хвороби характеризується лейкоцитозом і лімфоцитозом. При нагноєнні лімфовузлів виникає нейтрофільний лейкоцитоз, збільшується ШОЕ. Захворювання закінчується самовільним одужанням протягом 2-4 міс., рідше 1 року і більш з формуванням стійкого імунітету [2, 12, 14].

У 5-14% пацієнтів відзначають атиповий перебіг захворювання. Основним атиповим проявом ХКП (2-6%) є навколосландулярний варіант – синдром Паріно (Parinaud), який спостерігається при зараженні через кон'юнктиву. Цей варіант характеризується однобічним кон'юнктивітом, розвитком перед вушного лімфаденіту з частим нагноєнням лімфовузла, розташованого перед козелком вуха, вираженою гарячкою й інтоксикацією. На кон'юнктиві вік виникають червоно-жовті вузлики розмірами 2-3 мм, що є еквівалентом інюкуляційної папули. На їх місці в подальшому можуть утворюватися виразки. Болю в оці та гнійних виділень немає. Одужання настає найчастіше мимовільно за 1-4 міс. Патологічні зміни повністю вирішуються у відсутність терапії [12, 15].

Неврологічний варіант (2%) виникає майже через 1-6 тиж. після первинного лімфаденіту й зумовлений, найвірогідніше, генералізацією інфекції, однак описані випадки і без попередньої лімфаденопатії. При розвитку серозного менінгіту, менінгоенцефаліту або енцефаломієліту постійний симптом – персистивна розливна інтенсивна біль голови, яка не завжди поєднується з гарячкою. Крім того, визначається менінгеальний синдром, рідше – судомний синдром,

розлади свідомості і осередкова симптома-тика. Виникають такі порушення раптово іноді на тлі цілком звичайного перебігу ХКП. При дослідженні цереброспінальної рідини виявляється лімфоцитарний плеоцитоз. Є одиничні повідомлення про випадки розвитку абсцесу мозку, синдрому Брауна-Секара, невритів периферичних і краніальних нервів. Клінічні форми ХКП, що проявляються з ураженням нервової системи, перебігають доброякісно, тривалість звичайно становить 1–2 тиж. Іноді процес затягується на декілька місяців і навіть до року, але наслідок завжди сприятливий, випадки інвалідизації та летальні наслідки не зареєстровані [2, 12, 16].

Ще одним варіантом хвороби є розвиток зірчастого нейроретиніту Лебера, що характеризується швидко безболісною втратою зору на одне око. При ретиноскопії в макулярній області виявляється «фігура зірки» [1].

Системна форма може виникати в разі генералізації інфекції й проявлятися у вигляді уражень печінки (гранулематозний гепатит), селезінки (абсцеси селезінки), ушкоджень суглобів (артрити), кісток (остити, періостити, остеомієліти). Ці ураження можуть поєднуватися в різних варіантах, супроводжуючись тривалою гарячкою (тижні і місяці), втратою маси тіла. У окремих групах хворих на ХКП припадає до 5% випадків гарячки неясного генезу. У таких пацієнтів підвищене ШОЕ, проте лімфаденопатія спостерігається менш ніж в половині випадків. ХКП не зрідка виявляється розвитком міокардиту і/або ендокардиту. Крім того, в хворих можливі різні гематологічні прояви: гемолітична анемія (звичайно поєднується з гепатоспленомегалією), тромбоцитопенічна пурпура (можлива й нетромбоцитопенічна пурпура) [2, 12].

Описані випадки проникнення збудників через дихальні шляхи (з пилом) з подальшим розвитком медіастиніту, первинної атипичної пневмонії, через мигдалики (ротоглоткова форма), через шлунково-кишковий тракт (брижова форма, що супроводжується збільшенням мезентерійних лімфовузлів та клінікою гострого живота). Але такі варіанти перебігу трапляються дуже рідко.

Диференціальна діагностика

Спектр захворювань, що мають схожі з ХКП прояви дуже широкий. Перш за все, необхідна диференціальна діагностика ХКП з лімфаденопатією, що ускладнює інші захворювання. Безболісне збільшення лімфовузлів характерне для інфекцій, викликаних мікобактеріями, токсоплазмами і

Sporothrix schenckii. Хворобливість і збільшення лімфовузлів спостерігають при неспецифічному бактерійному лімфаденіті, венеричній лімфогрануломі, типових і атипичних мікобактеріальних інфекціях, туляремії, бруцельозі, мононуклеозі, сифілісі, токсоплазмозі, інвазивних мікозах, саркоїдозах, системних захворюваннях сполучної тканини [17]. При атипичних формах спектр захворювань для проведення диференційної діагностики більш широкий [2, 12].

Діагностика

Клінічними діагностичними критеріями ХКП є: контакт з кішкою і наявність подряпин (укусів) або характерних первинних пошкоджень шкіри, очей, слизових оболонок; наявність регіонарної лімфаденопатії при виключенні інших можливих причин (на підставі туберкулінової проби, серологічних методів, культурального дослідження аспірата з лімфовузлів); 3) характерні гранулеми і/або абсцеси при біопсії шкіри або лімфовузлів.

Гістологічне дослідження виявляє характерні, але не патогномонічні ознаки. При дослідженні шкіри виявляють області некрозу різноманітної форми (круглі, трикутні, зірчасті), оточені зоною епітеліальних гістіоцитів з невеликою кількістю багатоядерних гігантських клітин і зоною лімфоцитів. Збудники одиночні або їх скупчення візуалізуються в зоні некрозу при фарбуванні по Warthin-Starry. При дослідженні лімфовузлів виявляють зони некрозу з нейтрофільною інфільтрацією. У синусах виявляють мікроорганізми. Також збудники виявляються усередині гістіоцитів, в позаклітинному просторі, а також в тромбованих судинах. У міру прогресування захворювання з'являються гранулеми з центральними зонами некрозу і багатоядерними гігантськими клітинами. На пізніх стадіях виникають зірчасті абсцеси, які можуть розкриватися в лімфовузол. Аналогічні зміни відбуваються в печінці – запальні гранулеми із зірчастими зонами некрозу в центрі, оточеними нейтрофілами і фібробластами [2].

Виділення чистої культури збудника не відноситься до рутинних методів дослідження, оскільки *B. henselae* є мікроорганізмом, що трудно культивується і виділити її в чистому виді дуже складно. Рекомендується проводити інокуляцію досліджуваних зразків безпосередньо в чашки з свіжим кров'яним або шоколадним агаром [18].

Метод непрямой імуофлюоресценції для визначення антитіл до *B. henselae* має високу чутливість (84–88%) і специфічність (94–96%). Невисокі позитивні результати

свідчать про перенесену інфекцію або інфікування. Високі позитивні результати можуть указувати на інфекцію в недавньому минулому або зараз, проте також неоднозначні для встановлення діагнозу. Найбільш прийнятним для діагностування захворювання слід рахувати значні зміни титру в двох зразках, узятих у різний час, але досліджених в одній лабораторії [2, 19].

Лікування

Ефективність застосування антибіотиків у імунокомпетентних пацієнтів не доведена; таким чином, враховуючи ризик виникнення побічних реакцій, а також розвитку стійкої флори, на даний момент імунокомпетентним хворим з легким і середнім ступенем тяжкості рекомендується не проводити антибіотикотерапію. Лікування полягає в застосуванні безпечних і протизапальних засобів. Лікування із застосуванням азитроміцину можливе у пацієнтів із значною лімфаденопатією. Можливо також застосування комбінації доксицикліна з рифампіцином. При гнійному лімфаденіті показано оперативне втручання [2, 12].

Для лікування пацієнтів з ускладненим перебігом (ретиніт, енцефалопатія і вісцеральні форми) застосовуються різні схеми антибіотикотерапії. Оптимальна тривалість антибіотикотерапії не визначена. При виборі антимікробного препарату слід враховувати, що активність антибіотиків відносно *B. henselae* in vitro не корелює з їх клінічною ефективністю. Найбільшу ефективність показали азитроміцин, доксициклін, рифампіцин і гентаміцин. Специфічних рекомендацій по дозуванню препаратів немає. Не дивлячись на відсутність переконливих да-

них, більшість фахівців схиляються до необхідності 10-14-денної тривалості лікування. Необхідно відзначити, що у пацієнтів з ослабленою імунною системою, на відміну від імунокомпетентних пацієнтів, при застосуванні антибіотиків спостерігається значне клінічне поліпшення [20]. Прогноз сприятливий. Тяжкий перебіг захворювання спостерігається в 5-10% випадків.

Профілактика

Власників домашніх котів необхідно застерігати від укусів, подряпин, облизування тваринами, особливо котенятами. Слід регулярно проводити знищення у домашніх котів бліх.

ВИСНОВКИ

Збудником ХКП є *B. henselae*. При типовій формі ХКП рідко необхідне лабораторне підтвердження діагнозу, оскільки дані анамнезу, виявлення травматичних пошкоджень в поєднанні з шкірними висипаннями, регіонарною лімфаденопатією і тривалою гарячкою представляє характерну клінічну картину. Важливе значення має метод непрямой імунофлюоресценції для визначення антитіл до *B. henselae* при виявленні синдромів, характерних для атипичних форм ХКП (гарячка неясного генезу, гепатоспленомегалія, гранулематозний гепатит, енцефаліт, остеомієліт та ін.). Впровадження діагностики ХКП в роботу лікувально-профілактичних установ сприятиме підвищенню рівня розшифровки захворювання, ефективності лікування і запобігання ускладнень. Перспективним є розробка схем раціональної антибіотикотерапії ХКП при атипичних формах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Batts S. Spectrum and Treatment of Cat-Scratch Disease [Text] / S. Batts, D.M. Demers // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – N 23(12). – P. 1161-1162.
2. Spoonemore K.J. Cat scratch Disease [Electronic resource] / K.J. Spoonemore, J. McKenzie, G.J. Raugi // *eMedicine - Medical Reference.* – Updated: Apr. 4, 2008. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/1051992-overview>.
3. Богун Л.В. Болезнь кошачьей царапины [Текст] / Л.В. Богун // *Клиническая антибиотикотерапия.* – № 6. – 2005. – С. 13-16.
4. Etiology of cat scratch disease: comparison of polymerase chain reaction detection of Bartonella (formerly Rochalimaea) and Afipia felis DNA with serology and skin tests [Text] / A.M.C. Bergmans, J. W. Groothedde, J.F.P. Schellekens [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1995. – N 171. – P. 916-923.
5. Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology: evaluation of Bartonella henselae-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay [Text] / A.M.C. Bergmans, M.F. Peeters, J.F.P. Schellekens [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – N 35. – P. 1931-1937.
6. Nadal D. Serology to Bartonella (Rochalimaea) henselae may replace traditional diagnostic criteria for cat-scratch disease [Text] / D. Nadal, R. Zbinden // *Eur. J. Pediatr.* – 1995. – N 154. – P. 906-908.
7. Use of Bartonella antigens for serologic diagnosis of cat-scratch disease at a national referral center [Text] / M.I. Dalton, L.E. Robinson, J. Cooper [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – N 155. – P. 1670-1676.
8. Smith D.L. Cat-scratch disease and related clinical syndromes [Text] / D.L. Smith // *Amer. Fam. Physician.* – 1997. – N 55(5). – P. 1783-1789.
9. Bartonella henselae in Ixodes ricinus ticks (Acari: Ixodida) removed from humans, Belluno province, Italy [Text] / Y.O. Sanogo, Z. Zeaiter, G. Caruso [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – N 9. – P. 329-332.

10. Hepatosplenic cat-scratch disease and abdominal pain [Text] / M.W. Dunn, F.E. Berkowitz, J.J. Miller, J.A. Snitzer // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – N 16. – P. 269-272.
11. A new recognized fastidious gram-negative pathogen as a cause of fever and bacteremia [Text] / L.N. Slater, D.F. Welch, D. Hensel, D.W. Coody // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – N 323. – P. 1587-1593.
12. Friedman A.D. Cat scratch Disease [Electronic resource] / A.D. Friedman // *eMedicine - Medical Reference.* – Updated: Apr. 28, 2009. – Mode of access: <http://emedicine.medscape.com/article/962445-overview>.
13. Margileth A. Cat scratch disease [Text] / A. Margileth // *Adv. Ped. Infect. Dis.* – 1993. – N 8. – P. 1-21.
14. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection [Text] / L.A. Perkocho, S.M. Geaghan, T.S. Yen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – N 323. – P. 1581-1586.
15. Delahoussaye P.M. Cat-scratch disease presenting as abdominal visceral granulomas [Text] / P.M. Delahoussaye, V.M. Osborne // *J. Infect. Dis.* – 1990. – N 161. – P. 71-78.
16. Adal K.A. Cat scratch disease, bacillary angiomatosis, and other infections to *Rochalimaea* [Text] / K.A. Adal, C.J. Cockerell, W.A. Petri // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – N 330. – P. 1509-1515.
17. Strauss D.J. Diagnostic problems in the evaluation of lymphadenopathy [Text] / D.J. Strauss // *Prim. Care Cancer.* – 1994. – 14. – P. 13-15.
18. Бондаренко А.В. Бактеріологічний метод діагностики бартонельозної інфекції [Текст] / А.В. Бондаренко, С.І. Похил, О.В. Бондаренко [та ін.] // *Лабораторная диагностика.* – 2007. – № 2 (40). – С. 51-56.
19. Бондаренко А.В. Экспериментальное изучение тест-системы для определения антибартофельозных антител [Текст] / А.В. Бондаренко, Д.В. Кацапов // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2009. – № 4. – С. 29-32.
20. Бондаренко А.В. Рациональна антибіотикотерапія бартонельозу [Текст] / А.В. Бондаренко, С.І. Похил, В.М. Козько [та ін.] // *Інфекційні хвороби.* – 2007. – № 2. – С. 80-86.

УДК: 615.276-615.246.9

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н. В. Лысенко¹, И. В. Солдатенко¹, А. Ю. Картвелишвили²

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

² Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», Україна

Представлена клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в рамках классификационной системы АТС. Приведена классификация, особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов данной группы. Описан алгоритм использования НПВП в терапевтической практике: при суставном синдроме, при болевом синдроме различного генеза и других состояниях. Детально рассмотрены абсолютные и относительные противопоказания и побочные эффекты НПВП, а также меры контроля при их длительном применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, нестероидные противовоспалительные препараты

ВИКОРИСТАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Н. В. Лысенко¹, І. В. Солдатенко¹, А. Ю. Картвелішвілі²

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

² Державний лікувально-профілактичний заклад «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», Україна

Представлена клінічна фармакологія нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у рамках класифікаційної системи АТС. Приведена класифікація, особливості фармакокінетики та фармакодинамики препаратів даної групи. Описаний алгоритм використання НПЗП у терапевтичній

© Лысенко Н. В., Солдатенко І. В.,
Картвелішвілі А. Ю., 2010

практиці: при больовому синдромі різного генезу та інших станах. Більш детально розглянуті абсолютні та відносні протипоказання й побічні ефекти НПЗП, а також заходи контролю при їх тривалому застосуванні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, нестероїдні протизапальні препарати

USE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN THERAPEUTIC PRACTICE

N. V. Lysenko¹, I. V. Soldatenko¹, A. Yu. Kartvelishvili²

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

² State health care setting, «the Central Clinical Hospital UkrZaliznytsia», Ukraine

The clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) within the classification system of ATS is represented. The classification and characteristics of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drugs of this group are given. The algorithm of NSAIDs' use in therapeutic practice is described: by the articular syndrome, by pain syndrome of different genesis and by other conditions. The absolute and relative contraindications and side effects of NSAIDs as well as control measures by their long-term use are covered in detail.

KEY WORDS: clinical pharmacology, nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Нестероидные противовоспалительные препараты (нестероидные противовоспалительные препараты, аббревиатуры – НПВП, НПВС, НПВП, NSAID) – группа лекарственных средств, имеющих обезболивающий, жаропонижающий и противовоспалительный эффекты, уменьшающие боль, лихорадку и воспаление.

Историческая справка

Впервые термин предложил Дж. Фловел, чем подчеркнул их принципиальные отличия от глюкокортикоидов, которые имеют не только противовоспалительные, но и другие, порой нежелательные, свойства.

Первый природный аналог НПВП, салицилат натрия, содержащийся в экстракте коры ивы, вошел в клиническую практику более 200 лет назад (Э. Стоун, 1829 г.) и в течение длительного времени оставался почти единственным против боли и лихорадки. Первый синтетический НПВП ацетилсалициловая кислота появился на рубеже XIX-XX веков и в течение 50 лет, до открытия глюкокортикоидов, оставался единственным средством, подавляющим воспаление. Не столько недостаточная эффективность, сколько токсичность высоких (противовоспалительных) доз ацетилсалициловой кислоты стала стимулом для разработки новых, не салицилатных, НПВП. Первые из них фенилбутазон, затем индометацин стали широко применяться в клинической практике в 50-60-х годах прошлого века. Вскоре появились производные пропионовой (ибупрофен, кетопрофен), фенилуксусной (диклофенак) и еноликовой

(пироксикам) кислот. С тех пор НПВП устойчиво заняли свое место в терапии заболеваний, проявляющихся болью или воспалением.

Классификации НПВП

АТС классификация

M: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫЙ АППАРАТ

M01 Противовоспалительные и противоревматические средства

M01A Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

M01AA Бутилпиразолидины

M01AB Производные уксусной кислоты и родственные соединения

M01AB01 Индометацин

M01AB05 Диклофенак

M01AB08 Етодолак

M01AB15 Кеторолак

M01AB55 Диклофенак, комбинации

M01AC Оксикамы

M01AC01 Пироксикам

M01AC02 Теноксикам

M01AC06 Мелоксикам

M01AE Производные кислоты пропиона

M01AE01 Ибупрофен

M01AE02 Напроксен

M01AE03 Кетопрофен

M01AE11 Кислота тиапрофеновая

M01AE51 Ибупрофен, комбинации

M01AG Фенаматы

M01AG01 Кислота мефенамовая

M01AH Коксибов

M01AH01 Целекоксиб

M01AX Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства

M01AX01 Набуметон

M01AX02 Кислота нифлумова

M01AX04 Азапропазон

M01AX17 Нимесулид

M01AX22 Морнифлумат

Другие классификации НПВП

НПВП классифицируют на группы в зависимости от химической структуры, выраженности активности и механизма угнетения активности циклооксигеназы (ЦОГ).

Классификация по химической структуре

Классификация НПВП по химической структуре представлена в табл. 1.

Классификация по противовоспалительной активности

НПВП классифицируются также в зависимости от степени противовоспалительной активности (табл. 2). В первую группу включены препараты с высоким противовоспалительным действием. НПВП второй группы обладают слабым противовоспалительным эффектом и часто обозначаются как «ненаркотические анальгетики» или «анальгетики-антипиретики».

С практической точки зрения важно, что препараты даже одной группы и близкие по химической структуре несколько различаются как по силе эффекта, так и частоте развития и характеру нежелательных реакций. Клиническая эффективность препарата зависит от вида и особенностей течения заболевания, а также индивидуальной реакции пациента на него.

Фармакокинетика

Все НПВП имеют ряд общих химических и фармакологических свойств. Как слабые органические кислоты, они хорошо абсорбируются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и связываются с альбумином сыворотки крови и имеют примерно одинаковый объем распределения. Гипоальбуминемия ведет к увеличению сывороточной концентрации свободного препарата и может обуславливать увеличение токсичности.

Таблица 1

Химическая структура НПВП

I. Производные кислот

1. Арилкарбоновые кислоты

Салициловая кислота	Антралиловая кислота (фенаматы)
Аспирин	Флуфенамовая кислота
Дифлунисал	Мефенамовая кислота
Трисалицилат	Меклофенамовая кислота
Бенорилат	Нифлумиковая кислота
Салицилат натрия	

2. Арилалкановые кислоты

Арилуксусная кислота	Арилпропионовая кислота	Гетероарил-уксусная кислота	Индол/инденуксусные кислоты
Диклофенак	Ибупрофен	Толметин	Индометацин
Фенклофенак	Флорбипрофен	Зомепирак	Сулиндак
Алклофенак	Кетопрофен	Клолерак	Этодолак
Фентиазак	Напроксен	Кеторолак триметамин	Ацетметацин
	Оксапрозин		
	Фенопрофен		
	Фенбуфен		
	Супрофен		
	Индопрофен		
	Тиaproфеновая кислота		
	Беноксапрофен		
	Пирпрофен		

3. Эноликовая кислота

Пиразолидиндионы	Оксикамы
Фенилбутазон	Пироксикам
Оксифенилбутазон	Изоксикам
Азапропазон	Судоксикам
Фепразон	Мелоксикам

II. Неислотные производные

Проквазон	Флюорпроквазон
Тиарамид	Флуфизон
Буфексамак	Тиноридин
Эпипразол	Колхицин
Набуметон	

III. Комбинированные препараты: артротек (диклофенак + мизопростол).

Противовоспалительная активность НПВП

НПВС с выраженной противовоспалительной активностью	
<i>Кислоты</i>	
Салицилаты	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) Дифлунизал Лизинмоноацетилсалицилат
Пиразолидины	Фенилбутазон
Производные индол уксусной кислоты	Индометацин Сулиндак Этодолак
Производные фенилуксусной кислоты	Диклофенак
Оксикамы	Пироксикам Теноксикам Лорноксикам Мелоксикам
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен Напроксен Флурбипрофен Кетопрофен Тиапрофеновая кислота
<i>Некислотные производные</i>	
Алканоны	Набуметон
Производные сульфонида	Нимесулид Целекоксиб Рофекоксиб
НПВС со слабой противовоспалительной активностью	
Производные антралиловой кислоты	Мефенамовая кислота Этофенамат
Пиразолоны	Метамизол Аминофеназон Пропифеназон
Производные парааминофенола	Фенацетин Парацетамол
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак

Классификация по механизму угнетения активности циклооксигеназы

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1	Аспирин Индометацин Кетопрофен Пироксикам Сулиндак
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1	Диклофенак Ибупрофен Напроксен и др.
Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Лорноксикам
Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2	Этодолак Мелоксикам Нимесулид Набуметон
Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2	Целекоксиб Рофекоксиб Парекоксиб Вальдекоксиб Эторикоксиб

Продолжительность полужизни НПВП варьирует в широких пределах, поэтому их подразделяют на коротко- (<6 часов) и длительноживущие (>6 часов). Терапевтический ответ и развитие токсических реакций зависят от многих факторов, в частности от времени достижения равновесного состояния в плазме, и приблизительно соответствуют 3-5-кратному значению продолжительности

полужизни. Четкой зависимости между периодом полувыведения НПВП в плазме и его клинической эффективностью не наблюдается. Это связано с тем, что короткоживущие препараты длительно и в высокой концентрации сохраняются в зоне воспаления, например, полости сустава. Поэтому двукратный прием короткоживущих препаратов нередко такой же эффективный, как и многократный.

Большинство НПВП хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов.

Метаболизируются НПВП в печени, выделяются через почки.

Фармакодинамика

Наиболее важный механизм, определяющий эффективность и токсичность НПВП, связан с угнетением активности ЦОГ-фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины (ПГ), простаглицлин и тромбоксан, который в свою очередь получается из фосфолипидов клеточной стенки за счет фермента фосфолипазы А2. Простагландины являются по-

средниками и регуляторами в развитии воспаления.

Хотя по данным исследований *in vitro* НПВП подавляют синтез ПГ в различной степени (одни сильно, другие слабо), прямая связь между степенью подавления ПГ, с одной стороны, и противовоспалительной и анальгетической активностью НПВП, с другой, не доказана.

Особенно большое значение имеет характер влияния НПВП на недавно открытые изоформы ЦОГ – ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (табл. 3). За открытие Джон Уэйн впоследствии получил Нобелевскую премию.

Таблица 3

Действие изоформ ЦОГ

ЦОГ-1 (конститутивная)	ЦОГ-2 (регулируемая)
Гомеостатическая: – цитопротекция; – активация тромбоцитов; – функция почек.	Патологическая: – воспаление; – боль; – лихорадка; – нарушение пролиферации.
Патологическая: – воспаление.	Репарация тканей
	Физиологическая: – репродукция; – функция почек; – ремоделирование кости; – поджелудочная железа; – сосудистый тонус.

ЦОГ-1 постоянно присутствует в большинстве тканей (хотя и в разном количестве), относится к категории конститутивных (структурных) ферментов, регулирующих физиологические эффекты ПГ, ЦОГ-2 у здоровых в большинстве тканей не обнаруживается, но ее уровень существенно увеличивается на фоне развития воспаления. Однако, в некоторых тканях (мозг, почки, кости и, вероятно, в репродуктивной системе у женщин) ЦОГ-2 играет роль структурного фермента. К характерным особенностям ЦОГ-2 следует отнести то, что ее экспрессия, в отличие от ЦОГ-1, также подавляется глюкокортикоидами. Ингибция ЦОГ-2 рассматривается как один из важных механизмов противовоспалительной активности НПВП, а ЦОГ-1 развития побочных эффектов. Поэтому эффективность и токсичность стандартных НПВП связывают с их низкой селективностью, то есть способностью в равной степени подавлять активность обеих изоформ ЦОГ. Все эти данные послужили основой для создания новой группы НПВП с положительными свойствами стандартных НПВП, но менее токсичных. Их определяют как специфические ингибиторы ЦОГ-2 или препараты, сохраняющие ЦОГ-1 (или коксибы).

В последнее время выявлены дополнительные механизмы противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, связанные и не связанные с ингибированием ЦОГ. К ним относят подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибирование активации фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов, центральные антиноцицептивные или даже опиоподобные эффекты. Особое внимание привлечено к НПВП как регуляторам апоптоза (программируемая гибель) клеток. Поскольку ПГ тормозят апоптоз клеток, ингибирование их синтеза НПВП может способствовать нормализации их жизненного цикла в зоне воспаления и подавлению неконтролируемой пролиферации опухолевых клеток.

Хотя на популяционном уровне все НПВП в эквивалентных дозах имеют сходную эффективность и токсичность, клинический опыт свидетельствует об их существенных различиях у отдельно взятых пациентов. У некоторых из них один НПВП значительно эффективнее подавляет боль и воспаление или, наоборот, чаще вызывает токсические реакции, чем другой. Причины явления до конца не выяснены. Обсуждается

значение индивидуальных особенностей абсорбции, распределения и метаболизма препаратов, относительное преобладание зависимых и не зависимых от ингибиции ЦОГ механизмов действия.

В последние годы активно обсуждается кардиоваскулярная безопасность специфических ингибиторов ЦОГ-2 и неселективных НПВП. Ее теоретической базой стала гипотеза об антагонистическом действии на тромбоцитарно-сосудистый гомеостаз двух продуктов ЦОГ – тромбоксана А₂ и простагландина I₂ (простаглицлина). Специфические ингибиторы ЦОГ-2, уменьшая продукцию простаглицлина без влияния на синтез тромбоксана А₂, могут усиливать эффекты тромбоксана А₂, облегчать взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов с сосудистой стенкой и тем самым способствовать развитию тромбозов и повышать риск кардиоваскулярных событий. Однако ни до начала клинического применения специфических ингибиторов ЦОГ-2, ни в настоящее время теоретические предпосылки индукции атеротромботических осложнений не выглядели бесспорными. Во-первых, только ингибирование синтеза простаглицлина не приводит к спонтанным тромбозам. Во-вторых, атеросклероз рассматривается как воспалительное сосудистое заболевание, при котором воспаление в зоне атеросклеротической бляшки опосредуется ЦОГ-2. Таким образом, угнетение ЦОГ-2 с помощью НПВП или коксибов может приостанавливать атерогенез и снижать риск кардиоваскулярных событий за счет ингибирования сосудистого воспаления, улучшения функции эндотелия и повышения стабильности бляшки. Как сбалансированы эти разнонаправленные процессы в реальности, до сих пор остается неясным.

Повышение риска сердечно-сосудистых тромботических осложнений не может рассматриваться как свойство всего класса специфических ингибиторов ЦОГ-2 и между его представителями имеются существенные различия. В индуцировании указанных осложнений, кроме возможного простаглицлин-тромбоксанового дисбаланса, очевидно, играет важную роль влияние препаратов и на другие факторы риска прогрессирования атеросклероза и атеротромбоза, включая величину артериального давления (АД), уровни С-реактивного протеина и окисленных липопротеидов низкой плотности, изменение функции эндотелия.

До получения исчерпывающих данных о кардиоваскулярной безопасности специфических ингибиторов ЦОГ-2 и традиционных НПВП при их назначении целесообразно

учитывать риск развития не только желудочно-кишечных, но и сердечно-сосудистых осложнений. Для устранения боли и воспаления преимущественно применять НПВП настолько короткими курсами, насколько это возможно. В этом случае их влияние на сердечно-сосудистые события незначительно.

Основные клинические эффекты

1. Противовоспалительный эффект – НПВП подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее эффективные индометацин, диклофенак, фенилбутазон, которые действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВП практически не влияют.

По противовоспалительной активности все НПВП уступают глюкокортикоидам, которые тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простаглицлинов, так и лейкотриенов – одних из важнейших медиаторов воспаления.

2. Анальгезирующий эффект – в большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВП уступают препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде клинических исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность диклофенака, кеторолака, кетопрофена, метамизола, перексиса при коликах и послеоперационных болях.

Эффективность НПВП при почечной колике у пациентов с мочекаменной болезнью связана с торможением продукции ПГ-Е₂ в почках, снижением почечного кровообращения и образованием мочи, что ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект. Преимуществом НПВП перед наркотическими анальгетиками является то, что они не подавляют дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах обладают спазмолитическим действием.

3. Жаропонижающий эффект – НПВП действуют лишь при лихорадке, а на нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от «гипотермических» средств (хлорпромазин и другие).

4. Антиагрегационный эффект – в результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и продолжительной антиагрегационной активностью обладает ацетилсалициловая кислота, которая необратимо подавляет способность тромбоцитов к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВП слабее и является обратимым.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

5. Иммуносупрессивный эффект – выраженный умеренно, проявляется при длительном применении и имеет «вторичный» характер: снижая проницаемость капилляров, НПВП затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

1. Ревматические заболевания – острая ревматическая лихорадка (ревматизм), ревматоидный артрит (РА), подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, остеоартроз (ОА).

При РА НПВП оказывают симптоматический эффект, не влияя на течение заболевания. Они не способны прекратить прогрессирование процесса, вызвать ремиссию и предупредить развитие деформации суставов. В то же время, облегчение, которое НПВП приносят больным РА, является настолько существенным, что ни один из них не может обойтись без этих препаратов. При больших коллагенозах (системная красная волчанка, склеродермия и другие) НПВП часто малоэффективны.

2. Неревматического заболевания опорно-двигательного аппарата – миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВП (мази, кремы, гели).

3. Неврологические заболевания – невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

4. Почечная, печеночная колики.

5. Болевой синдром различной этиологии, в частности, головная (мигрень) и зубная боль, послеоперационные боли.

6. Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38,0°C).

7. Профилактика артериальных тромбозов.

8. Дисменорея – НПВП применяют при первичной дисменорее для устранения болевого синдрома, связанного с повышением

тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ-F2a. Кроме анальгезирующего действия НПВП уменьшают объем кровопотери. Хороший клинический эффект отмечен при применении напроксена, и особенно его натриевой соли, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена. НПВП назначают при первом появлении боли на трехдневный курс или накануне месячных. Нежелательные реакции, учитывая кратковременный прием, появляются редко.

Особенности применения

Несмотря на длительность применения и интенсивные исследования, все еще остается ряд нерешенных проблем, касающихся оптимального лечения НПВП. Однако клинический опыт (часто эмпирический) позволил сформулировать некоторые общие принципы их рационального применения.

Учитывая быстрое достижение равновесного связывания с альбумином, уровень НПВП в кровяном русле в меньшей степени влияет на эффективность, чем на токсичность. Поэтому увеличение дозы «стандартных» НПВП больше рекомендуемой приводит к росту токсичности, а не эффективности лечения, что касается и селективных ингибиторов ЦОГ-2, прием которых в высоких дозах ведет к потере селективности.

Поскольку индивидуальный ответ на НПВП у каждого пациента может колебаться в широких пределах, необходим подбор наиболее эффективного препарата, что требует около 2-4 недель приема в оптимальной терапевтической дозе. Полагают, что при индивидуальном подборе число пациентов, отвечающих на НПВП, может увеличиться до 90%.

При выборе НПВП, особенно у лиц пожилого и старческого возраста и имеющих факторы риска развития побочных эффектов, необходимо принимать во внимание селективность в отношении изоформ ЦОГ, фармакодинамические свойства, совместимость с другими лекарственными препаратами и наличие токсического действия на хрящ (особенно у больных с ОА).

Стандарты лечения НПВП

В рекомендациях по лечению боли и артритов/артроза Американской ассоциации боли (APS, 2002), Американской коллегии ревматологов (ACR, 2000) и Европейской противоревматические лиги (EULAR, 2009) НПВП и специфические ингибиторы ЦОГ-2 занимают ведущие позиции. Для лечения слабой и умеренной суставной боли предлагается парацетамол, исходя из его

низкой стоимости и благоприятного профиля побочных эффектов. Согласно рекомендациям APS, для устранения умеренной и сильной боли при РА и ОА преимущество должно отдаваться специфическим ингибиторам ЦОГ-2. Использование неселективных НПВП обосновано в случаях, когда отсутствует адекватный ответ на ингибиторы ЦОГ-2 и нет повышенного риска НПВП-индуцированных ЖКТ побочных эффектов. EULAR рекомендует применение неселективных НПВП совместно с гастропротекторами. Ингибиторам ЦОГ-2 отдается предпочтение при лечении больных с повышенным ЖКТ риском. ACR констатирует целесообразность комбинации на первом этапе нефармакологических воздействий с парацетамолом, у лиц с недостаточным эффектом могут быть использованы НПВП. Если пациент имеет повышенный риск ЖКТ осложнений, показаны специфические ингибиторы ЦОГ-2. В качестве альтернативы можно применять НПВП с гастропротекторами.

Алгоритм лечения НПВП

Начинать лечение НПВП (особенно у больных пожилого и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и язвенным анамнезом) следует с наименее токсичных препаратов. К относительно безопасным «стандартным» НПВП относятся короткоживущие (быстро всасываются и быстро элиминируются) препараты, которые не аккумулируют при нарушении метаболических процессов у пожилых пациентов. К ним относятся производные пропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен), диклофенак, а также предпочтительный ингибитор ЦОГ-2 – мелоксикам. Следует отметить, что у больных РА лечения нимесулидом может несколько увеличивать токсичность метотрексата, что может привести к росту осложнений со стороны печени (повышение уровня трансаминаз).

Индометацин и пироксикам (препарат с очень длительным периодом полувыведения около 32 часов) необходимо применять с особой осторожностью под тщательным клиническим, лабораторным контролем и только у лиц без факторов риска побочных эффектов. Часте гемодинамические нарушения наблюдаются при приеме индометацина, который не должен назначаться при сопутствующих заболеваниях почек и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, индометацин отрицательно влияет на метаболизм хряща у больных ОА и может вызвать развитие психических нарушений у

лиц пожилого возраста. Его можно назначать только пациентам молодого и среднего возраста (без факторов риска) с серонегативными артропатиями (прежде всего с болезнью Бехтерева) и острым подагрическим артритом. Для устранения острого приступа подагрического артрита можно применять коротким курсом (1-2 недели) нимесулид, обладающий сильным анальгетическим и противовоспалительным эффектом.

Особенно высокий риск тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов наблюдается на фоне лечения кеторолаком, применение которого для устранения ревматических болей нежелательно. Наиболее токсичным препаратом (задержка жидкости, агранулоцитоз и др.) является фенилбутазон, который следует исключить из клинической практики.

Побочные действия

Эмпирический подход к индивидуальному подбору эффективного НПВП неприемлем в отношении поиска наиболее безопасного препарата. Хотя некоторые побочные эффекты характерны для определенных НПВП или развиваются чаще при одних заболеваниях, чем при других, но наиболее частые из них класс-специфические. Они непосредственно связаны с основным механизмом действия НПВП, а именно угнетением ЦОГ-1 зависимого синтеза ПГ. К побочным эффектам относятся поражение ЖКТ, нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Другие побочные эффекты встречаются значительно реже и, вероятно, не связаны с ингибированием синтеза ПГ. Следует особо подчеркнуть, что риск почти всех побочных эффектов выше у лиц пожилого и старческого, чем молодого возраста.

1. Поражение ЖКТ (НПВП-гастропатия) наиболее характерный и частый побочный эффект НПВП. Проявления: тошнота, диспепсия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, диарея.

Симптоматические побочные эффекты развиваются примерно у половины пациентов и нередко становятся основанием для прерывания лечения. Частота язвенного поражения желудка, выявляемая при эндоскопическом исследовании, колеблется от 15 до 30% и в 10 раз выше, чем двенадцатиперстной кишки. Хотя абсолютная частота тяжелых осложнений (перфорация, кровотечение) на фоне приема стандартных НПВП небольшая (0,1-4% на пациента/год),

они представляют серьезную медико-социальную проблему из-за широкого применения НПВП в клинической практике.

Риск язвы напрямую зависит от дозы и длительности лечения. Для снижения вероятности язвообразования необходимо использовать минимально эффективную дозу препарата в течение минимального периода времени. Данные рекомендации, как правило, игнорируются.

Четкая связь между субъективными (симптоматическими) побочными эффектами, эндоскопически выявляемыми язвами и тяжелыми осложнениями часто отсутствует. Кроме того, у больных без симптоматических побочных эффектов язвенная поразка желудка при эндоскопии обнаруживается с той же частотой или даже чаще, чем у больных с этими эффектами. Поэтому при выборе НПВП врач в первую очередь должен обращать внимание на факторы риска тяжелых осложнений, чем на субъективные жалобы пациентов.

Факторы риска НПВП индуцированных поражений ЖКТ: пожилой возраст, высокая доза НПВП, связанное с приемом НПВП поражение ЖКТ или язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием глюкокортикоидов, антикоагулянтов или нескольких НПВП (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).

Роль инфекции *Helicobacter pylori*, как фактора риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, до конца не изучена. Вместе с основными, существует ряд сопутствующих факторов риска. Например, отмечен рост частоты желудочных кровотечений у пациентов, принимающих НПВП в сочетании с ингибиторами обратного захвата серотонина и, вероятно, ингибиторами кальциевых каналов.

Риск гастроэнтерологических побочных эффектов в определенной степени зависит от типа НПВП, специфические ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают поражение ЖКТ, включая тяжелые осложнения, чем другие НПВП.

2. Негативное влияние «стандартных» НПВП на функцию почек и систему кровообращения также характерно для лиц пожилого и старческого возраста, особенно страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почек. В целом эти осложнения встречаются примерно у 1-5% пациентов и нередко требуют стационарного лечения.

НПВП, особенно в сочетании с другими нефротоксичными препаратами, могут вызывать почечную недостаточность.

Сравнительно редки осложнения: интерстициальный нефрит, нефротический синдром, острая почечная недостаточность, острый сосочковых некроз.

Риск обострения хронической сердечной недостаточности (ХСН) при приеме НПВП в 10 раз выше, чем без них. Прием НПВП удваивает риск госпитализаций, связанных с обострением ХСН. Риск декомпенсации кровообращения у пожилых пациентов со «скрытой» ХСН на фоне недавнего приема НПВП примерно такой же, как и тяжелых желудочно-кишечных осложнений.

Факторы риска почечных и сердечно-сосудистых побочных эффектов НПВП: застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, гломерулонефрит, гиперкальцемия, обезвоживания.

У больных артериальной гипертензией (АГ) прием НПВП ассоциируется с увеличением диастолического АД. Прием даже низких доз ацетилсалициловой кислоты снижает эффективность ингибиторов АПФ, диуретиков, способствует увеличению АД и негативно влияет на общую выживаемость пациентов с ХСН. Фактически НПВП не влияют на эффективность только блокаторов кальциевых каналов, но прием последних ассоциируется с увеличением риска НПВП-индуцированного поражения ЖКТ.

3. На фоне приема НПВП могут возникать изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.

4. Не рекомендуется применять НПВП при беременности, особенно в третьем триместре. Хотя прямых тератогенных эффектов не выявлено, НПВП могут вызвать преждевременное закрытие артериального протока (Боталлова протока) и почечные осложнения у плода. Так же есть сведения о преждевременных родах, так как простагландины (ПГ-E2 и ПГ-F2a) стимулируют биометрий, при том, что ацетилсалициловая кислота в сочетании с гепарином успешно применяется у беременных с антифосфолипидным синдромом.

Безопасен и хорошо переносится во время беременности парацетамол, однако необходимо строгое соблюдение дозового режима в связи с повышенным риском печеночной недостаточности.

5. Гематотоксичность наиболее характерна для пиразолидинов и пиразолонов. Наиболее распространенные грозные осложнения при их применении – апластическая анемия и агранулоцитоз. НПВП тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет

торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из ЖКТ.

6. Реакции гиперчувствительности (аллергия): сыпь, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит. Кожные проявления чаще возникают при использовании пиразолонов и пиразолидинов.

Бронхоспазм обычно развивается у больных бронхиальной астмой, чаще при приеме ацетилсалициловой кислоты. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также торможение синтеза ПГ-Е₂, который является эндогенным бронходилататором.

На фоне приема некоторых НПВП могут наблюдаться фотодерматиты.

7. Другие осложнения, которые редко встречаются: головная боль, головокружение, сердечная недостаточность, гиперкалиемия и спутанность сознания.

Для обеспечения безопасности лечения необходимо строго придерживаться рекомендаций по динамическому наблюдению за больными, принимающими НПВП.

Меры контроля при длительном применении

1. Желудочно-кишечный тракт – своевременное предупреждение пациентов о симптомах поражения ЖКТ. Каждые 1-3 месяца исследование кала на скрытую кровь, периодически фиброгастроуденоскопическое исследование.

У лиц, перенесших операции на верхних отделах ЖКТ, и тех, которые одновременно получают несколько лекарственных средств, следует предлагать использование ректальных свечей с НПВП, однако они не должны применяться при воспалении прямой кишки или ануса и после недавно перенесенных аноректальных кровотечений.

2. Почки – контроль появления отеков и АД, особенно у больных АГ. Один раз в 3 недели исследования клинического анализа мочи. Каждые 1-3 месяца определения уровня креатинина сыворотки и его клиренс.

3. Печень – при длительном назначении НПВП своевременная диагностика клинических признаков поражения печени. Каждые 1-3 месяца контроль функции печени, определение уровня трансаминаз.

4. Кровотворение – один раз в 2-3 недели контроль клинического анализа крови, особенно при назначении производных пиразолона и пиразолидина.

Правила назначения и дозирования

1. Индивидуализация выбора препарата – для каждого больного следует подбирать наиболее эффективный препарат с наилучшей переносимостью. Чувствительность пациентов к НПВП даже одной химической группы может варьировать в широких пределах, поэтому неэффективность одного из препаратов еще не говорит о неэффективности группы в целом.

При использовании НПВП в ревматологии, особенно замене одного препарата другим, необходимо учитывать, что развитие противовоспалительного эффекта отстает по времени от анальгезирующего. Если последний возникает в первый час, противовоспалительный – через 10-14 дней регулярного приема, а при назначении напроксена или оксикамов позже еще на 2-4 недели.

2. Дозирование – любой новый для пациента препарат необходимо назначать с наименьшей дозы. В случае хорошей переносимости через 2-3 дня дозу повышают. Терапевтические дозы НПВП находятся в широком диапазоне, причем в последние годы наметилась тенденция к увеличению разовых и суточных доз препаратов, характеризующихся наиболее хорошей переносимостью (напроксен, ибупрофен), при сохранении ограничений на максимальные дозы ацетилсалициловой кислоты, диклофенака, индометацина, фенилбутазон, пироксикама. У некоторых пациентов терапевтический эффект достигается только при использовании очень высоких доз НПВП.

3. Время приема – при длительном курсовом назначении (например, в ревматологии) НПВП принимают после еды. Для получения быстрого анальгезирующего или жаропонижающего эффекта предпочтительнее назначать их за 30 минут до или через 2 часа после еды, запивая 1/2-1 стаканом воды. После приема в течение 15 минут желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита.

Момент приема НПВП может определяться также временем максимальной выраженности симптомов заболевания (боль, скованность в суставах). При этом можно отходить от общепринятых схем (2-3 раза в день) и назначать НПВП в нужное время суток, что нередко позволяет достичь большего лечебного эффекта при меньшей дозе. Например, при РА максимальная интенсивность скованности, болей в суставах и снижение силы сжатия кисти наблюдаются в утренние часы, тогда как при ОА

симптомы усиливаются к вечеру. Есть данные о том, что при РА прием флурбипрофена в ночное время оказывает более сильный обезболивающий эффект, чем прием препарата в утренние часы, в дневное время или днем и вечером. При выраженной утренней скованности целесообразно как можно ранний (сразу после пробуждения) прием быстро всасывающихся НПВП, или назначения длительно действующих препаратов на ночь. Доказано, что такой ритм приема приводит к существенному снижению частоты побочных эффектов.

Синхронизация назначения НПВП с «ритмом» клинической активности позволяет повысить эффективность лечения, особенно препаратами с коротким периодом полувыведения. Последние следует назначать перед максимальным нарастанием симптомов.

Наибольшей быстротой всасывания в ЖКТ и, следовательно, более быстрым наступлением эффекта обладают напроксен-натрий, диклофенак-калий, водорастворимый («шипучий») аспирин, кетопрофен.

4. Монотерапия – одновременное применение двух или более НПВП нецелесообразно по следующим причинам:

- эффективность таких комбинаций объективно не доказана;
- в ряде подобных случаев возникает снижение концентрации препаратов в крови (например, ацетилсалициловая кислота снижает концентрацию индометацина, диклофенака, ибупрофена, напроксена, пироксикамом), что ведет к ослаблению эффекта;
- возрастает опасность развития нежелательных реакций.

Исключением является возможность применения парацетамола в сочетании с каким-либо другим НПВП для усиления анальгезирующего эффекта.

У некоторых больных два НПВП могут назначаться в разное время суток, например, быстровсасывающийся – утром и днем, а длительно действующий – вечером.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каратеев А. Е. Критерии выбора нестероидного противовоспалительного препарата. Справочник практического врача / Каратеев А. Е., Барскова В. Г. – 2007. – Т. 5, № 5. – С. 13-17.
2. Насонов Е. Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 – вопросов больше, чем ответов / Насонов Е. Л. // Русский медицинский журнал. - 2005. – Т. 13, № 7. – С. 383-391.
3. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологии / Насонов Е. Л. // Лечащий врач. – 2006. – № 2. – С. 3-6.
4. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / Насонов Е. Л., Каратеев А. Е. // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 25. – С. 1769-17.
5. Руденко Н. Н. Нестероидные противовоспалительные препараты и желудочно-кишечный тракт: «нетрадиционные» осложнения терапии / Руденко Н. Н., Томаш О. В., Сибилев А. В. // Режим доступа : www.medicusamicus.com/index.php?action=4x965-13gx2.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Довольно часто НПВП используются с другими лекарственными препаратами. При этом необходимо учитывать возможность их взаимодействия. НПВП могут усиливать действие непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических средств. В то же время, они ослабляют эффект антигипертензивных препаратов, повышают токсичность антибиотиков-аминогликозидов, дигоксина и некоторых других лекарственных средств, что имеет существенное клиническое значение и приводит к необходимости выполнения ряда практических рекомендаций: следует, по возможности, избегать одновременного назначения НПВП и диуретиков, ввиду, с одной стороны, ослабления диуретического эффекта, и с другой, риска развития почечной недостаточности. Наиболее опасна комбинация индометацина с триамтереном.

Многие препараты, назначаемые одновременно с НПВА, в свою очередь, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику:

- антациды, содержащие алюминий (альмагель, маалокс и др.) и холестирамин ослабляют всасывание НПВП в ЖКТ, поэтому их сопутствующее назначение может потребовать увеличения дозы НПВП, а между приемами холестирамина и НПВП необходимы интервалы не менее 4 час;
- натрия бикарбонат усиливает всасывание НПВП в ЖКТ;
- противовоспалительное действие НПВП усиливают глюкокортикоиды и базисные препараты для лечения РА (препараты золота, аминохинолины);
- анальгезирующий эффект НПВП усиливают наркотические анальгетики и седативные препараты.

6. Яременко О. Б. Кардиоваскулярная безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов: суть проблемы и алгоритм практических действий / Яременко О. Б // ТHERAPIA Український медичний вісник. – 2006. – № 2. – С. 30-36.
7. Anti-rheumatic drugs Ed. E.C. Huskinson, Praeger, 1983.
8. FDA/Center for Drug Evaluation and Research 7.04.05. Available from: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/default.htm>.
9. Hawkey C. J. COX-2 inhibitors. Lancet. – 1999. 353 : 307-314.
10. Moore A., Derry S. Gastrointestinal harm from NSAIDs: an operations research approach. – EULAR Congr. 2006 abstr.
11. Wong D., Wang M., Cheng Y., Fitzgerald G.A. Cardiovascular hazard and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Curr Opin Pharmacol. – 2005. 5 : 204-210.
12. Sachs C. Oral analgesics for acute nonspecific pain // Am. Fam. Physician. – 2005. 71 : 913-918.

Наукове видання

Вісник

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 918/2010
серія: МЕДИЦИНА
Випуск 20

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання *Федоренко Н. О.*
Технічний редактор *Лисенко Н. В.*

Підп. до друку 29.10.2010 р. Формат 60×84/8
Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 14,3. Обл.-вид. арк. 16,6.
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 суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.