

Міністерство освіти і науки України

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 938

2011

ISSN 2074-5397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 938

серія: МЕДИЦИНА

Випуск 21

Започаткована у 2000 р.

ХАРКІВ

2011

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 № 2 від 25.02.2011 р.)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

О. Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.
О. С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (РФ)
М. І. 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 прорецензовано.

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

ЗМІСТ

Фундаментальні дослідження	
<i>Волянський А. Ю., Романова О. А., Сидоренко Т. А., Ізумнова Н. І., Юхименко В. І., Кашипур Н. В., Мартинов А. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ БІЛКОВОГО СКЛАДУ ТА ІМУНОГЕННІСТЬ АКТУАЛЬНИХ ПРОТИГРИПОЗНИХ ВАКЦИН	5
<i>Юрченко Л. А.</i> НОВІ МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО ОЗНАЧЕННЯ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ТА ЛЕЦИТИНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ БАКТЕРІЙ РОДУ PROTEUS	9
Клінічні дослідження	
<i>Апихтін К. О.</i> ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РОБОЧОГО СТАНУ У ОПЕРАТОРІВ СЛУЖБИ КЕРУВАННЯ ПОВІТРЯНИМ РУХОМ	16
<i>Бойко О. М.</i> ІМУНОЗАПАЛЬНІ ТА ВАЗОАКТИВНІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ЧИННИКИ У ХВОРИХ НА HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНІ ГАСТРОПАТІЇ І НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ	22
<i>Белал С. А. С., Лінська К. І., Кулик О. Л., Мартиненко О. В., Задеріхін О. К., Шульгін В. І., Яблунчанський М. І.</i> ЯКІСТЬ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У АЛГОРИТМІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ ПРИ СТАРТІ З ВІКОВОЇ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ	29
<i>Гравіровська Н. Г., Залобовська О. І.</i> РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПОШИРЕНOSTІ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ І ТЕНДЕНЦІЯ ЇХ РОЗВИТКУ В ХАРКІВСЬКІЙ ТА ДНІПРОПЕТРОВСЬКІЙ ОБЛАСТЯХ	37
<i>Железнякова Н. М., Пасієшвілі Л. М.</i> СТАН СИСТЕМИ ОСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ	42
<i>Заздравнов А. А.</i> ЦИТОКІНМЕДІЙОВАНА ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЇ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ – ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ	46
<i>Зіневич Я. В., Гиріна О. М., Гирін В. В., Осадча О. І., Гетьман О. І.</i> ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ	49
<i>Копиця М. П., Титаренко Н. В., Біла Н. В., Опарін О. Л.</i> ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ	52
<i>Куришубадзе Е., Власенко М. А., Власенко О. О.</i> СУДИННО-РУХЛИВА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ НИРКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ	60
<i>Лук'яненко Т. В.</i> ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ НА АНТИГЕНИ СТРЕПТОКОКУ ГРУПИ А У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ, ПЕРЕБІГ ЯКОГО УСКЛАДНЕНИЙ ПНЕВМОНІЄЮ	66
<i>Пасієшвілі Л. М.</i> ОСТЕОАРТРОЗ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ	71
<i>Фомич Г. М., Мартим'янова Л. О., Яблунчанський М. І.</i> ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ ЧАСТОТИ ШЛУНОЧКОВИХ СКОРОЧЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	76
<i>Чорна Ю. А.</i> ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ ДІАСТОЛИЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	83
Огляди	
<i>Яблунчанський А. М.</i> ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЯК ЗАПАЛЕННЯ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ	88

CONTENTS

Fundamental researches	
<i>Volynskiy A. Yu., Romanova E. A., Sydorenko T. A., Igumnova N. I., Yuchimenko V. I., Kashpur N. V., Martynov A. V.</i> FEATURES OF PROTEIN STRUCTURE AND THE IMMUNOGENICITY OF ACTUAL INFLUENZA VACCINES	5
<i>Yurchenko L.A.</i> NEW METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEFINITION HAEMOLYTIC AND LECITHINASE ACTIVITY OF PROTEUS	9
Clinical researches	
<i>Apykhtin K. A.</i> PECULIARITIES OF FUNCTIONAL WORKING STATE IN OPERATORS OF AIR TRAFFIC CONTROL SERVICE	16
<i>Boiko A. N.</i> IMMUNOINFLAMMATORY AND VASOACTIVE ENDOTHELIAL FACTORS AT THE PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI – NEGATIVE GASTROPATHIES AND WITH A CHRONIC HEART FAILURE	22
<i>Belal S. A., Lynskaya K. I., Kulik A. L., Martynenko A.V., Zaderykhin A. K., Shulgin V. I., Yabluchansky N. I.</i> BIOFEEDBACK QUALITY IN HEALTHY VOLUNTEERS IN PACED BREATHING ALGORITHM STARTING FROM THE AGE PHYSIOLOGICAL NORM	29
<i>Gravirovska N. G., Zalyubovska O. I.</i> REGIONAL PECULIARITIES OF DUODENUM PEPTIC ULCER PREVALENCE INDEXES AND TENDENCY OF THEIR DEVELOPMENT IN KHARKOV AND DNEPROPETROVSK REGIONS	37
<i>Zheleznyakova N. M., Pasieshvili L. M.</i> STATE OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCERS IN COMBINATION WITH HYPERTENSIVE ILLNESS	42
<i>Zazdravnov A. A.</i> CYTOKINES-MEDIATED ANEMIA AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AS A RISK FACTOR FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	46
<i>Zinevich Ya. V., Girina O. N., Girin V. V., Osadcha O. I., Getman O. I.</i> FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH COMBINATION OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC CHOLECYSTITIS	49
<i>Kopytsya M. P., Tytarenko N. V., Bila N. V., Oparin O. L.</i> PROGNOSTIC VALUE NT PRO-BNP IN PATIENTS WITH ACS	52
<i>Kurshubadze E., Vlasenko M. A., Vlasenko O. O.</i> VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RENAL ORIGIN	60
<i>Lukyanenko T. V.</i> DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF THE IMMUNE RESPONSE RATES FOR GROUP A STREPTOCOCCUS ANTIGENS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC DELIRIUM COMPLICATED BY PNEUMONIA	66
<i>Pasiyeshvili L. M.</i> OSTEOARTHRITIS AND HIGH BLOOD PRESSURE: MECHANISMS FOR REALIZATION OF THE COMBINED COURSE	71
<i>Fomych G. M., Yabluchanskiy N. I., Martimyanova L. A.</i> ORTHOSTATIC REACTIONS OF VENTRICULAR RATE IN PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION	76
<i>Chorna Yu. A.</i> ORTHOSTATIC REACTIONS OF DIASTOLIC BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION	83
Reviews	
<i>Yabluchanskiy A. M.</i> HEMORRHAGIC STROKE AS POST-INTRACEREBRAL HEMORRHAGE INFLAMMATION	88

Фундаментальні дослідження

УДК: 616.921.5:615.371:615.076(047.31)

ОСОБЛИВОСТІ БІЛКОВОГО СКЛАДУ ТА ІМУНОГЕННІСТЬ АКТУАЛЬНИХ ПРОТИГРИПОЗНИХ ВАКЦИН

*А. Ю. Волянський, О. А. Романова, Т. А. Сидоренко, Н. І. Ігумнова, В. І. Юхименко,
Н. В. Кашпур, А. В. Мартинов*

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова АМН України», Україна

Проведено вивчення імуногенності та основних характеристик білкових складових новостворених вакцин проти вірусу грипу А(Н1N1) Паненза та МоноГриппол. Виявлено кількісний і якісний склад білків обох вакцин: п'яти – розщепленої вакцини Паненза, двох – субодиничної вакцини МоноГриппол. Встановлено, що імуногенність досліджуваної субодиничної ад'ювантною вакцини є удвічі вищою, ніж вірусно-розщепленої, що не містить ад'юванту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: протигрипозні вакцини, імуногенність, білковий склад

ОСОБЕННОСТИ БЕЛКОВОГО СОСТАВА И ИММУНОГЕННОСТЬ АКТУАЛЬНЫХ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ВАКЦИН

*А. Ю. Волянский, Е. А. Романова, Т. А. Сидоренко, Н. И. Игумнова, В. И. Юхименко,
Н. В. Кашпур, А. В. Мартынов*

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова АМН Украины», Украина

Проведено изучение иммуногенности и основных характеристик белковых составляющих новых вакцин против вируса гриппа А(Н1N1) Паненза и МоноГриппол. Выявлен количественный и качественный состав белков обеих вакцин: пяти – расщепленной вакцины Паненза, двух – субъединичной вакцины МоноГриппол. Установлено, что иммуногенность исследованной субъединичной адьювантной вакцины вдвое превышает иммуногенность вирусно-расщепленной, не содержащей адьюванта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противогриппозные вакцины, иммуногенность, белковый состав

FEATURES OF PROTEIN STRUCTURE AND THE IMMUNOGENICITY OF ACTUAL INFLUENZA VACCINES

*A. Yu. Volyanskiy, E. A. Romanova, T. A. Sydorenko, N. I. Igumnova, V. I. Yuchimenko,
N. V. Kashpur, A. V. Martynov*

State institution «I.Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of Ukrainian Medical Sciences Academy», Ukraine

Immunogenicity and the basic characteristics of albuminous components of new vaccines against a virus of influenza A (H1N1) by Panenza and MonoGrippol were investigated. The quantitative and qualitative structure of proteins of both vaccines is revealed: five – the split vaccine of Panenza, two – subisolated vaccines of MonoGrippol. It was established that the immunogenicity of investigated subisolated adjuvant vaccine twice exceeds an immunogenicity of viral-split nonadjuvant vaccine.

KEY WORDS: vaccines against a virus of influenza, immunogenicity, albuminous composition

Найважливішими характеристиками грипу, що викликає вірус типу А(Н1N1), є епідемічна природа захворювання та висока смертність в умовах пандемії. Небезпечність грипу пов'язана з високою частотою розвитку суперінфекцій, що призводять до легене-

вих та серцевих ускладнень, особливо серед імунокомпрометованих пацієнтів та осіб похилого віку. Найефективнішим способом запобігання тяжким наслідкам грипу і значним економічним втратам є вакцинація осіб з груп ризику до початку епідемії.

Обговорюючи протигрипозні вакцини, необхідно зазначити важливу особливість вірусу грипу – стрімку та непередбачувану можливість змінюватись за рахунок обміну генами між вірусами. Антигенний дрейф, що відбувається, виникає внаслідок точкових мутацій, головним чином, у молекулах поверхневих вірусних білків – гемаглютиніну (ГА) та нейрамінідази (НА). За виготовлення сучасних протигрипозних інактивованих вакцин оболонки віріонів руйнують детергентами, і отриманий таким чином препарат використовується як «розщеплена» вакцина. З грипозних вірусних часточок виділяють також поверхневі антигени (ГА та НА), які можна розглядати як основу субодиночних хімічних вакцин [1].

Вимоги Європейської Фармакопеї до складу вакцин неоднакові щодо субодиночних і розщеплених вакцин. Загальний вміст білку у розщеплених вакцинах не повинен перевищувати 100 мкг на один використаний штамп і, відповідно, на одну дозу щодо моновалентних вакцин, щодо субодиночних вакцин цей показник становить 80 мкг. У складі субодиночних вакцин дозволяється не більше 40 мкг іншого, ніж ГА, білку на один вірусний штамп [2].

Протягом 2009 року, за підготовки до очікуваної пандемії грипу А(Н1N1), у світі було створено близько 20 нових протигрипозних вакцин.

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «Взаємозв'язок імуногенності актуальних протигрипозних вакцин з особливостями їх нуклеопротеїдного складу», № держреєстрації 0110U001418.

Метою даного дослідження було визначення імуногенності та основних характеристик білкових складових деяких новостворених протипандемічних вакцин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти були проведені на 216 безпорідних дорослих білих мишах вагою 20–22 г.

Об'єктом дослідження було обрано вакцини «Паненза» (Санофі Пастер, Франція) та «МоноГриппол» (ООО «Петровакс», НДІ вакцин та сироваток, Санкт-Петербург, Росія). Препарат «Паненза» являє собою інактивовану моновалентну розщеплену безад'ювантну вакцину проти вірусу грипу А(Н1N1), що містить 15 мкг ГА ізольованого штаму вірусу А/California/07/2009 (Н1N1) на дозу. В індивідуальних формах випуску не містить консерванту, протипоказана особам з підтвердженою тяжкою гіперчутливістю до яєчного білку, який входить до

складу вакцини. «МоноГриппол» є інактивованою рекомбінантною моновалентною субодиночною ад'ювантною вакциною проти А(Н1N1), технологія конструювання якої використовує безпечну виробку на культурі клітин кишкової палички (на відміну від курячих ембріонів). Для одержання злитих вірусних протеїнів-антигенів застосовуються білки теплового шоку бактерій. Окрім безпечності вакцини для людей з алергією на курячий білок, за рахунок теплового шоку покращується презентація вірусних антигенів.

Піддослідних тварин одно- або дворазово імунізували препаратами, формуючи наступні групи:

1) імунізація вакциною Паненза в/ч дозою 0,3 мл, наступна імунізація такою ж дозою через 14 днів;

2) імунізація вакциною МоноГриппол в/ч дозою 0,3 мл, наступна такою ж дозою через 14 днів;

3) введення в/ч води для ін'єкцій стерильної у дозі 0,3 мл на першу та 14-ту добу (контроль).

Половину дослідних тварин виводили з експерименту на 14-ту добу після імунізації шляхом декапітації під ефірним наркозом з отриманням сироватки крові, другу половину – на 30-ту добу, також отримуючи кров для дослідження сироватки. До кожної із зазначених груп тварин входило по 24 тварини.

Склад білків, що містять досліджувані вакцини, вивчали за допомогою біоаналізатора «Agilent-2100» («Dicosta Technologies», США), застосовуючи гель-електрофорез. Нуклеопротеїдний склад вакцин визначали за електрофореграмами, отримуючи дані про молекулярну масу білкових фрагментів, їх концентрацію та відсотковий вміст у досліджуваному препараті.

Про імуногенність вакцин робили висновок за реакцією гальмування гемаглютинації (РГГА) зі специфічним антигеном (у даному випадку – вірусом грипу, проти якого були сконструйовані вакцини, що вивчалися). Об'єктом дослідження була сироватка крові імунізованих вакцинами тварин, отримана у різні терміни після імунізації [3].

З метою видалення неспецифічних інгібіторів гемаглютинації, які можуть міститись у досліджуваних сироватках, перед здійсненням аналізу всі зразки оброблялися нейрамінідазою холерних віріонів, що, не впливаючи на специфічні антитіла, руйнує інгібітори гемаглютинації до вірусів А і В у сироватках людини і тварин [3].

Після видалення неспецифічних інгібіторів готували двократні розведення сироваток

у ямках плексигласового планшету, починаючи з 1:10 до 1:640 і вище у об'ємі 0,2 мл. До кожного розведення сироватки додавали 0,2 мл робочої дози антигену (4 АО). Суміш перемішували у шейкері при кімнатній температурі і залишали при $T = 20 \pm 2^\circ\text{C}$ на 30 хв, потім у кожну ямку додавали 0,4 мл 1 % суспензії курячих еритроцитів. Суміш повторно перемішували у шейкері, залишали при $T = 20 \pm 2^\circ\text{C}$ на 40–45 хв (до осідання еритроцитів у контролі), після чого проводили урахування результатів реакції. За наявності специфічних антитіл у сироватці спостерігалася затримка аглютинації еритроцитів. За титр сироватки брали граничне розведення, що викликало повну затримку гемаглютинації.

Затримка гемаглютинації вказує на відповідність типу антигену і взятої сироватки; відсутність затримки гемаглютинації свідчить про невідповідність типу взятої сироватки.

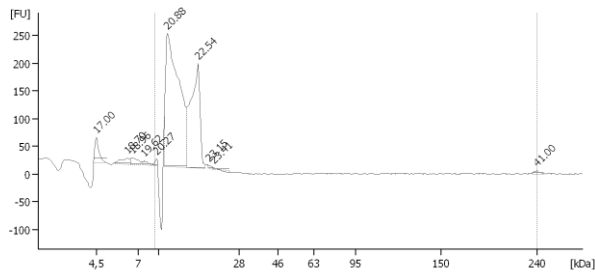


Рисунок 1. Молекулярний склад білків вакцини Паненза, визначений за електрофореграмою біоаналізатору «Agilent 2100»

Найвагоміші частки вірусних білків у досліджуваних вакцинах мали однакову кількість (по 2 на кожний препарат), проте були різними за своїми характеристиками та відсотковим вмістом у складі препарату. У вакцині Паненза превалювали білок з молекулярною вагою 16,4 кДа, кількість якого у препараті становила 80,19 мкг/мл (66,9 % всього білкового складу), та складова 21,4 кДа в об'ємі 38,47 мкг/мл (32,1 % загального білку). Вакцину МоноГриппол складала білок 32,0 кДа у кількості 46,12 мкг/мл (68,7 % від загальної кількості), а також білок 48,2 кДа у кількості 21,01 мкг/мл (31,3 %).

Відомо, що антигенна організація молекули ГА у вирішальному ступені обумовлює імунну відповідь. Різниця між типами вакцин по формі антигена полягає у тому, що у розщеплених вакцинах ГА прикріплений до фрагментів вірусної мембрани, а у субодичних вакцинах він присутній у вигляді окремих молекул. Ця різниця може чинити безпосередній вплив на ефективність імун-

ватки. Препарат враховують як специфічний, якщо він не реагує в РГГА з гетерологічною сироваткою.

Статистичну обробку даних проводили, використовуючи пакет прикладних програм Microsoft Excel – Statgraphics. Для виявлення значимих розбіжностей показників, що порівнювалися, використовували t-критерій Ст'юдента. Розбіжності вважали достовірними за рівня значущості $p < 0,05$. Дані наведено у вигляді середнього арифметичного значення M та середньоквадратичного відхилення σ .

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведених досліджень білкового складу вакцин було встановлено, що загальна кількість білку у субодичній вакцині МоноГриппол нижча, ніж у вакцині Паненза – 67,14 мкг/мл проти 119,86 мкг/мл (рис. 1, 2).

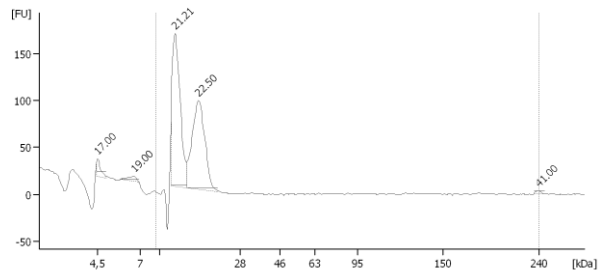


Рисунок 2. Молекулярний склад білків вакцини МоноГриппол, визначений за електрофореграмою біоаналізатору «Agilent 2100»

ної відповіді і братись до уваги за вакцинації різних груп населення. Якщо молекула ГА замкнена до ліпідної капсули (у випадку розщеплених вакцин), реакція В-лімфоцитів з виробки захисних антитіл, а також пам'ять В-лімфоцитів є більш високими, ніж у випадку очищених глікопротеїнових препаратів (субодичних вакцин).

В експериментах на мишах було також виявлено, що матриксні білки (М) та нуклеопротеїди (НП), що у мінімальних кількостях присутні у розщеплених вакцинах, відіграють важливу роль у стимуляції специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів та гуморальних імунних реакціях [2, 4]. Щодо останнього, у нашому дослідженні було виявлено, що вакцинний препарат Паненза містить додаткову кількість деяких білків (рис. 1) окрім головних складових. Так, у кількості 122,9 нг/мкл (0,6 % від загального складу) було визначено білок з молекулярною вагою 14,1 кДа, а також білки 23,2 кДа та 24,0 кДа, вміст яких у препараті становив 59,3 нг/мкл

(0,3 %) та 22,0 нг/мкл (0,1 %) відповідно.

Таким чином, кінцевим підсумком молекулярного дослідження білкового складу зазначених вакцин стало кількісне і якісне визначення їх складових – п'яти білкових компонентів препарату Паненза і двох – препарату МоноГриппол. Було встановлено, що загальний вміст білку у дослідженій субодиночній вакцині є нижчим, ніж у розщеплено-вірусній. Проте, всупереч розповсюдженій думці, це не свідчить про підвищений ступінь очистки субодиночної вакцини. Більш високий вміст білку у розщеплених вакцинах пояснюється присутністю екзогенних вірусних білків, таких, як М та НР, що слабо або зовсім не реєструються у субодиноч-

них вакцинах [5]. Виходячи з цього, особливо цікавим було дослідження найважливішої з характеристик вакцинних препаратів – імуногенного ефекту обраних протипандемічних вакцин. Критерієм імуногенності у наших випробуваннях став достатньо точний і такий, що широко застосовується для перевірки якості імунобіологічних препаратів, метод – реакція гальмування гемаглютинації. Враховуючи, що інактивовані вакцини стимулюють слабшу імунну відповідь у порівнянні, наприклад, з живими атенуйованими вакцинами [6, 7], ми застосовували двократне введення рівних доз досліджуваних препаратів (бустерну імунізацію). Результати цього дослідження подані у табл. 1.

Таблиця 1

Титри специфічних антитіл до вірусу А(Н1N1) за імунізації експериментальних тварин протипандемічними моновакцинами

Вакцинні препарати	Перша імунізація		Друга імунізація	
	Титр антитіл	Частка тварин, сироватка яких містила даний титр, %	Титр антитіл	Частка тварин, сироватка яких містила даний титр, %
Паненза	1 : 40	60	1 : 160	60
МоноГриппол	1 : 80	90	1 : 320	60
Контроль	1 : 10	95	1 : 10	90

Примітка: титри гальмування гемаглютинації по антигенам грипу у зазначеного відсотку тварин були не нижчими від наведених у таблиці.

Вакцина Паненза викликала приріст гомологічних антитіл у крові 60 % піддослідних тварин у 4 рази після першої імунізації та у 16 разів – у 60 % тварин після другої імунізації (табл. 1). Перша вакцинація препаратом МоноГриппол підвищувала титр гомологічних антитіл у 90 % щеплених тварин у 8 разів, друга вакцинація піднімала цей показник у 32 рази у 60 % особин, що були вакциновані.

Таким чином, МоноГриппол, що є рекомбінантним субодиночним вакцинним препаратом, який, за отриманими нами даними, складається з 2-х білкових складових практично у рівних частках і має менший загальний вміст білку, продемонстрував імуногенність, удвічі вищу, ніж розщеплено-вірусна вакцина Паненза, що нараховує 5 білкових складових. Очевидно, такий ефект субодиночної вакцини пояснюється застосуванням відомого давно випробуваного в Росії препарату Поліоксидоній (сополімер N-окису 1,4-етиленпіперазину та (N-карбокситил)-1,4-етиленпіперазину броміду) у якості її ад'юванту [8, 9]. Проте, дані щодо імуногенності обох досліджених вакцин відповідають вимогам до вакцин типу А, а саме: викликати приріст гомологічних антитіл у крові у 4 та більше разів у не менш, ніж 60 % особин після двократного уведення [3, 10].

На завершення треба підкреслити, що не

зважаючи на виявлену імуногенність і білковий склад, ефективність проаналізованих вакцин, рівень захисту від клінічного захворювання, що ними забезпечується, частота і тяжкість небажаних побічних ефектів та епідеміологічна значущість їх молекулярних та біохімічних властивостей можуть бути оцінені тільки у клінічних випробуваннях.

ВИСНОВКИ

1. Вакцина МоноГриппол містить загальну кількість білку 67,14 мкг/мл і дві складових: 32,0 кДа у кількості 46,12 мкг/мл (68,7 % від загальної кількості), а також 48,2 кДа у кількості 21,02 мкг/мл (31,3 %).

2. Загальна кількість білку у препараті Паненза становить 119,86 мкг/мл, його складають п'ять білкових компонентів: 16,4 кДа, кількість якого у препараті становила 80,19 мкг/мл (66,9 % всього білкового складу); 21,4 кДа в об'ємі 38,47 мкг/мл (32,1 % загального білку); 14,1 кДа у кількості 122,9 нг/мкл (0,6 % від загального складу); 23,2 кДа у концентрації 59,3 нг/мкл (0,3%) та 24,0 кДа – 22,0 нг/мкл (0,1 %).

3. Імуногенність рекомбінантної субодиночної ад'ювантної протигрипозної моновакцини МоноГриппол є удвічі вищою порівняно з аналогічним показником вірусно-розщепленої безад'ювантної протигрипозної вакцини Паненза.

4. Імуногенність і вміст білкових компонентів обох досліджених вакцин проти вірусу грипу А(H1N1) відповідають вимогам до вакцин типу А.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лавров В. Ф. Основы иммунологии, эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней / В. Ф. Лавров, Е. В. Русакова, А. А. Шапошников [и др.] – М. : ЗАО «МП Гигиена», 2007. – 311 с.
2. Chaloupka I. Comparative analysis of six European influenza vaccines / I. Chaloupka, A. Schuler, M. Marschall, H. Meier-Ewert // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1996. – V. 15. – P. 121–127.
3. Бектимиров Т. А. Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа : Методические указания / Т. А. Бектимиров, Н. И. Лонская, Н. А. Агафонова [и др.] – М. : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 32 с.
4. Xie H. Evaluating the vaccine potential of an influenza A viral hemagglutinin and matrix double insertion DNA plasmid / H. Xie, T. Liu, H. Chen [et al.] // Vaccine. – 2007. – V. 25, № 44. – P. 7649–7655.
5. Караулов А. В. Инфекции и иммунодефициты – приоритеты сегодня / А. В. Караулов // Практикующий врач. – 1997. – № 9. – С. 3–4.
6. Kunzel W. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time / W. Kunzel, H. Glathe, H. Engelman, Ch. Van Hoescke // Vaccine. – 1996. – V. 14, № 12. – P. 1108–1110.
7. Laddy D. J. Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against avian influenza / D. J. Laddy, J. Yan, N. Corbitt [et al.] // Vaccine. – 2007. – V. 25, № 16. – P. 2984–2989.
8. Grebe K. M. Heterosubtypic immunity to influenza A virus: where do we stand? / K. M. Grebe, J. W. Yewdell, J. R. Bennink // Microbes and Infection. – 2008. – V. 10, № 9. – P. 1024–1029.
9. Ochiai H. Inactivated influenza vaccine effectiveness against influenza-like illness among young children in Japan – With special reference to minimizing outcome misclassification / H. Ochiai, M. Fujieda, S. Ohfujii [et al.] // Vaccine. – 2009. – V. 27, № 50. – P. 7031–7035.
10. Beran J. Evaluation of reactogenicity and immunogenicity of two influenza vaccines (vaxigrip and fluarix) in the season 1996–1997 / J. Beran, R. Prymula, R. Chilber [et al.] // Cent. Eur. J. Public Health. – 1998. – № 64. – P. 269–273.

УДК 576.851.47.095:612.118.221.39

НОВІ МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ЩОДО ОЗНАЧЕННЯ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ТА ЛЕЦИТИНАЗНОЇ АКТИВНОСТІ БАКТЕРІЙ РОДУ PROTEUS

Л. А. Юрченко

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені Мечникова» АМН України, Україна

Визначено гемолітичну та лецитіназну активність 80 штамів бактерій роду *Proteus*, виділених з різних осередків інфекції; штами протею, виділені з патологічного матеріалу, проявили вірогідно вищу гемолітичну та лецитіназну активність у порівнянні зі штамми, вилученими від носіїв. Розроблено щільне живильне середовище із пригнічуючими роїння властивостями, яке суттєво не впливало на здатність протею до гемолізу еритроцитів та прояву лецитіназної активності. Залежності ступеню гемолітичної або лецитіназної активності бактерій роду *Proteus* від форми дисоціації не виявлено.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гемолізін, лецитіназа, Н-, О-форми дисоціації, роїння

НОВЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ И ЛЕЦИТИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ БАКТЕРИЙ РОДА PROTEUS

Л. А. Юрченко

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени Мечникова» АМН Украины, Украина

Определена гемолитическая и лецитиназная активность 80 штаммов бактерий рода *Proteus*, выделенных из различных очагов инфекции; штаммы протея, изолированные из патологического материала, проявили более выраженную гемолитическую и лецитиназную активность по сравнению со штаммами, выделенными от здоровых носителей. Разработана плотная питательная среда с

подавляючими роение способностями, при этом не не влияющая существенно на способность протей синтезировать лецитиназу или гемолизировать эритроциты. Зависимости гемолитической и лецитиназной активности протей от нахождения его в О- или Н-форме диссоциации не выявлено.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемолизины, лецитиназы, Н-, О-форма диссоциации протеев, роение

NEW METHODOICAL APPROACHES TO DEFINITION HAEMOLYTIC AND LECITHINASE ACTIVITY OF PROTEUS

L. A. Yurchenko

ST «Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology» Academy of Medical Sciences of Ukraine, Ukraine

Determined haemolitics and lecithinase activity 80 cultures of Proteus, abstracted from the different hearts of infection; the cultures from pathological material had greater haemolitics activity as compared relatively transmitters. A hard defined medium with properties swarming inhibition, which didn't inhibition activity Proteus for haemolitics of erythrocytes, is developed. Dependences of haemolytic or lecithinase activity of Proteus from its finding in O- or the H-form not revealed.

KEY WORDS: hemolysin, lecithinase, O- and H-form of Proteus, swarming

У патогенезі гнійно-запальних процесів все більше значення надається позаклітинним ферментним системам бактерій, які суттєво пригнічують захисні сили макроорганізму та підвищують агресивність патогену. До таких ферментів належать фосфоліпази. Вказані ферменти каталізують гідролітичне розщеплення фосфоліпідів, фосфоліпаза А діє безпосередньо на лецитін та в практиці мікробіології означена терміном лецитіназа.

На сьогодні чітко означено чотири види лецитіназ: А, В, С і D. Патогенні бактерії в більшості своїй продукують лецитіназу С, яка характеризується типовими властивостями бактеріальних токсинів, проявляє гемолітичну дію та антигенну активність. Розщеплюючи лецитін оболонки та мембран еукаріотних клітин на гліцерол, жирні кислоти, фосфорну кислоту та холін, цей фермент відіграє роль одного з провідних факторів патогенності клінічно значущих бактерій [1].

Відносно повно та всебічно вивчено роль лецитінази в патогенезі патологічних процесів, обумовлених грампозитивними мікробами (збудники газової анаеробної гангрені, стафілококи, коринебактерії та ін.) [2–5]. Значення ж цього ферменту в розвитку хвороб, обумовлених грамнегативними бактеріями, перш за все родів *Pseudomonas*, *Proteus* та *Enterobacter* висвітлена у науковій літературі недостатньо.

Диференційною ознакою протей є здатність до роїння (Н-форма). Роїння здійснюється за рахунок утворення клітин – швермерів довжиною 20–30 мкм вже через 3–4 години росту на м'ясо-пептонному агарі (МПА). Клітинна стінка швермерів утворює єдину оболонку без перетинок, по всій довжині швермеру рівномірно розташовані одинарні або парні ядерні структури. Через 0,5–

1 годину з моменту формування швермери трансформуються в звичайні клітини, серед яких знову каскадно утворюються подовжені структури так званого «роїння» [6].

При деяких умовах, наприклад, підвищенні концентрації поживних речовин, культивуванні при $t = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, додаванні до живильного середовища поверхнево-активних речовин, протей може дисоціювати з Н- до О-форми. При цьому він вже не здатен до роїння, на поверхні агару утворює ізольовані колонії з рівним краєм [7].

У зв'язку з тим, що протей синтезує лецитіназу, яка має властивості бактеріального токсину та виражену гемолітичну дію, було цікавим порівняти ступінь прояву гемолітичної та лецитіназної активності штамів протей різного походження. Виявилося, що штами з високою гемолітичною активністю, одночасно проявляли і достатньо виражену лецитіназну дію, однак повного співпадіння цих показників не відмічено. Відсутність чіткої кореляції між ступенем прояву гемолітичної та лецитіназної активності наводить на думку про наявність у протей інших гемолітичних факторів, перш за все – гемолізінів [8].

Поки ще не вирішено питання про рід походження гемолізінів протей. Більшість авторів пов'язують гемолітичну активність протей з наявністю у них розвинутого джгутикового апарату, що призводить до травматизації еритроцитів під час руху протей або ж виділенням Н-формою біологічно активних речовин, що сприяють гемолізу [9].

В той же час багатьма науковцями проводяться дослідження з дорозшифровки механізму процесу роїння та означення можливих його регуляторів, керуючих цим процесом. В результаті дослідження мутацій в трьох

генах, які кодують фрагменти флагеліну, отриманих в результаті лімітування кількості поживних речовин в рідких та агарових живильних середовищах, висунуто гіпотезу, згідно якої *Proteus mirabilis* оцінює своє місцезнаходження в оточуючому середовищі та виявляє здатність до роїння і токсинотворення. Не виключено, що вказані властивості керуються одним і тим же сигналом, молекулярна природа якого поки не розшифрована [10].

До теперішнього часу феномен роїння унеможливував використання щільних живильних середовищ для визначення гемолітичної активності протеїв, що значно ускладнювало поглиблене їх дослідження. Відоме на теперішній час щільне живильне середовище для визначення лецитіназної активності мікроорганізмів – жовтково-сольовий агар (ЖСА) – селективне для протеїв, пригнічує їх ріст і тому не може бути використано з метою означення їх лецитіназної активності.

Метою роботи стала розробка щільного живильного середовища із властивостями, які пригнічують роїння, склад якого не впливав би суттєво на здатність протею синтезувати гемолізину або лецитінази.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для пригнічення феномену роїння протеїв випробування проведено на двох сконструйованих щільних живильних середовищах.

Експериментальне живильне середовище для визначення лецитіназної активності характеризується наступним складом: глюкоза – 4,0 %; пептон ферментативний – 7,0 %; агар мікробіологічний – 3,5 %; NaCl – 2,5 %; (рН 7.2). Основу автоклавують 20 хв при 1 атм., після досягнення $t = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, до неї додають 20 % жовткової суміші та розливають в стерильні чашки Петрі по 20 мл. Високі концентрації агару, пептону та цукру сприяють накопиченню поживних речовин в середовищі і, за нашими даними, перешкоджають прояву феномену роїння; для контролю чутливості експериментального середовища паралельно проведено визначення лецитіназної активності протеїв з використанням живильного середовища із гідролізату еритроцитарної маси, скомпановане науковцями ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені Мечникова АМН України», патент № 23150 (UA) МПК (2006): C12N 1/20, до якого нами додано 20 % жовткової суміші (1 жовток на 150 мл фізіологічного розчину кухонної солі) [11].

Перед посівом підсушували чашки у термостаті, залік результатів проводили впро-

довж 4-х діб щоденно.

З метою порівняння лецитіназної активності протеїв у О- та Н-формах застосовано метод, оснований на просвітленні жовткової суміші (лецитіну) під дією фосфоліпази (лецитінази) центрифугатів бульйонних культур бактерій. Для реалізації цього етапу дослідження готову суміш розводили фізіологічним розчином до отримання оптичної щільності 1,6 (колориметр фотоелектричний, фільтр № 6, кювета 3 мм). До 5 мл розведеної жовткової суміші додавали по 1 мл центрифугату 5-добової бульйонної культури протею, яка була попередньо відцентрифугована при 5 тис. обертів на хвилину впродовж 20 хв. Штатив із пробірками розміщували у термостаті при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. За міру активності вважали термін до моменту появи повного просвітлення дослідного розчину. Штами вважали за неактивні щодо продукції лецитінази, якщо просвітлення жовткової суміші не настало впродовж однієї години, за мало активні рахували, якщо просвітлення спостерігалось в термін від 20 до 40 хв, за активні – до 20 хв та високоактивні – при просвітленні суміші менш, ніж за 5 хв [12].

Для дослідження гемолітичної активності протеїв використовували експериментальне живильне середовище, основа якого мала такий же склад, як і для визначення лецитіназної активності; різниця між ними полягає в тому, що після автоклавування та досягнення нею $t = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$, до основи додавали 5 % еритроцитарної маси крові людини. Експериментальне живильне середовище розливали в стерильні чашки Петрі по 20 мл. Для порівняння використовували середовище Плоскірьова (до якого додали 5 % еритроцитної маси людини), на якому також пригнічується роїння протеїв. На чашки засівали добову культуру мікроорганізмів.

Означення гемолітичних властивостей мікроорганізмів роду *Proteus* в Н-формі проводилось методом виявлення гемолітичної активності центрифугатів бульйонних культур: добову культуру досліджуємих штамів, вирощених на м'ясо-пептонному бульйоні, центрифугували при 6000 обертах на хвилину впродовж 30 хв; до 1 мл над осадової рідини у розведенні 1:2 додавали по 1 мл 2 % суспензії відмитих еритроцитів людини. Наявність гемолізу визначали візуально після 2 год інкубування пробірок у термостаті при $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ [12].

До дослідів брали *Proteus vulgaris* ATCC 4636, який рекомендований для контролю якості живильних середовищ [13], а також клінічні ізоляти *Proteus vulgaris* та *Proteus*

mirabilis. Ізоляти вилучено від хворих із запальними процесами. Також в якості контролю на кожну чашку засівали бляшку культури *S.aureus* ATCC 25923, який проявляє і гемолітичну, і лецитіназну активність.

Статистична обробка результатів здійснювалась методом варіаційної статистики. Аналіз результатів включав розрахунок первинних статистичних показників: M (вибіркове середнє), s (середнє квадратичне відхилення) та m (похибка середнього). Для перевірки гіпотези про рівність генеральних середніх двох незалежних вибірок використовували двохвибірковий критерій Ст'юдента (t). Критичний рівень значимості p приймали рівним 0,01. Результати оброблено статистично з використанням комп'ютерної програми STATISTICA-7.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гемолітичну та лецитіназну активність центрифугатів бульонних культур вивчали на 80 ізолятах протеїв, виділених з різних осередків інфекції: 67 (83,75 %) культур *P. mirabilis* та 13 (16,25 %) ізолятів *P. vulgaris*, вилучених впродовж 2006–2009 рр. від пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями різної локалізації (сеча, пунктати, гній, жовч та ін.), від хворих на гострі кишкові розлади, а також з фекалій клінічно здорових людей. Два штами *P.mirabilis* знаходились у О-формі, усі інші штами протеїв мали здатність до роїння.

Лецитіназну активність центрифугатів бульонних культур серед штамів *P. vulgaris* виявили 23,08 %, серед штамів *P. mirabilis* – 54,63 % (загалом 66,25 %), що може пояснюватись походженням штамів: фермент частіше проявляє себе у протеїв, виділених від хворих на гнійно-запальні процеси (більшість яких склали ізоляти *P. mirabilis*).

При визначенні гемолітичної активності центрифугатів бульонних культур наявність видимого гемолізу виявлено у 66-ти (82,5 %) культур протеїв: 4-х (30,76 %) *P. vulgaris* та у 62-х (93,94 %) *P. mirabilis*, тобто кількість високоактивних штамів вірогідно переважає серед ізолятів *P. mirabilis*.

Після інкубування протеїв на експериментальному живильному середовищі з вмістом 5 % еритроцитарної маси людини впродовж 24 год при 37 °С отримано ріст колоній в О-формі сірого кольору, діаметром 2–4 мм, з наявністю або відсутністю видимої зони гемолізу. На експериментальному живильному середовищі із 20 % жовткової суміші після 24 год інкубування отримано ріст О-форми протею у вигляді колоній білого кольору діаметром 2–4 мм з наяв-

ністю або відсутністю зони преципітації навколо колоній.

Серед досліджуваних штамів зона гемолізу навколо колоній спостерігалась у 64-х (80,0 %) штамів протею, серед яких були також один з двох штамів, нездатних до роїння на звичайних щільних живильних середовищах та центрифугат бульйонної культури якого не дав візуального гемолізу у пробірці. Не виявлено гемолітичної дії у 12-ти (15,0 %) штамів протею. Кількість гемолітичних штамів значно переважала серед штамів *P.mirabilis*, ніж серед штамів *P. vulgaris* (76,25 % та 46,15 % відповідно).

Виявлення лецитіназної активності втраховували протягом до 4-х діб включно. На першу добу лецитіназа виявила себе у чотирьох штамів *P. mirabilis*, висока лецитіназна активність яких співпала на обох живильних середовищах. Через 48 год позитивну реакцію дали ще 6 штамів *P. mirabilis* та один із клінічних ізолятів *P. vulgaris* (33,33 %). Інші 4 ізоляти (19,05 %) *P. vulgaris* дали позитивну реакцію лише на 3 та 4 добу випробування. Загалом лецитіназну активність на запропонованому щільному поживному середовищі проявили 5 клінічних ізолятів *P. Vulgaris* та 10 – *P. mirabilis* (23,81 % та 47,62 % відповідно, усього 71,43 %). На поживному середовищі із гідролізату еритроцитарної маси лецитіназну активність виявили лише 4 (19,05 %) штами *P. mirabilis*, що співпало на обох поживних середовищах.

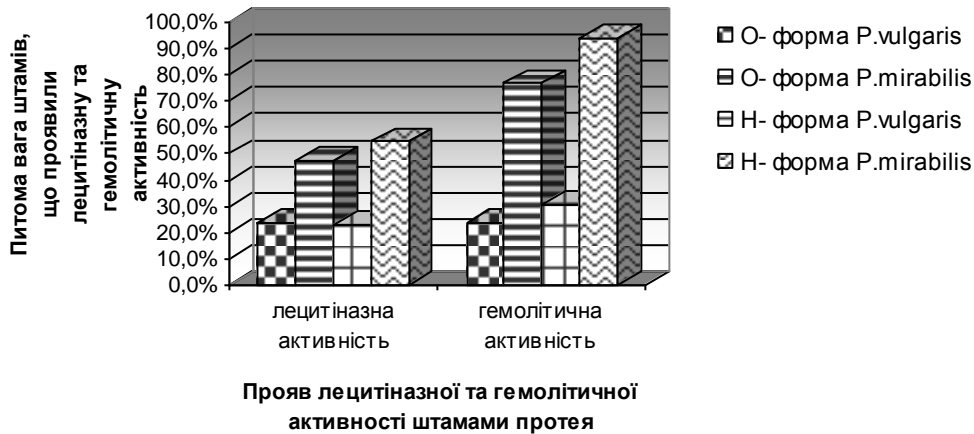
Контрольний штам *S. aureus* ATCC 25923 дав позитивну реакцію фактично в усіх дослідках, *P. vulgaris* ATCC 4636 не виявив лецитіназної та гемолітичної активності в жодному з проведених досліджень.

Порівняння гемолітичної та лецитіназної активності протеїв показано на рис. 1. Прояв гемолітичної активності протеїв суттєво вищий прояву ними лецитіназної активності в усіх дослідках, що свідчить про наявність у цих бактерій незалежних від лецитіназ факторів гемолізу еритроцитів – гемолізінів.

Кількісна характеристика росту 21 штаму протеїв на запропонованих середовищах та середовищах, означених в якості прототипу, надана у табл. 1.

Дані щодо паралельного визначення гемолітичної та лецитіназної активності означених штамів протеїв на розроблених та контрольних живильних середовищах надано у табл. 2. Приведений аналіз результатів свідчить не тільки про придатність використання запропонованих середовищ для одночасного виявлення гемолітичної або лецитіназної активності та пригнічення роїння, а й про їх досить високу чутливість. При

проведенні повторного дослідження через 6 місяців зберігання культур в лабораторних умовах визначено стійкість здатності протей до утворення гемолізів та лецитіназ.

Рис. 1. Порівняння гемолітичної та лецитіназної активності бактерій роду *Proteus*

Таблиця 1

Кількісна характеристика росту протей на запропонованих середовищах та середовищах, означених в якості прототипу (контроль)

Вид мікроорганізму	№ штамму або ізоляту	Мікробне навантаження, КУО/мл	Кількість колоній, що виростили на середовищах (M ± m) (n = 105 для кожного розведення)			
			Визначення гемолітичної активності		Визначення лецитіназної активності	
			Середовище Плоскірйова	Експериментальне живильне середовище для визначення гемолітичної активності	Середовище із гідролізату еритроцитної маси	Експериментальне живильне середовище для визначення лецитіназної активності
1	2	3	4	5	6	7
P.vulgaris	ATCC 4636	10 ⁻⁶	60,8 ± 4,6	68,6 ± 1,3	55,2 ± 0,7	68,6 ± 1,1
		10 ⁻⁷	8,0 ± 0,7	8,0 ± 0,5	5,4 ± 0,4	5,8 ± 0,4
P.vulgaris	19	10 ⁻⁶	59,6 ± 1,9	62,4 ± 2,2	53,8 ± 1,2	72,8 ± 1,4
		10 ⁻⁷	8,6 ± 0,8	7,8 ± 0,4	6,0 ± 0,3	7,8 ± 0,4
P.vulgaris	21	10 ⁻⁶	65,2 ± 2,4	70,6 ± 0,7	56,2 ± 1,2	68,2 ± 1,2
		10 ⁻⁷	6,6 ± 0,5	8,2 ± 0,8	5,6 ± 0,4	7,6 ± 0,5
P.vulgaris	27	10 ⁻⁶	62,4 ± 2,4	69,2 ± 1,6	59,8 ± 1,9	72,2 ± 1,1
		10 ⁻⁷	8,0 ± 0,9	10,6 ± 1,3	5,4 ± 0,5	7,8 ± 0,6
P.vulgaris	43	10 ⁻⁶	70,0 ± 3,4	69,2 ± 0,6	56,4 ± 2,1	75,0 ± 1,6
		10 ⁻⁷	9,8 ± 0,9	9,8 ± 0,9	5,6 ± 0,4	7,4 ± 0,7
P.vulgaris	56	10 ⁻⁶	57,4 ± 2,6	65,8 ± 2,3	56,8 ± 1,7	75,6 ± 1,9
		10 ⁻⁷	7,8 ± 0,6	8,8 ± 0,9	5,8 ± 0,6	7,6 ± 0,4
P.vulgaris	60	10 ⁻⁶	66,8 ± 3,2	70,6 ± 1,2	55,6 ± 1,3	74,4 ± 2,2
		10 ⁻⁷	9,6 ± 0,8	10,0 ± 0,7	6,0 ± 0,3	8,4 ± 0,6
P.vulgaris	70	10 ⁻⁶	64,2 ± 1,7	66,6 ± 2,1	53,8 ± 0,8	70,6 ± 2,9
		10 ⁻⁷	8,4 ± 1,2	9,6 ± 1,3	6,6 ± 0,6	7,8 ± 0,8
P.vulgaris	74	10 ⁻⁶	61,2 ± 1,9	65,8 ± 1,9	53,0 ± 1,3	75,0 ± 1,4
		10 ⁻⁷	7,8 ± 1,2	8,2 ± 0,6	6,8 ± 0,6	7,2 ± 0,7
P.mirabilis	16	10 ⁻⁶	63,2 ± 1,7	66,0 ± 2,4	52,8 ± 1,2	75,4 ± 1,5
		10 ⁻⁷	8,2 ± 0,3	9,6 ± 0,8	6,2 ± 0,8	8,0 ± 0,3
P.mirabilis	18	10 ⁻⁶	60,6 ± 1,1	68,4 ± 1,7	58,0 ± 1,2	76,2 ± 2,3
		10 ⁻⁷	8,2 ± 0,9	7,4 ± 0,7	7,0 ± 0,4	8,6 ± 0,5
P.mirabilis	23	10 ⁻⁶	60,6 ± 1,1	65,2 ± 0,9	60,0 ± 0,4	77,4 ± 1,2
		10 ⁻⁷	6,6 ± 0,7	8,0 ± 0,5	6,4 ± 0,4	8,4 ± 0,9

1	2	3	4	5	6	7
P.mirabilis	24	10 ⁻⁶	61,8 ± 2,2	65,2 ± 1,4	61,0 ± 1,7	76,0 ± 1,5
		10 ⁻⁷	7,0 ± 0,6	8,0 ± 0,3	6,8 ± 0,6	8,6 ± 0,5
P.mirabilis	32	10 ⁻⁶	63,4 ± 1,1	65,6 ± 1,9	59,2 ± 1,1	73,6 ± 1,9
		10 ⁻⁷	7,8 ± 0,4	8,4 ± 0,8	6,4 ± 0,7	7,8 ± 0,6
P.mirabilis	35	10 ⁻⁶	62,6 ± 1,9	61,8 ± 1,8	58,0 ± 1,3	76,4 ± 2,1
		10 ⁻⁷	6,0 ± 0,3	7,8 ± 0,7	6,2 ± 0,2	8,4 ± 0,9
P.mirabilis	41	10 ⁻⁶	60,2 ± 0,8	62,8 ± 0,9	60,0 ± 1,3	71,2 ± 2,3
		10 ⁻⁷	6,8 ± 0,9	7,8 ± 0,6	7,2 ± 0,6	8,8 ± 0,6
P.mirabilis	46	10 ⁻⁶	59,6 ± 1,8	62,6 ± 1,5	59,2 ± 2,1	78,2 ± 1,9
		10 ⁻⁷	6,2 ± 0,4	7,2 ± 0,7	6,6 ± 0,7	9,2 ± 0,8
P.mirabilis	54	10 ⁻⁶	61,6 ± 1,3	62,8 ± 0,9	60,6 ± 1,1	76,8 ± 1,4
		10 ⁻⁷	6,2 ± 0,5	7,2 ± 0,7	6,4 ± 0,5	9,0 ± 0,3
P.mirabilis	55	10 ⁻⁶	61,0 ± 2,0	66,6 ± 1,7	58,0 ± 1,4	77,2 ± 1,1
		10 ⁻⁷	5,8 ± 0,6	7,2 ± 0,4	5,6 ± 0,4	8,8 ± 0,8
P.mirabilis	61	10 ⁻⁶	58,4 ± 1,6	62,0 ± 0,8	53,2 ± 2,1	77,8 ± 1,2
		10 ⁻⁷	6,2 ± 0,4	7,6 ± 0,7	5,6 ± 0,5	9,2 ± 0,8
P.mirabilis	68	10 ⁻⁶	60,8 ± 1,2	63,0 ± 1,5	61,2 ± 1,6	74,4 ± 3,2
		10 ⁻⁷	6,8 ± 0,6	7,8 ± 0,6	7,0 ± 0,6	8,6 ± 0,4
Критерій Ст'юдента (t)		10 ⁻⁶	tКр = 2,58; tЭмп = 5,8; p ≤ 0,01		tКр = 2,58; tЭмп = 8,8; p ≤ 0,01	
		10 ⁻⁷	tКр = 2,58; tЭмп = 3,5; p ≤ 0,01		tКр = 2,58; tЭмп = 6,5; p ≤ 0,01	

Примітка: підрахунок колоній проведено через 24 год культивування.

Таблиця 2

Характеристика прояву гемолітичної та лецитіназної властивості протеїв на запропонованих середовищах у порівнянні з прототипами

Вид мікро-організму	№ штаму або клінічного ізоляту	Гемолітична активність мікроорганізмів		Лецитіназна активність мікроорганізмів	
		Середовище Плоскіррова	Експериментальне живильне середовище для визначення гемолітичної активності	Середовище із гідролізату еритроцитарної маси	Експериментальне живильне середовище для визначення лецитіназної активності
P.vulgaris	ATCC 4636	-	-	-*	-
P.vulgaris	19	+	+	-	+
P.vulgaris	21	+	+	-*	+
P.vulgaris	27	-	+	-	+
P.vulgaris	43	-	-	-*	-
P.vulgaris	56	-	-	-	-
P.vulgaris	60	-	-	-	-
P.vulgaris	70	-	-	-*	+
P.vulgaris	74	-	+	-	+
P.mirabilis	16	-	+	-	+
P.mirabilis	18	-	+	-*	+
P.mirabilis	23	+	+	+	+
P.mirabilis	24	+	+	-*	+
P.mirabilis	32	+	+	-	+
P.mirabilis	35	+	+	+	+
P.mirabilis	41	+	+	+	+
P.mirabilis	46	+	+	-*	+
P.mirabilis	54	-	+	-*	-
P.mirabilis	55	+	+	-*	-
P.mirabilis	61	-	+	-*	+
P.mirabilis	68	+	+	+	+

Примітка:

«+» – наявність ознаки; «-» – відсутність ознаки; «*» – наявність елементів роїння.

ВИСНОВКИ

1. Розроблені щільні живильні середовища можуть бути використані не лише для пригнічення роїння протеїв, але й для виявлення гемолітичної або лецитіназної активності.

2. Прояв гемолітичної активності протеїв був суттєво вищим за прояв ними лецитіназної активності, що свідчить про наявність у цих бактерій незалежних від лецитіназ факторів гемолізу еритроцитів – гемолізинів.

3. Не виявлено суттєвої залежності гемолітичної та лецитіназної активності протею

від форми дисоціації на живильному середовищі.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Наступні дослідження будуть спрямовані на можливість використання розробленого середовища також для культивування інших видів мікроорганізмів, які зустрічаються в асоціаціях з ним при запальних процесах. Використання запропонованих середовищ в мікробіологічній практиці дозволить підвищити якість досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dennis E. A. The enzymes / E. A. Dennis // N. Y. – L. – 1983. – 3 ed. – Vol. 16. – P. 307–353.
2. Ocampo J. The antibacterial activity of phospholipase A(2) type IIa is regulated by the cooperative lipid chain melting behavior in *Staphylococcus aureus* / J. Ocampo, N. Afanador, M. J. Vives, J. C. Moreno, C. Leidy // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1798 (6). – P. 1021–10288.
3. Aronson A. I. Plasmid-Encoded Regulator of Extracellular Proteases in *Bacillus anthracis* / A. I. Aronson, C. Bell, B. Fulroth // *J. Bacteriol.* – 2005. – Vol. 187. – P. 3133–3138.
4. Zemansky J. Development of a mariner-Based Transposon and Identification of *Listeria monocytogenes* Determinants, Including the Peptidyl-Prolyl Isomerase PrsA2, That Contribute to Its Hemolytic Phenotype / J. Zemansky, Benjamin C. Kline, Joshua J. Woodward, Jess H. Leber, Hélène Marquis, Daniel A. Portnoy // *J. Bacteriol.*, Jun 2009; 191 : 3950–3964.
5. Temaru E. *Clostridium tetani* Is a Phospholipase (Lecithinase)-Producing Bacterium / E. Temaru, S. Shimura, T. Karasawa // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 2024–2025.
6. Pearson M. Transcriptome of Swarming *Proteus mirabilis* / M. Pearson, D. Rasko, S. Smith, H. Mobley // *Infection and Immunity.* – 2010. – Vol. 78 (6). – P. 2834–2845.
7. Wangl W. Inhibition of swarming and virulence factor expression in *Proteus mirabilis* by resveratrol / Won-Bo Wangl, Hsin-Chih Lai, Po-Ren Hsueh, Robin Y.-Y. Chiou, Shwu-Bin Lin and Shwu-Jen Liaw // *J Med Microbiol.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1313–1321.
8. Rozalsky A. Potential virulence factors of *Proteus mirabilis* / A. Rozalsky, Z. Sidorczyk, K. Kotelko // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 1997; № 1. – Vol. 61. – P. 65–89.
9. Liaw S. Modulation of swarming and virulence by fatty acids through the RsbA protein in *Proteus mirabilis* / S. Liaw, H. Chin, W. Wang // *Infection and Immunity.* – 2004. – № 12. – Vol. 72. – P. 6836–6845.
10. Belas R. The ability of *Proteus mirabilis* to sense surfaces and regulate virulence gene expression involves FliL, a flagellar basal body protein / R. Belas, R. Suvanasuthi // *J. of Bacter.* – 2005. – № 19. – Vol. 187. – P. 6789–6803.
11. Патент № 23150 (UA) МПК (2006) : C12N 1/20. Живильне середовище для пригнічування роїння бактерій роду *Proteus* / Т. П. Осолодченко, І. Ю. Кучма, А. Ю. Волянський і співавт. (Україна). – № 200613244; Заявл. 14.12.2006; Опубл. 10.05.2007.
12. Мішина М. М. Комбінована дія протимікробних засобів і імуномодуляторів при протейній інфекції (експериментальне дослідження) : дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 03.00.07 – мікробіологія / М. М. Мішина. – Харків, 2004.
13. Інформаційний лист МОЗУ від 15.11.2000 р. за № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ».

Клінічні дослідження

УДК 616-008.3/5:351.814.2.001.5

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО РОБОЧОГО СТАНУ У ОПЕРАТОРІВ СЛУЖБИ КЕРУВАННЯ ПОВІТРЯНИМ РУХОМ

К. О. Анихтін

ДУ «Інститут медицини праці АМН України», Україна

В статті наведено результати дослідження функціонального робочого стану (ФРС) операторів служби керування повітряним рухом за ритмокардіографічними показниками. Було показано, що у авіадиспетчерів ФРС характеризувався більш високою питомою активністю симпатичної барорефлекторної регуляції, а у інженерів-електроніків превалювала питома активність підкіркових симпатичних ерготропних центрів. У авіадиспетчерів спостерігався більш виражений зсув вегетативного балансу у бік симпатикотонії, що свідчить про більш високий рівень нервово-емоційного напруження, ніж у інженерів-електроніків.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: функціональний робочий стан, варіабельність серцевого ритму, оператори служби керування повітряним рухом

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАБОЧЕГО СОСТОЯНИЯ ОПЕРАТОРОВ СЛУЖБЫ УПРАВЛЕНИЯ ВОЗДУШНЫМ ДВИЖЕНИЕМ

К. А. Аныхтин

ГУ «Институт медицины труда АМН Украины», Украина

В статье представлены результаты исследования функционального рабочего состояния (ФРС) операторов службы управления воздушным движением по ритмокардиографическим показателям. Показано, что у авиадиспетчеров ФРС характеризовалось более высокой удельной активностью симпатической барорефлекторной регуляции, а у инженеров-электронщиков превалировала удельная активность подкорковых симпатических эрготропных центров. У авиадиспетчеров отмечался более выраженный сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатикотонии, что свидетельствует о наличии более высокого уровня нервно-эмоционального напряжения, чем у инженеров-электронщиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: функциональное рабочее состояние, вариабельность сердечного ритма, операторы службы управления воздушным движением

PECULIARITIES OF FUNCTIONAL WORKING STATE IN OPERATORS OF AIR TRAFFIC CONTROL SERVICE

К. А. Аныхтин

State institution «Institute for Occupational Health of AMS of Ukraine», Ukraine

This article is devoted to functional working state exploration by HRV – measuring in operators of air traffic control service. It was established a prevalence of partial sympathetic baroreflexive activity in air traffic controllers. Engineering personnel was characterised by prevalence of partial activity of subcortical sympathetic ergotropic centres. There was shown more expressed shift to sympathotony and higher level of neuro-emotional tension in air traffic controllers, than in engineering personnel.

KEY WORDS: functional working state, heart rate variability, operators of air traffic control service

Задача збереження нормального функціонального стану працюючої людини передбачає своєчасну діагностику відхилень його параметрів від оптимальних значень та корекцію. Серед засобів комплексної оцінки функціонального робочого стану організму

людини важливе місце посідає метод математичного аналізу варіабельності серцевого ритму [1–4]. Вказаний метод дає змогу оцінити активність різних рівнів вегетативної нейрогуморальної регуляції, що має широкое використання при оцінці нервово-

емоційного напруження [5– 7]. Велике практичне значення має питання вивчення ритмокардіографічних характеристик функціональних станів втоми, перевтоми, нервово-емоційного напруження, десинхронозу, що розвиваються у процесі трудової діяльності працівників операторських професій з високою напруженістю праці, до яких, зокрема, належать оператори служби керування повітряним рухом.

За даними гігієнічних досліджень умов праці [8] праця авіадиспетчерів оцінюється як напружена, клас 3.2, а праця інженерів-електроніків – як напружена, клас 3.1. Для фізіології праці є цікавим питання співставлення гігієнічної оцінки напруженості праці за зовнішніми критеріями умов праці з оцінкою фізіологічної вартості роботи за величиною нервово-емоційного напруження.

Робота виконана в рамках НДР «Дослідити закономірності формування хронічної втоми за психофізіологічними показниками і розробити заходи щодо її профілактики при напруженій розумовій праці», ВК.35.04, державний реєстраційний № 0104U003080; 2004–2006 рр. та НДР «Фізіолого-гігієнічні дослідження впливу умов і характеру праці на функціональний стан і працездатність інженерно-технічних працівників радіотехнічного забезпечення керування повітряним рухом» № 7.1-344 від 1 липня 2004 р.

Метою дослідження була порівняльна оцінка функціонального робочого стану авіадиспетчерів та інженерів-електроніків за ритмокардіографічними показниками.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Об'єкт дослідження

1. Оператори служби контролю повітряного руху ДП «Украерорух» (авіадиспетчери), 23 особи чоловічої статі, середній вік яких становив ($M \pm m$) $37,96 \pm 1,91$ р., які працювали в ранковій зміні (з 8:00 до 14:00). Середній стаж роботи за фахом в обраній групі авіадиспетчерів становив $14,66 \pm 1,80$ р.

2. Інженери-електроніки служби електронного та радіотехнічного забезпечення та зв'язку ДП «Украерорух» (інженери-електроніки), 26 осіб чоловічої статі, середній вік яких становив ($M \pm m$) $38,42 \pm 2,09$, які працювали в денній зміні (з 8:00 до 20:00). Середній стаж роботи за фахом в обраній групі інженерів-електроніків становив $15,93 \pm 2,10$ р.

3. Контрольна група, яка складалась з 28 клінічно здорових осіб чоловічої статі, які на момент дослідження не були зайняті напруженою розумовою працею, середній вік $33,57 \pm 1,76$ р.

Методи дослідження

План дослідження передбачав проведення холтерівського моніторування ЕКГ авіадиспетчерам та інженерам-електронікам впродовж усієї робочої зміни без відриву від виробничого процесу. Особи контрольної групи досліджувалися у стані спокою, в положенні сидячи. Холтерівське електрокардіографічне моніторування з аналізом варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводилось за допомогою програмно-апаратного комплексу холтерівського моніторування ЕКГ «Cardio Sens» виробництва «ХАІ-медика», м. Харків. Варіабельність серцевого ритму у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків оцінювалася за 5-хвилинні проміжки часу, на початку робочої зміни, у середині робочої зміни (через 4 години після початку) та у кінці робочої зміни. У осіб контрольної групи ВСР визначалась за 5-хвилинний проміжок часу, в стані спокою, у положенні сидячи.

Для аналізу ВСР було використано наступні показники [9, 2, 7]:

mRR, мс – середня тривалість RR-інтервалу;

TP, мс² – загальна спектральна потужність;

VLF, мс² – спектральна потужність в діапазоні дуже низьких частот;

LF, мс² – спектральна потужність в діапазоні низьких частот;

HF, мс² – спектральна потужність в діапазоні високих частот;

VLFn, % – нормалізована за сумою (VLF + LF + HF) спектральна потужність в діапазоні дуже низьких частот;

LFn, % – нормалізована за сумою (VLF + LF + HF) спектральна потужність в діапазоні низьких частот;

HFn, % – нормалізована за сумою (VLF + LF + HF) спектральна потужність в діапазоні високих частот;

LF norm, % – нормалізована за сумою (LF + HF) спектральна потужність в діапазоні низьких частот.

Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою програми Statistica 7.0. Було обраховано середні значення показників ВСР (M) та похибки середніх величин (m). Для порівняння середньогрупових значень величин було застосовано t-критерій Ст'юдента та U-критерій Мана-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Показник mRR у авіадиспетчерів не відрізнявся від контрольної групи на всіх етапах робочої зміни (табл. 1).

Показник mRR ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	777 ± 19	785 ± 23	807 ± 29	p > 0,1	p > 0,1
середина		777 ± 24	781 ± 23	p > 0,1	p > 0,1
кінець		789 ± 23	846 ± 28*	p > 0,1	p > 0,1

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,01 < p < 0,05$;** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,001 < p < 0,01$;*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,0001 < p < 0,001$.

У інженерів-електроніків показник mRR на початку та в середині робочої зміни не відрізнявся від контрольної групи, а у кінці робочої зміни – був вищим відносно контролю, а також відносно початку та середини зміни. Цей факт свідчить про зниження енергетичного рівня функціонування у інженерів-електроніків у кінці робочої зміни і може бути розцінений як прояв втоми.

Величина загального адаптаційного потенціалу нейрогуморальної вегетативної регуляції (за показником TP) у авіадиспетчерів на початку зміни перевищує контрольне значення (табл. 2). В середині зміни вона достовірно знижується, не відрізняючись при цьому від контролю. У інженерів-електроніків величина загального адаптацій-

ного потенціалу нейрогуморальної вегетативної регуляції не відрізняється від контролю на всіх етапах робочої зміни. У кінці зміни вона є нижчою, ніж у середині зміни.

Потужність дуже повільної регуляції (за показником VLF), яка характеризує активність підкіркових симпатичних ерготропних центрів та систем гуморальної регуляції, у авіадиспетчерів на початку зміни перевищує контрольне значення (табл. 3). При цьому у середині та в кінці зміни вона знижується і не відрізняється від контролю. У інженерів-електроніків потужність дуже повільної регуляції на початку та в середині зміни перевищує контрольне значення. При цьому в кінці зміни вона не відрізняється від контролю.

Показник TP ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	2493 ± 302	4002 ± 462**	3414 ± 577	p > 0,1	p > 0,1
середина		2910 ± 340	3402 ± 384	p > 0,1	p > 0,1
кінець		3317 ± 392	3314 ± 705	p > 0,1	p > 0,1

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,01 < p < 0,05$;** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,001 < p < 0,01$;*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,0001 < p < 0,001$.Показник VLF ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	1004 ± 129	2080 ± 375**	1842 ± 366*	p > 0,1	p > 0,1
середина		1216 ± 173	1567 ± 226*	p > 0,1	p > 0,1
кінець		1184 ± 192	1590 ± 408	p > 0,1	p > 0,1

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,01 < p < 0,05$;** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,001 < p < 0,01$;*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,0001 < p < 0,001$.

Потужність повільної, барорефлекторної регуляції (за показником LF) у авіадиспетчерів на початку та в кінці зміни перевищує контрольне значення, в середині зміни – не відрізняється від контролю (табл. 4). В ін-

женерів-електроніків потужність повільної, барорефлекторної регуляції на всіх етапах робочої зміни не відрізняється від контролю, при цьому в середині зміни її значення є вищим, ніж на початку та у кінці зміни.

Таблиця 4

Показник LF ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	1100 ± 154	1573 ± 168*	1166 ± 182	p > 0,1	0,01 < p < 0,05
середина		1414 ± 183	1473 ± 182	p > 0,1	p > 0,1
кінець		1790 ± 207**	1233 ± 257	p > 0,1	0,01 < p < 0,05

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,01 < p < 0,05;

** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,001 < p < 0,01;

*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,0001 < p < 0,001.

Потужність швидкої, парасимпатичної регуляції (за показником HF) в авіадиспетчерів та в інженерів-електроніків не відрізняється від контролю на всіх етапах робочої зміни (табл. 5).

Питома активність підкіркових симпатичних ерготропних центрів та систем гуморальної регуляції (за показником VLFn) у авіадиспетчерів на початку та в середині зміни

не відрізняється від контролю, а у кінці зміни знижується і стає нижчою за контрольне значення, а також нижчою, порівняно з початком зміни (табл. 6). У інженерів-електроніків показник VLFn на усіх етапах робочої зміни не відрізняється від контролю. У авіадиспетчерів у кінці робочої зміни показник VLFn є нижчим, ніж в інженерів-електроніків.

Таблиця 5

Показник HF ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	388 ± 81	349 ± 62	406 ± 108	p > 0,1	p > 0,1
середина		280 ± 43	362 ± 131	p > 0,1	p > 0,1
кінець		342 ± 49	490 ± 108	p > 0,1	p > 0,1

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,01 < p < 0,05;

** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,001 < p < 0,01;

*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,0001 < p < 0,001.

Таблиця 6

Показник VLFn ($M \pm m$) в авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	42,80 ± 2,81	47,91 ± 3,70	49,54 ± 3,67	p > 0,1	p > 0,1
середина		40,62 ± 2,90	45,07 ± 3,87	p > 0,1	p > 0,1
кінець		34,37 ± 2,49***	46,01 ± 3,82	0,01 < p < 0,05	0,01 < p < 0,05

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,01 < p < 0,05;

** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,001 < p < 0,01;

*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні 0,0001 < p < 0,001.

Питома потужність повільної, барорефлекторної регуляції (за показником LFn) в авіадиспетчерів на початку та в середині зміни не відрізняється від контролю, а в кінці зміни – перевищує контрольне значення та стає вищою, порівняно з початком зміни (табл. 7). У інженерів-електроніків показник LFn на усіх етапах робочої зміни не відрізняється від контролю. У авіадиспетчерів в кінці робочої зміни показник LFn є вищим, ніж в інженерів-електроніків.

Питома потужність швидкої, парасимпатичної регуляції (за показником HFn) в авіадиспетчерів на початку робочої зміни є нижчою за контрольне значення, в середині

та у кінці зміни – не відрізняється від контролю (табл. 8).

У інженерів-електроніків показник HFn в середині робочої зміни є нижчим за контрольне значення, на початку та у кінці зміни – не відрізняється від контролю. При цьому у середині зміни значення HFn є нижчим, ніж на початку та у кінці зміни. У авіадиспетчерів у кінці робочої зміни показник HFn є нижчим, ніж в інженерів-електроніків, на рівні значущості, близькому до достовірного ($0,01 < p < 0,05$).

Показник LF norm в авіадиспетчерів на всіх етапах робочої зміни перевищує контрольні значення (табл. 9).

Таблиця 7

Показник LFn ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	42,52 ± 2,42	43,00 ± 3,30	39,23 ± 3,43	$p > 0,1$	$p > 0,1$
середина		49,39 ± 2,56	46,25 ± 3,61	$p > 0,1$	$p > 0,1$
кінець		55,15 ± 2,45***	38,44 ± 3,25	$0,0001 < p < 0,001$	$0,0001 < p < 0,001$

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,01 < p < 0,05$;

** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,001 < p < 0,01$;

*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,0001 < p < 0,001$.

Таблиця 8

Показник HFn ($M \pm m$) у авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Дост. відм. сер. величин між групами авіадиспетчерів та інж.-електроніків	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	14,68 ± 1,98	9,10 ± 1,15*	11,23 ± 1,27	$p > 0,1$	$p > 0,1$
середина		9,99 ± 1,11	8,68 ± 1,50*	$p > 0,1$	$p > 0,1$
кінець		10,48 ± 1,04	15,55 ± 2,02	$0,01 < p < 0,05$	$p > 0,1$

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,01 < p < 0,05$;

** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,001 < p < 0,01$;

*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,0001 < p < 0,001$.

Таблиця 9

Показник LF norm ($M \pm m$) в авіадиспетчерів та інженерів-електроніків

Періоди зміни	Досліджувані групи			Достовірність відмінностей середніх величин (між групами авіадиспетчерів та інженерів-електроніків)	
	Контроль	Авіадиспетчери	Інженери-електроніки	<i>t</i>	<i>U</i>
початок	75,27 ± 2,73	82,49 ± 1,88*	76,36 ± 2,44	$0,05 < p < 0,1$	$0,05 < p < 0,1$
середина		83,25 ± 1,75*	83,92 ± 2,23*	$p > 0,1$	$p > 0,1$
кінець		83,84 ± 1,49*	71,23 ± 2,97	$0,0001 < p < 0,001$	$0,001 < p < 0,001$

Примітка:

* – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,01 < p < 0,05$;

** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,001 < p < 0,01$;

*** – достовірність відмінностей з контрольною групою на рівні $0,0001 < p < 0,001$.

У інженерів-електроніків LF norm у середині робочої зміни перевищує контрольне значення, на початку та в кінці зміни – не відрізняється від контролю; відмічається внутрішньозмінна динаміка показника: у середині зміни він є вищим, ніж на початку, а в кінці зміни – нижчим, порівняно з початком та серединою зміни. Показник LF norm у авіадиспетчерів є вищим, ніж в інженерів-електроніків, на початку зміни – на рівні, близькому до достовірного ($0,05 < p < 0,1$) у кінці зміни – на достовірному рівні ($0,0001 < p < 0,001$).

Таким чином, при однакових енергетичних рівнях функціонування серцево-судинної системи та при однакових величинах загального адаптаційного потенціалу вегетативної нейрогуморальної регуляції, у авіадиспетчерів на різних етапах робочої зміни, порівняно з інженерами-електроніками, переважає активність повільної системи регуляції, зсув вегетативного балансу в бік симпатикотонії.

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз ВСР дає змогу констатувати в групі авіадиспетчерів висо-

кий рівень нервово-емоційного напруження впродовж усієї робочої зміни, на відміну від інженерів-електроніків, в яких зсув вегетативного балансу у бік симпатикотонії, та відповідно, високе нервово-емоційне напруження спостерігалися тільки у середині зміни.

2. Характерною особливістю ритмокардіографічного патерну в авіадиспетчерів є переважання активності повільної, барорефлекторної, системи регуляції, а у інженерів-електроніків – дуже повільної системи регуляції, пов'язаної з активністю підкіркових симпатичних ерготропних центрів.

3. Оцінка напруженості праці авіадиспетчерів та інженерів-електроніків за зовнішніми ергономічними критеріями «Гігієнічної класифікацією праці...» [10] праці не суперечить оцінці напруженості їх функціонального робочого стану за показниками вегетативної нейрогуморальної регуляції: більш високому класу напруженості відповідає більш високий рівень нервово-емоційної напруги, та відповідно, більш висока фізіологічна вартість роботи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. – М. : Наука, 1984. – 221 с.
2. Ильин В. Н. Ритмокардиографические методы оценки функционального состояния организма человека / В. Н. Ильин, Л. М. Батырбекова, М. Х. Курданова, Х. А. Курданов. – Москва, Ставрополь : «Сервисшкола», 2003. – 80 с.
3. Коркушко О. В. Анализ variability ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты / О. В. Коркушко, А. В. Писарук, В. Б. Шатило, В. Ю. Лишневская, Н. Д. Чеботарев, Ю. Н. Погорельский. – Киев : «Алкон». – 2002. – 191 с.
4. Михайлов В. М. Variability сердечного ритма. Опыт практического применения / В. М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
5. Данилова Н. Н. Сердечный ритм и информационная нагрузка / Н. Н. Данилова // Вестн. Моск. ун-та. – Сер. 14. Психология. – № 2. – 1995. – С. 14–28.
6. Навакатилян А. О. Математический анализ сердечного ритма при выполнении работ различной напряженности / А. О. Навакатилян, А. П. Капшук и др. // Математические методы планирования исследований, анализа данных и прогнозирования в гигиене. – Киев : Здоров'я. – 1977. – С. 34–41.
7. Яблчанский Н. И. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева. – Харьков : «Основа». – 2000. – 88 с.
8. Пишнов Г. Ю. Професіографічний аналіз праці авіадиспетчера та інженера радіонавігації, радіолокації і зв'язку / Г. Ю. Пишнов, В. Б. Ластовченко // Актуальные проблемы транспортной медицины. – № 2 (12). – 2008. – С. 44–50.
9. Heart rate variability. Standart of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – № 17. – P. 354–381.
10. Гигиеническая классификация труда (по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса) / Министерство здравоохранения СССР. – Москва, 1986. – 11 с.

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ВАЗОАКТИВНЫЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ У БОЛЬНЫХ С HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНЫМИ ГАСТРОПАТИЯМИ И С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А. Н. Бойко

Харьковский национальный медицинский университет, городская клиническая больница № 27
г. Харькова, Украина

Повышение в крови больных с helicobacter pylori-негативными гастропатиями и с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза содержания провоспалительных цитокинов подтверждает мнение существования системного воспалительного ответа у этой категории больных. Обследовано 105 больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) с ХСН II и III функционального класса (ФК) с hr-негативными гастропатиями с медианой возраста 54 года. Установлено, что степень повышения концентраций в крови таких цитокинов, как ИЛ-1 и ФНО- α 1, имеет прямую зависимость со стадиями ХСН. Анализ полученных результатов свидетельствовал о том, что у больных с ХСН и hr-негативной гастропатией по сравнению с больными без гастропатии имеют место достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов и ЭТ-1 и достоверно меньший уровень в крови ПГФ1 α , то есть развитие гастропатии у больных АГ 2 степени с ХСН ассоциируется с активацией иммунного воспаления и нарастанием нарушения функционального состояния эндотелия. У больных с различным уровнем сердечно-сосудистого риска достоверные различия имелись только в содержании в крови ФНО- α 1, что свидетельствовало о наиболее выраженной связи этого показателя с прогнозом у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гастропатии, хроническая сердечная недостаточность, цитокины, эндотелин

ІМУНОЗАПАЛЬНІ ТА ВАЗОАКТИВНІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ЧИННИКИ У ХВОРИХ НА HELICOBACTER PYLORI-НЕГАТИВНІ ГАСТРОПАТІЇ ТА НА ХРОНІЧНУ СЕРЦЕВУ НЕДОСТАТНІСТЬ

О. М. Бойко

Харківський національний медичний університет, міська клінічна лікарня № 27 м. Харкова,
Україна

Підвищення в крові хворих з helicobacter pylori-негативними гастропатіями і з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу вмісту прозапальних цитокінів підтверджує положення про існування системної запальної відповіді у цієї категорії хворих. Обстежено 105 хворих есенціальною артеріальною гіпертензією (АГ) з ХСН II і III функціональним класом (ФК) і з hr-негативними гастропатіями з медіаною віку 54 роки. Встановлено, що ступінь підвищення концентрацій в крові таких цитокінів, як ІЛ-1 і ФНП- α 1, має пряму залежність із стадіями ХСН. Аналіз отриманих результатів свідчив про те, що у хворих з ХСН і hr-негативними гастропатіями в порівнянні з хворими без гастропатії мають місце достовірно вищі рівні прозапальних цитокінів і ЕТ-1 і достовірно менший рівень в крові ПГФ1 α , тобто розвиток гастропатії у хворих АГ 2 ступеня з ХСН асоціюється з активацією імунного запалення і наростанням порушення функціонального стану ендотелію. У хворих з різним рівнем серцево-судинного ризику достовірні відмінності були тільки у вмісті в крові ФНП- α 1, що свідчило про найбільш виражений зв'язок цього показника з прогнозом у даної категорії хворих.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гастропатії, хронічна серцева недостатність, цитокіни, ендотелін

IMMUNOINFLAMMATORY AND VASOACTIVE ENDOTHELIAL FACTORS AT THE PATIENTS WITH HELICOBACTER PYLORI – NEGATIVE GASTROPATHIES AND WITH A CHRONIC HEART FAILURE

A. N. Boiko

Kharkiv National Medical University, Kharkov Municipal Clinical Hospital № 27, Ukraine

The content of proinflammatory cytokine is increased in blood of the patients with helicobacter pylori – negative gastropathies and with chronic heart failure (CHF) of an ischemic genesis. This confirms the theory

of existence of the system inflammatory answer at this category of patients. 105 patients with essential arterial hypertension and CHF of II and III functional classes with helicobacter pylori – negative gastropathies with the mediana of age 54 years were examined. It was established that degree of rising blood concentration of such cytokines as IL-1 and the TNF- α 1 has direct dependence with stages of CHF. The analysis of the received results gave us the evidence that patients with CHF and helicobacter pylori – negative gastropathies have significantly higher levels of proinflammatory cytokines and ET-1 in comparison with patients without gastropathy. Also the blood level of PGF α 1 was significantly smaller at this group. Thus, the development of gastropathy at the patients with arterial hypertension of 2 degree and with CHF is associated with activation of an immune inflammation and increasing disturbance of an endothelium functional condition. Significant differences at the patients with various level of cardiovascular risk were revealed only for the blood TNF- α 1 content. This fact confirms the strong connection between this indicator and the forecast for the given category of patients.

KEY WORDS: gastropathies, chronic heart failure, cytokines, endothelin

В последние годы была доказана роль целого ряда эндогенных механизмов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с helicobacter pylori-негативными гастропатиями. Ведущую роль среди этих механизмов отводят нейрогуморальным системам, таким, как ренин-ангиотензиновая, симпатoadреналовая, эндотелиновая, система цитокинов. Повышение в крови больных с ХСН содержания провоспалительных цитокинов подтверждает теорию существования системного воспалительного ответа у этой категории больных [1, 2]. Имеются данные о том, что степень повышения концентраций в крови таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ-1) и фактор некроза опухолей (ФНО- α 1) непосредственно связаны со стадиями ХСН [3]. Это позволяет использовать их в качестве маркеров тяжести ХСН.

Причины повышения уровня провоспалительных цитокинов остаются окончательно не изученными. Среди них выделяют наличие механической нагрузки на эндотелиоциты, характерной для артериальной гипертензии (АГ), гипоксию и ишемию миокарда, увеличение концентрации в крови окисленного холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [4]. Среди негативных эффектов провоспалительных цитокинов описаны нарушение эндотелий-зависимой дилатации артериол, отрицательное инотропное действие на миокард, усиление апоптоза клеток миокарда и периферической мускулатуры, прямое токсическое действие на миокард за счёт стимуляции синтеза оксида азота в кардиомиоцитах путём индукции фермента iNOS, активация процессов интерстициального фиброза, индукция гипертрофии миокарда и процессов ремоделирования сердца [5].

Цитокины высвобождаются локально, в самой сердечной мышце, вследствие увеличения миокардиального стресса стенки желудочка, а также в различных органах и тка-

нях в ответ на гипоперфузию, гипоксию и оксидативный стресс [6]. Эффектами активации цитокинов являются увеличение генерации реактивных свободных радикалов, эндотелиальная дисфункция, апоптоз кардиомиоцитов и, как следствие, нарушение структурно-функционального состояния сердца и сосудов [7].

Активация цитокинов при ХСН тесно связана с оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией [8, 9]. Известно, что для больных с ХСН характерно повышение количества эндотелина (ЭТ-1) в периферической крови; степень этого повышения имеет непосредственную взаимосвязь с функциональным классом (ФК) ХСН, а сам повышенный уровень ЭТ-1 в крови считают независимым фактором риска общей летальности [10]. Имеются данные о том, что ЭТ-1 способствует прогрессированию ремоделирования миокарда и камер сердца при ХСН, ускоряет процессы фиброза и накопления коллагена в миокарде, увеличивает задержку натрия в почках [11]. При ХСН наблюдается дисбаланс вазоконстрикторных и вазодилаторных факторов в пользу преобладания эндотелина и последующей вазоконстрикции. Этот дисбаланс обусловлен увеличением синтеза эндотелина и снижением биодоступности оксида азота, который быстро удаляется высоко реактивными анионами кислорода, продуцируемыми под влиянием активации механизмов оксидативного стресса [12]. Особенности активации цитокинового звена иммунной системы и нарушений функционального состояния эндотелия у больных с helicobacter pylori-негативными гастропатиями и АГ с ХСН остаются недостаточно изученными.

Цель исследования: изучить особенности изменений иммуновоспалительных и вазоактивных эндотелиальных факторов у пациентов с helicobacter pylori-негативными гастропатиями и с хронической сердечной недостаточностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 105 больных эссенциальной АГ с ХСН II и III ФК и hr-негативными гастропатиями.

Медиана возраста больных основной группы составила 54 года. 40 % пациентов составили женщины.

Все больные обследованы с использованием общеклинических методов, включающих сбор жалоб и анамнеза, осмотр и физические методы, электрокардиографию в 12 стандартных отведениях, рентгенографию или рентгеноскопию органов грудной клетки (при отсутствии данных в течение года). Проводились ультразвуковое исследование сердца (в одно-, двухмерном и доплеровских режимах), органов брюшной полости и забрюшинного пространства на ультразвуковом сканере HD 11 EX («PHILIPS», США) и аппарате «ULTIMA PRO 30» («РАДМИР», Украина), эндоскопическое исследование пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ЭГДС) при помощи эндогастроуденоскопической системы «Corometrics», модель CM-9 (США), клинические исследования крови и мочи, биохимические определения в крови показателей активности ПОЛ – содержания диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МД), и концентрации важнейших антиоксидантных ферментов – каталазы (КАТ) и супероксиддисмутазы (СОД). Исследовались липиды крови, концентрации в крови ИЛ-1 β , ФНО α 1, ЭТ-1, простогландина (ПГФ1 α).

Клинико-функциональное состояние больных оценивали по результатам теста с шестиминутной ходьбой – больные, проходившие за 6 минут в максимальном для них темпе дистанцию от 301 до 425 м, относились к группе пациентов со II ФК ХСН, при преодолении за 6 минут пути в 151–300 м – к группе пациентов III ФК ХСН.

Эхокардиография проводилась кардиодатчиком с фазированной решеткой 5 МГц в трёх сердечных циклах из стандартных доступов на ультразвуковом сканере HD 11 EX («PHILIPS», США) по общепринятой методике. Исследования проводились с 9 до 10 часов утра натощак, при частоте сердечных сокращений не выше 70 в минуту. Измеряли диаметр аорты, открытие створок аортального клапана, размеры левого предсердия (ЛП), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу (ЗСд), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд), конечные систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР и КДР), размеры правого желудочка. Расчётные показатели площади поверхности тела (ППТ), ударного объёма ЛЖ

(УО), фракции выброса ЛЖ (ФВ), ударного индекса ЛЖ (УИ), массы миокарда (ММ) ЛЖ, индекса ММ (ИММ) вычислялись по общепринятым формулам. Оценка диастолической функции ЛЖ сердца проводилась методами спектральной и тканевой доплерэхокардиографии по стандартной методике. Измерялись максимальная скорость потока раннего диастолического наполнения ЛЖ, максимальная скорость предсердного диастолического потока, время замедления потока раннего диастолического наполнения, время изоволюмического расслабления, скорость ретроградной волны венозного легочного кровотока (СРВЛК) и её продолжительность. СРВЛК более 35 см/с указывала на повышение давления в ЛП за счёт существенного повышения жесткости ЛЖ и свидетельствовала о наличии 2 степени тяжести диастолической дисфункции. Отношение максимальных скоростей пиков тканевой доплерограммы менее 1 также подтверждало наличие диастолической дисфункции ЛЖ сердца. Среднее давления в лёгочной артерии (СДЛА) рассчитывалось автоматически (в норме до 20 мм рт. ст.). Его увеличение более 20 мм рт. ст. свидетельствовало о переходе I стадии диастолической дисфункции ЛЖ во вторую. Расчёт конечного диастолического давления в ЛЖ (КДД) проводился по формуле:

$$(КДД = 0,48 \times PVar - 1,6).$$

В исследование включались больные, прошедшие тесты на наличие хеликобактерной инфекции: биопатного уреазного теста (URE-HP тест, фирмы Pliva). Уреазный тест оценивали как положительный при изменении окраски индикаторной среды через 30 минут, 3 и 24 часа.

При ЭГДС проводилась визуальная оценка морфологических и функциональных изменений слизистой оболочки гастроуденальной зоны с прицельной биопсией из антрального отдела и тела желудка. Визуально оценивали выраженность признаков воспаления, атрофии, эрозий, гиперпазии СОЖ, усиления сосудистого рисунка подслизистого слоя желудка. Морфологическими признаками воспаления при оценке гистологических срезов считали скопления нейтрофилов, макрофагов, плазматических клеток, лимфоцитов.

Концентрацию МДА в сыворотке крови определяли флуориметрическим методом в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Метод основан на способности конечного продукта ПОЛ МДА образовывать с последней флуоресцирующий комплекс. Содержание в сыворотке крови ДК определяли спектрофото-

метрическим методом, основанным на том, что для первичных продуктов ПОЛ характерно поглощение в ультрафиолетовой области спектра с максимумом 233 нм. Для определения активности КАТ и СОД использовали спектрофотометрический метод. Активность КАТ определяли по скорости утилизации H_2O_2 из инкубационной среды в цветной реакции с молибдатом аммония. Активность СОД крови определяли по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия. Метод основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тертразолием за супероксидные анион-радикалы, образующиеся в результате аэробного взаимодействия НАДН₂ и феназинметисульфата.

Уровень общего холестерина (ОХС), общих триглицеридов (ОТГ) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме крови определяли ферментативным методом с помощью стандартных диагностикумов производства фирмы «Dia System Int.» (Германия) с использованием фотоэлектроколориметра КФК-2. ХС липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле:

$$ХС\ ЛПОНП = ОТГ / 5$$

ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$$ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ХС\ ЛПОНП).$$

Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле А.Н. Климова:

$$КА = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$$

Определение концентраций цитокинов (ЦТ) в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с применением наборов реагентов Pro Con (Санкт-Петербург, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Определение содержания в крови ЭТ-1 и проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов BiotrakTM endothelin-1 ELISA system, Pharmacia Biotech и наборов реактивов Центра медицинской биотехнологии «Аспид» (Россия).

Уровень артериального давления (АД) у обследованных больных не превышал 179/109 мм рт. ст. (имела место АГ 2 степени), медианы систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) составили 168 мм рт. ст. и 103 мм рт. ст. соответственно, достоверно отличаясь от показателей группы контроля ($p < 0,05$). Длительность анамнеза АГ колебалась от 5 до 8 лет (медиана – 7 лет). Все больные предъявляли жалобы на периодические головные боли, слабость, быструю утомляемость и одышку

при физических нагрузках. Длительность дистанции, пройденной при тесте с 6-минутной ходьбой, варьировала от 151 до 388 м (медиана – 199 м) и была достоверно меньше значения в группе контроля ($p < 0,05$). II ФК ХСН был диагностирован у 20 (19 %) больных, III ФК – у 85 (81 %) больных. Все включенные в исследование пациенты имели сохранённую ФВ ЛЖ сердца (медиана – 69) и нарушения диастолической функции ЛЖ: 1-ой степени – у 36 (34,3 %) больных, 2-ой степени – у 69 (65,7 %) больных. Медианы СДЛА и КДД в ЛЖ соответственно составили 23,0 и 16,2 мм рт. ст. и были достоверно больше, чем в группе контроля ($p < 0,05$), медиана СРВЛК приняла значение 37 см/с, превышая значение аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$).

В исследование не включались больные с I ФК ХСН, имеющие язвенный анамнез, страдающие системными и онкологическими заболеваниями.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием статистических программ общего назначения STATISTICA 6.0. В расчетах использовался критерий непараметрической статистики Манна-Уитни (КМУ). Для представления вариационных рядов дискриптивными статистиками использовались медиана и среднее значение как показатели центральной тенденции, верхний и нижний квартили, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное выборочные значения как показатели разброса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов контрольной группы медианы уровней в крови ИЛ-1 β , ФНО- α 1, ЭТ-1 и ПГФ-1 α соответственно составили 33,83 пг/мл, 34,63 пг/мл, 7,18 пг/мл и 108,01 пг/мл (табл. 1).

У больных АГ с ХСН без гастропатии медианы уровней ИЛ-1 β , ФНО- α 1 и ЭТ-1 составили 69,81 пг/мл, 74,15 пг/мл и 10,21 пг/мл и оказались достоверно больше контрольных значений ($p < 0,05$). Медиана уровня в крови ПГФ-1 α составила 87,32 пг/мл и была достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0,05$).

У больных АГ с ХСН hr-негативными гастропатиями и умеренным риском сердечнососудистых осложнений (ССО) значения медиан ИЛ-1 β , ФНО- α 1, ЭТ-1 и ПГФ-1 α достоверно отличались от значений контрольной группы и значений группы сравнения ($p < 0,01$) и составили 80,68 пг/мл, 80,04 пг/мл, 10,77 пг/мл и 79,94 пг/мл.

Сравнительная характеристика содержания в крови больных с ХСН ИЛ-1 β , ФНО-

$\alpha 1$ и вазоактивных эндотелиальных факторов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания в крови провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с ХСН (Ме)

Показатели	Контрольная группа	Больные с ХСН без гастропатии (n = 24)	Больные с ХСН, умеренным риском ССО и гастропатией (n = 40)	Больные с ХСН, высоким риском ССО и гастропатией (n = 65)
ИЛ-1 β , пг/мл	33,83	69,81*	80,68 ^{*\diamond}	75,20 ^{\diamond}
ФНО- $\alpha 1$, пг/мл	34,63	74,15*	80,04 ^{*\diamond}	87,23 ^{*\diamond+}
ЭТ-1, пг/мл	7,18	10,21*	10,77 ^{*\diamond}	10,99 ^{*\diamond}
ПГФ1 α , пг/мл	108,01	87,32*	79,94 ^{*\diamond}	78,75 ^{*\diamond}

Примечания:

Ме – медианы показателей;

* – статистические различия со значениями группы контроля ($p < 0,05$);

\diamond – статистические различия со значениями группы больных без гастропатии ($p < 0,05$);

+ – статистические различия со значениями группы больных с умеренным риском ССО ($p < 0,05$).

У больных с высоким риском ССО отмечалось дальнейшее повышение уровней, ФНО- $\alpha 1$ и ЭТ-1. Их медианы составили 87,23 пг/мл и 10,99 пг/мл с достоверными отличиями от значений аналогичных параметров контрольной группы ($p < 0,01$) и группы больных без гастропатии ($p < 0,01$). Медиана ИЛ-1 β у больных с высоким риском ССО составила 75,2 пг/мл и была ниже показателя в группе больных с умеренным риском ССО ($p > 0,05$) и достоверно выше, чем в контрольной и референтной группах ($p < 0,01$). Медиана уровня в крови ПГФ1 α у больных с высоким риском ССО имела самое низкое значение (78,75 пг/мл), которое достоверно отличалось от значений аналогичного показателя в контрольной и референтной группах ($p < 0,01$), но не имело достоверных различий с показателем группы больных с умеренным риском ССО ($p > 0,05$).

При сравнительном анализе результатов исследования содержания в крови цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с различным уровнем сердечно-сосудистого риска оказалось, что достоверные различия имелись только в содержании в крови ФНО- $\alpha 1$ (КМУ, $p < 0,05$), что свидетельствовало о наиболее выраженной связи этого показателя с прогнозом у данной категории больных.

Участие цитокинов в патогенезе hr-негативных гастропатий с кардиальной патологией и явлениями ХСН предусматривает

возможность эффективного воздействия на лечение заболевания с помощью новых классов лекарственных препаратов – ингибиторов синтеза и ингибиторов активности ФНО- α , препаратов, влияющих на функцию эндотелия [10]. Классические средства лечения ХСН (ИАПФ) положительно воздействуют на функцию эндотелия и это приводит к изменениям иммунных и воспалительных механизмов при сердечной недостаточности. А это в свою очередь приводит к гемодинамической разгрузке и снижению систолического стресса в результате снижения синтеза провоспалительных цитокинов в миокарде и периферических тканях [6].

В общей группе больных с ХСН и hr-негативными гастропатиями уровни изучаемых провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с 3-им ФК ХСН достоверно отличались от аналогичных показателей больных 2-го ФК ХСН.

Наглядно этот факт представлен в виде коробчатых графиков (рис. 1), а статистические характеристики соответствующих рядов приведены в табл. 2. Для больных с умеренным риском ССО данные приведены в табл. 3, для больных с высоким риском ССО – в табл. 4. Эти данные свидетельствовали об участии факторов иммунного воспаления и вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности.

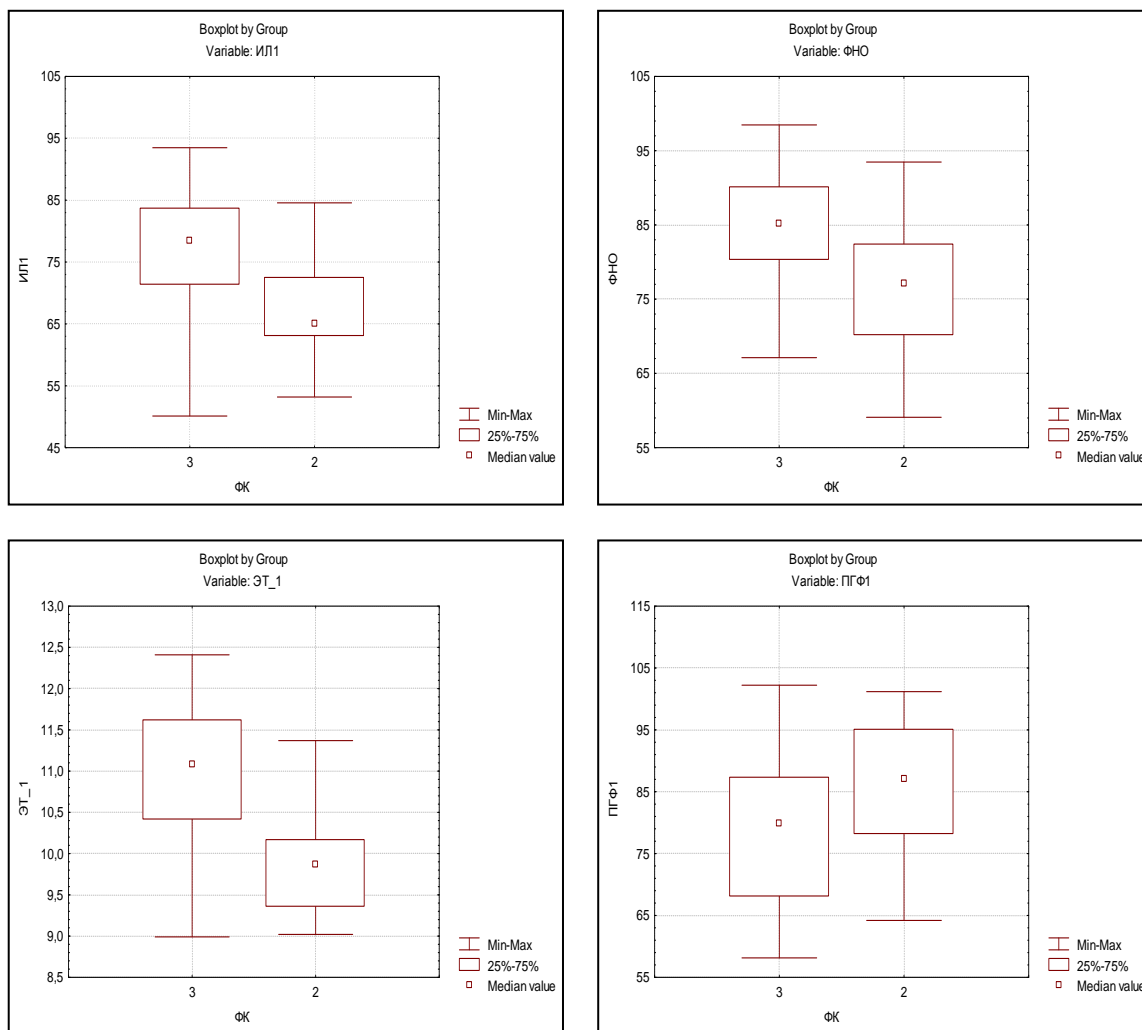


Рис. 1. Уровни провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с ХСН и hr-негативными гастропатиями в зависимости от ФК ХСН у больных общей группы

Таблица 2

Уровни провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов в общей группе больных с ХСН и hr-негативной гастропатией

Показатель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. откл-ие
2 ФК ХСН							
ИЛ1	68	65	60	85	63	71	7
ФНО	78	78	70	93	73	82	6
ЭТ-1	10,0	10,1	9,1	11,0	9,7	10,4	0,6
ПГФ1	84	86	64	100	75	93	10
3 ФК ХСН							
ИЛ1	78	80	60	93	73	84	8
ФНО	86	86	70	98	81	91	6
ЭТ-1	11,1	11,2	9,3	12,4	10,5	11,7	0,8
ПГФ1	77	77	58	99	67	85	11

Таблиця 3

Уровни провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с ХСН и hr-негативной гастропатией и умеренным риском ССО (n = 40)

Показатель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. откл-ие
2 ФК ХСН							
ИЛ1	69	69	60	79	62	75	8
ФНО	74	72	70	85	70	77	5
ЭТ-1	9,7	9,5	9,1	10,9	9,2	10,1	0,7
ПГФ1	85	88	64	100	71	97	14
3 ФК ХСН							
ИЛ1	80	82	60	90	79	84	8
ФНО	83	83	70	94	80	86	5
ЭТ-1	11,0	11,1	9,3	12,4	10,3	11,8	0,9
ПГФ1	76	79	58	99	63	87	13

Таблиця 4

Уровни провоспалительных цитокинов и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных с ХСН и hr-негативной гастропатией и высоким риском ССО (n = 65)

Показатель	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. откл-ие
2 ФК ХСН							
ИЛ1	67	65	63	85	63	68	7
ФНО	81	79	76	93	77	83	5
ЭТ-1	10,2	10,1	9,8	11,0	9,9	10,6	0,4
ПГФ1	84	86	71	93	78	89	7
3 ФК ХСН							
ИЛ1	78	78	63	93	72	85	8
ФНО	89	89	76	98	84	94	6
ЭТ-1	11	11	10	12	10	12	1
ПГФ1	78	77	62	94	69	85	9

ВЫВОДЫ

1. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что у больных с ХСН и hr-негативной гастропатией по сравнению с больными без гастропатии имеют место достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов и ЭТ-1 и достоверно меньший уровень в крови ПГФ1 α , то есть развитие гастропатии у больных АГ 2 степе-

ни с ХСН ассоциируется с активацией иммунного воспаления и нарастанием нарушения функционального состояния эндотелия.

2. У больных с различным уровнем сердечно-сосудистого риска отмечалось, что достоверные различия имелись только в содержании в крови ФНО- α 1 ($p < 0,05$), что свидетельствовало о наиболее выраженной связи этого показателя с прогнозом у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке : достижения, вопросы и уроки доказательной медицины / Ю. Н. Беленков, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2008. – № 2. – С.6–16.
- Massie B. M. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction / B. M. Massie, P. E. Carson, J. J. McMurray [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2008. – V. 359. – № 23. – P. 2456–2467.
- Серкова В. К., Майко О. В. Динаміка сироваткового рівня цитокінів і С-РП у хворих з ХСН під впливом терапії інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента і β -адреноблокаторів / В. К. Серкова, О. В. Майко // Серце і судини. – 2007. – № 1. – С. 81–86.
- Dandona P. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease / P. Dandona, H. Ghanim, D. Brooks // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 731–741.
- Червонописька О. М. Діагностика серцевої недостатності та сучасна концепція ремоделювання лівого шлуночку : роль ультразвукового дослідження серця / О. М. Червонописька // Укр. кард. журн. – 2007. – № 2. – С. 92–99.
- Schoonover Lori L. Oxidative stress and the role of antioxidants in Cardiovascular risk reduction / Schoonover Lori L. // Prog. Cardiovasc. Nurs. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 30–32.

7. Воронков Л. Г. Нормализация ЧСС как терапевтическая задача при ХСН : проблемы и перспективы / Л. Г. Воронков // Укр. кард. журн. – 2007. – № 5. – С.55–62.
8. Сажина Е. Ю. Выраженность воспаления и эндотелиальной дисфункции при лечении ХСН у больных ИБС / Е. Ю. Сажина, И. В. Козлова, А. Л. Ребров, М. Ю. Альтулер // Клин. медицина. – 2006. – № 12. – С. 20–24.
9. Yardim-Akaydin S. The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases / Yardim-Akaydin S., Ozkan Y., Ozkan E. [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 338. – P. 99–105.
10. Денисов Е. Н. Влияние эндотелия и оксида азота на тонус сосудов у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. Н. Денисов, Я. И. Коц, Р. З. Бахтияров, Н. Г. Гуманова // Тер. архив. – 2007. – № 12. – С.44–47.
11. Ребров А. П., Толстов С. Н. Клинико-диагностические значения активности цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных сердечно-сосудистой недостаточностью и возможные корреляции выявленных нарушений симвастатином / А. П. Ребров, С. Н. Толстов // Кардиология. – 2007. – № 5. – С. 14–18.
12. Яковлева О. О. Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця / О. О. Яковлева, Н. П. Савченко, О. В. Стопінчук // Медицина Світу. – 2004 (додаток). – С. 1–4.

УДК 612.213

КАЧЕСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ В АЛГОРИТМЕ МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ ПРИ СТАРТЕ С ВОЗРАСТНОЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ НОРМЫ

С. А. С. Белал¹, Е. И. Линская¹, А. Л. Кулик¹, А. В. Мартыненко¹, А. К. Задерихин²,
В. И. Шульгин², Н. И. Яблучанский¹

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

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

У 14 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 26 лет (5 мужчин и 9 женщин) проведено по 7 сеансов биологической обратной связи на основе алгоритма адаптивно изменяемой частоты метрономизированного дыхания под контролем параметров variability сердечного ритма (ВСР) с целью достижения ими наиболее близких к физиологическим нормам значений. Установлено, что биологическая обратная связь на основе метрономизированного дыхания и параметров ВСР позволяет влиять на регуляторные системы организма и может быть использована для их оценки и контроля. У здоровых добровольцев установлено высокое качество биологической обратной связи в терминах изменений частоты метрономизированного дыхания и реакций на него параметров ВСР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологическая обратная связь, метрономизированное дыхание, variability сердечного ритма, регуляторные системы

ЯКІСТЬ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ У АЛГОРИТМІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ ПРИ СТАРТІ З ВІКОВОЇ ФІЗИОЛОГІЧНОЇ НОРМИ

С. А. С. Белал¹, К. І. Лінська¹, О. Л. Кулик¹, О. В. Мартиненко¹, О. К. Задеріхін², В. І. Шульгін²,
М. І. Яблучанський¹

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

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

У 14 здорових добровольців віком від 18 до 26 років (5 чоловіків та 9 жінок) проведено по 7 сеансів біологічного зворотнього зв'язку на основі алгоритму адаптивного змінення частоти метрономізованого дихання під контролем параметрів variability серцевого ритму (ВСР) з метою досягнення

© Белал С. А. С., Лінська К. І., Кулик О. Л.,
Мартиненко О. В., Задеріхін О. К., Шульгін В. І.,
Яблучанський М. І., 2011

ними найбільш близьких до фізіологічних норм значень. Встановлено, що біологічний зворотній зв'язок на основі метрономізованого дихання і параметрів ВСР дозволяє впливати на регуляторні системи організму і може бути використаний для їх оцінки та контролю. У здорових добровольців встановлено високу якість біологічного зворотного зв'язку в термінах змін частоти метрономізованого дихання та реакцій на нього параметрів ВСР.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: варіабельність серцевого ритму, біологічний зворотній зв'язок, метрономізоване дихання, регуляторні системи

BIOFEEDBACK QUALITY IN HEALTHY VOLUNTEERS IN PACED BREATHING ALGORITHM STARTING FROM THE AGE PHYSIOLOGICAL NORM

S. A. Belal¹, K. I. Lynskaya¹, A. L. Kulik¹, A. V. Martynenko¹, A. K. Zaderykhin², V. I. Shulgin², N. I. Yabluchansky¹

¹ V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

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

In 14 healthy volunteers aged from 18 to 26 years (5 men and 9 women) 7 sessions of biofeedback-based algorithm on the basis of adaptive variable-frequency paced breath by means heart rate variability (HRV) parameters control in order to achieve their values most close to the physiological standards. Established that biofeedback based on paced breathing and HRV parameters can influence on regulatory systems of the body and can be used for their evaluation and monitoring. In healthy volunteers the high quality of biofeedback in terms of paced breathing frequency changes and HRV parameters reactions on it was established.

KEY WORDS: heart rate variability, biofeedback, paced breathing, regulatory systems

Биологическая обратная связь (biofeedback, биофидбек) представляет собой инструмент, позволяющий индивидууму через изменения саморегуляции активно управлять своими физиологическими процессами [1–3]. Основной задачей биологической обратной связи является поиск оптимальных параметров саморегуляции, обеспечивающих улучшение физиологических процессов и, через них, ресурсов здоровья с обучением овладению этими параметрами для последующего использования в поддержании и повышении качества своей жизни [2].

Область применения биологической обратной связи достаточно широка и охватывает не только медицину (неврология, кардиология, гастроэнтерология, урология, педиатрия, гериатрия, восстановительная и превентивная медицина), но и стресс-менеджмент, спорт, педагогику и др. [3].

Помимо простых (частота сердечных сокращений, дыхание, кожная температура) в контурах биологической обратной связи используются также более сложные (электроэнцефалография, электромиография, вариабельность сердечного ритма) физиологические параметры [3].

Вариабельность сердечного ритма (ВСР) является мощным методом исследования, а в контурах биологической обратной связи, и вмешательства в состояние регуляторных систем организма [1–4]. Как показано [5, 6], низкие значения параметров ВСР коррелируют с плохим прогнозом и возможностью нарушений ритма сердца. Для их оптимиза-

ции применяются различные методики биологической обратной связи, прежде всего, с использованием метрономизированного дыхания [7–9]. Как было показано [4], изменение частоты метрономизированного дыхания приводит к закономерным изменениям в параметрах ВСР, а потому поиском и предложением испытуемому в биологической обратной связи требуемой частоты дыхания можно не просто их оптимизировать, но и восстановить баланс между ними.

В контексте развития эффективных инструментов биологической обратной связи на основе технологии ВСР и управляемого дыхания актуальность приобретает задача автоматического поиска его оптимальной частоты с последующим практическим использованием. Такие исследования практически отсутствуют, ограничиваясь использованием только одной частоты метрономизированного дыхания – 6 дыханий в минуту [10, 11].

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

Цель исследования: оценить качество биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания при старте с возрастной физиологической нормы.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ

Обследовано 14 здоровых добровольцев в

возрасте от 18 до 26 лет (5 мужчин и 9 женщин). Всем испытуемым с помощью компьютерного диагностического комплекса «CardioLab 2009» («ХАИ-Медика») проводились мониторные записи длин R-R-интервалов ЭКГ в первом стандартном отведении длительностью 7 минут; в соответствии с рекомендациями [12] частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц. В отличие от рекомендаций [12], использовался скользящий буфер продолжительностью в 1 минуту. В итоге было получено N одноминутных значений параметров ВСП на основании быстрого преобразования Фурье, что составило N-мерную матрицу M параметров ВСП. Предлагаемая алгоритмом частота дыхания у разных испытуемых могла варьировать от 6 до 15 дыханий в минуту.

Среди параметров ВСП оценивалась мощность медленных (V) частот от 0,0033 до 0,05 Гц, преимущественно связанных с терморегуляцией, гуморальной (калликреинкининовая, ренин-ангиотензиновая, гормональные, иные) и симпатическим звеном вегетативной нервной регуляции; мощность средних (L) частот 0,05 до 0,15 Гц, преимущественно связанных с симпатическим и парасимпатическим звеньями и мощность быстрых (H) частот от 0,15 Гц до 0,40 Гц, преимущественно связанных с парасимпатическим звеном вегетативной нервной регуляции [13, 14]. Параметры ВСП были преобразованы в двумерную координатную плоскость L / H и V / (L + H), отвечающие симпатовагальному и нейрогуморальному балансам системы регуляции.

Для начала отсчета выбирались значения физиологической нормы указанных балансов каждого испытуемого в соответствии с [13], что позволяло оценивать расстояние D между текущим и оптимальными значениями параметров ВСП человека. Для достижения оптимального состояния параметров ВСП (приближение текущих значений ВСП к физиологической норме) использовался алгоритм оптимального управления частотой дыхания испытуемого, который состоял в поиске наименьшего значения D в пространстве регуляций на заданных дискретных частотах дыхания. Использовались 2 предустановленные области аттракции частоты дыхания: в области H и L, куда, в зависимости от достигнутого значения L / H на начальном этапе, предполагалось поместить дыхательный пик.

О степени оптимизации регуляторных систем испытуемого судили по показателям оптимальности, чувствительности и эффективности биологической обратной связи

между параметрами ВСП и адаптивно изменяемой частотой метрономизированного дыхания в оптимизационном алгоритме в целом и по каждой из координат его фазового пространства.

Оптимальность, как мера удаленности системы в целом и каждой из ветвей регуляции от оптимального состояния за весь период теста состояний параметров ВСП испытуемого в биологической обратной связи, вычислялась по формуле:

$$O^i = 2\pi R_{opt}^2 - \int M^i dr$$

Здесь R_{opt} – радиус оптимальной зоны; под M^i подразумевается: для характеристики всего процесса – величины дистанции от текущих за весь период теста состояний параметров ВСП испытуемого до их оптимальных значений; для характеристики каждой из координат фазовой плоскости (L / H и V / (L + H)) – величины дистанций в проекции на каждую из координат соответственно; i – есть, соответственно D, L / H и V / (L + H). Величина O может принимать отрицательные (степень удаленности от оптимальной зоны) и положительные (нахождение системы в целом или ее проекций на координаты в оптимальной зоне) значения.

Чувствительность (S), как мера восприимчивости системы в целом и в каждой из ветвей регуляции к метрономизированному дыханию, вычислялась по формуле:

$$S_i = -\ln\left(\frac{\min(M^i)}{\max(M^i)}\right)$$

Здесь под M^i подразумевается: для характеристики всего процесса – величины дистанции от текущих за весь период теста состояний параметров ВСП испытуемого до их оптимальных значений; для характеристики каждой из координат фазовой плоскости (L / H и V / (L + H)) – величины дистанций в проекции на каждую из координат соответственно. Величина S характеризуется положительным числом с минимальным значением равным 0, которое означает отсутствие чувствительности к метрономизированному дыханию.

Эффективность (E) оценивали по степени приближения параметров ВСП к физиологически оптимальному состоянию за время выполнения алгоритма оптимального биообратного управления в соответствии с формулой:

$$E_i = 1 - \frac{\min(M^i)}{M_0^i}$$

Здесь M^i – расстояние текущих значений параметров ВСП до уровня оптимальных значений, соответственно, по всему про-

странству оптимізації (расстояние D) и по координатным проекциям (расстояние L / H и расстояние V / (L + H)); M₀ – начальное расстояние (момент начала старта процесса оптимізації). E изменяется в диапазоне от 0 (отсутствие продвижения в оптимальном направлении, неэффективность) до 1 (полное достижение оптимального уровня значений), соответственно, в целом и координатных проекциях. Оценка E в координатных проекциях позволяет судить об эффективности оптимізації по степени влияния на симпатовагальную и нейрогуморальную ветви регуляции.

Для удобства отображения связи процесса оптимізації с оптимальной зоной все результаты отображались в полярной системе координат (начало системы – 3 часа; движение против часовой стрелки). Каждый сегмент координатной сетки соответствует 1 минуте.

Интегральный показатель «индекс качества биообратной связи (Biofeedback Quality Index – BQI)», охватывающий все измерения качества процесса биообратной связи, вычислялся по формуле:

$$BQI = \text{sign}(E) \left(\frac{-O + 2\pi R_{opt}^2}{S} \right)^E$$

Здесь функция sign(E) принимает значение 1 для любого положительного E (наличие успешной биообратной связи) и значение 0 при E = 0 (отсутствие биообратной связи). Индекс BQI стремится в пределе к 1 при повышении эффективности биообратной связи и, при ухудшении, – удаляется от 1. Расчет BQI проводился по всем испытуемым отдельно для каждого из выполненных 7 сеансов биологической обратной связи.

Статистическая обработка результатов по каждому обследуемому проводилась в программе «Microsoft Excel 2003». В таблицы заносились данные средних значений (m) и стандартных отклонений (sd) параметров O, S, E для показателей D, L / H и V / (L + H) по всем записям каждого испытуемого.

Все записи, в зависимости от значения ED, были разделены на две группы: с эффективным и неэффективным использованием метрономизированного дыхания.

Достоверность различий определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни.

В программе STATISTICA 9.0 с помощью кластерного анализа осуществлено разделение записей на три класса удаленности от зоны физиологических нормативов по показателю OD: сильно удаленные, удаленные и малоудаленные.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены средние значения O, S, E для D, L / H и V / (L + H) по каждому испытуемому.

Значения O^D варьировали от –10,48 до –0,91 (среднее –5,94 ± 3,46) и находились в зоне физиологических нормативов. Их изменения достигались преимущественно за счет значений O^{LH}, варьировавших от –277,99 до –2,31 (среднее –64,06 ± 74,85). Размах варьирования значений O^{V(L+H)} был значительно меньше – от –3,48 до –0,96 (среднее –2,41 ± 0,71) и, таким образом, они менее влияли на изменения O^D.

Значения S^D варьировали от 0,65 до 1,79 (среднее 1,25 ± 0,31) и демонстрировали невысокую восприимчивость системы регуляции к метрономизированному дыханию. Их изменения, как и O^D, также достигались преимущественно за счет S^{LH}, варьировавших от 6,56 до 7,78 (среднее 7,20 ± 0,48). Размах варьирования значений S^{V(L+H)} был значительно меньше – от 0,12 до 4,59 (среднее 1,67 ± 1,39).

Значения E^D варьировали от 0,11 до 0,54 (среднее 0,26 ± 0,13) и находились в зоне физиологических нормативов. Их изменения достигались преимущественно за счет E^{LH}, варьировавших от 0,90 до 1,00 (среднее 0,98 ± 0,02). Размах варьирования значений E^{V(L+H)} был, как и в случаях O^D и S^D, значительно меньше – от 0,06 до 0,82 (среднее 0,41 ± 0,23). Средние значения O, S, E показателей D, L / H и V / (L + H) в группах записей с отсутствием реакции (E^D = 0) и изменением параметров ВСР в сторону зоны физиологических нормативов (E^D ≠ 0) при выполнении алгоритма биообратного управления представлены в табл. 2.

При сравнении групп записей с отсутствием (E^D = 0) и изменением параметров ВСР в сторону зоны физиологических нормативов (E^D ≠ 0) в первой из них (E^D = 0) отмечались более низкие значения O^D (–6,32 ± 5,15 против –5,89 ± 5,46) и O^{V(L+H)} (–2,8 ± 0,6 против –2,18 ± 1,04) при более высоких значениях O^{LH} (–24,69 ± 40,51 против –79,74 ± 151,1). В группе E^D = 0 по сравнению с группой E^D ≠ 0 значения S^D (1,05 ± 0,39 против 1,35 ± 0,67) и S^{LH} (6,89 ± 1,14 против 7,32 ± 1,37) были незначительно, а значения S^{V(L+H)} (0,59 ± 1,27 против 2,19 ± 2,54) – значительно ниже. В группе E^D = 0 по сравнению с группой E^D ≠ 0 значения E^{LH} были практически одинаковы (0,99 ± 0,01 против 0,98 ± 0,07), а значения E^{V(L+H)} –

значительно ниже ($0,18 \pm 0,28$ против $0,52 \pm 0,38$).

Средние значения O, S и E показателей D, L/H и V/(L+H) в разных классах удаленности от зоны физиологических нормативов по показателю O^D представлены в табл. 3.

В классе сильно удаленных записей отмечались наиболее низкие значения O^{LH}

($-352,82 \pm 266,80$) по сравнению с классами удаленных ($-65,69 \pm 44,37$) и малоудаленных ($-10,17 \pm 10,82$) записей. Значения O^{V/(L+H)} в классах сильно удаленных ($-2,48 \pm 0,81$) и удаленных ($-2,55 \pm 0,94$) записей практически не отличались между собой, а в классе малоудаленных записей были незначительно выше ($-2,12 \pm 1,03$).

Таблица 1

Средние значения O, S, E показателей D, L / H и V / (L + H), (m ± sd)

№, пол, возраст испытуемого	Показатели								
	OD	SD	ED	OL/H	SL/H	EL/H	OV / (L + H)	SV / (L + H)	EV / (L + H)
1, м., 23	-0,91 ± 2,24	1,37 ± 0,49	0,31 ± 0,24	-13,31 ± 12,33	6,90 ± 2,59	0,90 ± 0,24	-0,96 ± 1,46	4,59 ± 2,85	0,82 ± 0,31
2, ж., 20	-10,48 ± 8,48	1,79 ± 0,97	0,54 ± 0,29	-277,99 ± 288,52	7,60 ± 0,93	0,98 ± 0,02	-1,62 ± 0,99	2,53 ± 2,63	0,65 ± 0,28
3, м., 26	-2,83 ± 2,37	1,26 ± 0,75	0,31 ± 0,28	-17,38 ± 15,86	6,97 ± 1,43	0,99 ± 0,01	-2,29 ± 0,89	3,02 ± 2,51	0,65 ± 0,43
4, м., 21	-5,93 ± 3,51	0,92 ± 0,32	0,12 ± 0,14	-27,75 ± 20,10	6,56 ± 1,32	0,97 ± 0,03	-2,73 ± 0,52	0,42 ± 0,29	0,25 ± 0,17
5, ж., 20	-1,65 ± 2,80	1,48 ± 0,73	0,46 ± 0,30	-14,81 ± 18,47	7,19 ± 1,10	0,99 ± 0,01	-1,35 ± 0,65	3,63 ± 2,70	0,76 ± 0,34
6, ж., 20	-9,23 ± 2,18	1,16 ± 0,15	0,11 ± 0,10	-62,34 ± 51,55	6,89 ± 1,08	0,99 ± 0,01	-3,07 ± 0,43	0,56 ± 0,86	0,26 ± 0,32
7, м., 22	-9,38 ± 4,24	1,24 ± 0,28	0,12 ± 0,18	-79,62 ± 71,31	7,53 ± 1,34	0,99 ± 0,01	-2,85 ± 0,58	0,65 ± 1,13	0,22 ± 0,29
8, ж., 20	-1,24 ± 1,51	0,90 ± 0,36	0,26 ± 0,19	-6,03 ± 10,35	7,36 ± 1,50	0,99 ± 0,01	-2,19 ± 0,74	1,88 ± 3,16	0,39 ± 0,37
9, ж., 20	-6,54 ± 4,54	1,34 ± 0,83	0,28 ± 0,28	-73,62 ± 101,20	7,64 ± 1,44	0,99 ± 0,01	-2,33 ± 1,02	1,47 ± 1,91	0,48 ± 0,30
10, ж., 20	-9,25 ± 6,06	1,28 ± 0,26	0,23 ± 0,27	-45,55 ± 41,06	7,78 ± 1,15	0,99 ± 0,00	-2,94 ± 0,81	0,41 ± 0,43	0,25 ± 0,23
11, ж., 20	-9,46 ± 4,44	1,57 ± 0,76	0,30 ± 0,35	-67,48 ± 45,28	6,34 ± 0,62	0,98 ± 0,01	-2,63 ± 0,61	1,83 ± 2,37	0,44 ± 0,49
12, м., 20	-6,36 ± 3,10	1,62 ± 0,71	0,29 ± 0,31	-43,26 ± 43,45	7,78 ± 0,68	0,99 ± 0,01	-2,18 ± 0,55	2,08 ± 2,67	0,42 ± 0,47
13, ж., 23	-7,32 ± 8,19	0,96 ± 0,42	0,21 ± 0,12	-165,41 ± 335,91	7,62 ± 1,20	1,00 ± 0,00	-3,48 ± 0,26	0,12 ± 0,05	0,06 ± 0,05
14, ж., 18	-2,54 ± 2,24	0,65 ± 0,27	0,11 ± 0,10	-2,31 ± 3,10	6,70 ± 1,30	1,00 ± 0,01	-3,06 ± 0,09	0,15 ± 0,03	0,13 ± 0,03
Средние для всех испытуемых	-5,94 ± 3,46	1,25 ± 0,31	0,26 ± 0,13	-64,06 ± 74,85	7,20 ± 0,48	0,98 ± 0,02	-2,41 ± 0,71	1,67 ± 1,39	0,41 ± 0,23

Таблица 2

Средние значения O, S, E показателей D, L / H и V / (L + H) в группах записей с отсутствием (E^D = 0) и наличием (E^D ≠ 0) приближения параметров ВСР к физиологически оптимальному состоянию, (m ± sd)

Группы	Показатели								
	O ^D	S ^D	E ^D	O ^{LH}	S ^{LH}	E ^{LH}	O ^{V/(L+H)}	S ^{V/(L+H)}	E ^{V/(L+H)}
E ^D = 0 (n = 24)	-6,32 ± 5,15	1,05 ± 0,39	0 ± 0	-24,69 ± 40,51	6,89 ± 1,14	0,99 ± 0,01	-2,8 ± 0,6	0,59 ± 1,27	0,18 ± 0,28
E ^D ≠ 0 (n = 74)	-5,89 ± 5,46	1,35 ± 0,67	0,35 ± 0,25	-79,74 ± 151,1	7,32 ± 1,37	0,98 ± 0,07	-2,18 ± 1,04	2,19 ± 2,54	0,52 ± 0,38

Средние значения O , S , и E показателей D , L / H и $V / (L + H)$ в разных классах удаленности от зоны физиологических нормативов по показателю O^D , ($m \pm sd$)

Классы удаленности от зоны физиологических нормативов	Показатели								
	O^D	S^D	E^D	$O^{L/H}$	$S^{L/H}$	$E^{L/H}$	$O^{V/(L+H)}$	$S^{V/(L+H)}$	$E^{V/(L+H)}$
Сильно удаленные	$-16,82 \pm 2,73^{*,\dagger}$	$1,71 \pm 0,61$	$0,28 \pm 0,31$	$-352,82 \pm 266,80^{*,\dagger}$	$7,91 \pm 0,82$	$0,98 \pm 0,02$	$-2,48 \pm 0,81$	$1,46 \pm 2,06$	$0,42 \pm 0,38$
Удаленные	$-8,77 \pm 2,02^\dagger$	$1,40 \pm 0,64$	$0,23 \pm 0,25$	$-65,69 \pm 44,37^\dagger$	$7,12 \pm 1,28$	$0,98 \pm 0,01$	$-2,55 \pm 0,94^\dagger$	$1,34 \pm 1,93$	$0,38 \pm 0,36$
Малоудаленные	$-1,89 \pm 1,97^*$	$1,12 \pm 0,58$	$0,30 \pm 0,26$	$-10,17 \pm 10,82$	$7,17 \pm 1,41$	$0,98 \pm 0,08$	$-2,12 \pm 1,03$	$2,26 \pm 2,71$	$0,50 \pm 0,40$

Примечание:

* – различия по данному показателю достоверны между этим классом удаленности от зоны физиологических нормативов и классом удаленных записей ($p < 0,01$);

† – различия по данному показателю достоверны между этим классом удаленности от зоны физиологических нормативов и классом малоудаленных записей ($p < 0,01$).

Наиболее высокие значения S^D отмечались в сильно удаленном классе ($1,71 \pm 0,61$), средние – в удаленном ($1,40 \pm 0,64$) и наиболее низкие – в малоудаленном ($1,12 \pm 0,58$) классах. Наиболее высокие значения $S^{L/H}$ также отмечались в сильно удаленном классе ($7,91 \pm 0,82$), а в удаленном ($7,12 \pm 1,28$) и малоудаленном ($7,17 \pm 1,41$) классах практически не отличались между собой. В то же время большие значения $S^{V/(L+H)}$ отмечались в малоудаленном классе ($2,26 \pm 2,71$), а меньшие – в сильно удаленном ($1,46 \pm 2,06$) и удаленном ($1,34 \pm 1,93$) классах.

Более высокие значения E^D отмечались в малоудаленном ($0,30 \pm 0,26$) и сильно удаленном ($0,28 \pm 0,31$) классах и менее высокие – в удаленном классе ($0,23 \pm 0,25$). Значения $E^{L/H}$ во всех классах были одинаковыми $0,98 \pm 0,02$ – в сильно удаленном,

$0,98 \pm 0,01$ – в удаленном и $0,98 \pm 0,08$ – в малоудаленном классах. В то же время большие значения $E^{V/(L+H)}$ отмечались в малоудаленном классе ($0,50 \pm 0,40$) и меньшие – в сильно удаленном ($0,42 \pm 0,38$) и удаленном ($0,38 \pm 0,36$) классах.

Представленные результаты поясняются тремя примерами (рис. 1–3), на которых представлены графики изменения показателей дистанции, симпатовагального (L / H) и гуморальновегетативного ($V / (L + H)$) баланса (а, б и с, соответственно) вслед за изменением частоты метрономизированного дыхания. Пунктирная линия ограничивает область оптимальных значений соответствующего показателя.

Пример хорошей эффективности биологической обратной связи по дистанции (рис. 1).

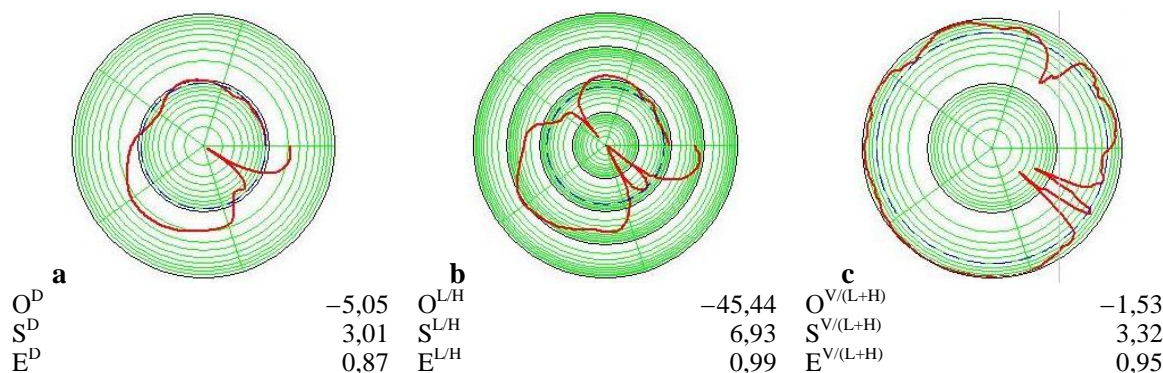


Рис. 1. Пример хорошей эффективности биологической обратной связи по дистанции

Испытуемая 5, (ж., 20 лет). применение биологической обратной связи успешно. Эффективность алгоритма управления метрономизированным дыханием – $0,87$, достигается за счет высокой эффективности адаптивной регуляции симпатовагального баланса L / H – $0,99$ и гуморальновегетативного баланса $V / (L + H)$ – $0,95$. Это происходит благодаря высокой чувствительности обеих ветвей регуляции: $6,93$ и $3,32$ (для симпатовагальной и гуморальновегетативной регуляции соответственно). Следует отметить высокую, компенсируемую удаленность от оптимального состояния в ветви симпатовагальной (L / H) – ($-45,44$) и малую удаленность в гуморальновегетативной ($V / (L + H)$) регуляции – ($-1,53$).

Пример хорошей эффективности биологической обратной связи по (L / H) (рис. 2).

Пример хорошей эффективности биологической обратной связи по V / (L + H) (рис. 3).

На рис. 4 представлены изменения BQI по всем испытуемым на 7 сеансах биологической обратной связи. Нетрудно видеть наблюдаемое с увеличением номера сеанса снижение значений BQI, что свидетельствует об эффекте тренировки системы регуляции при многократном повторении сеансов биобратной связи и ее положительного влияния на регуляторные системы.

При существовании разных методов

реализации алгоритма биологической обратной связи в исследовании и контроле физиологических систем регулирования человека, в том числе основанных на управлении частотой метрономизированного дыхания по реакциям на него параметров ВСП [1–3, 8, 9], мы не нашли публикаций, в которых бы оценивались его механизмы.

Наше исследование показало высокую эффективность биологической обратной связи при управлении частотой метрономизированного дыхания по реакциям на него параметров ВСП в выводе его на уровень значений, выводящих эти параметры в зону физиологических нормативов.

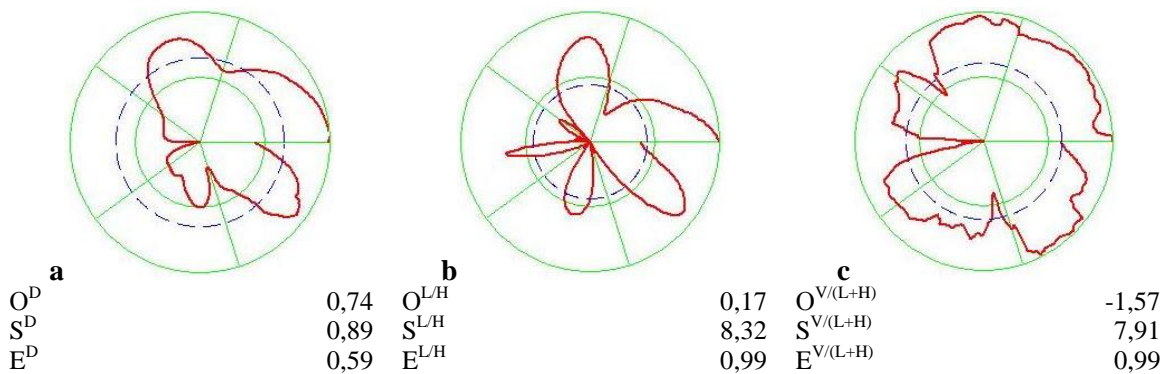


Рис. 2. Пример хорошей эффективности биологической обратной связи по (L / H)

Испытуемая 8, (ж., 20 лет). применение биологической обратной связи успешное. Эффективность алгоритма управления метрономизированным дыханием – 0,59, достигается за счет высокой эффективности обеих ветвей регуляции – 0,99. Это происходит благодаря высокой чувствительности обеих ветвей регуляции: 8,32 и 7,91 (для симпатовагальной и гуморальновегетативной регуляции соответственно). Следует отметить компенсируемую удаленность от оптимального состояния в ветви гуморальновегетативной (V/(L+H)) регуляции – (-1,57). Ветвь симпатовагальной (L / H) регуляции находится в субоптимальном состоянии – 0,17.

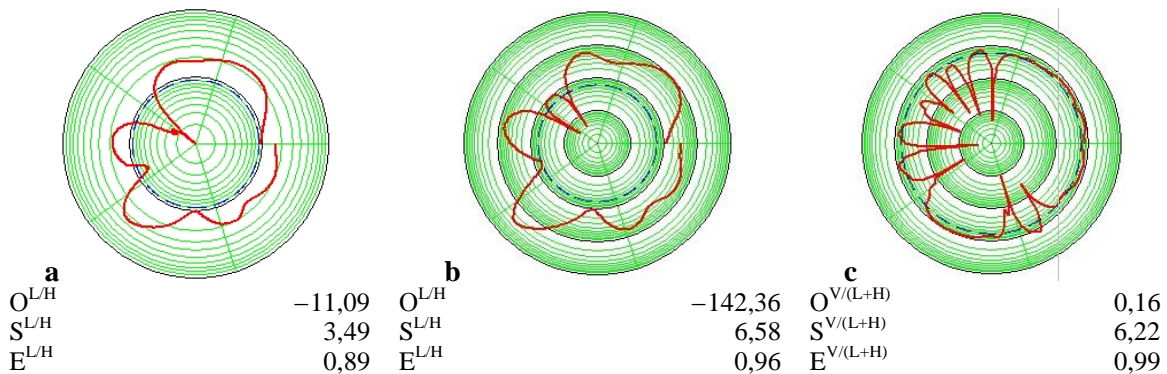


Рис. 3. Пример хорошей эффективности биологической обратной связи по V / (L + H)

Испытуемая 2, (ж., 20 лет). применение биологической обратной связи успешное. Эффективность алгоритма управления метрономизированным дыханием – 0,89, достигается за счет высокой эффективности обеих ветвей регуляции: L / H – 0,96 и V / (L + H) – 0,99. Это происходит благодаря высокой чувствительности обеих ветвей регуляции: 6,58 и 6,22 (для симпатовагальной и гуморальновегетативной регуляции соответственно). Следует отметить сильную некомпенсируемую удаленность от оптимального состояния в ветви симпатовагальной (L / F) регуляции – (-142,36). Ветвь гуморальновегетативной (V / (L + H)) регуляции находится в субоптимальном состоянии – 0,16.

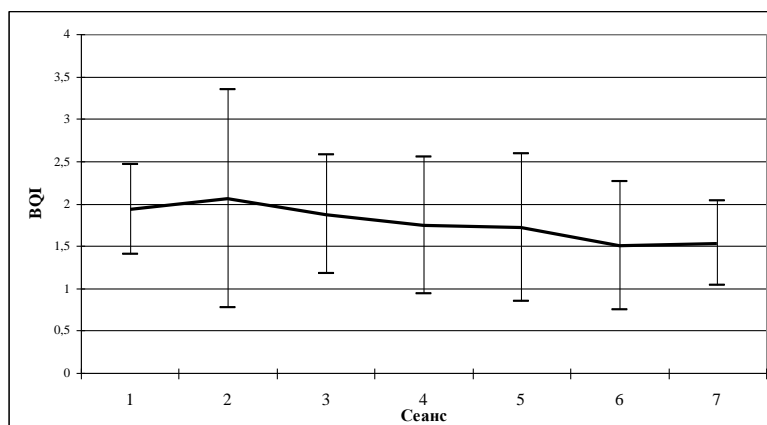


Рис. 4. Изменения VQI по всем испытуемым на 7 сеансах биологической обратной связи

Качество этого процесса в соответствии с нашими данными может быть оценено по совокупности параметров O , S , E , как по расстоянию системы от зоны физиологических нормативов в целом, так и в проекциях на координатные плоскости L/H и $V/(L+H)$. При этом более важной в алгоритме биологической обратной связи является L/H в сравнении с $V/(L+H)$.

Сравнение результатов по совокупности предложенных индексов показывает также, что в практических целях целесообразным является использование интегрального показателя VQI. Его снижение в 7 сеансах по группе испытуемых показывает положительное влияние биологической обратной связи на состояние их регуляторных систем.

В соответствии с полученными данными, ключевым в биологической обратной связи при управлении частотой метрономизированного дыхания по реакциям на него параметров ВСП является вегетативный баланс в единстве его симпатической и парасимпатической ветвей.

У большинства здоровых добровольцев биологическая обратная связь в терминах изменений частоты метрономизированного дыхания и реакций на него параметров ВСП характеризуется высокой адаптивностью и изначально находится в пределах или на небольшом удалении от зоны физиологических нормативов.

ВЫВОДЫ

1. Биологическая обратная связь, на основе метрономизированного дыхания и параметров ВСП, позволяет влиять на регуляторные системы организма и может быть использована в их оценке и контроле.

2. В качестве критериев оценки состояния и контроля регуляторных систем в биологической обратной связи на основе метрономизированного дыхания и параметров ВСП могут быть использованы параметры O , S , E , как по их расстоянию от зоны физиологических нормативов в целом, так и в проекциях на координатные плоскости L/H и $V/(L+H)$, а также интегральный показатель VQI.

3. В практических целях вместо совокупности параметров O , S , E целесообразно использовать интегральный показатель VQI, который позволяет выявить эффект тренировки системы регуляции при многократном повторении сеансов биообратной связи и ее положительного влияния на регуляторные системы.

4. У здоровых добровольцев биологическая обратная связь в терминах изменений частоты метрономизированного дыхания и реакций на него параметров ВСП характеризуется высокой адаптивностью и находится близко к зоне физиологических нормативов.

ЛИТЕРАТУРА

1. McKee M. G. Biofeedback: an overview in the context of heart-brain medicine / M. G. McKee // *Cleve Clin J Med.* – 2008. – № 75(suppl 2). – P. 31–34.
2. Handbook of Mind-Body Medicine for Primary Care / [Moss D., McGrady A., Davies T.C., Wickramasekera I.]. – London: Sage Publications; 2003. – 576 p.
3. Schwartz MS, Andrasik F. Biofeedback: A Practitioner's Guide. 3rd ed. / MS Schwartz, F Andrasik. New York, NY : Guilford Press; 2003.
4. Кулик А. Л. Частота дыхания и вариабельность сердечного ритма у здоровых добровольцев в биообратной связи / А. Л. Кулик, А. К. Задержин, В. И. Шульгин, Н. И. Яблчанский // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна.* – 2009. – № 879. – С. 20–24.
5. Esler M. Reduced HRV and baroreflex sensitivity as universally applicable cardiovascular «risk factors» :

- waiting for the bubble to burst / M. Esler, E. Lambert // *Clinical Autonomic Research*. – 2003. – № 13 (3). – P. 170–172.
6. Lombardi F. Chaos theory, heart rate variability, and arrhythmic mortality / *Circulation* – 2000. – № 101 (1). – P. 8–10.
 7. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? / H. Kobayashi // *J Physiol Anthropol*. – 2009. – № 28 (5). – P. 225–30.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Perakakis P. Breathing frequency bias in fractal analysis of heart rate variability / P. Perakakis, M. Taylor, E. Martinez-Nieto [et al.] // *Biol Psychol*. – 2009. – № 82 (1). – P. 82–88.
 11. Van de Louw A. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. / A. Van de Louw, C. Medigue, Y. Papelier [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2008. – № 295 (6). – P. 1934–1940.
 12. 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.
 13. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу [Електронний ресурс] / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Режим доступу: <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>
 14. Yabluchansky N. The heart rate variability (HRV) Point: Counterpoint discussion raises a whole range of questions, and our attention has also been attracted by the topic. / N. Yabluchansky, A. Kulik, A. Martynenko // *J Appl Physiol*. – 2007. – № 102. – P. 1715.

УДК: 616.329-002.2:616.36

РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПОШИРЕНOSTІ ТА ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ 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 пептичну виразку (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) у Харківській та Дніпропетровській областях та тенденції їх розвитку встановлені високі темпи приросту поширеності ПВ як в Україні, так і досліджених областях. Встановлено регіональне домінування темпу приросту показника захворюваності на ПВ у Харківській області, який перевищує аналогічний показник по країні на 87,0 % при максимальному прирості у 2004 р. – на 63,6 %. Зменшення кількості випадків вперше встановлених діагнозів ПВ у наступні роки обумовлено не тільки більш ефективними лікувальними технологіями, а й недостатністю діагностичних можливостей медичної служби, недосконалістю ведення хворих на диспансерному етапі спостереження, що приводить до зростання тяжких ускладнень та необхідності екстрених оперативних втручань

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пептична виразка, поширеність, захворюваність, регіональні особливості

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАСПОСТРАНЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ДВЕНАДЦАТИПЕРСНОЙ КИШКИ 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 пептической язвой двенадцатиперстной кишки в Харьковской и Днепропетровской областях и тенденции их развития

© Гравіровська Н. Г., Залюбовська О. І., 2011

установлені високі темпи возрастання розповсюдженості ПЯ як в Україні, так і указаними областями. Установлено регіональне домінування темпа возрастання показателів захворюваності ПЯ в Харківській області, який привирає аналогічний показателю по країні на 87,0 % при максимальному його возрастанні в 2004 г. на 63,6 %. Зменшення кількості випадків вперше установлених діагнозів ПЯ в наступні роки обумовлено не тільки більш ефективними лікувальними технологіями, але й недостатньою діагностичними можливостями медичної служби, невідповідністю ведення хворих на диспансерному етапі спостереження, що призводить до возрастання тяжких ускладнень і необхідності оперативного втручання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пептична язва, розповсюдженість, захворюваність, регіональні особливості

REGIONAL PECULIARITIES OF DUODENUM PEPTIC ULCER PREVALENCE INDEXES AND TENDENCY OF THEIR DEVELOPMENT 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

During examination of the regional indexes of prevalence and morbidity of duodenum peptic ulcer (PU) in Kharkov and Dnepropetrovsk regions and tendency of their development, the high growth rates of PU prevalence in Ukraine as well as in indicated above regions has been determined. Regional domination of PU morbidity growth rate in Kharkov region has been established. It exceeds the similar index in Ukraine by 87 % with maximum increasing in 2004 by 63, 6 %. Reducing of the number of first time diagnosed PU cases in subsequent years can be explained not only by more effective medical technologies but also by the lack of diagnostic capabilities of medical service, imperfect management of the patients at the dispensary observation stage that leads to an increase of severe complications and necessity of surgical intervention.

KEY WORDS: peptic ulcer, prevalence, morbidity, regional peculiarities

Пептична виразка (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) в усьому світі залишається однією з найбільш залишається однією з найбільш значимих медико-соціальних проблем, оскільки визначається не тільки значним поширенням, але й хронічним рецидивуючим плином, що знижує якість життя, є важливим фактором ризику ускладнень, що визначають формування ускладнених форм захворювань, у ряді випадків приводять до інвалідації [1, 2, 3]. За різними джерелами, за останні 10–15 років кількість хворих з проривною виразкою збільшилось у 2–4 рази, а з шлунково-кишковими кровотечами – у 2,3–3 рази [3, 4]. Відповідно на 25,0 % зросла летальність при ПВ [5].

До несприятливих факторів, що обумовлюють ці негативні наслідки, відносять не тільки соціальне неблагополуччя населення (дефіцит харчування, низький рівень санітарної культури, шкідливі звички й ін.), а й медичні фактори, серед яких заслуговують на увагу відсутність регіональних критеріїв оцінки стану здоров'я населення [6]. Відомо, що соціально-економічна криза в Україні призвела до глибоких змін показників здоров'я населення, що порушує практично всі основні групи патологій. Це обумовило потребу в отриманні відповідної інформації про ситуацію, яка склалася в країні та її областях за тривалий період (1997–2006 рр.)

щодо показників поширеності та захворюваності на ПВ. Тому є важливим розглянути питання їх динаміки в окремих адміністративних територіях, зокрема у Харківській та Дніпропетровській областях і в Україні в цілому.

Мета дослідження: визначити регіональні особливості стану здоров'я населення Харківської та Дніпропетровської області за показниками поширеності та захворюваності на пептичну виразку ДПК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досягнення мети здійснювалось шляхом аналізу 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 ПВ ДПК.

Саме визначення регіональних показників поширеності і захворюваності на ПВ ДПК серед працюючого населення є ключовим моментом у оцінці основних показників здоров'я нації та одним з шляхів оптимізації необхідного рівня діагностичного процесу та адресності лікувально-профілактичних заходів.

У роботі використані соціально-гігієніч-

ні, інформаційні, клініко-статистичні методи дослідження, структурно-логічний аналіз вихідних даних. Вивчення рівня захворюваності та поширеності проводилось непрямым методом на підставі аналізу матеріалів офіційної статистики Центру медичної статистики МОЗ України у динаміці 1997–2006 рр. у розрізі адміністративних територій на 100 тис. дорослого населення. Для виявлення характеру змін, щодо визначення загальної тенденції, використовувався темп приросту, тобто показник наочності. Для його обчислення одна з порівнюваних величин приймається за 100 % (зазвичай це вихідна одиниця, а інші розраховуються у відсотковому відношенні до неї). У даному випадку за вихідну величину були прийняті показники поширеності й захворюваності за кожний з попередніх років.

З метою оптимізації кількісної обробки матеріал, що був використаний, вводився в базу даних, побудовану за допомогою елект-

ронних таблиць Microsoft Excel. Вивчалися показники приросту та поширеності в відсотках.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За проведеним аналізом встановлено, що загальний показник поширеності ПВ на 100 тис. дорослого населення впродовж 1998–2006 рр. суттєво збільшився у Харківській області – на 47,5 %, та Дніпропетровській – на 36,7 %, що перевищує середній по країні темп приросту показника в 1,9 та в 1,4 рази, відповідно (рис. 1).

Аналізуючи динаміку цього показника по роках, встановлено, що поширеність ПВ на 100 тис. дорослого населення як у Дніпропетровській, так і Харківській областях має стійку тенденцію до підвищення. Окремо слід відзначити Харківську область, де рівень поширеності захворювання за темпом приросту за період 2003–2004 рр. значно підвищився і склав 30,6 % (рис. 2).

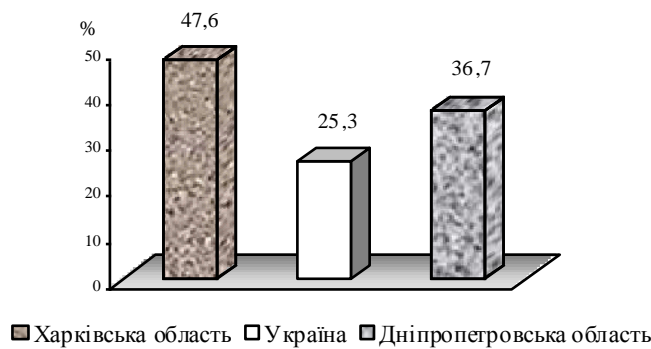


Рис. 1. Регіональні показники темпу приросту (%) поширеності пептичної виразки у Харківській та Дніпропетровській областях у порівнянні з показниками по країні за 1997–2006 рр.

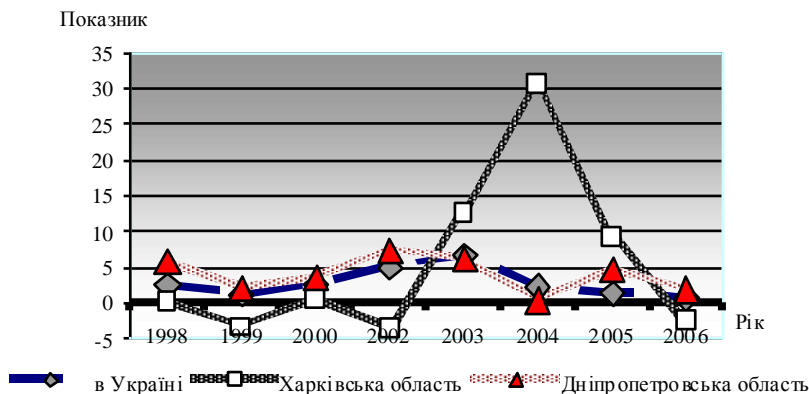


Рис. 2. Динаміка темпу приросту (%) поширеності пептичної виразки у Харківській та Дніпропетровській областях у порівнянні з показниками по країні

Окремому аналізу підлягали офіційні показники захворюваності, тобто вперше вста-

новлені діагнози в кожному з років спостереження. При цьому встановлено, що загаль-

ний показник захворюваності на ПВ в Україні впродовж 1997–2006 рр. мав тенденцію до зниження і темп цього зниження склав 4,8 % та становив 174,0 проти 182,7 у 1997 р. на 100 тис. дорослого населення (рис. 3.).

Аналогічна тенденція спостерігалась і у Дніпропетровській області, тоді як у Харківській області темп приросту показника захворюваності на ПВ суттєво збільшився та значно перевищував середній темп приросту по країні.

При аналізі динаміки цього показника по роках встановлено значний приріст показника в Україні саме в перший рік спостереження (1997–1998 рр.) – на 8,8 %. За цей період суттєво зросли показники вперше встановлених діагнозів у Харківській області – на 21,1 %, у Дніпропетровській – на 7,8 % (рис. 4 та 5).

Найвищий темпу приросту відзначався у 2001 р., як по країні – на 11,3 %, так і Дніпропетровській області – на 18,2 %.

Серед населення Харківської області максимальний приріст показника захворюваності на ПВ відбувся у 2004 р. – на 63,6 %. Зменшення кількості випадків вперше встановлених діагнозів ПВ особливо виражене у 2002 р. по Харківській області – на 16,7 %, Дніпропетровській – на 14,9 % та у країні в цілому – на 12,4 %, і така тенденція продовжує спостерігатися і в наступні роки.

Безумовно, провідними причинами зниження захворюваності ПВ ДПК є широке впровадження антихелікобактерної терапії та сучасних антисекреторних препаратів, тощо.

Між тим не слід ігнорувати і такий факт, як погіршення діагностичних можливостей медичної служби країни. Такий висновок можна зробити на підставі аналізу кількості планових та екстрених операцій з приводу проривних виразок та шлунково-кишкових кровотеч внаслідок ПВ, який проведений у Дніпропетровській області в період 1990–2007 рр. (рис. 6).

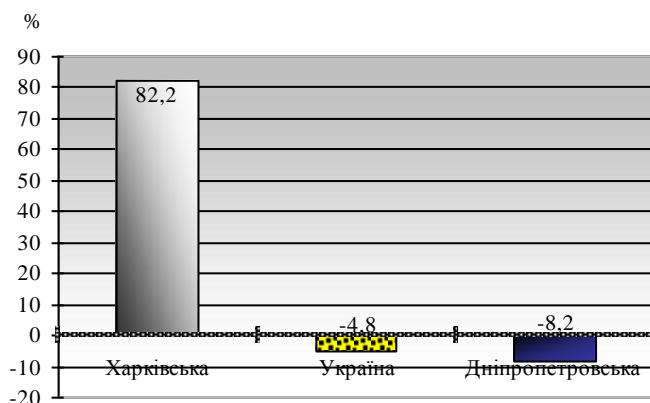


Рис. 3. Регіональні показники темпу приросту (%) захворюваності на пептичну виразку населення Харківської та Дніпропетровської областей у порівнянні з показниками по країні за 1997–2006 рр.

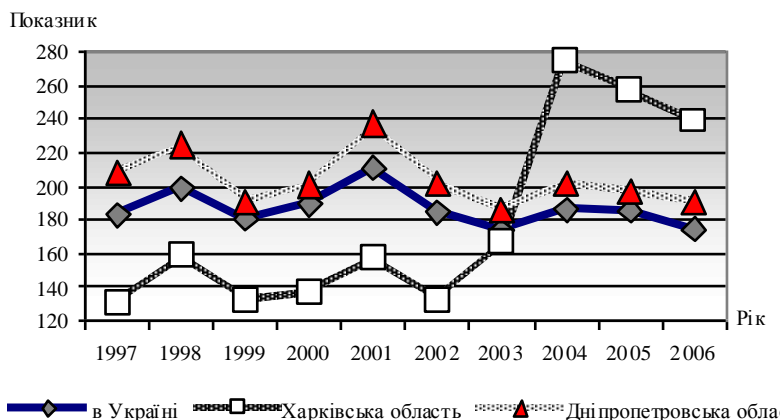


Рис. 4. Динаміка захворюваності на пептичну виразку у Харківській та Дніпропетровській областях у порівнянні з показниками по країні

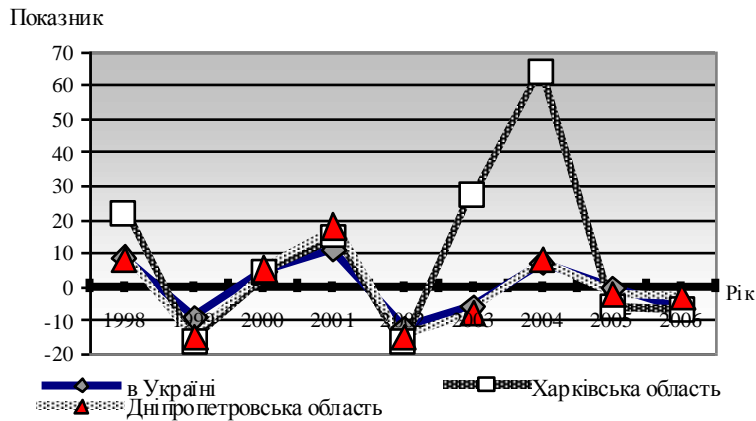


Рис. 5. Динаміка темпу приросту захворюваності на пептичну виразку у Харківській та Дніпропетровській областях у порівнянні з показниками по країні

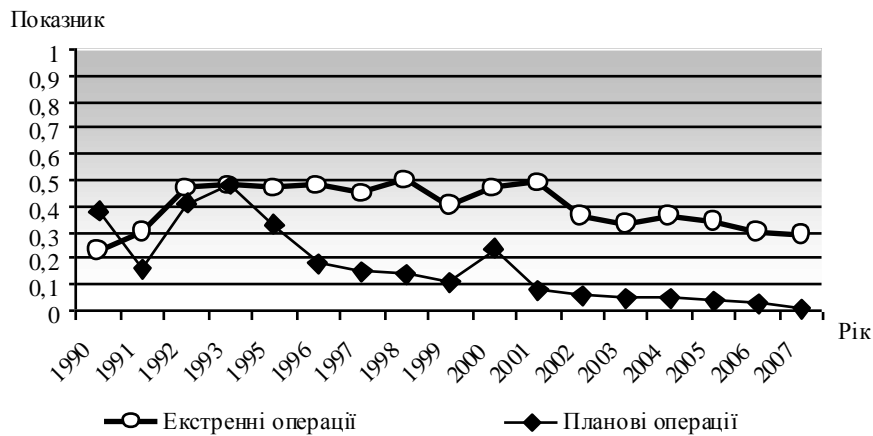


Рис. 6. Динаміка кількості операцій, які були виконані в плановому та екстреному порядку за 1990-2007 рр. (на 1000 дорослих)

Як видно з представлених даних, збільшення кількості проривних виразок і шлунково-кишкових кровотеч призвело до зростання загальної кількості екстрених операцій, кількість яких склала 0,36 у 2002 р. та 0,33 – у 2003 р.

Отже, високі темпи приросту поширеності ПВ як в Україні, так і Дніпропетровській та Харківській областях, свідчать про збільшення кількості хворих на ПВ. Наведені факти, без сумніву, привертають до себе увагу і потребують їх подальшого, більш детального вивчення. Перш за все, виникає питання, за рахунок чого відзначається зріст показників поширеності захворювання. З одного боку, це може бути обумовлено погіршенням соціально-економічного стану суспільства: зниженням якості харчування, психоемоційною перенапругою, розповсюдженням інфекційних агентів та паразитарних інвазій, несвочасним або неповним лікуванням при звертанні за медичною допомогою.

З іншого боку, не можна ігнорувати погіршення діагностичних можливостей медичної служби країни, про що свідчить зменшення з кожним роком кількості випадків вперше встановлених діагнозів ПВ. Захворюваність набула тенденції зниження, що є передумовою не тільки медико-соціальної, але й економічної значущості, оскільки погіршення діагностики ПВ, як правило, зумовлює розвиток стадії декомпенсації хвороби, коли виникає потреба у проведенні інтенсивних заходів з великим обсягом медичної допомоги та продовженням терміну перебування хворих на лікарняному ліжку.

ВИСНОВКИ

1. Поширеність пептичної виразки (ПВ) на 100 тис. дорослого населення має стійку тенденцію до підвищення як у Дніпропетровській області, так і особливо Харківській, де темп приросту поширеності захворювання склав 30,6 %.

2. Встановлене регіональне домінування темпу приросту показника захворюваності на ПВ у Харківській області, який перевищує аналогічний показник по країні на 87,0 %, при максимальному його прирості у 2004 р. – на 63,6 %.

3. Зменшення кількості випадків вперше встановлених діагнозів ПВ в наступні роки обумовлено не тільки більш ефективними

лікувальними технологіями, а й недостатністю діагностичних можливостей медичної служби, недосконалістю ведення хворих на диспансерному етапі спостереження, що приводить до зростання тяжких ускладнень та необхідності екстрених оперативних втручань, що необхідно враховувати при розробці лікувально-діагностичних програм та формуванні профілактичних заходів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология (избранные главы) / Под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук. – М., 2002. – 593 с.
2. Sung J. J., Kuipers E. J., El-Serag H. B. Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease / J. J. Sung, E. J. Kuipers, H. B. El-Serag // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 1. – № 1; 29 (9). – P. 938–946.
3. Post P. N., Kuipers E. J., Meijer G. A. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in The Netherlands / P. N. Post, E. J. Kuipers, G. A. Meijer // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 1. – № 23 (11). – P. 1587–1593.
4. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial / L. Cipolletta, M. A. Bianco, G. Rotondano et al. // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55. – P. 1–5.
5. Косинський О. В. Етапи медичної реабілітації хворих, оперованих з приводу виразкової хвороби / О. В. Косинський // Сб. мат. конф. : НДІ МСП. – Дніпропетровськ. – 2006. – С.141–142.
6. Современные подходы к прогнозированию показателей здоровья населения на региональном уровне / В. А. Медик, М. С. Токмачев, А. А. Бачманов и др. // *Проблемы соц. гиг., здравоохран. и истор. медицины.* – 2004. – № 2. – С. 24–26.

УДК 616.34–008+616.12]–546.172.6

СТАН СИСТЕМИ ОСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ДУОДЕНАЛЬНУ ВИРАЗКУ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

Н. М. Железнякова, Л. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

Проведено вивчення показників системи NO у хворих з дуоденальною виразкою та при її поєднанні з гіпертонічною хворобою. Показано зниження показників NO, більше виражене при сполученні захворювань. Виявлені кореляційні взаємозв'язки між рівнями метаболітів NO й ступенем вираженості морфологічних змін в слизовій оболонці, ступенем її обсіменіння Н. pylori, наявністю гастроєзофагеального й/або дуоденогастрального рефлюксу, стадією гіпертонічної хвороби.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: дуоденальна виразка, гіпертонічна хвороба, патогенез, оксид азоту

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ОСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ДУОДЕНАЛЬНОЙ ЯЗВОЙ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Н. М. Железнякова, Л. М. Пасієшвілі

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Проведено изучение показателей системы NO у больных с дуоденальной язвой и при ее сочетании с гипертонической болезнью. Показано снижение показателей NO, более выраженное при сочетании заболеваний. Выявлены корреляционные взаимосвязи между уровнями метаболитов NO и степенью выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке, степенью ее обсеменения Н. pylori, наличием гастроэзофагеального и/или дуоденогастрального рефлюкса, стадией гипертонической болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дуоденальная язва, гипертоническая болезнь, патогенез, оксид азота

© Железнякова Н. М., Пасієшвілі Л. М., 2011

STATE OF NITRIC OXIDE SYSTEM IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCERS IN COMBINATION WITH HYPERTENSIVE ILLNESS

N. M. Zheleznyakova, L. M. Pasiashvili

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The article is devoted to the study performance of NO in patients with duodenal ulcer associated with *H. pylori*, in combination with hypertension. A thorough analysis of these indices in the combined and isolated course of peptic duodenal ulcer and hypertension. Revealed correlations between the levels of NO metabolites and severity of morphological changes in the mucosa of the stomach and duodenum, the degree of contamination of *H. pylori*, the presence of gastroesophageal and / or duodenogastric reflux and stage of hypertension in these patients.

KEY WORDS: duodenal ulcer, hypertension, pathogenesis, nitric oxide

У останні десятиріччя в економічно розвинених країнах світу спостерігається зміна структури захворювань населення. Питома вага стала припадати на хронічні захворювання внутрішніх органів, серед яких одне з чільних місць посідають хвороби органів травлення. Вони займають третє місце після серцево-судинної та онкологічної патології, та п'яте місце серед усіх хворих, які госпіталізовані в різні лікувальні засоби [1].

У теперішній час в практичній діяльності лікаря ізольований перебіг захворювань зустрічається у край рідко. Пацієнти, що звертаються за медичною допомогою, в переважній кількості випадків мають два та більше захворювань. Так, у осіб віком до 20 років такий тандем складає 2,8 захворювань, що перебігають одночасно; віком від 21 до 40 років – 2,9, а більше 40 років – 4,5 захворювань [2]. Таким чином, проблема мульти- та коморбідності є не тільки дуже важливою для практичної та наукової медицини, але й має велике соціально-економічне значення, при цьому нозологічна синтропія в більшості випадків лишається невивченим питанням. Тоді як зростання множинності хвороб з віком відбиває перш за все інволюційні процеси, то поняття коморбідності – детерміновану можливість їх сполучання. Поєднання пептичної дуоденальної виразки (ПДВ) з гіпертонічною хворобою (ГХ) тривалий час розглядали як випадкове та достатньо рідке й пояснювали це різною вегетативною регуляцією або великою розповсюдженістю ГХ, яка є самим частим хронічним неінфекційним захворюванням дорослого населення та самою частою патологією серцево-судинної системи [3, 4]. Але пептична виразка та ГХ мають цілий ряд спільних патогенетичних механізмів – судинні порушення, зсуви у системі імунітету, порушення клітинних мембран на тлі активації процесів ПОЛ, психічні розлади, метаболічний синдром, зміни у системі гомеостазу тощо, що робить даний «тандем» не випадковим, а доволі закономірним [5–9].

Посилення процесів ПОЛ у тканинах сприяє поглибленню гіпоксичних явищ, що призводить до порушення синтезу та прискоренню інактивації оксиду азоту, якій відіграє значну роль у патогенезі пептичної виразки [10, 11, 12]. Оксид азоту є біорегулятором широкого спектру дії і контролює багато біохімічних процесів і функцій різних клітин організму. Зокрема, оксид азоту є одним з важливіших медіаторів травневої системи. Він бере участь у регуляції шлункової секреції, моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ), відіграє значну роль у захисті слизової оболонки від факторів агресії та механізмів нервової регуляції процесу травлення [11, 2, 13]. Джерелом оксиду азоту у ШКТ є епітеліальні клітини, судинний ендотелій, гладкі м'язи, нейтрофіли тощо. Тому при виникненні запалення у слизовій оболонці гастродуоденальної зони спостерігається пригнічення синтезу NO, що у свою чергу призводить до посилення альтеративних процесів та формуванню «хибного кола». NO є одним з факторів гіперемії слизової оболонки шлунку й ДПК та стимуляції шлункової секреції, що підтверджується зростанням активності NO-синтетази у залозистих клітинах та судинах при запаленні. Зменшення активності NO-синтетази у всіх структурних елементах шлунку у разі загоєння виразкового дефекту підтверджує припущення щодо участі оксиду азоту в процесі ульцерогенезу [10, 11, 2].

У свою чергу, роль системи оксиду азоту у розвитку ендотеліальної дисфункції, яка є однією із ключових ланок у патогенезі ГХ, на сьогоднішній день є доказаною та незаперечною [3]. Ендотелій судин у відповідь на подразнювачі продукує так званий «ендотеліальний розслаблюючий фактор», котрий є ні чим іншим, як NO. Оксид азоту стимулює синтез циклічного гуанозинмонофосфату (ЦГМФ) – вторинного посередника нейромедіаторів та гормонів, які спричиняють вазоділатуючу дію [3, 10]. Таким чином, синтез NO ендотеліальними клітинами

ми судин відіграє ключову роль у регулюванні артеріального тиску. Усе вищевказане послужило основою для проведення даного дослідження.

Мета дослідження: встановити особливості показників системи оксиду азоту у пацієнтів з поєднаним перебігом пептичної дуоденальної виразки та гіпертонічної хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 121 хворий, в тому числі 69 пацієнтів з ПДВ в поєднанні з ГХ, 20 осіб з пептичною дуоденальною виразкою та 32 пацієнта з ГХ, віком від 17 до 52 років та тривалістю захворювання від 6 місяців до 15 років. Більшість склали чоловіки (69,6 %) працездатного віку. Хворі усіх груп були повністю рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання.

Діагноз пептичної дуоденальної виразки встановлювали на підставі скарг хворих, даних анамнезу та лабораторно-інструментального дослідження (ФГДС з біопсією). Наявність Н. рулорі верифікували трьома методами: при гістологічному дослідженні біоптату слизової оболонки шлунку (СОШ), імуноферментним експрес-тестом Hexagon Н. рулорі test (Німеччина) та уреазним експрес-тестом з біоптатом СОШ. Діагноз ГХ під-

тверджували: динамічним спостереженням за АТ (сфігмоманометр Gamma, модель 720, Швейцарія), рентгенологічним дослідження органів грудної клітки, ЕКГ та змінами на очному дні. Вміст рівня метаболітів оксиду азоту у сироватці крові вивчали в реакторі-відновлювачі («Nitrate reductor»).

Контрольні результати біохімічних та імунологічних показників були отримані при обстеженні 20 здорових осіб аналогічного віку та статі.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася на персональному комп'ютері за допомогою спеціальних програм із використанням описової статистики, дисперсійного аналізу, методу множинного порівняння (за критеріями Ньюмена-Кейсла), з використанням критерію достовірності Ст'юдента та коефіцієнту кореляції Персона, факторного аналізу (програми BIOSTAT, «Statistica 5» for Windows).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проведено вивчення рівня метаболітів NO у крові всіх груп обстежених та визначено, що у осіб з поєднаною патологією (ПДВ та ГХ) зміни в показниках, що вивчали, були більш суттєвими та вірогідно відрізнялися від таких у хворих з ізольованим перебігом цих захворювань (табл. 1).

Таблиця 1

Рівні метаболітів оксиду азоту у обстежених хворих

Групи, що обстежені	Вміст NO, мкМ/л	P
Здорові (n = 20)	5,1 ± 0,052	–
ПДВ (n = 20)	5,08 ± 0,02	< 0,01
ГХ (n = 32)	4,51 ± 0,03	< 0,001
ПДВ + ГХ (n = 69)	4,38 ± 0,05	< 0,001

Примітка:

P – достовірність відмінностей порівняно між групою та із здоровими особами.

При проведенні аналізу даних показників зі статтю пацієнтів достовірних відмінностей виявлено не було. Не виявлено кореляційний зв'язок між рівнем нітритемії та віком хворих ($r = -0,041$; $p = 0,643$) і тривалістю захворювання ($r = -0,112$; $p = 0,213$). Водночас виявлено зворотній кореляційний зв'язок даного показника зі ступенем ви-

разності морфологічних змін у слизовій оболонці шлунку та ДПК ($r = -0,232$; $p = 0,014$) та ступенем її обсіменіння Н. рулорі ($r = -0,542$; $p = 0,012$). Однак при аналізі отриманих даних у хворих на ПДВ в поєднанні з ГХ виявлена залежність рівня метаболітів NO від стадії ГХ (табл. 2)

Таблиця 2

Вміст метаболітів NO у хворих на пептичну виразку з урахуванням стадії гіпертонічної хвороби

Групи, що були обстежені		NO, мкМ/л	P ₁	P ₂
Здорові (n = 20)		5,1 ± 0,052		
ПДВ + ГХ (n = 69)	ГХ I ст.	4,43 ± 0,02	< 0,001	
	ГХ II ст.	4,31 ± 0,03	< 0,001	< 0,001

Примітка:

P₁ – достовірність відмінностей порівняно між групою та із здоровими особами;

P₂ – між групами.

Як показано у табл. 2, у хворих з I та II ст. ГХ спостерігається достовірне зниження вмісту метаболітів NO в крові у порівнянні зі здоровими особами, але у хворих з II ст. ГХ даний показник був нижчим ніж у осіб з I ст. ГХ. На рівень метаболітів NO оказував вплив гатроезофагеальний рефлюкс ($p = 0,001$). Так, якщо у хворих без гатроезофагального рефлюксу рівень нітритемії дорівнював ($5,18 \pm 0,02$) мкМ/л, то при його наявності – ($4,41 \pm 0,02$) мкМ/л. У свою чергу дуоденогастральний рефлюкс також впливав на рівень метаболітів NO у крові ($p = 0,005$): при його наявності рівень нітритемії дорівнював ($4,37 \pm 0,05$) мкМ/л, а без нього – ($5,11 \pm 0,02$) мкМ/л.

Таким чином, у хворих на ПДВ, що перебігає на тлі гіпертонічної хвороби, відбуваються порушення синтезу та спостерігається прискорення інактивації оксиду азоту. Якщо визначити, що зміни в даній системі пов'язані з прискоренням процесів ПОЛ, то слід очікувати поглиблення гіпоксичних явищ в слизовій оболонці шлунку та дванадцятипалої кишки. В такому разі кожне з наведених захворювань має негативний вплив на клінічні та морфологічні

прояви хвороби. Це визначає патогенетично обгрунтоване призначення антиоксидантів в терапії хворих з сукупним перебігом ГХ та дуоденальною виразкою.

ВИСНОВКИ

У хворих на пептичну дуоденальну виразку, що перебігає в сукупності з гіпертонічною хворобою значно знижувався вміст метаболітів NO в крові та вірогідно відрізнявся від даного показника при ізольованому перебігу, як гіпертонічної, так і виразкової хвороби. Показники нітритів у цих хворих не залежали від віка, статі та тривалості захворювання.

Рівень метаболітів NO в крові у хворих на пептичну дуоденальну виразку у поєднанні з гіпертонічною хворобою залежав від ступеня виразності морфологічних змін у слизовій оболонці шлунку та ДПК, ступеня її обміненія *H. pylori*, наявності гатроезофагального та/або дуоденогастрального рефлюксу та стадії ГХ. Отже зменшення рівня метаболітів NO в крові є відображенням тяжкості морфологічних змін у СОШ та ДПК, що є негативним чинником процесів репарації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Точилова Л. Н. Отдаленные результаты антихеликобактерной терапии у пациентов с пептическими язвами двенадцатиперстной кишки / Л. Н. Точилова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1 (45). – С. 34–39.
2. Синяченко О. В., Звягина Т. В. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Синяченко, Т. В. Звягина. – Донецк: ООО «Юго-Восток, Лтд», 2001. – 258 с.
3. Курс лекций по клинической кардиологии / Под редакцией проф. В. И. Целуйко. – Харьков: «Гриф». – 2004. – 576 с.
4. Смирнова Л. Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии / Л. Е. Смирнова // Клин. мед. – 2003. – № 3. – С. 9–15.
5. Білокобильська Д. В., Бупмак Ю. Г. Динаміка метаболічних показників при лікуванні хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки у поєднанні з есенціальною гіпертензією / Д. В. Білокобильська, Ю. Г. Бупмак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 58–60.
6. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – 324 с.
7. Казимирко Н. К., Арешкович А. О. Особливості перекисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту при виразковій хворобі / Н. К. Казимирко, А. О. Арешкович // Укр. мед. альманах. – 2005. – № 1. – С. 79–82.
8. Філіпов Ю. О., Скірда І. Ю. Динаміка поширеності і захворюваності на основні хвороби органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2006) / Ю. О. Філіпов, І. Ю. Скірда // Гастроентерологія: Міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2008. – Вип. 40. – С. 3–10.
9. Черкас А. П. Вияви окисного стресу в слизовій оболонці шлунку хворих із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки після успішної ерадикації *H. pylori* / [А. П. Черкас, Х. О. Семен, О. П. Єлісеєва та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5 (37). – С. 13–17.
10. Опарин А. Г., Опарин А. А. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. Г. Опарин, А. А. Опарин // Клин. мед. – 2002. – Т. 80, № 1. – С. 53–54.
11. Ремизова М. И. Роль оксида азота в норме и при патологии / М. И. Ремизова // Вестн. службы крови России. – 2006. – № 2. – С. 53–57.
12. Яковенко Э. П., Яковенко А. В., Агафонова Н. А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии / [Э. П. Яковенко, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова и др.] // Фарматека. – 2008. – № 13. – С. 62–67.
13. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология / Я. С. Циммерман. – М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2009. – С. 104–132.

ЦИТОКИНМЕДИРОВАННАЯ И ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИИ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ – ФАКТОР РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

А. А. Заздравнов

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

В статье проанализирована взаимосвязь между анемией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Основываясь на собственных наблюдениях (обследовано 110 больных РА) автором раскрыты основные патогенетические моменты возникновения анемии у пациентов с РА. Указано на неоднородность анемического синдрома при РА. Изучена распространенность и патогенетические механизмы поражений пищевода у данных пациентов. Выявлена взаимосвязь между анемией и ГЭРБ у больных РА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, анемия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, патогенез, диагностика

ЦИТОКИНМЕДИЙОВАНА ТА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНА АНЕМІЯ ПРИ РЕВМАТОЇДНОМУ АРТРИТІ – ФАКТОР РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

А. А. Заздравнов

Харківський національний медичний університет, Україна

У статті проаналізовано взаємозв'язок між анемією та гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) у пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА). На основі власних спостережень (обстежено 110 хворих на РА) автором висвітлено основні патогенетичні моменти виникнення анемії у пацієнтів з РА. Вказано на неоднорідність анемічного синдрому при РА. Вивчено поширеність та патогенетичні механізми уражень стравоходу у даних пацієнтів. Виявлено зв'язок між анемією та ГЕРХ у хворих на РА.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ревматоїдний артрит, анемія, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, патогенез, діагностика

CYTOKINES-MEDIATED ANEMIA AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AS A RISK FACTOR FOR GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

A. A. Zazdravnov

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In this article author analysed the correlation of anemia and gastroesophageal reflux disease (GERD) by patients with rheumatoid arthritis (RA). Author offers personal experiences (110 cases). The main pathogenetic links of anemias and heterogeneity of anemia in patients with rheumatoid arthritis have been elucidated. The frequency of occurrence of GERD and pathogenetic mechanisms of GERD in these patients were studied. Relationship between anemia and GERD in patients with RA has been established.

KEY WORDS: gastroesophageal reflux disease, rheumatoid arthritis, anemia, pathogenesis, diagnosis

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное иммуно-воспалительное заболевание суставов, приводящее к ухудшению качества и уменьшению продолжительности жизни. Кроме поражения суставов, значительное место в клинической картине болезни принадлежит внесуставным проявлениям РА, отличающимся чрезвычай-

ной гетерогенностью. Поражение органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, характеризуются взаимоотношающимся влиянием каскадного типа, т. е. нарушения со стороны одного органа вызывают определенные изменения со стороны других, а они, в свою очередь, могут усугублять первичный патологический процесс.

К наиболее частым внесуставным проявлениям РА относится анемия, наблюдающаяся в 16–65 % случаев [1].

Поражение пищеварительной системы при РА встречается также чрезвычайно часто, что объясняется как влиянием собственно заболевания (системные проявления), так и длительной агрессивной медикаментозной терапией. В лечении РА используют препараты с ulcerогенным эффектом (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды); средства, подавляющие регенераторные процессы и оказывающие миелодепрессивное действие (метотрексат и другие препараты базисной терапии). На сегодняшний день проблема гастропатий при РА освещается достаточно глубоко, но ревматоидные эзофагопатии остаются в определенной степени terra incognita современных ревматологии и гастроэнтерологии. Ранее считалось, что при РА наблюдаются преимущественно функциональные изменения со стороны пищевода, а эрозивно-язвенные дефекты встречаются нечасто [2]. Между тем, результаты оригинальных исследований показали, что у трети больных с РА наблюдаются воспалительно-деструктивные поражения пищевода [3]. Сегодня весь спектр поражений пищевода от функциональных нарушений без морфологических изменений («эндоскопически негативные» поражения пищевода) до воспалительно-эрозивно-язвенных повреждений («эндоскопически позитивные» поражения пищевода с развитием стриктур) охватывается термином гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [4]. Таким образом, как анемия, так и ГЭРБ являются распространенными внесуставными проявлениями РА.

Цель работы – определить распространенность и характер анемического синдрома у больных РА, оценить влияние анемии на течение ГЭРБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 110 больных РА, преимущественно женщин (72), в возрасте 40–58 лет с длительностью заболевания от 5 до 16 лет. Диагноз РА устанавливали в соответствии с критериями Американской ассоциации ревматологов (1987). У подавляющего большинства больных (88) наблюдался серопозитивный вариант РА. Все пациенты получали НПВП: 29 человек – препараты цекоксиба, 27 – препараты мелоксикама, 23 – препараты нимесулида, 31 – препараты диклофенака. Наряду с этим 76 человек получали и базисную терапию (45 – метотрексат, 31 – мето-

трексат в комбинации с другими болезнью-модифицирующими препаратами). Небольшая часть больных (11 пациентов) принимали глюкокортикоидные препараты – метилпреднизолон. Диагноз ГЭРБ устанавливали согласно требованиям Монреальского консенсуса 2006 г. на основании типичных симптомов и/или инструментальных данных, и/или на регистрации последствий рефлюкса, и/или типичных осложнений ГЭРБ. Во всех случаях ГЭРБ была диагностирована через несколько лет после дебюта РА. При оценке лабораторных показателей, кроме рутинных исследований (определение гемоглобина (Hb) цианметгемоглобиновым методом), оценивали и баланс железа в организме. Содержание железа в сыворотке крови и общую железосвязывающую способность сыворотки крови определяли феррозиновым методом на биохимическом анализаторе с помощью стандартных аборов Pliva Lachema, Чехия. Данный метод рекомендован Международным комитетом по стандартизации в гематологии в качестве референтного. С помощью иммуноферментного метода с использованием моноклональных антител (тест-система ProCon TNF-alpha, ООО «Протеиновый контур», Россия) в сыворотке крови определяли уровень фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), мультифункционального цитокина, которому принадлежит одна из ведущих ролей в патогенезе РА и обладающего выраженным проанемическим действием.

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими методами с вычислением средней арифметической величины изучаемых показателей (M) и ее средней ошибки (m). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Различия расценивались как достоверные, начиная со значений $P < 0,05$.

В исследование не включались пациенты, которые имели указания на манифестные кровотечения любой локализации, хроническую почечную недостаточность, другие патологические состояния, сопровождающиеся синдромом анемии.

Результаты исследования сравнивались с данными, которые были получены при обследовании 30 практически здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных больных анемический синдром был выявлен у 54 (49 %) человек, при этом анемия 1 степени (Hb в пределах 100–119 г/л) – у 40 пациентов, 2 степени (Hb в пределах 81–99 г/л) – у 14 больных. Анемия, развивающаяся у больных РА,

имеет две основные причины. Во-первых, это железодефицитная анемия (ЖДА), которая развивается преимущественно вследствие оккультных кровотечений из пищеварительного тракта, поврежденного лекарственными средствами. Во-вторых, это так называемая анемия хронического заболевания или цитокинмедиированная анемия (ЦМА), которая развивается вследствие гиперпродукции проанемических цитокинов (ФНО- α , интерлейкины 1 и 6), витаминного дефицита т. д. [5] Избыток цитокинов изменяет гомеостаз железа, пролиферацию эритроидных предшественников, продукцию

эритропоэтина и продолжительность жизни эритроцитов [6]. Диагностическим критерием, который дает возможность дифференцировать ЖДА и ЦМА, является исследование железосвязывающей способности сыворотки крови – общей (ОЖСС) и латентной (ЛЖСС), которые значительно повышаются при ЖДА, и почти не изменяются при ЦМА. Проведенное клиническое и биохимическое обследование позволило выделить три группы больных РА: с ЖДА – 20 человек, из ЦМА – 34 пациента и 56 больных без анемии (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гемопоэза и баланса железа у больных РА, (M \pm m)

Исследуемый показатель	Больные без анемии, n = 56	Больные с ЖДА, n = 20	Больные с ЦМА, n = 34	Здоровые лица, n = 30
Hb, г/л	128,5 \pm 7,83	101 \pm 5,18	109,4 \pm 7,09	133,3 \pm 9,12
Цветовой показатель	0,92 \pm 0,05	0,82 \pm 0,03	0,98 \pm 0,03*	1,04 \pm 0,05
Железо сыворотки, мкмоль/л	15,4 \pm 0,23	8,5 \pm 0,19	17,3 \pm 0,27*	21,6 \pm 0,76
ОЖСС сыворотки крови, мкмоль/л	78,6 \pm 5,02	89,1 \pm 4,22	65,6 \pm 3,12*	69,4 \pm 4,12
ЛЖСС сыворотки крови, мкмоль/л	62,7 \pm 3,62	79,5 \pm 3,75	48,5 \pm 2,73*	47,5 \pm 3,23

Примечание:

* Различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с аналогичными показателями больных РА с ЖДА.

Четкой зависимости между частотой возникновения ЖДА и характером проводимой терапии выявлено не было, что можно объяснить использованием в лечении больных РА препаратов с относительно сходным профилем эзофагогастроинтести-

нальной безопасности.

Характеризуя частоту выявления ГЭРБ у больных РА, следует отметить, что на фоне анемии поражения пищевода встречаются более часто, чем у пациентов с нормальным уровнем гемоглобина (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность ГЭРБ и уровень ФНО- α в сыворотке крови обследованных больных

	Число случаев ГЭРБ	Частота ГЭРБ, %	Уровень ФНО- α , в сыворотке крови, нг/л
Все больные РА, n = 110	42	38	132,9 \pm 11,82
Больные РА с ЖДА, n = 20	8	40	151,1 \pm 14,11
Больные РА с ЦМА, n = 34	18	53	199,5 \pm 19,41*
Больные РА без анемии, n = 56	16	29	146,1 \pm 12,32

Примечание:

* Различия достоверны (p < 0,05) по сравнению с аналогичными показателями у больных РА с ЖДА, больных РА без анемии.

Принимая во внимание многокомпонентную структуру этиопатогенеза ГЭРБ, поражение пищевода является следствием эпителиальных, секреторных и эвакуаторно-двигательных расстройств. Данные изменения возникают вследствие дисфункции локальных и системных нейрогуморальных механизмов цитопротекции [7]. Исходя из этого, негативное влияние анемического синдрома у больных РА на состояние пищевода объясняется тем фактом, что резистентность эпителия слизистой оболочки к агрессивным факторам определяется, наряду с другими механизмами, и состоянием

микроциркуляции (постэпителиальная защита), которое, в свою очередь, зависит от насыщенности крови гемоглобином. Хроническая гипоксия, развивающаяся вследствие анемии, угнетает репаративные клеточные процессы, стимулирует перекисное окисление липидов и коллагенообразование, что оказывает негативное влияние не только на эпителиальный слой пищевода (эпителиальная защита), но и на его моторную функцию.

Положение о ведущей роли «проанемических» цитокинов в патогенезе ЦМА при РА было подтверждено результатами исследования содержания ФНО- α : в группе боль-

ных РА с ЦМА уровень данного цитокина достоверно превышал аналогичный показатель среди пациентов с РА, осложненным ЖДА. Именно в группе больных с ЦМА распространенность ГЭРБ была максимальной – у каждого второго пациента. Данный факт можно объяснить мощным цитотоксическим и цитолитическим эффектом, присутствующим ФНО- α . Этот цитокин вызывает гибель клеток не только путем некроза, но и запускает процесс апоптоза, усиливает оксидативный стресс [8].

ВЫВОДЫ

При РА анемия встречается у половины пациентов. Анемический синдром у данных больных представлен в основном двумя видами анемий – ЖДА, возникающей приму-

щественно вследствие массивной медикаментозной терапии, и ЦМА, являющейся системным внесуставным проявлением заболевания.

Развитие ЦМА происходит на фоне гиперпродукции ФНО- α , провоспалительного и проанемического цитокина, ответственного за формирование системных проявлений РА. Анемия у больных с РА ассоциируется с поражением пищевода: при ЦМА – ГЭРБ наблюдается у более чем у половины больных, при ЖДА – у 40 %.

В дальнейших работах планируется рассмотреть другие этиопатогенетические механизмы возникновения и течения ГЭРБ у больных с системными заболеваниями соединительной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Циммерман Я. С. Анемии (Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, классификации, диагностики и дифференциального лечения) / Я. С. Циммерман, Г. Д. Бабушкина. – Пермь, 2004. – 125 с.
2. Дормидонтов Е. Н. Ревматоидный артрит / Е. Н. Дормидонтов, Н. И. Коршунов, Б. Н. Фризен. – Москва : Медицина, 1981. – 176 с.
3. Клініко-ендоскопічні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ревматоїдний артрит / А. А. Заздравнов, Л. М. Пасієшвілі, В. Є. Шапкін [та ін.] // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П. Л. Шупіка. – Київ, 2005. – Вип. 14, кн. 2. – С. 797–800.
4. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеенко. – Киев : Интерфарма, 2000. – 175 с.
5. Анемия хронических заболеваний / Л. В. Козловская, В. В. Рамеев, Н. А. Чеботарева [и др.] // Врач. – 2006. – № 4. – С. 17–20.
6. Weiss G. Anemia of Chronic Disease / G. Weiss, L. T. Goodnough // New. Eng. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.
7. Функціональний стан мікроциркуляції стравоходу в генезі гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби / О. С. Заячківська, М. Р. Гжегоцький, О. М. Гаврилюк [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 1 (33). – С. 49–54.
8. Царегородцева Т. М., Серова Т. И. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – Москва : Анахарсис, 2003. – 96 с.

УДК 616.13–018.74–008.6:616.12–008.331.1–06:616.366–002–036.12

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ АУТОІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Я. В. Зіневич, О. М. Гиріна, В. В. Гирін, О. І. Осадча, О. І. Гетьман
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

У 28 хворих з гіпертонічною хворобою (ГХ) та 59 пацієнтів з ГХ та хронічним безкам'яним холециститом визначалася аутосенсibiлізація лімфоцитів до антигенів здорових тканини людини і аутоантитіла проти тканин здорової і склеротизованої аорти. Виявлено зростання активності аутоімунних реакцій, що може бути підставою до формування вторинних вісцеральних ушкоджень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, хронічний безкам'яний холецистит, патогенез, аутосенсibiлізація, аутоантитіла

© Зіневич Я. В., Гиріна О. М., Гирін В. В.,
Осадча О. І., Гетьман О. І., 2011

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Я. В. Зиневич, О. Н. Гирина, В. В. Гирин, О. И. Осадча, О. И. Гетьман

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина

У 28 больных гипертонической болезнью (ГБ) и 59 пациентов с ГБ и хроническим бескаменным холециститом определялась аутоенсибилизация лимфоцитов к антигенам здоровой ткани человека и аутоантитела к ткани здоровой и склерозированной аорты. Выявлено увеличение активности аутоиммунных реакций, что было основанием к формированию вторичных висцеральных повреждений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, хронический бескаменный холецистит, патогенез, аутоенсибилизация, аутоантитела

FEATURES OF THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE REACTIONS IN PATIENTS WITH COMBINATION OF ESSENTIAL HYPERTENSION AND CHRONIC CHOLECYSTITIS

Ya. V. Zinevich, O. N. Girina, V. V. Girin, O. I. Osadcha, O. I. Getman

O. O. Bohomolets National Medical University, Ukraine

In 28 patients with essential hypertension (EH) and 59 patients with GB and chronic acalculous cholecystitis was determined auto-sensibilization lymphocytes to the antigens of healthy human tissue and tissue autoantibodies to healthy and sclerosal aorta. Increased activity autoimmune reactions were detected. On this basis, the secondary visceral lesions can be formed.

KEY WORDS: hypertension, autoimmune response, auto-sensibilization, autoantibodies

Незважаючи на досягнення останніх років, на сьогоднішній день хвороби серцево-судинної системи є найбільш частою причиною інвалідизації та смертності осіб працездатного віку в Україні та у більшості розвинених країн [1, 2]. Так, за даними ВОЗ, в усьому світі кожна третя смерть пов'язана з захворюваннями серцево-судинної системи. Суттєвий вклад до цієї проблеми належить артеріальній гіпертензії (АГ) [3, 4]. В Україні показник розповсюдженості гіпертонічної хвороби (ГХ) складає 33,7 %, в тому числі серед чоловіків – 40,4 %, серед жінок – 27,5 % [5]. Особливу увагу привертає факт поширення та розповсюдженості ГХ серед молоді [1, 5].

ГХ сприяє розвитку та прогресуванню таких загрозливих станів як мозковий інсульт, стенокардія, інфаркт міокарду, серцева та ниркова недостатність, порушення серцевого ритму та інші. Дані ускладнення несприятливо впливають на працездатність, середню тривалість життя та підвищують показники смертності [3, 6].

Велика соціальна значимість та наявність тяжких ускладнень ГХ потребують пошуку нових шляхів своєчасної діагностики та лікування для обмеження розповсюдженості цього захворювання [6, 7].

Останнім часом в патогенезі ГХ і її наслідків велике значення надається імунним механізмам [8]. При вивченні імунологічних аспектів у даної категорії хворих необхідно

враховувати загальну імунологічну реактивність організму і, перш за все, наявність або відсутність будь-яких хронічних захворювань запальної природи, при яких можливе формування сенсibiliзації за типом субклінічної форми сироваткової хвороби [4, 8]. Проте слід визнати, що теоретичні уявлення про імунологічну природу ГХ у даний час не підкріплені в повному об'ємі фактами. Результати багаточисельних досліджень клініцистів та експериментаторів, що стосуються другої фази імунологічного процесу (характеризується наявністю циркулюючих антитіл проти антигенів судинної стінки), неоднозначні, а подекуди суперечливі [8].

Мета роботи – вивчити особливості формування аутоімунних реакцій у хворих з ГХ, що перебігає на тлі хронічного холециститу (ХБХ).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

До роботи було залучено 87 пацієнтів віком від 29 до 52 років (середній вік – $43,9 \pm 3,6$ років); 44 чоловіка та 43 жінки. Усі хворі були розподілені на дві групи: хворі на ГХ – 28 осіб (група порівняння) та ГХ й ХБХ – 59 пацієнтів (основна група).

Окрім загальноклінічних методів дослідження в усіх хворих вивчали рівень ауто-сенсibiliзації лімфоцитів по відношенню до тканинних антигенів, вміст антитіл до здорової та склеротизованої тканини аорти [9]. Використовували водно-сольовий ткани-

ний антиген, отриманий з трупної тканини людини I(0) групи крові загиблого від випадкової травми (концентрація антигену – 1,5 %). При цьому проводили контроль антикомплементарних, комплементарних та гематотоксичних властивостей антигену.

Контрольні результати біохімічних та імунологічних показників були отримані при обстеженні 20 здорових осіб аналогічного віку та статі.

Статистична обробка отриманого матеріалу проводилася на персональному комп'ютері за допомогою спеціальних про-

грам із використанням параметричної статистики, дисперсійного аналізу, з критерію достовірності Ст'юдента та коефіцієнту кореляції Пірсона (програми BIOSTAT, «Statistica 5» for Windows).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні рівня аутоенсибілізації лімфоцитів по відношенню до тканинних антигенів в реакції бласттрансформації (РБТл) у хворих основної групи та групи співставлення були отримані наступні результати (табл. 1).

Таблиця 1

Показники проліферативної активності лімфоцитів у відповіді на стимуляцію деякими тканинними антигенами у хворих, що були обстежені (M ± m)

Показники	Групи хворих		Контроль (n = 20)
	з АГ (n = 28)	з ГХ та ХБХ (n = 59)	
<i>Спонтанна реакція</i>			
АГ печінка, %	1,57 ± 0,11	6,22 ± 0,34*	1,34 ± 0,22
АГ нирка, %	1,59 ± 0,15	2,21 ± 0,45	1,67 ± 0,45
АГ міокард, %	3,45 ± 0,56	5,22 ± 0,45*	2,45 ± 0,56
АГ мозок, %	0,34 ± 0,12	0,76 ± 0,11*	0,34 ± 0,23
<i>Вплив аутологічної сироватки крові</i>			
АГ печінка, %	1,78 ± 0,11	7,23 ± 0,24*	
АГ нирка, %	1,67 ± 0,12	2,78 ± 0,17*	
АГ міокард, %	3,22 ± 0,34	7,56 ± 0,34*	
АГ мозок, %	0,35 ± 0,09	0,96 ± 0,12*	

Примітка:

* p < 0,05 порівняно з показниками здорових осіб.

У результаті проведених досліджень було встановлено, що у хворих з ізольованою АГ спостерігалось підвищення проліферативної активності лімфоцитів в присутності тканинних антигенів: міокарду на 40,81 % (p < 0,05) та печінки на 17,16 % (p < 0,05) по відношенню до показників здорових осіб. При цьому цільна аутологічна сироватка периферичної крові мала стимулюючий вплив на активність лімфоцитів. Присутність її в інкубаційному середовищі сприяло підвищенню досліджених показників проліферативної активності у відповідь на стимуляцію антигенами міокарду та печінки відповідно на 31,42 % й 32,83 % (p < 0,05) по відношенню до показників здорових осіб.

У хворих з поєднаним перебігом ГХ та ХБХ нами встановлено підвищення пролі-

феративної активності лімфоцитів у присутності антигенів міокарду та печінки в 2,13 рази та 4,64 рази відповідно по відношенню до контролю. Цільна аутологічна сироватка периферичної крові мала виражену стимулюючу дію на проліферативну активність лімфоцитів. Додавання її в інкубаційне середовище сприяло підвищенню показників активності лімфоцитів по відношенню до значень здорових осіб в 4,64 рази та 2,13 рази відповідно. При цьому встановлено підвищення проліферативної активності лімфоцитів в присутності антигенів нирок та мозку.

Одночасно було проведено дослідження наявності у даних хворих аутоантитіл проти здорової та атеросклеротично зміненої тканини аорти (табл. 2).

Таблиця 2

Показники вмісту аутоантитіл у хворих з ГХ та при її поєднанні з ХБХ (M ± m)

Показники, що вивчали	Групи хворих		Контроль (n = 20)
	з АГ (n = 28)	з ГХ та ХБХ (n = 59)	
Аорта здорова, у.о.	5,35 ± 1,20	11,37 ± 1,54*	7,01 ± 1,40
Аорта склерозована, у.о.	6,78 ± 1,03	14,48 ± 1,06*	8,52 ± 1,66

Примітка:

* p < 0,05 при порівнянні з показниками здорових осіб.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих групи порівняння вміст аутоантитіл до тканини здорової та атеросклеротично зміненої аорти відповідав показникам здорових осіб. При обстеженні хворих основної групи встановлено підвищення вмісту аутоантитіл до досліджуваних тканин на 62,19 % та 69,95 % по відношенню до показників контролю.

ВИСНОВКИ

У хворих на ГХ відмічається значна аутосенсibiliзація лімфоцитів по відношенню до нормальних тканин організму, причому найбільш значними ці зміни були при поєднанні ГХ та хронічного безкам'яного

холестициду.

Доведено, що у хворих з ГХ та ХБХ цільна аутологічна сироватка периферичної крові мала значну стимулюючу дію на проліферативну активність лімфоцитів у відповідь на стимуляцію тканинними антигенами. Отримані результати, на нашу думку, є результатом накопичення в сироватці крові аутоантитіл, що стало причиною розвитку аутоімунних реакцій.

Підвищення проліферативної активності лімфоцитів у присутності антигенів мозку та нирок у хворих з ГХ та ХБХ може свідчити, на нашу думку, про розвиток вторинних ускладнень, пов'язаних з ушкодженням внутрішніх органів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горбунов В. М. Значение 24-х часового мониторинга в выявлении и лечении артериальной гипертензии / В. М. Горбунов // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 34–39.
2. Подымова С. Д., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени: связь с другой аутоиммунной патологией / С. Д. Подымова, А. О. Буеверов // Тер. архив. – 2009. – № 2. – С. 36–41.
3. Горбунов В. М. Значение исследования различных видов вариабельности у больных с артериальной гипертензией / В. М. Горбунов // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 52–56.
4. Коваленко В. Н. Руководство по кардиологии / В. Н. Коваленко. – К. : Морин, 2008. – 307 с.
5. Жданов В. С. Гиперплазия интимы коронарных артерий у людей молодого возраста как фактор риска ишемической болезни сердца / В. С. Жданов // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 27–31.
6. Чазов Е. И. Сочетаная патология сосудов, сердца и мезга / Е. И. Чазов // Consilium Medicum Ukraina. – 2010. – Т. 4, № 5. – С. 8–11.
7. Таймазов В. А. Спорт и иммунитет / В. А. Таймазов, В. Н. Цыган, Е. Г. Мокеева. – СПб. : «Олимп СПб», 2005. – 200 с.
8. Чернушенко Е. Ф. Аутоиммунные процессы и их роль в клинике внутренних болезней / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова, Т. В. Голубка. – К. : Здоровье, 2005. – С. 79–87.
9. Бацков С. С., Лапаев И. Б. Основы клинической иммунологии / С. С. Бацков, И. Б. Лапаев. – СПб. : «Олимп СПб», 2003. – 121 с.

УДК 616.127-005.8-037

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Н. П. Копица, Н. В. Титаренко, Н. В. Белая, А. Л. Опарин

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

Целью исследования было изучение прогностической ценности N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (НТпроМНП), других биохимических и клинических маркеров и построение многофакторной модели риска развития летального исхода через год после перенесенного ОКС. Для анализа были взяты параметры, имевшие достоверные различия и умерших и выживших больных: возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень гемоглобина и НТпроМНП в первые сутки. Были построены кривые чувствительности и специфичности методом ROC анализа и выбраны пороговые значения для каждого параметра. Была дана бальная оценка каждому параметру относительно порогового значения и была предложена шкала для расчета суммарного диагностического коэффициента (ДК) по методу Гублера. Многофакторная модель, включавшая уровни НТпроМНП и гемоглобина, ЧСС и возраст пациента и расчет ДК позволяет прогнозировать летальный исход у тех пациентов с ОКС на протяжении 1 года, у которых значение

© Копица М. П., Титаренко Н. В., Біла Н. В.,
Опарин О. Л., 2011

диагностического коэффициента было выше 0 (чувствительность 88,9 % и специфичность 93,8 %).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, острый коронарный синдром, прогноз

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ

М. П. Копиця, Н. В. Титаренко, Н. В. Біла, О. Л. Опарін
Інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України, Україна

Метою дослідження було вивчення прогностичної цінності N-термінального фрагменту промозгового натрийуретичного пептиду (НТпроМНП), інших біохімічних та клінічних маркерів та побудова багатофакторної моделі ризику розвитку летального результату через рік після перенесеного ГКС. Для аналізу були взяті параметри які мали достовірну різницю у хворих, що вижили та померли: вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні гемоглобіну і НТпроМНП в першу добу. Було побудовано криві чутливості і специфічності методом ROC аналізу та обрані порогові значення для кожного параметра. Була дана бальна оцінка кожному параметру щодо граничного значення і була запропонована шкала для розрахунку сумарного діагностичного коефіцієнта (ДК) за методом Гублера. Багатофакторна модель, що включала рівні НТпроМНП і гемоглобіну, ЧСС і вік пацієнта і розрахунок ДК дозволяє прогнозувати летальний результат у тих пацієнтів з ГКС протягом 1 року, у яких значення діагностичного коефіцієнта було вище 0 (чутливість 88,9 % і специфічність 93,8 %).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: N-термінальний фрагмент промозгового натрийуретичного пептиду, гострий коронарний синдром, прогноз

PROGNOSTIC VALUE NT PRO-BNP IN PATIENTS WITH ACS

M. P. Kopytsya, N. V. Tytarenko, N. V. Bila, O. L. Oparin
Acute Myocardial Infarction Department, Research Institute of Therapy of AMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine.

The aim of this study was to define the utility of the measurement N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) and other clinical and biochemical markers to predict adverse events at 1 year in patients with ACS. Parameters with significant differences in died and surviving patients were taken for analysis: age, heart rate (HR) at admission, levels of hemoglobin and NTproBNP. Curves of sensitivity and specificity were used based on the method of ROC analysis and cut-off values were chosen for each variable. Ball scoring was performed for each parameter regard to the cut-off value and a scale for calculating the summarized diagnostic coefficient (DC) by the method of Gubler was offered. A multimarker approach included on NTproBNP, hemoglobin, HR at admission and age and the summation of balls based on offered scale and calculating DC provides information in terms of ACS prognosis at 1 year, with a worse outcome for those with diagnostic coefficient has positive value (sensitivity 88,9 % and specificity 93,8 %).

KEY WORDS: N-terminal proB-type natriuretic peptide, acute coronary syndrome, prognosis

Несмотря на прогресс, достигнутый в последние годы в области терапии острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему является основной причиной инвалидизации и смертности населения в развитых странах мира. Ежегодно в Европе регистрируется около 22 миллионов госпитализаций по поводу ОКС [1]. При этом 30–40 % всех больных с ОКС приходится на инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST и 60–70 % – на нестабильную стенокардию (НС) и ИМ без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с ОКС представляют гетерогенную по прогнозу заболевания группу: у одних он может быть благоприятным, а у других

показатели смертности в течение полугода могут достигать 19,2 %, при кардиогенном шоке внутригоспитальная летальность составляет 57 % [2]. В связи с этим большое значение имеет стратификация риска у данной категории больных.

Общепризнанным предикторами неблагоприятного прогноза у таких больных являются передняя локализация при инфаркте миокарда, нарушение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40 %), низкая вариабельность ритма сердца, поражение ствола левой коронарной артерии, наличие резидуальных стенозов и многососудистое поражение по данным коронароангиографии. Однако, ранними предикторами леталь-

ного исхода и осложнений при ОКС служит уровни биохимических маркеров.

В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли мозгового натрийуретического пептида (МНП) в определении прогноза у больных с ОКС. МНП – единственный нейрогормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на нагрузку объемом и давлением и может служить диагностическим маркером сердечной недостаточности, а также по мнению некоторых ученых – маркером распространенности ишемии, которая приводит к нарушению подвижности миокарда и повышению напряжения стенки миокарда, что вызывает в свою очередь быструю, в течение нескольких часов, активацию гена МНП [3].

В связи с изложенным можно предположить, что уровень МНП может служить как диагностическим (для установления диагноза сердечной недостаточности и наличия ишемии) маркером, так и фактором прогноза у больных с ОКС.

Целью нашего исследования было изучение прогностической ценности N-терминального фрагмента проМНП (НТпроМНП), других биохимических и клинических маркеров и построение многофакторной модели риска развития летального исхода через год после перенесенного ОКС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 114 пациентов с ОКС, без предшествующего инфаркта миокарда и систолической дисфункции в анамнезе, поступивших в первые сутки заболевания, 84 мужчины и 30 женщин, средний возраст $62,5 \pm 4,7$ года. По данным клинической картины, изменений на ЭКГ и уровню тропонина I среди пациентов с ОКС у 34 (29,8 %) пациентов была диагностирована нестабильная стенокардия (НС), у 26 пациентов (22,8 %) – инфаркт миокарда без зубца Q (не-Q-ИМ), у 54 пациентов (47,4%) – инфаркт миокарда с зубцом Q (Q-ИМ). Всем больным в первые сутки проведено определение уровня НТпроМНП иммуноферментным методом (Biomedica, Словакия). Наблюдательный период составил 1 год после перенесенного ОКС.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6,0 и MedCalc 8,0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среднее значение НТ-проМНП в целом

по группе составило $(494,92 \pm 761,2)$ пг/мл, в группе пациентов с НС $-(210,82 \pm 260,20)$ пг/мл, у пациентов с Q-ИМ $(938,17 \pm 1132,225)$ пг/мл, у больных с не-Q-ИМ $-(425,49 \pm 279,31)$ пг/мл. Также были оценены другие два показателя, интегрально отражающие прогноз пациентов с ОКС – уровень тропонина при поступлении и показатель сократительной функции – ФВЛЖ.

Уровень тропонина у больных ОКС в первые сутки составил $(8,45 \pm 12,77)$ нг/мл, в группе Q-ИМ $(15,54 \pm 15,37)$ нг/мл, в группе больных с не-Q-ИМ $-(2,96 \pm 4,59)$ нг/мл. В группе пациентов с Q-ИМ отмечены самый высокий уровень тропонина, что связано с большим объемом некроза миокарда.

Показатель сократительной способности – ФВЛЖ отличался у пациентов с различными формами ОКС – $(50,16 \pm 8,5)$ % у пациентов в среднем по группе, $(52,37 \pm 9,4)$ % у пациентов с НС, $(46,46 \pm 7,17)$ % – у пациентов с Q-ИМ и $(51,83 \pm 7,22)$ % в группе пациентов с не-Q-ИМ. Самые низкие значения ФВЛЖ отмечены в группе пациентов с Q-ИМ, что обусловлено объемом некроза миокарда, значения ФВЛЖ при НС и не-Q-ИМ достоверно не отличались.

Значения НТпроМНП не отличались достоверно у мужчин и у женщин $(409,2 \pm 66,0)$ пг/мл и $(672,0 \pm 245,4)$, соответственно ($p = 0,16$).

При сравнении уровня НТпроМНП в различных группах оказалось, что его уровень достоверно отличался в группе больных с НС и не-Q-ИМ $-(210,82 \pm 260,20)$ пг/мл и $(425,49 \pm 279,31)$ пг/мл ($p = 0,03$), соответственно. У пациентов с Q-ИМ уровень НТпроМНП был достоверно выше – $(938,17 \pm 1132,225)$ пг/мл, чем в группе пациентов с НС $-(210,82 \pm 260,20)$ пг/мл ($p = 0,01$). В группах пациентов с Q-ИМ – $(938,17 \pm 1132,225)$ пг/мл и не-Q-ИМ – $(425,49 \pm 279,31)$ уровень НТпроМНП достоверно не отличался, ($p > 0,05$).

Среди всех исследуемых показателей и уровня НТпроМНП значимая отрицательная корреляционная связь установлена только для ФВЛЖ $-0,34$ ($p < 0,05$).

Для выявления связи уровня НТ-проМНП в первые сутки и прогнозом летального исхода через 1 год после ОКС была построена характеристическая кривая (ROC кривая) и определена чувствительность и специфичность НТ-проМНП в прогнозе развития летального исхода. В качестве порогового значения по данным ROC кривой было получено значение НТ-проМНП > 1275 пг/мл, которое в первые сутки с чувствительностью – 44,4 % и максимальной специфич-

Таблица 1

Корреляционные связи уровня NT-проМНП с другими исследуемыми показателями.

	ТР I (n = 34)	ФВ (n = 43)	ТМЖП (n = 42)	ТМЖП (n = 42)	ТЗСЛЖ (n = 42)
NTproBNP	0,10	-0,34*	0,02	0,02	0,07

Примечание:

* $p < 0,05$; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, см; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, см.

ностью 97,9 % позволяет прогнозировать летальный исход через 1 год после ОКС. Чувствительность NT-проМНП в нашей выборке пациентов с ОКС оказалась недостаточной для выявления пациентов, который имеют высокий риск смерти через 1 год после ОКС. Однако, наши данные согласуются с работой Heeschen с более низким порогом, которые показали на 1791 больных, что повышение уровня NT-про-МНП > 250 нг/л у больных с ОКС без подъема сегмента ST при динамическом определении является предиктором высокой смертности в течение 6 месяцев [4].

Кривая чувствительности и специфичности NT-проМНП в прогнозе смерти через 1 год у пациентов с ОКС приведена на рис. 1.

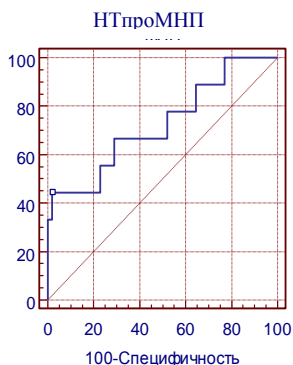


Рис. 1. Чувствительность и специфичность NT-проМНП в прогнозе смерти через 6 месяцев у пациентов с ОКС (пороговое значение > 1275 пг/мл)

В связи с недостаточной чувствительностью NTпроМНП в предсказании летального исхода была проведена попытка выявить другие чувствительные маркеры неблагоприятного прогноза или возможно, их сумму и построение математической модели, позволяющей в первые сутки производить прогноз неблагоприятного исхода развития ОКС. Для прогнозирования летального исхода использовали клинично-инструментальные и биохимические показатели, имеющие достоверные статистические различия в группах выживших и умерших за годичный период наблюдения. Так, например, значения NT-проМНП в первые сутки заболе-

вания в группе умерших в течение 1 года по любой причине были в 5 раз выше, чем у выживших пациентов ($p < 0,001$).

Выделение группы повышенного риска производили с помощью линейного дискриминантного анализа и последовательного анализа Вальда [5].

В модель вошли следующие показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении в стационар, уровень NT-проМНП в первые сутки ОКС, уровень гемоглобина в крови (Hb) при поступлении.

Пошаговый дискриминантный анализ, отсеял как незначимое влияние возраста на летальный исход. Дискриминантное уравнение имеет следующий вид:

$$\text{«Исход»} = 0,132 * \text{Hb} - 0,124 * \text{ЧСС} - 0,003 * \text{NTпроМНП} - 2,508$$

При отрицательном значении переменной «Исход» с вероятностью 78 % прогнозируется летальный исход, в случае значения переменной больше нуля предполагают выживание пациента с вероятностью 96 %.

Эффективность модели оценивается следующими статистическими критериями (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика эффективности предсказательной математической модели летального исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,667
Специфичность	0,958
Прогностическая ценность положительного результата	0,75
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,94

Примечание:

Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) – вероятность летального исхода при результате теста ниже 0.

Прогностическая ценность отрицательного результата (negative predictive value) – вероятность отсутствия летального исхода при результате теста выше 0.

Следует учесть, что используемый дискриминантный анализ учитывает только линейную часть взаимосвязи показателей с исходом. Увеличить эффективность прогноза (его чувствительность и специфичность) можно, оценив вероятность исходов на раз-

личных интервалах изменения исследуемых показателей. В простейшем случае разбивают диапазон изменения показателей на 2 интервала. Наиболее эффективным порогом подразделения на интервалы может служить значение показателей в точке, где сумма чувствительности и специфичности данного показателя по отношению к исходу максимальна. Найти такую точку позволяет метод ROC анализа (характеристическая кривая). Оптимальную точку разделения выбирали при помощи ROC анализа, проводимого в пакете «MedCalc 8.0». Из суммы клинических, биохимических маркеров были выбраны наиболее значимые – возраст, частота сердечных сокращений при поступлении, уровень гемоглобина и НТ-проМНП в первые сутки заболевания. Характеристические ROC кривые для исследуемых показателей и их статистические оценки приведены на следующих графиках (рис. 2, 3, 4).

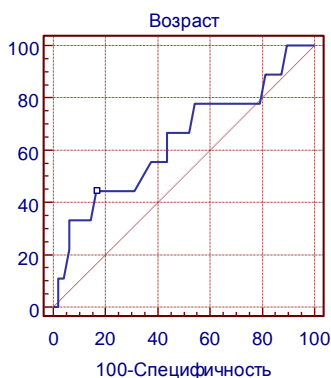


Рис. 2. Чувствительность и специфичность показателя возраста в прогнозе летального исхода через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 71)

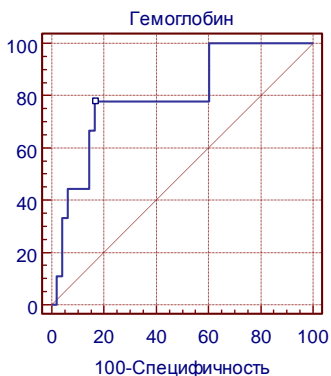


Рис. 4. Чувствительность и специфичность показателя уровня гемоглобина в прогнозе летального исхода через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 130г/л)

Следующим шагом было вычисление диагностических коэффициентов (ДК) на каждом интервале изменения показателей по формуле согласно [6]:

$$ДК = 100 \log(P^A/P^B),$$

где P^A – частота (вероятность) попадания наблюдений в данный диапазон взятого признака при состоянии А (летальный); P^B – то же для состояния В (выжил).

Значения диагностических коэффициентов для исследуемых нами параметров приведены в табл. 7.

Работа алгоритма классификации происходит следующим образом. Для каждого пациента определяем диагностические коэффициенты (баллы) по всем показателям, входящим в модель в зависимости от их попадания в соответствующий диапазон и суммируем их. Суммарный диагностический коэффициент (в баллах), характеризует прогноз пациента. Пациенты высокого риска имеют положительное значение ДК.

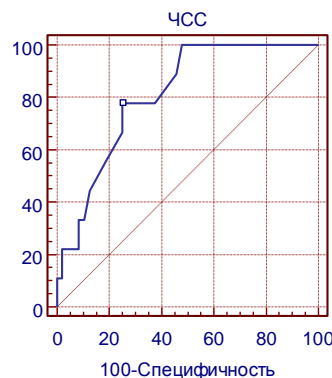


Рис. 3. Чувствительность и специфичность показателя ЧСС в прогнозе летального исхода через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 82 в 1 мин)

Таблица 3

Характеристика эффективности показателя возраст в предсказании летального исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,444
Специфичность	0,833
Прогностическая ценность положительного результата	0,33
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,89
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,634

Рассматривая вычисленные значения ДК как самостоятельный интегральный коэффициент можно оценить его прогностические возможности. О высокой эффективности прогноза свидетельствует форма ROC кривой для ДК и площадь под кривой (рис. 5).

Таблица 4

Характеристика эффективности показателя НТпроМНП в предсказании летального исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,444
Специфичность	0,979
Прогностическая ценность положительного результата	0,80
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,90
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,725

Таблица 5

Характеристика эффективности показателя ЧСС в предсказании летального исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,778
Специфичность	0,750
Прогностическая ценность положительного результата	0,37
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,95
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,808

Таблица 6

Характеристика эффективности показателя гемоглобин в предсказании летального исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,778
Специфичность	0,833
Прогностическая ценность положительного результата	0,47
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,95
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,796

Таким образом, прогностические возможности второй модели превышают дискриминантную модель, в первую очередь, по чувствительности. В модели правильно распознаются около 90 процентов летального исхода (88,9 %) с сохранением специфичности прогноза – 94%, с незначительными ошибками гипердиагностики у выживших лиц. По данному способу прогнозирования летального исхода у пациентов с ОКС подана заявка на изобретение.

Целесообразность использования биохимических маркеров некроза кардиомиоцитов – тропонина Т (ТнТ) и I (ТнI), маркеров воспаления – С-реактивного протеина с целью стратификации риска у больных с ОКС была убедительно доказана во многих крупных рандомизированных исследованиях [7, 8]. В последние годы время на основании ряда исследований для стратификации риска больных с ОКС предложен маркер нейрогормональной активации – мозговой натрийуретический пептид. Его роль хорошо изучена в патогенезе развития сердечной недостаточности. В настоящее время определение уровня МНП входит в качестве

Таблица 7

Значения диагностических коэффициентов и присвоенные им баллы

	Баллы
ЧСС > 82 в 1 мин	49
ЧСС ≤ 82 в 1 мин	-53
Нб < 130 г/л	67
Нб ≥ 130 г/л	-57
НТпроМНП > 1275 пг/мл	133
НТпроМНП ≤ 1275 пг/мл	-24
Возраст > 71	43
Возраст ≤ 71	-18

Таблица 8

Риск смерти пациента с ОКС в зависимости от значения ДК

Значение ДК	Риск смерти
ДК > 0	высокий
ДК < 0	низкий

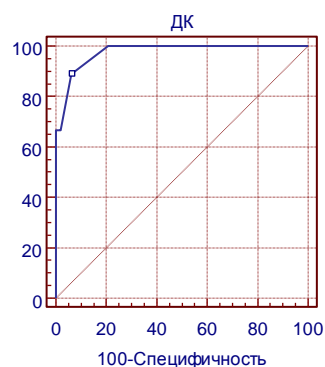


Рис 5. Чувствительность и специфичность ДК в прогнозе летального исхода через 1 год у пациентов с ОКС

Таблица 9

Характеристика эффективности показателя ДК в предсказании летального исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,889
Специфичность	0,938
Прогностическая ценность положительного результата	0,73
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,98

стандартной методики при выявлении больных с сердечной недостаточностью.

В ходе целого ряда исследований также удалось подтвердить первоначальные предположения о роли НТпроМНП в качестве независимого прогностического признака в отношении выживаемости и вероятности развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [9–10].

Первые результаты о роли МНП как прогностического маркера были получены в исследовании FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain, n = 407) [11]. Критериями

включения были острая ангинозная боль и отсутствие подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). В ходе исследования удалось установить, что повышение НТпроМНП явилось независимым предиктором низкой выживаемости больных, как в ближайший, так и в долгосрочный периоды наблюдения. Сравнение групп с различным содержанием НТпроМНП выявило, что при повышении его уровня выше 1654 нг/л, риск смерти пациентов возрастал на 95 %.

De Lemos и соавторы продемонстрировали в исследовании, целью которого было выяснение того, насколько определение циркулирующего уровня МНП позволяет прогнозировать исход у пациентов с ОКС, не сопровождающимся подъемом сегмента ST [12]. У 1698 участников испытания OPUS-TIMI-16 спустя 40 ± 20 ч с момента начала ОКС определялось содержание МНП плазмы. Было показано, что исходный уровень МНП коррелировал с риском летального исхода, развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда как через 30 дней, так и спустя 10 мес после ОКС. Более того, связь между отсроченным риском смерти и уровнем МНП не зависела от изменений, выявляемых на ЭКГ, а также от таких факторов, как уровень ТнТ, функционирование почек и наличие клинических признаков застойной сердечной недостаточности.

Omland и соавторы в исследовании TIMI II В показали, что среди 405 больных с повышенным уровнем МНП через несколько дней от начала развития ОКС без подъема ST в ходе длительного наблюдения отмечалась высокая смертность, при этом высокий уровень МНП выступал в качестве независимого предиктора смертности наряду с классом сердечной недостаточности по Киллипу, возрастом пациента, ФВЛЖ, в том числе и у пациентов с бессимптомной сердечной недостаточностью [13].

Прогностическое значение МНП также было продемонстрировано James и соавторами в исследовании GUSTO-IV с участием 6800 пациентов, у которых определялся уровень МНП в среднем через 9 ч от начала ангинозного приступа [14]. Высокий уровень НТпроМНП оказался предиктором высокой смертности, развития клинически значимой сердечной недостаточности в течение 1 года наблюдения, и в меньшей степени, чем тропонин, ассоциировался с рецидивами ОКС в ближайшие 30 дней.

T. Sun и соавт. [15] изучали прогностическую ценность повышения МНП у 106 больных с ОКС. В ходе многофакторного анализа, в котором учитывались возраст,

пол, длительность артериальной гипертензии, наличие сахарного диабета, ФВЛЖ, уровень тропонина и МНП, авторы показали, что последний является наиболее значимым прогностическим фактором внезапной сердечной смерти.

В ряде небольших исследований было показано, что уровень НТпроМНП выше у пациентов с НС, нежели у больных со стабильным течением ИБС и у здоровых людей [16]. В одном из этих исследований величина подъема концентрации НТ-проМНП коррелировала с эхокардиографическими данными о наличии локальных нарушений сократимости. После медикаментозной стабилизации нарушения подвижности стенки левого желудочка регрессировали, а уровень НТпроМНП существенно снизился. Показано, что связанное с ишемией нарушение подвижности и повышение напряжения стенки миокарда приводит к быстрой, в течение нескольких часов, активации гена МНП, а также повышению уровня интерлейкина-6 и ТнI [3].

Все эти данные говорят о том, что ишемия миокарда повышает синтез и высвобождение НТпроМНП, даже в отсутствии некроза миокарда и без предшествующей дисфункции левого желудочка. Обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке ЛЖ, что, вероятно, является достаточным для повышения уровня НТпроМНП [17].

В недавнем исследовании Ogawa A. сравнивали прогностическую значимость НТпроМНП и тропонина у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и без элевации сегмента [18]. Пациентов с сердечной недостаточностью выше II ФК по классификации Killip не включали в исследование, чтобы оценить влияние ишемии миокарда на высвобождение кардиальных маркеров. Биомаркеры измеряли при поступлении в стационар и анализировали в зависимости от времени поступления. Традиционный цитозольный маркер МВ-КФК и миофибрильный маркер тропонин Т были выше у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, в то время как НТпроМНП был выше у пациентов без элевации сегмента ST, особенно через 3 часа от начала симптомов, подтверждая наличие большой ишемической зоны, несмотря на небольшой объем некроза у этих пациентов. Кроме того, не зафиксировано значительной корреляции между уровнем НТпроМНП и ФВЛЖ при проведении эхокардиографии в ранние часы. Таким образом, исследователи сделали вывод, что НТпроМНП является ранним чувст-

вительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки инфаркта миокарда

Jernberg и соавторы в исследовании FRISC II с участием 2019 пациентов сравнивали инвазивную и неинвазивную тактики лечения больных с ОКС. В исследовании изучались такие прогностические факторы, как повышение уровня ТнТ, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина, а также фракция выброса левого желудочка. В результате было показано, что НТпроМНП является независимым предиктором смертности пациентов в кратковременный и долгосрочный периоды наблюдения. В ходе этих исследований обозначилась перспектива практического использования НТпроМНП для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода; авторам удалось также показать преимущества ранней антитромбоцитарной терапии (GUSTO IV), а также инвазивной стратегии перед традиционной медикаментозной в исследовании FRISC II [18].

На основании анализа вышеприведенных исследований можно сделать вывод о том, что мозговой натрийуретический пептид может служить не только маркером для диагностики сердечной недостаточности у больных ОКС (как систолического, так и

диастолического ее варианта), но и маркером распространенности ишемии, что связано с ближайшим и отдаленным прогнозом ОКС в отношении выживаемости, развития повторных коронарных событий и сердечной недостаточности.

В нашем исследовании чувствительность изолированного определения уровня НТпроМНП оказалась недостаточной для выявления пациентов с высоким риском летального исхода через 1 год после ОКС, что связано, вероятно, с небольшим количеством пациентов в исследовании, однако построение модели, учитывающей несложные клиничко-биохимические показатели, кроме НТпроМНП, – возраст, уровень гемоглобина в первые сутки и ЧСС при поступлении, позволило достоверно выявить пациентов с риском неблагоприятного исхода.

ВЫВОДЫ

Таким образом, построение математической модели с учетом суммы признаков – уровня НТпроМНП и гемоглобина в первые сутки, возраста, и частоты сердечных сокращений при поступлении больного в стационар позволяет прогнозировать летальный исход у больных ОКС в течение года с чувствительностью 88,9 % и специфичностью 93,8 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Celine Colas. Improving Survival Rate In Patients With An Acute Coronary Syndrome. European Society of Cardiology // <http://www.medicalnewstoday.com/articles/204886.php>. 18 Oct 2010.
2. Ruiz-Bailén M. Cardiogenic shock in acute coronary syndrome / Ruiz-Bailén M, Rucabado-Aguilar L, Expósito-Ruiz M et al. // *Med Sci Monit.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 57–66.
3. Hama N. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / Hama N., Itoh H., Shirakami G. et al. // *Circulation.* – 1995. – Vol. 92. – P. 1558–1564.
4. Heesch C., Hamm C. W. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes / Heesch C., Hamm C. W. // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 3206–3212.
5. Вальд А. Последовательный анализ / А. Вальд. – М. : Физматгиз, 1960.
6. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – М. : Медицина, 1978.
7. Benamer H. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris / Benamer H., Steg P. G., Benessiano J. et al. // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 1 : 82 (7). – P. 845–850.
8. Brügger-Andersen T. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients : a prognostic study / Brügger-Andersen T., Pönitz V., Staines H., et al. // *BMC. – Cardiovasc Disord.* – 2008. – Vol. 25, № 8 – P. 34.
9. Верткин А. Л. Мозговой натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST / А. Л. Верткин, Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина // <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/11286>.
10. Джаиани Н. А. Мозговой натрийуретический пептид у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Прогностическое значение / Н. А. Джаиани, А. Г. Кочетов, И. В. Косицына, А. В. Голубев, Т. М. Ускач, С. Н. Терещенко // *Терапевтический архив.* – 2006. – № 78,4. – С. 21–26.
11. Jernberg T. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation / Jernberg T., Stridsberg M., Venge P., Lindahl B. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 7, № 40 (3). – P. 437–445.

12. De Lemos J. A. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / De Lemos J. A., Morrow D. A., Bentley J. H., Omland T., Sabatine M. S., McCabe C. H., Hall C., Cannon C. P., Braunwald E. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 4 : 345 (14). – P. 1014–1021.
13. Omland T. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / Omland T., Aakvaag A., Bonarjee V. et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 1 (93). – P. 1963–1969.
14. James S. K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / James S. K., Lindahl B., Siegbahn A. et al. // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275–281.
15. Sun T. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome / Sun T., Wang L., Zhang Y. // *Arch Med Res.* – 2006. – Vol. 37. – P. 502–505.
16. Godkar D. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP : role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders / Godkar D., Bachu K., Dave B., et al. // *Am J Ther.* – 2008. – Vol. 15. – P.150–156.
17. Sarullo F. M. Usefulness of NT-pro-BNP in predicting residual myocardial ischemia in patients with ST elevation acute myocardial infarction / Sarullo F. M., Gristina T., Brusca I., et al. // *Minerva Cardioangiol.* – 2007. – Vol. 55. – P. 149–155.
18. Ogawa A. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome / Ogawa A., Seino Y., Yamashita T. et al. // *Circ J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 1372–1378.
19. Jernberg T. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / Jernberg T., James S., Lindahl B., Stridsberg M., Venge P., Wallentin L. // *Eur. J. Heart. Fail.* – 2004. – Vol. 15, № 6 (3). – P. 319–325.

УДК 616.613:611.018.74

СОСУДОДВИГАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ПОЧЕЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Э. Куришубадзе¹, М. А. Власенко¹, О. А. Власенко²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

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

Изучены эндотелий зависимые механизмы эндотелиальной дисфункции у больных с АГ в зависимости от степени ее тяжести у больных хронической болезнью почек (ХБП). Обследовано 73 больных ХБП: хроническим гломерулонефритом 34, хроническим пиелонефритом 22 и диабетической кардиопатией 22 в возрасте ($54,2 \pm 6,2$) года, мужчин 52 и женщин 21. Эндотелий зависимую (ЭЗВД) и эндотелий независимую (ЭНЗВД) вазодилатацию исследовали по методу D.Celermajier и соавт. (1992). По сравнению со здоровыми лицами у больных АГ имело место существенное снижение как ЭЗВД так и ЭНЗВД, и появление в 2/3 случаев пониженной вазодилататорной и констрикторной реакции на компрессию и прием нитроглицерина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, эндотелиальная дисфункция

СУДИННО-РУХЛИВА ФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЇ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ НИРКОВОГО ПОХОДЖЕННЯ

Е. Куришубадзе¹, М. А. Власенко¹, О. О. Власенко²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

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

Вивчені ендотелій залежні механізми ендотеліальної дисфункції у хворих на АГ в залежності від ступені її важкості у хворих на хронічну хворобу нирок (ХБН). Обстежено 73 хворих на ХБН: на хронічний гломерулонефрит 34, на хронічний піелонефрит 22 і на діабетичну кардіопатію 22 віком ($54,2 \pm 6,2$) роки, чоловіків 52 і жінок 21. Ендотелій залежну (ЕЗВД) і ендотелій незалежну (ЕНЗВД)

© Куришубадзе Е., Власенко М. А.,
Власенко О. О., 2011

вазодилатацию дослiдили за допомогою методу D. Celermajier i спiвавт. (1992). Порiвняно зi здоровими особами у хворих на АГ мало мiсце суттєве зниження як ЕЗВД так i ЕНЗВД, i появи в 2/3 випадкiв зниженої вазодилататорної i констрикторної реакцiї на компресiю та прийом нiтроглицерину.

КЛЮЧОВI СЛОВА: артерiальна гiпертензiя, хронiчна хвороба нирок, ендотелiальна дисфункцiя

VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RENAL ORIGIN

E. Kurshubadze¹, M. A. Vlasenko¹, O. O. Vlasenko²

¹ Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

² V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The aim the study was to investigate endothelium dependent mechanisms that characterize the significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients depending on its severity in patients with chronic kidney disease (CKD). A total of 73 patients with CKD: chronic glomerulonephritis 34, chronic pyelonephritis 22 and diabetic cardiomyopathy at the age of 22 ($54,2 \pm 6,2$) years, men 52 and women 21. Endothelium dependent (EDVD) and endothelium independent (ENZVD) vasodilatation investigated by the method of D. Celermajier et al. (1992). Compared with healthy individuals in patients with hypertension has been a significant reduction in both EDVD and ENZVD, and the emergence of a 2/3 of the low vasodilatation and constrictor responses to compression and nitroglycerin.

KEY WORDS: hypertension, chronic kidney disease, endothelial dysfunction

Артериальная гипертензия (АГ) осложняет течение заболеваний почек уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) [1]. Повышение артериального давления при поражениях почек реализуются путем нарушения обмена натрия, задержки воды, нарушения нейрогуморальных механизмов вегетативной регуляции [2, 3], активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, и активирования гипертензивных механизмов эндотелия и повышения уровня циркулирующих вазоактивных вазопрессорных веществ [4, 5]. В результате этого увеличивается периферическое сосудистое сопротивление и сосудистые вазопрессорные реакции.

Повышенный уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) увеличивает на 20–25 % риск ишемической болезни сердца (ИБС) и риск нарушения мозгового кровообращения. Увеличивается также частота застойной сердечной недостаточности [6, 7, 8].

Высокое артериальное давление (АД) является причиной развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт, а артериальная гипертензия как следствие хронических заболеваний почек, может быть одним из основных факторов, вызывающих прогрессирование хронической почечной недостаточности.

Неотъемлемой частью патогенеза АГ является состояние эндотелия сосудов, функционирующего в виде триггерного механизма реализации вазорегулирующих систем. Кроме того, эндотелий сосудов регулирует местные процессы гемостаза, проли-

ферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку, что связано с регуляцией сосудистого тонуса [7, 8]. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [5]. До сих пор не представляется возможным выяснить, обуславливает ли АГ нарушению эндотелиальной дисфункции, или эндотелиальная дисфункция является одним из основных механизмов развития АГ. Поэтому исследование функционального состояния сосудистого эндотелия в норме и патологии способствует дальнейшему изучению механизмов развития заболеваний и поиску новых путей их фармакологической коррекции.

Работа является фрагментом научно-исследовательской работы ХМАПО № государственной регистрации 0106U003996 «Патогенетичні механізми ремоделювання міокарда при хронічній серцевій недостатності та особливості розвитку пошкодження клітинних та ендотеліальних структур при артеріальній гіпертензії симптоматичного генезу».

Целью настоящей работы является изучение эндотелий зависимых механизмов, характеризующих значение дисфункции эндотелия в патогенезе АГ в зависимости от степени ее тяжести у больных ХБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 73 пациента в возрасте ($54,2 \pm 6,2$) года, мужчин 52 и женщин 21, отвечавшие критериям ХБП, установленными по результатам расширенного

клинико-лабораторного обстеження. Диагноз передбачував наявність неосложненої АГ II–III ступені, АД (класифікація ВОЗ, 1999), відсутність важких супутуючих захворю-

вань і приймавших лікування інгібіторами ангіотензин-перетворюючого ферменту (спіраприл, 12,5 мг/сут) і індапамідом (2 мг/сут) (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих

Признаки	Показатели (n, %; M ± m)
Возраст	54,2 ± 6,2
Пол, м/ж	62/31 (71 % / 29 %)
Причина ХБП:	
Хронический гломерулонефрит	41 (46,6 %)
Диабетическая нефропатия	29 (30,1 %)
Хронический пиелонефрит	27 (9,3 %)
Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	185 ± 10
Диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.)	98 ± 7
Артериальная гипертензия	
II степени	47 (43,8 %)
III степени	51 (56,2 %)
Суточная протеинурия (г/л)	0,8 ± 0,09 (p = 0,0001)
Общий белок крови (г/л)	69,4 ± 5,4 (p = 0,002)
Креатинин крови (ммоль/л)	0,07 ± 0,062
Мочевина крови (ммоль/л)	6,0 ± 2,0 (p = 0,0002)
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	108,3 ± 10,9
Реабсорбция (%)	98,6 ± 0,8
Уровень альбумина в плазме (г/л)	57 ± 0,38
Длительность АГ, лет (M ± m)	8,2 ± 1,3

Для ультразвукової візуалізації серця використовувалась ехографічна система Acuson 128/XP/10 (США) з частотою датчика 2,5 і 5 МГц. Вимірювання параметрів ЛЖ проводилося в В- і М-режимах згідно АСЕ-конвенції [9]. Маса міокарда ЛЖ (ММЛЖ) розраховувалась за формулою R. Devereux [10]. Для встановлення діагнозу гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛЖ) використовувались наступні показники: товщина стінок ЛЖ більше 11 мм, ІММЛЖ більше 117 г для чоловіків і більше 104 г для жінок [11].

Ендотелій залежну і ендотелій-незалежну вазодилатацію досліджували за результатами використання проб потокозалежної вазодилатації: реактивної гіперемії на компресію плечової артерії і нітроглицеринової проби (500 мг нітроглицерину по язик) за методом, запропонованому D. Celermajter і соавт. [12], з 8:00 до 9:00 в стані пацієнтів натошак, в положенні лежачи на спині.

До призначення гіпотензивної терапії плечову артерію фіксували на 3–10 см вище ліктьового згину. Дослідження проводили в триплексному режимі з синхронною записом ЕКГ: в В-режимі вимірювали діаметр плечової артерії, в доплер-режимі оцінювали зміни швидкісних показників кровотоку до і в часі проби з декомпресійної гіперемії і на фоні прийому

500 мг нітроглицерину. Зміни судинного діаметра (приріст діаметра плечової артерії) і показників кровотоку оцінювали через кожні 15 с–1 мин в часі проби з реактивної гіперемії і через 1 мин при дослідженні ендотелію незалежної вазодилатації і виражали в відсотках до вихідної величини.

Вимірювали діаметр плечової артерії (D, мм), швидкість кровотоку (v, м/с⁻¹), коефіцієнт D/v, Δd (%) – приріст діаметра артерії на декомпресію, ΔdN (%) – приріст діаметра артерії на пробу з нітроглицерином і ПДФ – коефіцієнт відношення Δd/ΔdN.

Вивчали частоту вазоконстрикторної реакції на декомпресію і нітроглицерином. Виділялась нормальна вазодилаторна реакція > 10 %, понижена 7–10 % і вазоконстрикторна < 7 %.

Отримані дані обробляли, використовуючи програми Statistica 5.0 для Windows 95 і Microsoft Excel 7.0 MS Office 97. Результати представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (M ± δ). Достовірність різниць визначали за допомогою парного і непарного критерію t Стьюдента для параметричних змінних; для непараметричних порядкових варіантів застосовували критерії Манна-Уїтні і Вількоксона. Для одночасного порівня-

ния результатов в разные фазы перекрестного исследования были применены дисперсионный анализ и критерии Круска-Аллы-Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По сравнению со здоровыми лицами, средние показатели, характеризующие вазодилатацию, диаметр плечевой артерии (табл. 2), в общей группе больных САГ уменьшились на 51,1%: у больных АГ II степени 55,1% и АГ III степени 49,7% $p < 0,01$ по сравнению с контролем, $p = 0,031$ при сравнении между степенями АГ.

На фоне уменьшения диаметра плечевой артерии отмечено также снижение скорости кровотока в общей группе на 36,4%, что в такой же мере зависело от степени АГ ($p < 0,01$).

Проведение пробы на декомпрессию показало, что прирост диаметра плечевой артерии в общей группе на декомпрессию был уменьшен по сравнению с нормой на 51,1%: при АГ II степени – на 48,8% и III степени на 52,2% ($p < 0,01$ при всех

случаях по сравнению с нормой).

Аналогичная закономерность была получена при проведении пробы с нитроглицерином: в общей группе больных АГ снижение вазодилатации составило 21,1%, АГ I степени – 13,8% и АГ II степени – 30,7% ($p < 0,01$ по сравнению с нормой во всех случаях).

Проведение пробы на декомпрессию показало, что нормальный тип вазодилаторного ответа имел место только у 20 больных (27,4%): при АГ I степени – у 11 (33,8%) и АГ II степени – у 9 (22%) больных.

Пониженная реакция на декомпрессию была у 44 больных (60%), при АГ II степени – у 19 (43,2%) и АГ III степени – у 25 (56,8%), и констрикторная – у 9 (12,6%), из которых при АГ II степени у 2 (6,2%) и 7 (17%) при III степени АГ соответственно.

При проведении пробы с нитроглицерином нормальная реакция имела место у 23 (33,5%) больных АГ, пониженная у 43 (59,9%) и констрикторная – у 7 (9,6%) больных, пониженная и вазоконстрикторная реакция на нитроглицерин более часто встречалась у больных АГ II степени (табл. 2).

Таблица 2

Сосудисто-двигательная функция эндотелия у больных АГ

Показатели	Норма	АГ (Med; Med нкв; Med вкв)*		
		Степени АГ		
		Общая группа	I ст.	II ст.
n	25	73	32	41
D, мм	4,8	4,07 (3,6;4,8)	4,05 (3,6;4,75)	4,10 (3,50;4,80)
v, м/с	1,1	0,7 (0,6;0,8)	0,71 (0,6;0,76)	0,69 (0,60;0,90)
D/v	3,8	5,82 (4,83;8,08)	5,82 (4,83;8,08)	5,91 (4,43;8,41)
Δd (%)	14,1 (10,1;18,3)	6,9 (4,4;9,0)	7,22 (6,72;11,46)	6,75 (4,38;9,05)
ΔdN (%)	15,2 (10,41;20,2)	12,0 (6,6;13,9)	13,06 (10,00;16,12)	10,53 (6,63;13,91)
ПДФ	0,93	0,58	0,55	0,65
<i>Тип реакции на пробу с декомпрессией (%)</i>				
Нормальный	20 (100 %)	20 (27,4 %)	11 (33,8 %)	9 (22,0 %)
Пониженный	-	44 (60,0 %)	19 (60,0 %)	25 (59,0 %)
Констрикция	-	9 (12,6 %)	2 (6,2 %)	7 (17,0 %)
<i>Тип реакции на пробу с нитроглицерином (%)</i>				
Нормальный	20 (100 %)	23 (31,5 %)	12 (37,5 %)	11 (26,8 %)
Пониженный	-	43 (58,9 %)	17 (59,1 %)	26 (63,4 %)
Констрикция	-	7 (9,6 %)	3 (8,5 %)	4 (9,8 %)

Примечание:

* Med – медиана; Med нкв – медиана нижняя квартиля; Med вкв – медиана верхняя квартиля.

Изучение характера ремоделирования больных САГ показало, что нормальная геометрия имела место у 16 больных (21,9%), концентрическое ремоделирование – у 27 (40%), концентрическая гипертрофия – у 20 (27,9%) и эксцентрическая гипертрофия – у 10 (13,6%). В зависимости от типов ремоделирования левого желудочка сердца частота нормальной реакции у больных с нормальной геометрией сердца при пробе с декомпрессией составила 43,8%, сниженной – 50,0% и вазоконстрикторной – 6,2% (табл. 3).

По мере усугубления характера ремоделирования (см. табл. 3) частота нормальной сосудодвигательной реакции уменьшалась до 25,9% при концентрическом ремоделировании и 20% при концентрической и эксцентрической гипертрофии ($p = 0,021$ и $p = 0,026$ соответственно по сравнению с нормальной геометрией). Закономерно возрасла частота сниженной сосудодвигательной реакции с 50% при нормальной геометрии до 59,3% при концентрическом ремоделировании и 70% и концентрической

гипертрофии и 60,0 % эксцентрической гипертрофии.

Вазоконстрикторная реакция имела место у 6,2 % при нормальной геометрии миокарда левого желудочка, 14,8 % – при концентрическом ремоделировании и 10,0 % и 20,0 % при концентрической и эксцентрической гипертрофии соответственно.

Аналогичная закономерность характера сосудодвигательной реакции наблюдалась при проведении пробы с нитроглицерином. Нормальная сосудистая реакция часто встречалась при нормальной геометрии, а сниженная и вазоконстрикторная – при концентрическом ремоделировании и концентрической и эксцентрической гипертрофии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеризуя сосудодвигательную реакцию на декомпрессию и пробу с нитроглицерином, необходимо подчеркнуть, что у больных с АГ наиболее часто, в 60 % случаев, встречается пониженная вазодилаторная реакция и констрикторная у 12,6 %. Нормальный характер вазодилатации составил только 27,4 %, что говорит о существенном уменьшении вазодилаторных свойств, связанных с функцией эндотелия.

При этом эндотелий независимая вазодилатация плечевой артерии на декомпрессию была снижена в большей степени по сравнению со здоровыми людьми – на 51,1 %.

Зависимости частоты типа реакции от характера пробы: с компрессией или нитроглицерином, существенной не было: нормальный тип реакции встречался несколько чаще, в 31,5 % случаев, на нитроглицерин и в 27,4 % случаев в пробе на декомпрессию ($p > 0,05$), а патологическая констрикторная реакция: понижена и вазоконстрикторная проба с декомпрессией и нитроглицерином, имела место в подавляющем количестве больных у 72,6 % больных на декомпрессию и 68,5 % на нитроглицерин ($p > 0,05$). Это свидетельствует о снижении независимой и зависимой вазодилаторной реакции сосудистого эндотелия, как главного проявления дисфункции сосудов на эндогенные (гипоксия) и экзогенные (нитроглицерин) вазодилаторные стимулы.

Анализ вазодилаторных эффектов пробы с декомпрессией и нитроглицерином показал, что прирост эндотелий независимой вазоконстрикции при III степени АГ был в меньшей степени снижен, чем эндотелий зависимой – на 6,5 % и 19,4 % ($p < 0,01$) соответственно, что нашло свое отражение в достоверном увеличении ПЭДФ: с 0,55 (0,18; 0,81) до 0,65 (0,24; 1,02) или на 15,4 %

($p < 0,01$). Следовательно, увеличение частоты вазоконстрикторных реакции на вазодилаторные пробы составляют как при АГ II степени, так и АГ III степени важный элемент патогенеза артериальной гипертензии при ХБП. Стратегические направления лечения и профилактики прогрессирующих заболеваний почек состоят в том, чтобы достичь при лечении основного заболевания, ХБП, устранить или хотя бы уменьшить активность механизмов прогрессирующего снижения функции почек и обосновать терапевтические подходы к прерыванию этого процесса. Среди последних воздействие на уровень АД принадлежит особая роль, так как является основной причиной развития эндотелиальной дисфункции и почечной недостаточности и необходимости использования программного диализа, существенно увеличивающие затраты на лечение больных с заболеваниями почек [13]. Нормализация артериального давления является первоочередной задачей. Так как наличие АГ является причиной развития таких осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт [14], возникает настоятельная необходимость лечения АГ при хронических заболеваниях почек. С другой стороны нормализация АД замедляет прогрессирование хронической почечной недостаточности. Одним из направлений снижения АД до оптимального уровня, как следует из полученных нами данных, следует уделять восстановлению функционального состояния эндотелия сосудов, дисфункция которого проявляется в виде преобладания вазоспастических реакций. Наши данные свидетельствуют о закономерном снижении вазодилаторных свойств, т. е. эндотелиальной дисфункции при АГ почечного происхождения. Оно проявляется в снижении эндотелий зависимой и эндотелий независимой вазодилатации, что и лежит в основе развития АГ, а также может быть определяющей мишенью фармакологической коррекции [15].

ВЫВОДЫ

Результаты исследования свидетельствуют не только о существовании связи между повышением АД и снижением эндотелий зависимой вазодилаторной функции, но и о связи эндотелиальной дисфункции и структурных изменений сердца, в частности характера ремоделирования миокарда. Это нарушение эндотелий-обусловленной ауторегуляции сосудистого тонуса при АГ составляет один из возможных механизмов ее патогенеза, который обеспечивает адекват-

ную регионарную перфузию за счет увеличения интенсивности кровотока и увеличивает нагрузку на сердце, что и лежит в основе ремоделирования миокарда. Увеличение частоты вазоконстрикторных реакций с тяжестью АГ, способствует дальнейшему прогрессированию ремоделирования миокарда левого желудочка, и в конечном счете появлению и усугубляет появление хронической сердечной недостаточности.

Внимание, которое в настоящее время уделяется роли нарушения функций эндотелия у почечных больных, расширяет наши

представления о повреждающих факторах, связанных с появлением дисфункции эндотелия. В свою очередь это определяет характер выбора антигипертензивных препаратов, фармакодинамические эффекты которых не только нормализуют АД, но и одновременно обладают положительным влиянием на эндотелий.

Перспективной является разработка методов медикаментозного восстановления функции эндотелия для широкого использования в клинике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А. В. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек / А. В. Смирнов, А. М. Есаян, И. Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 89–99.
2. Гиляревский С. Р. Вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией I степени / С. Р. Гиляревский, И. Г. Андреева, Н. В. Балашова, В. П. Пронина, С. И. Федорова // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 3 (71). – С. 29–34.
3. Brewster U.S. The rennin-angiotensin-aldosterone and system and the kidney: effects in kidney disease / Brewster U. S., MD, Mark A. Perazella, MD // The American J. of Medicine. – 2004. – Vol. 116. – P. 263–272.
4. Вебер В. Р. Возрастные и биоритмологические изменения вегетативной и гормональной регуляции у больных артериальной гипертензией / В. Р. Вебер, М. С. Казымов, М. Н. Копина // Российский кардиологический журнал. – 2007. – № 5 (67). – С. 28–31.
5. Мартынов А. И. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А. И. Мартынов, Н. Г. Аветян, Е. В. Акатова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101–104.
6. Харченко В. И. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации / В. И. Харченко, Е. П. Какорина, М. В. Корякин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 11–23.
7. Шулуток Б. И. Ишемическая болезнь почек / Б. И. Шулуток // Нефрология. Современное состояние проблемы. – СПб : Ренкор. – 2002. – С. 692–693.
8. Дядык А. И. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности: опыт 15-летнего проспективного наблюдения / А. И. Дядык, А. Э. Багрий, И. А. Литвинова [и др.] // Диализ и трансплантология. – 2000. – Т. 29, № 6. – С. 312–319.
9. Kucherer H. F., Kuebler W. W. Diagnosis of left ventricular hypertrophy by echocardiography / H. F. Kucherer, W. W. Kuebler // Am. J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – V. 19. – P. 81–86.
10. Devereux R. B. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison with necropsy findings / R. B. Devereux, D. R. Alonso, E. M. Lutas // Am. J. Cardiol. – 1986. – V. 57. – P. 450–458.
11. Берая М. М. Влияние спираприла на ремоделирование сердца у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией / М. М. Берая, В. В. Петрий, В. И. Бувальцев [и др.] // Рос. кард. журнал. – 2007. – № 1. – С. 45–48.
12. Celemajer D., Sorensen K. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celemajer, K. Sorensen // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.
13. Yang G. Novel mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes / G. Yang, R. Lucas, R. Caldwell [et al.] // Journal of Cardiovascular Disease Research 2010. – V. 1. – P. 59–63.
14. Hamilton S. J. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus / S. J. Hamilton, G. T. Chew, G. F. Watts // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2007. – V. 4. – P. 89.
15. Адашева Т. В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия : терапевтические полномочия [Электронный ресурс] / Т. В. Адашева, В. С. Задионченко, А. П. Сандомирская // Режим доступа до журн. : <http://povrazdan.ru>, 12.03.2010.

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ НА АНТИГЕНИ СТРЕПТОКОКУ ГРУПИ А У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ДЕЛІРІЙ, ПЕРЕБІГ ЯКОГО УСКЛАДНЕНИЙ ПНЕВМОНІЄЮ

Т. В. Лук'яненко

ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова АМН України», Україна

У роботі представлено результати досліджень рівня антистрептолізину-О, антигіалуронідази, комплекменту, лізоциму у хворих на алкогольний делірій, ускладнений та неускладнений негоспітальною пневмонією. Титри антистрептолізину-О й антигіалуронідази у хворих із пневмонією перевищують нормальні показники та корелюють із тяжкістю перебігу негоспітальної пневмонії. Титри комплекменту, лізоциму є нижчими за нормальні показники. Ми вважаємо це наслідком тривалого захворювання на алкоголізм, частими бактеріальними ускладненнями, спричиненими асоціаціями мікроорганізмів, в тому числі *Streptococcus* sp. Бактеріальні ускладнення у цієї категорії хворих викликає мікрофлора зі значним рівнем антилізоцимною та антикомплементарною активності. Отримані нами дані можуть бути використані для прогнозу перебігу інфекційних ускладнень у хворих на алкогольний делірій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пневмонії, алкогольний делірій, бактерії роду *Streptococcus*, антистрептолізин-О, антигіалуронідаза, комплекмент, лізоцим

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО ОТВЕТА НА АНТИГЕНЫ СТРЕПТОКОККА ГРУППЫ А У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ДЕЛИРИЕМ, ОСЛОЖНЕННОГО ПНЕВМОНИЕЙ

Т. В. Лукьяненко

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова АМН Украины», Украина

В работе представлены результаты исследований уровня антистрептолизина-О, антигиалуронидазы, комплемента, лизоцима у больных алкогольным делирием, осложненным и неосложненным негоспитальной пневмонией. Титры антистрептолизина-О и антигиалуронидазы у больных пневмонией превышают нормальные показатели и коррелируют с тяжестью течения негоспитальной пневмонии. Титры комплемента, лизоцима ниже нормальных показателей. Мы считаем это следствием длительного течения алкоголизма, частых бактериальных осложнений, вызванных ассоциациями микроорганизмов, включая *Streptococcus* sp. Бактериальные осложнения у этой категории больных вызывает микрофлора со значимым уровнем антилизоцимною и антикомплементарною активности. Полученные нами данные могут быть использованы для прогноза течения инфекционных осложнений у больных алкогольным делирием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пневмонии, алкогольный делирий, бактерии рода *Streptococcus*, антистрептолизин-О, антигиалуронидаза, комплекмент, лизоцим

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF THE IMMUNE RESPONSE RATES FOR GROUP A STREPTOCOCCUS ANTIGENS IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC DELIRIUM COMPLICATED BY PNEUMONIA

T. V. Lukuianenko

State Institution «I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine», Ukraine

The article presents the research results of the antistreptolysin O, antihyaluronidase, complement, and lysozyme levels in patients with alcoholic delirium complicated and not complicated by community-acquired pneumonia. Antistreptolysin O and antihyaluronidase levels in patients with pneumonia are above the norm and correlated with the severity of community-acquired pneumonia course. The complement and lysozyme titers are below the norm. We consider this to arise from the prolonged course of alcoholism, frequent bacterial complications caused by associations of microorganisms, including *Streptococcus* sp. The bacterial

complications for this category of patients are caused by the microflora with a considerable level of antilysozyme and anticomplementary activity. The data we obtained may be used for prognosticating the infectious complications in patients with alcoholic delirium.

KEY WORDS: pneumonia, alcoholic delirium, group A Streptococcus, antistreptolysin O, antihyaluronidase, complement, lysozyme

Алкоголізм є гострою соціальною проблемою сучасності. У світі реєструється високий рівень захворюваності на алкогольну залежність (АЗ), зростання зловживання алкоголю серед жінок та підлітків. В Україні офіційно зареєстровані та поставлені на наркологічний облік 700 тис. осіб. Рівень смертності серед хворих на АЗ є високим. Наприклад, в Іспанії зі зловживанням алкоголю, прямо чи опосередковано, пов'язують до 12 000 смертей щорічно, у світі – до 2 000 000 [1–2].

Одним із ускладнень перебігу АЗ є розвиток у пацієнтів алкогольного делірію (АД), який може мати ускладнення – негоспітальну пневмонію (НГП) – до 30 %. Летальність при НГП складає за даними офіційної статистики в Україні 2,89 %, а у осіб, які зловживають алкоголем вона досягає 4,21 % [2]. Проблема діагностики та лікування пневмоній є однією із найактуальніших проблем на сьогодні. Захворюваність на пневмонію у Росії складає 385,7; в Україні – 394,0 на 100 тис. населення [3]. У США щорічно реєструється більше 3 млн випадків пневмонії, госпіталізуються 1,3 млн хворих [4]. У Великобританії на неї припадає до 37 % звернень за медичною допомогою з приводу респіраторних захворювань. Смертність від НГП у США складає близько 5 %, займає шосте місце серед причин смертності [5].

Причинами розвитку НГП при АЗ є: зменшення коменсальної носоглоткової флори та колонізація носоглотки грамнегативними бактеріями (із грампозитивних найчастіше виділяють *S. pneumoniae*), зменшення кашльового та ковтального рефлексів, зниження мукоциліарного кліренсу, пошкодження природного імунітету альвеол (фагоцитарної функції макрофагів, продукції цитокінів, хемотаксису нейтрофілів), зниження абсолютної кількості лімфоцитів, зниження рівня лізоциму та комплементу, зниження бар'єрної функції печінки тощо [6–9].

Міжнародна класифікація захворювань передбачає обов'язкове розподілення пневмоній за етіологічною ознакою для призначення ефективного етіотропного лікування, хоча на практиці проводиться емпірична антибіотикотерапія. Широке застосування антибактеріальних препаратів та інших лікарських засобів суттєво вплинуло на структуру, характер та перебіг бактеріальної пнев-

монії [3]. НГП стрептококової етіології залишаються одними із найпоширеніших [10–11]. У нашому дослідженні від хворих на алкогольний делірій вилучено бактерії роду *Streptococcus* sp. у 80,6 %, *S. epidermidis* – 44,1 %; *S. Aureus* – 29,9 %; *E. coli* – 15,6 %; *E. aerogenes* – 13,3 %; *P. Aeruginosa* – 6,2 %; *C. albicans* – 26,1 %. В 94,3 % випадках мікроорганізми зустрічались в асоціаціях [12].

Бактерії роду *Streptococcus* sp. виділяють екзотоксин – стрептолізин О, який індукє імунну відповідь макроорганізму. У медичній практиці використовують визначення антистрептолізину-О (АСЛІ-О) як маркеру імунної відповіді на стрептококові інфекції (СІ), оскільки стрептококи групи А є етіофактором хронічної ревматичної хвороби серця із формуванням вади серця [13].

Стрептококи як фактор інвазії продукують гіалуронідазу (ГЛ), яка розщеплює гіалуронову кислоту, що призводить до зниження в'язучих властивостей основної речовини, підвищується проникність клітинних мембран, запальний процес нерідко може стати генералізованим [14–15]. У діагностиці СІ застосовувалось визначення антигіалуронідази (АГЛ), що на сьогодні вельми рідко застосовується. Дані є лише за 70-ті рр. ХХ ст., які свідчать про підвищення титрів антитіл до ГЛ стрептококів у гострий період захворювання та більш високі титри антитіл у хворих із тяжчим перебігом хвороби [16–17].

Серед різноманітних факторів, що характеризують захисно-адаптаційні реакції організму при інфекційному процесі, основна роль відводиться специфічним та неспецифічним імунологічним механізмам. Показники гуморальної природної резистентності: лізоцим, комплемент, їх функція у захисті організму від зовнішніх шкідливих факторів, доволі інформативні [18].

Лізоцим (Л) – фермент, який руйнує мукopolісахариди бактеріальних оболонок. Він у багатьох випадках визначає антиінфекційну резистентність слизових оболонок. В зарубіжній літературі наводяться дані про можливість використання лізоцимного тесту (сироваткового Л та ін.) у клінічній медицині як допоміжного лабораторного методу для прогнозу перебігу ряду інфекційних і неінфекційних захворювань, а також ефективності їх лікування [18–20].

Є дані про порушення у системі комплекменту (К) при частих рецидивах та хронічному носійстві *Streptococcus* sp. [21]. К – один із найбільш об'єктивних показників неспецифічних факторів захисту. К є складною багатокомпонентною системою сироваткових білків та виконує суттєву функцію в захисних і патологічних реакціях організму. Цитоліз, бактеріоліз, аглютинація та фагоцитоз, анафілактичні й алергічні реакції перебігають за участі комплекменту [22–24].

Публікації щодо імунного статусу хворих із АЗ датуються 90-ми рр. ХХ ст., останні роки з'явилися наукові роботи щодо рівня комплекменту при захворюваннях легенів (Bolger M. S., 2007) та алкогольному ураженні печінки (І. Биков, 2008; Pérez-Caballero D., 2004). Тому вивчення імунологічних зсувів у пацієнтів із АЗ, що ускладнена пневмонією, залишається наразі актуальним.

Мета роботи: дослідити АГЛ, рівень АСЛ-О, активність К та Л сироватки крові хворих на АД, перебіг якого ускладнений і неускладнений НГП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у Центрі невідкладної психіатрії (ЦНП) З ХОКПЛ. В дослідження були включені хворі на АД, ускладнений та неускладнений НГП (за МКБ-10 – F10.4 – стан відміни алкоголю з делірієм та F10.03 – гостра інтоксикація алкоголем із делірієм) [25]. Обстеження проводилось у першу добу перебування пацієнта у ЦНП. Вік хворих коливався від 19 до 72 років. Була сформована група зі 104 пацієнтів, хворих на АД, перебіг якого неускладнений НГП, та 35 хворих на АД, перебіг якого ускладнений НГП (згідно критеріїв включення, у міру їх надходження). Критеріями виключення з дослідження були вагітність, період лактації, відмова пацієнта брати участь в клінічному дослідженні; неалкогольний делірій. Усі пацієнти, незалежно від групи дослідження, одержували симптоматичне лікування в повному обсязі. Усім хворим проводилися лабораторні й інструментальні методи дослідження, стандартні для даної категорії хворих.

Забір матеріалу для бактеріологічних (мазки із задньої стінки глотки, слизової носових ходів, мокротиння) та серологічних досліджень (венозна кров) проводився вранці, натщесерце, до фізичного навантаження та різноманітних діагностичних процедур. Визначення АГЛ проводилось за уніфікованим методом у сироватці крові [26]. Він полягає у тому, що специфічні антитіла сироватки хворого вступають у реакцію із фер-

ментом ГЛ, який вносять до сироватки. При наявності антитіл до ГЛ відбувається інгібування її активності. Це проявляється у збереженні згустку муцину, що утворено гіалуроновою кислотою у кислому середовищі. Титр сироватки виражають числом одиниць АГЛ (АОНУS) в 1 мл сироватки. За 1 АОНУS приймають ту мінімальну кількість сироватки, яка нейтралізує 1 дослідну дозу ГЛ.

Для визначення АСЛ-О у сироватці крові використовують уніфікований метод визначення АСЛ-О. Якщо досліджувана сироватка містить антитіла до антигену стрептококу – стрептолізину-0, то додавання останнього до сироватки сприяє специфічному зв'язуванню антитіл та відміні феномену гемолізу еритроцитів, що додані у якості індикатора реакції до тієї ж сироватки [27]. Титр сироватки виражають числом одиниць АСЛ-О в 1 мл.

Гемолітичну активність К за 50 % гемолізом визначають уніфікованим методом [28–29]. К, що є складовою досліджуваної сироватки, викликає гемоліз сенсibilізованих баранячих еритроцитів у присутності сироватки кролика, імунізованого баранячими еритроцитами (гемолітична сироватка). Активність К виражають у гемолітичних одиницях. За одну 50 % гемолітичну одиницю К (СН₅₀) приймають таку його кількість, яка викликає гемоліз 50 % 0,5 мл стандартної суспензії сенсibilізованих еритроцитів при 37 °С за 45 хв. В сироватках здорових донорів зазвичай є 20–40 гемолітичних одиниць К. Рівень К у жінок нижчий, ніж у чоловіків, у межах 10 %.

Визначення активності лізоциму фотоелектроколометричним методом за Дорофейчук А. Г. зі змінами температурного режиму реакції сироватки крові з культурою *M. lisdecticus*. Метод засновано на змінах оптичної густини середовища у результаті здатності лізоциму крові викликати лізис тест-культури *M. lisdecticus* у фосфатному буфері. Розрахунок активності лізоциму: із числа оптичної щільності досліджуваної проби віднімають показник щільності мікробної суспензії. Отримана величина відображає активність лізоциму сироватки крові або % лізису [28–31].

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програм Statistika-6, Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

З огляду на той факт, що найбільш частими збудниками бактеріальної інфекції є стрептокок, а також, що ці мікроорганізми

частіше за все діють у вірусно-бактеріальній асоціації, ми провели дослідження рівнів антитіл до стрептококу. Відомо, що екзотоксини, які виділяють стрептококи (стрептолізин-0, еритрогенин), та близькі за хімічною структурою ферменти патогенності (гіалуронідаза, коагулаза, стрептокіназа та ін.) відіграють роль антигенів і приводять до вироблення специфічних антитіл в організмі хворого: АСЛ-О, АГЛ, – тобто є показниками специфічної перебудови організму стосовно стрептококу. Ми визначали титри антитіл до стрептококу (АСЛ-О, АГЛ), а також активність К та Л сироватки у 104 хворих на алкогольний делірій, з них у 35 із пневмонією та у 49 представників контрольної групи.

У табл. 1 представлено дані частоти виявлення титрів АСЛ-О й АГЛ у хворих залежно від наявності або відсутності бактеріальних ускладнень. Проаналізувавши ма-

теріал відносно висоти титру, ми переконалися в тому, що набравши контрольну групу (КГ) із здорових осіб, отримали у них значення у межах норми. У дев'яти представників КГ значення АСЛ-О були вищі за нормальні, але не перевищували 300 од., у трьох осіб значення АГЛ були дещо вищими за норму. Цим особам рекомендовано пройти обстеження, оскільки подібні зрушення можуть свідчити про субклінічний перебіг СІ. У хворих на АД титри АСЛ-О, АГЛ вищі від значень контрольної групи. Така тенденція може бути обумовленою наявністю у пацієнтів хронічних захворювань (бронхіт, гепатит, панкреатит, пієлонефрит).

Пацієнти з АД, ускладненим НГП, мали високі значення АСЛ-О, АГЛ. Титри мали стійку кореляцію із тяжкістю перебігу ускладнення, наявністю супутніх захворювань, характером ізольованої мікрофлори (БРС у монокультури) (10 випадків).

Таблиця 1

Титри АСЛ-0 й АГЛ у хворих на алкогольний делірій, ускладнений та неускладнений негоспітальною пневмонією

Групи обстежених хворих	Антистрептолізин-0 (АСЛ-О, N=250 од.)	Антистрептогіалуронідаза (АГЛ, N=до 300 од.)
Хворі на АД, неускладнений НГП (104)	295,68	356,25
Хворі на АД, ускладнений НГП (35)	424,29	495,71
Контрольна група (49)	245,92	283,67

Вивчено склад двох показників неспецифічної гуморальної резистентності у хворих на АД, ускладнений та неускладнений НГП: лізоциму та комплементу сироватки у 104 хворих на алкогольний делірій, з них у 35 із пневмонією, та у 49 контрольної групи.

У табл. 2 представлено дані частоти виявлення активності К та Л у хворих залежно від наявності або відсутності бактеріальних ускладнень. Проаналізувавши матеріал відносно значень, ми переконалися в тому, що набравши КГ із здорових осіб, отримали у них значення у межах норми. У десяти представників та у семи осіб КГ значення К та Л відповідно були нижчі за нормальні. Ці зміни були відмічені переважно у осіб з більш високими

показниками АСЛ-О та АГЛ. Досліджені показники, враховуючи неспецифічність змін у системі К та Л, дають поштовх для до обстеження цих осіб на наявність хронічного інфекційного процесу. У хворих на АД рівень К, Л були у межах норми, але наближались до нижчих значень. Такі зміни можуть бути зумовлені тим, що ця категорія пацієнтів має досить тривалий перебіг алкоголізму, що часто ускладнюється бактеріальними ускладненнями. Пацієнти з АД, ускладненим НГП, мали нижчі значення рівня Л та К. Рівень мав стійку кореляцію із тяжкістю перебігу ускладнення, але без кореляційного зв'язку із ізольованою від пацієнтів мікрофлорою. У цих пацієнтів ізольовали переважно грамнегативну флору.

Таблиця 2

Рівень лізоциму, комплементу у хворих на алкогольний делірій, ускладнений та неускладнений негоспітальною пневмонією

Групи обстежених хворих	Лізоцим (8-12 мкг/мл)	Комплемент (20–50 од. гемолітичних)
Хворі на АД, неускладнений НГП (104)	9,13	24,62
Хворі на АД, ускладнений НГП (35)	6,74	14,29
Контрольна група (49)	9,18	35,92

ВИСНОВКИ

1. У хворих із гострою фазою захворювання титри АСЛ-О, АГЛ мають значення вищі

за нормальні, у пацієнтів із АД, неускладненим НГП значення перевищують нормальні показники. Ми вважаємо це наслідком тривалого захворювання на алкоголізм, частими

бактеріальними ускладненнями, де питому вагу складає умовно-патогенна мікрофлора, представником якої є *Streptococcus* sp. Титри АСЛ–О й АГЛ корелюють із тяжкістю перебігу НГП.

2 Значення Л та К у хворих на АД, ускладненого пневмонією, були нижчими за нормальні показники та за показники, отримані від хворих на АД, неускладнений НГП, значення яких були у межах норми. Ці дані свідчать про «виснаженість» імунної системи цих хворих, про високу вірогідність, що бактеріальні ускладнення у цієї категорії хворих викликає мікрофлора зі значним рів-

нем антилізоцимною та антикомплементарною активності. Оскільки, ці показники неспецифічні, вказане свідчить про імунореактивність організму не тільки по відношенню до *Streptococcus* sp., а й інших бактерій, ізольованих від пацієнтів.

3. Отримані нами дані можуть бути використані для прогнозу перебігу інфекційних ускладнень у хворих на АД, АСЛ–О та АГЛ у випадку СІ, Л та К – бактеріальних ускладнень різної етіології. Тим самим можливо вчасно скорегувати лікування, зменшити тривалість перебування у ЦНП та понизити смертність пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization to develop a global strategy to reduce alcohol related harm [Electronic resource] : Access mode : <http://www.add-resources.org/world-health-organization-to-develop-a-global-strategy-to-reduce-alcohol-related-harm.4485329-76585.html>.
2. Кузьминов В. Н. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и лечения алкогольного делирия / В. Н. Кузьминов // Международный медицинский журнал. – 2002. – Т. 8, № 1–2. – С. 75–78.
3. Ходош Э. М. Внебольничная пневмония: ключи к пониманию тактики ведения и безуспешной терапии / Э. М. Ходош // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 1 (30). – С. 50–54.
4. Nelson S. Alcohol and bacterial pneumonia / S. Nelson, J. Shellito, C. Mason [et al.] // Alcohol Health & Research World. – 1992. – № 1. Access mode : http://findarticles.com/p/articles/mi_m0847/is_n1_v16/ai_13364845/?tag=content;coll.
5. Ruiz M. Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology / M. Ruiz, S. Ewig, A. Torres, F. Arancibia [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – V. 160. – P. 312–318.
6. Simpson J. C. G. A national confidential enquiry into community acquired pneumonia deaths in young adults in England and Wales / J. C. G. Simpson, J. T. Macfarlane, J. Watson // Thorax. – 2000. – № 55. – P. 1040–1045.
7. Bykov I. L. Protective function of complement against alcohol-induced rat liver damage / I. L. Bykov, A. Väkevä, H. A. Järveläinen [et al.] [Electronic resource] // Int Immunopharmacol. – 2004. – № 4 (12). – P. 1445–1454. Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15351314>.
8. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia : Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention (Statement from the American Thoracic Society) // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2001. – № 163 (7). – P. 1730–1754.
9. Mendenhall L. C. Immunity, malnutrition, and alcohol / L. C. Mendenhall // Alcohol Research & Health, 1992 [Electronic resource]. Access mode : http://findarticles.com/p/articles/mi_m0847/is_n1_v16/ai_13364233/?tag=content;coll1992.
10. Boe D. M. Alcohol-induced suppression of lung chemokine production and the host defense response to *Streptococcus pneumoniae* / D. M. Boe, S. Nelson, P. Zhang [et al.] // Alcoholism : Clinical and Experimental Research. – 2003. – № 27. – P. 1838–1845.
11. Арзаканян Э. Х. Поражение легких при длительной стрептококковой инфекции в эксперименте / Э. Х. Арзаканян // Труды Ереванского медицинского института, Ереван. – 1979. – Выпуск XIX, Кн. I. – С. 137–143.
12. Лук'яненко Т. В. Антилізоцимна та лізоцимна активність бактерій роду *Streptococcus* sp. і *Staphylococcus* sp., ізольованих від хворих на алкогольний делірій / Т. В. Лук'яненко, Т. П. Осолодченко, В. Н. Кузьминов, М. П. Юрченко, О. В. Менкус : Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної лабораторної діагностики» (Харків, 25 листопада 2010 р.). – С. 10.
13. Мясоедова С. Е. Диагностическое и прогностическое значение показателей иммунного ответа на антигены стрептокока группы А при ревматизме / С. Е. Мясоедова, В. А. Бобков, Д. В. Андреева, Б. И. Шевелев // Терапевтический архив. – 1995. – № 11, Т. 67. – С. 69–71.
14. Almond A. Oligosaccharides as model systems for understanding water-biopolymer interaction : hydrated dynamics of a hyaluronan decamer / A. Almond, A. Brass, J. K. Sheehan // J. Phys. Chem. B. – 2000. – V. 104. – P. 5634–5640.
15. Stoolmiller A. C. The biosynthesis of hyaluronic acid by *Streptococcus* / A. C. Stoolmiller, A. Dorfman // J. Biol. Chem. – 1969. – V. 244, № 2. – P. 236–246.

16. Калиновская Л. С. Активность неспецифической антигиалуронат-лиазы сыворотки крови при пневмониях у детей / Л. С. Калиновская // Воспаление легких у детей (Сб. науч. трудов). – М. : Мед., 1971. – С. 74–84.
17. Генералов И. И. Некоторые аспекты иммунного ответа на гиалуронидазу как фактор агрессии микроорганизмов / И. И. Генералов, К. С. Азаренок, Э. А. Доценко [и др.] // Актуальные вопросы патогенеза и терапии инфекционных и паразитарных болезней (Сб. науч. трудов). – Ленинград, 1987. – С. 10–16.
18. Mandell L. A. Update of practice guidelines for the management of community- acquired pneumonia in immunocompetent adults / L. A. Mandell, J. G. Bartlett, S. F. Dowell [et al.] // Clin. Inf. Dis. – 2003. – Vol. 37. – P. 1405–1433.
19. Nancy E. Wight. New Human Milk «Depot» Established in Southern California / Nancy E. Wight [Electronic resource] // ABM News and Views (The Newsletter of Academy of The Breastfeeding Medicine). – 2000. – Vol. 6, № 3. – P. 17. Access mode : ABM News 6-3.qxd.
20. Грант Х. Я. Сравнительная оценка некоторых методов количественного определения лизоцима в сыворотке крови / Х. Я. Грант, Л. И. Яворковский, И. А. Блумберга // Лабораторное дело. – 1973. – № 5. – С. 300–303.
21. Бала М. А. Изменение системы комплемента при острой стрептококковой инфекции / М. А. Бала, М. И. Грутман, А. Ф. Фролов // Врачебное дело. – 1992. – № 2 (995). – С. 51–53.
22. Pérez-Caballero D. Interaction between complement regulators and Streptococcus pyogenes : binding of C4b-binding protein and factor H/factor H-like protein 1 to M18 strains involves two different cell surface molecules / D. Pérez-Caballero, I. Garcia-Laorden, G. Cortes [et al.] // J. Immunol. – 2004. – № 1; 173 (11). – P. 6899–6904.
23. Bykov I. Complement system and alcoholic liver disease: academic dissertation / I. Bykov [Electronic resource]. – Department of Bacteriology and Immunology Haartman Institute, Faculty of Medicine University of Helsinki, Finland, 2008. – 69 p. Access mode: <http://www.google.ru/search?hl=ru&q=Complement+system+and+alcoholic+liver+disease+%2FIgor+Bykov>.
24. Bolger M. S. Complement levels and activity in the normal and LPS-injured lung [Electronic resource] / M. S. Bolger, D. S. Ross, H. Jiang // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2007. – V. 292, № 3. – P. 748–759. Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071722?dopt=Abstract>.
25. Кузьминов В. Н. Некоторые аспекты патогенеза, клиники и лечения алкогольного делирия / В. Н. Кузьминов // Международный медицинский журнал. – 2002. – Т. 8, № 1–2. – С. 75–78.
26. Лямперт И. М. Серологические методы исследования / И. М. Лямперт. – М., 1962; МРТУ-42 № 136-66 на стрептококковую гиалуронидазу. Наставление по применению стрептококковой гиалуронидазы для определения антигиалуронидазы в сыворотках больных. – М., 1966.
27. Лямперт И. М. Серологические методы исследования / И. М. Лямперт. – М. 1962 : МРТУ-42-139-66. Наставление по применению сухого препарата стрептолизина-О для определения антистрептолизина-О в сыворотках больных.— М., 1973.
28. Садовников Н. В. Общие и специальные методы исследования крови птиц промышленных кроссов / Н. В. Садовников, Н. Д. Придыбайло, Н. А. Верещак [и др.]. – Екатеринбург, Санкт-Петербург : Уральская ГСХА, НИП «АВИВАК», 2009. – С. 85.
29. Вавилова Л. М. Методы тестирования комплемента / Л. М. Вавилова, Н. Н. Кузнецова, Т. В. Голосова // Лаб. дело. – 1991. – № 4. – С. 6–10.
30. Кольман А. Э. Методы определения содержания лизоцима / А. Э. Кольман // Антибиотики. – 1967. – Т. 12, № 8. – С. 741.
31. Грант Х. Я. Сравнительная оценка некоторых методов количественного определения лизоцима в сыворотке крови / Х. Я. Грант, Л. И. Яворковский, И. А. Блумберг // Лаб. Дело. – 1973. – № 5. – С. 300.

УДК 616.12-008.331.1+616.72-018.3-007.71/.18-007.248

ОСТЕОАРТРОЗ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ СОЧЕТАННОГО ТЕЧЕНИЯ

Л. М. Пасишвили

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

У больных с гипертонической болезнью определяются гипокальциемия и гиперкальциурия, которые значительно усиливаются при присоединении остеоартроза. Выявленные изменения можно расценить как один из факторов развития и прогрессирования этих заболеваний. Данные изменения являются неблагоприятным фактором сочетанного течения гипертонической болезни и остеоартроза и

© Пасишвили Л. М., 2011

могут привести к формированию остеопороза, что является основанием к проведению заместительной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартроз, гипертоническая болезнь, патогенез, кальций

ОСТЕОАРТРОЗ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ: МЕХАНІЗМИ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ

Л. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

У хворих з гіпертонічною хворобою визначена гіпокальціємія та гіперкальціємія, які значно збільшуються при приєднанні остеоартрозу. Виявлені зміни можна вважати одним з механізмів розвитку та прогресування цих захворювань. Дані зміни є несприятливим фактором поєданого перебігу гіпертонічної хвороби та остеоартрозу та можуть привести до формуванню остеопорозу, що є підставою до проведення замісної терапії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, гіпертонічна хвороба, патогенез, кальцій

OSTEOARTHRITIS AND HIGH BLOOD PRESSURE: MECHANISMS FOR REALIZATION OF THE COMBINED COURSE

L. M. Pasiyeshvili

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In patients with high blood pressure were identified low levels of calcium in the blood and elevated levels of calcium in the urine. These changes were more pronounced in combination with osteoarthritis. These changes may be a negative factor for the combined course of these diseases and contribute to the progression. This combination is the foundation for replacement therapy.

KEY WORDS: osteoarthritis, high blood pressure, pathogenesis, calcium

Остеоартроз (ОА) представляет собой хроническое медленно прогрессирующее заболевание суставов, проявляющееся дегенеративными изменениями хряща, а в последующем костных суставных поверхностей и подлежащей кости, при этом формируются краевые остеофиты и деформация сустава. В современном представлении ОА – это гетерогенная группа заболеваний разной этиологии с подобными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями. Распространенность ОА настолько велика, что в большинстве стран мира он «входит» в тройку наиболее часто диагностируемой соматической патологии, уступая место лишь ИБС и цереброваскулярным заболеваниям [1]. По данным ВОЗ ОА регистрируется у 6,4–12 % населения планеты. Распространенность и заболеваемость ОА неуклонно прогрессирует. По данным статистики заболеваемость в Украине составляет 607,3 человека на 100 тыс. населения в год, а распространенность – 3172,6 (у лиц трудоспособного возраста – 398,5 и 1402,3 соответственно). В Украине общее число больных превышает 1 203 000 человек, причем преобладают женщины с дебютом заболевания в возрасте 40–45 лет (практически у 50 %). В возрасте 60 лет и

старше различные проявления ОА присущи практически всему населению [2, 3].

Среди факторов риска заболевания выделяют: женский пол, избыточную массу тела, возраст старше 50 лет, эндокринные и метаболические расстройства, хроническую перегрузку и травмы суставов. В 60 % случаев ОА приводит к длительной потере трудоспособности, а в 11,5 % – к инвалидизации пациентов [1, 4]. Основанные механизмы развития ОА связывают с разбалансированностью процессов репарации и деградации в синовиальном суставе вначале в количественном отношении, а в последующем – временном. Можно с уверенностью говорить, что не только возрастной фактор определяет время повреждения сустава. Так является доказанным, что время и место пораженного сустава определяется характером трудовой деятельности (раньше возникают изменения в суставах, имеющих максимальную нагрузку, при работе в сырых помещениях), образом жизни (занятия определенными видами спорта – тяжелой атлетикой, футболом, теннисом, гимнастикой, велосипедным спортом и рядом других), как микро-, так и макротравматизм определенных суставов и ряд других [5, 6]. Нельзя сбрасывать со счетов и наследственную

предрасположенность, которая реализуется как через элементы непосредственно формирующие сустав, так и прилежащую к хрящу субхондральную кость, через которую осуществляются энергетические, пластические и механические функции суставного хряща [7]. Кроме того, немаловажное значение отводится сопутствующей патологии, среди которой выделяют болезни, течение которых сопровождается нарушением кальциевого обмена, репарации кости, избыточной нагрузкой на суставы (ожирение) и т. д.

Такая распространенность заболевания, возникновение его у пациентов старших возрастных групп и совокупность факторов риска обеспечивает возможность его сочетания с другими социально значимыми заболеваниями внутренних органов, такими как, артериальная гипертензия (АГ), ИБС, сахарный диабет и рядом других.

Среди перечисленных заболеваний весомый вклад вносит АГ. Она зарегистрирована у 11,5 млн жителей Украины, при этом указывается, что таких больных значительно больше – около 14 млн. За последние 10 лет распространенность болезней системы кровообращения в нашей стране возросла почти в 2 раза; а смертность составили 62 % в структуре общего количества умерших [8–10].

Артериальная гипертензия (АГ) «сопровождает» многие заболевания внутренних органов, что обусловлено высокой распространенностью, хроническим пожизненным течением, плохим контролем АД со стороны многих пациентов, что приводит к формированию осложнений и ухудшению качества жизни. Появление артериальной гипертензии в большинстве случаев ухудшает течение иных заболеваний или на фоне их обострения сопровождается «беспричинным» повышением АД. Это обуславливает необходимость формирования схем терапии, обеспечивающих контроль над измененными показателями.

Целью нашей работы было изучение особенностей сочетанного течения ОА и артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе проведено наблюдение за 39 больными с АГ и ОА. Среди больных преобладали женщины (31 – 79,5 %); средний возраст обследованных составил (47,4 ± 4,5) лет. Длительность заболевания по ОА превышала 5 лет (от 7 до 12 лет); артериальная гипертензия регистрировалась в сроке от 3 до 19 лет. Диагноз гипертонической болезни устанавливали согласно реко-

мендаций экспертов ВОЗ (1993 г.), классификации артериальной гипертензии по поражению органов-мишеней (доклад Комитета Экспертов ВОЗ по АГ, 1996 г.) и рекомендованной к дальнейшему использованию согласно приказа МЗ Украины № 247 от 01.08.98 г. ОА рассматривали как первичное (идиопатическое) заболевание локализованной формы (согласно классификации); так же использовали рентгенологическую классификацию Kellgren-Lawrence, выделяющую 4 стадии.

Группа контроля была представлена 20 больными с АГ, которые были сопоставимы с основной группой пациентов по возрасту, полу, стадии гипертонической болезни (ГБ) и длительности анамнеза. Измерение АД проводили сфигмоманометром «Gamma» модель 720 (Швейцария). Дополнительно кроме общепринятых методов драгностики исследовали показатели кальциевого обмена в крови и моче (общий и ионизированный кальций сыворотки крови и общий кальций мочи, подсчитывали соотношение фракций кальция в крови) – наборы для исследования PLIVA-Lachema (Чешская республика).

Обоснованием к исследованию показателей обмена кальция у больных с АГ и ОА является особая функция данного макроэлемента. В свете современных представлений, уровень кальция является величиной, занимающей ключевое положение в сложной системе кальциевого метаболизма. Он участвует во многих физиологических и биохимических процессах: поддержании целостности и проницаемости цитоплазматических мембран, регуляции синаптической передачи, процессах нервно-мышечной проводимости, мышечного возбуждения и сокращения, поддержании тонуса парасимпатической, симпатической и ЦНС, регуляции ряда гормональных механизмов, контроле и активации ферментативных процессов, регенерации костной ткани и др. [11].

Согласно современных данных ГБ относится к кальцийзависимым заболеваниям, а формирование и течение ОА сопровождается развитием остеопенических состояний [12].

Статистическая обработка результатов проводилась параметрическими методами с вычислением средней арифметической величины изучаемых показателей (M) и ее средней ошибки (m). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Различие расценивалось как достоверное начиная со значений $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Типичными клиническими признаками ОА являются боли в суставах механического типа, которые чаще возникают во второй половине дня или при физической нагрузке. Такой характер болей был выявлен у всех обследованных больных, однако локализация пораженных суставов была различной (табл. 1).

Таблица 1
Локализация пораженных суставов у обследованных больных

Пораженный сустав	Частота встречаемости	
	абс. число	%
коленный	31	79,5
тазобедренный	19	48,7
плечевой	13	33,3
мелкие суставы кисти, стоп	21	53,8

Как видно из представленной таблицы, моноартрит у наших больных выявлен не был, а практически во всех наблюдениях регистрировалось поражение не менее 2-х суставов. У 12 (30,8 %) пациентов при поражении межфаланговых суставов были так же диагностированы узелки Гебердена или Бушара. Поражение других суставов встречалось значительно реже.

Стартовые боли в начале дня, продолжающиеся не более 15–30 мин, регистрировались у 29 больных (74,4 %); периодическое заклинивание и блокаду сустава отметили 11 лиц (28,2 %); крепитацию при движении – 27 (69,2 %), затруднение спуска по лестнице – 21 (53,8 %). Деформация суставов различной степени выраженности реги-

стрировалась у всех больных; при этом рентгенологические изменения у 15 из них соответствовали 1-й стадии, у 21 – 2-й и у 3-х – 3-й стадии по Kellgren-Lawrence. Клинически нарушения функции суставов у 13-ти больных соответствовали 1 ст., у 29-ти – 2-й и у 3-х – 3-й (при этом «избыточное» количество больных обусловлено различной степенью функциональной недостаточности при поражении нескольких суставов).

АГ у 27 больных (69,2 %) соответствовала 2-й стадии, второй степени и у 12 (30,8 %) – третьей степени этой же стадии. Больных третьей стадией АГ в исследование не включали.

Средние цифра АД при поступлении у больных 1-й группы составили: САД – (167,1 ± 3,4) мм рт. ст., ДАД – (94,2 ± 2,3) мм рт. ст.; 2-й группы соответственно (176,1 ± 4,1) мм рт. ст. и (102 ± 3,2) мм рт. ст.

Необходимо отметить, что поступление в стационар в большинстве случаев (27 больных) было связано с усилением болевого суставного синдрома. Усиление болей изменяло качество жизни больных – нарушался сон, трудоспособность, повышалась местная (15 больных) температура. Возникающий «дискомфорт» сопровождался нейро-вегетативными проявлениями и повышением АД. У 12 больных при поступлении в стационар преобладали жалобы, обусловленные повышением АД; однако суставные проявления дополняли клиническую картину.

Результаты исследования уровня кальция в сыворотке крови показали, что во всех группах обследуемых отмечалось снижение данного показателя (табл. 2).

Таблица 2

Концентрация кальция в сыворотке крови у обследованных больных

Группы обследованных	Общий кальций (моль/л) (M ± m)	Ионизированный кальций (моль/л) (M ± m)	Кальциевый коэффициент (%)	P
Здоровые (n = 20)	2,62 ± 0,03	1,21 ± 0,02	46,1	0,01
с ГБ II ст. (n = 20)	2,34 ± 0,02	1,15 ± 0,02	49,1	0,01
с ГБ II ст. + ОА (n = 39)	2,18 ± 0,02	1,09 ± 0,02	50,0	0,01

Полученные результаты исследования уровня общего и ионизированного кальция крови свидетельствуют о том, что во всех группах обследуемых отмечается снижение данных показателей, причем уровень гипокальциемии более выражен при сочетанной патологии.

В тоже время отмечено перераспределение кальция между клеткой и межклеточной жидкостью, на что указывает увеличение кальциевого коэффициента. Повышенный вход кальция в клетку изменяет процессы

нервно-мышечной проводимости и мышечного возбуждения, что в условиях наличия АГ приведет к повышению сосудистого тонуса, а следовательно, и артериального давления.

Снижение кальция в сыворотке крови у больных с такой патологией приведет к напряжению кальциевых механизмов контроля и для восполнения недостающего кальция идет его выход из депо-костной ткани, что сопровождается формированием остеопоретических состояний и остеопороза.

Сопоставление показателей обмена кальция с результатами клинических и параклинических исследований показало их зависимость от: длительности анамнеза как по АГ, так и ОА, возраста пациентов, степени недостаточности кровообращения (табл. 3).

Нами было проведено также исследо-

вание содержания общего кальция в моче у обследуемых больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что у данной категории лиц имеет место гиперкальциурия, причем в группе больных с сочетанной патологией выявленные изменения были максимальными (табл. 4).

Таблица 3

Концентрация кальция сыворотки крови у обследованных пациентов в зависимости от длительности анамнеза (M ± m)

Обследованные пациенты	Длительность анамнеза по АГ		
	до 5 лет	5–10 лет	более 10 лет
с ГБ II ст.	2,42 ± 0,02	2,37 ± 0,01	2,31 ± 0,02
с ГБ II ст. + ОА	2,30 ± 0,01	2,21 ± 0,02	2,16 ± 0,01

Таблица 4

Содержание общего кальция в моче у больных с ГБ и при ее сочетании с ОА (M + m)

Группы обследованных	Общий кальций мочи (ммоль/л/сутки)	P
Здоровые (n = 20)	12,7 + 1,14	-
Больные с ГБ II ст. (n = 20)	17,94 + 1,1	< 0,01
Больные с ГБ II ст. + ОА (n = 39)	23,6 + 1,13	< 0,001

Потеря кальция с мочой усугубит процессы разрушения костной ткани, что, несомненно, является основанием к пересмотру диеты больных и проведению заместительной терапии.

ВЫВОДЫ

У больных с артериальной гипертензией и при ее сочетании с остеоартрозом наблюдаются изменения в кальциевом метаболизме, что проявляется гипокальциемией, механизм развития которой при данных

нозологических формах, по-видимому, различен. В тоже время сочетание ГБ и ОА усугубляет нарушение кальциевого обмена, что, по нашему мнению, можно рассматривать как отрицательный тандем при сочетанной патологии. Обнаруженные изменения кальциевого гомеостаза можно трактовать, как один из патогенетических механизмов развития и прогрессирования ГБ и ОА при сочетанном их течении. Полученные результаты являются основанием к проведению заместительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрий А. Э. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / А. Э. Багрий, О. И. Дядык, О. И. Жаринов [и др.] – Киев : «Четверта хвиля», 2009. – 160 с.
2. Боева И. А. Влияние клинической активности остеоартроза на качество жизни пациентов / И. А. Боева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 414–416.
3. Боева І. А. Вибір індивідуальної терапевтичної тактики у хворих на остеоартроз колінних суглобів за даними клініко-інструментальних зіставлень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / І. А. Боева. – Донецьк, 2010. – 20 с.
4. Борткевич О. П. Тактика ведения пациентов с остеоартрозом: мнение специалиста / О. П. Борткевич // Здоров'я України. – 2009. – № 5. – С. 5.
5. Коломиец В. В. Оценка состояния обмена кальция и синтеза оксида азота у больных с артериальной гипертензией с остеоартрозом / В. В. Коломиец, К. Ю. Симбирцева, Д. Ю. Спецевич // Украинский ревматологический журнал. – 2006. – Т. 25, № 3. – С. 57–61.
6. Медико-соціальні аспекти хвороб системи кровообігу : аналітично-статистичний посібник / За ред. чл.-кор. АМН України проф. Коваленка. – МВЦ : Медінформ, 2009. – 146 с.
7. Нарушение обмена кальция / Под ред. Д. Хит, Дж. Маркс; пер. с англ. – М., 1999. – 198 с.
8. Ревел П. А. Патология кости : Пер. с англ. / П. А. Ревел. – М. : Медицина, 1993. – 386 с.
9. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л. И. Беневоленской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
10. Arabi A., Maalouf J., Choucair M. et al. Bone mineral density by age, gender, pubertal stages and socioeconomic status in healthy children and adolescents / A. Arabi, J. Maalouf, M. Choucair [et al.] // Bone. – 2004. – Vol. 35. – P. 1169–1179.
11. Ciremor P. Osteoarthritis / P. Ciremor // Curr Opin Rheumatol. – 2000. – Vol. 12. – P. 450–455.
12. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension for the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1462–1536.

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А. Н. Фомич, Л. А. Мартимьянова, Н. И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Изучена связь между типами ортостатических реакций (ОР) частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) и клиническими проявлениями постоянной формы фибрилляции предсердий (ФП) у 73 пациентов (32 мужчины и 41 женщина) в возрасте (55 ± 15) лет с давностью ФП (6 ± 5) лет. У пациентов с ФП встречались все типы ОР ЧЖС с преобладанием позитивных (41 %) над негативными (34 %) и отсутствующими (25 %). Квалифицированные позитивные ОР ЧЖС встречались у 27 %, и негативные – у 40 % пациентов. Описаны клинические проявления ФП при разных типах ОР ЧЖС. Высокая частота встречаемости прогностически менее благоприятных квалифицированных негативных, позитивных и отсутствующих ОР ЧЖС у лиц пожилого и старческого возраста с ФП требует пристального внимания с более тщательным обследованием, медикаментозной терапией и модификацией образа жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ортостатические реакции, частота желудочковых сокращений, фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, хроническая ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность

ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ ЧАСТОТИ ШЛУНОЧКОВИХ СКОРОЧЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Г. М. Фомич, М. І. Яблучанський, Л. О. Мартим'янова

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Вивчено зв'язок між типами ортостатичних реакцій (ОР) частоти шлуночкових скорочень (ЧШС) та клінічними проявами постійної форми фібрилляції передсердь (ФП) у 73 пацієнтів (32 чоловіки і 41 жінка) віком (55 ± 15) років з давністю ФП (6 ± 5) років. У пацієнтів з ФП зустрічалися всі типи ОР ЧШС з переважанням позитивних (41 %) над негативними (34 %) і відсутніми (25 %). Кваліфіковані позитивні ОР ЧШС зустрічалися у 27 %, а негативні – у 40 % пацієнтів. Описано клінічні прояви ФП при різних типах ОР ЧШС. Висока частота зустрічальності прогностично менш сприятливих кваліфікованих негативних, позитивних і відсутніх ОР ЧШС в осіб похилого та старечого віку з ФП вимагає пильної уваги з більш ретельними обстеженнями, медикаментозною терапією і модифікацією способу життя пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ортостатичні реакції, частота шлуночкових скорочень, фібрилляція передсердь, артеріальна гіпертензія, хронічна ішемічна хвороба серця, серцева недостатність

ORTHOSTATIC REACTIONS OF VENTRICULAR RATE IN PATIENTS WITH PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION

G. M. Fomych, N. I. Yabluchanskiy, L. A. Martimyanova

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

A relationship between different types of orthostatic reactions (OR) of ventricular rate (VR) and clinical manifestation of permanent atrial fibrillation (AF) in 73 patients (32 men and 41 women) aged (55 ± 15) years with a prescription AF (6 ± 5) years has been studied. All types of OR have been noticed in studied population. Positive OR of VR have been dominated (41 %), negative and absent OR of VR have been occurred more rarely (34 % and 25 % respectively). Qualified positive OR of VR have been occurred in 27 %, and negative – 40 % of patients. High incidence of prognostically less favorable qualified negative, positive and absent OR of VR in elderly and senile patients with AF requires closer attention with more precise examination, drug therapy and lifestyle modification of patients.

KEY WORDS: orthostatic reaction, heart rate, atrial fibrillation, hypertension, chronic ischemic heart disease, heart failure

Фибрилляция предсердий (ФП) является серьезной медицинской и социальной проблемой как одна из ведущих причин развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (СН), тромбоэмболических осложнений, в первую очередь инсультов, ухудшения качества и сокращения продолжительности жизни больных со значительным увеличением расходов на лечение [1–5].

Важное прогностическое значение для течения и исходов ФП имеет функциональное состояние сердечнососудистой системы, прежде всего, ее функциональных резервов, информативным методом в выявлении которых являются ортостатические пробы (ОП) [6]. Притом, что исследование ОР частоты сердечных сокращений (ЧСС) кардиологических больных с сохраненным синусовым ритмом и ЧЖС – с ФП позволяет оценить полноценность регуляторных механизмов сердечнососудистой системы, своевременно диагностировать, а значит, оптимизировать существующие методы лечения, они до сих пор при ФП почти не изучены [3].

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Розробка та дослідження системи автоматичного керування варіабельністю серцевого ритму», № государственной регистрации 0109U000622.

Целью работы стало изучение распространенности различных типов ОР ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП в зависимости от ее клинических признаков для разработки предложений по повышению эффективности диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» и городской поликлиники № 6 обследовано 73 пациента (32 мужчины и 41 женщина) в возрасте (55 ± 15) лет с давностью постоянной формы ФП (далее ФП) (6 ± 5) лет. Все пациенты имели постоянную форму ФП. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 62, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 58 пациентов.

Детальные данные о пациентах представлены в табл. 1.

В исследование не включали пациентов со стабильной стенокардией напряжения IV функционального класса (ФК), острым коронарным синдромом, СН IV ФК.

Использовались следующие классифицирующие признаки:

- пол (мужской, женский);
- возраст: зрелый (мужчины 45–60 лет, женщины 45–55 лет), пожилой (мужчи-

ны 61–74 года, женщины 56–74 года), старческий (мужчины и женщины 75–87 лет);

- давность ФП (0–5, 5–10 и более 10 лет);
- степень тяжести СН (I–III ФК), стадия СН (0–IIБ);
- класс частоты желудочковых сокращений в покое (ЧЖС) – бради- (менее 60 уд/мин), нормо- (60–90 уд/мин) и тахисистолическая ФП (более 90 уд/мин);
- степень тяжести стабильной стенокардии напряжения (I–II ФК);
- наличие кардиосклероза (постинфарктного, диффузного);
- степень АГ: мягкая АГ (систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) 140–159 мм рт. ст., на 90–99 мм рт. ст.); умеренная АГ (САД 160–179 мм рт. ст., ДАД 100–109 мм рт. ст.); тяжелая АГ (САД 180 и более мм рт. ст., ДАД 110 и более мм рт. ст.);
- стадия АГ (I–III);
- фракция изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) ($< 40\%$, $40\text{--}50\%$ и $\geq 50\%$);
- конечнодиастолический размер (КДР) ЛЖ (< 55 мм, ≥ 55 мм);
- конечносистолический размер (КСР) ЛЖ (< 38 мм, ≥ 38 мм);
- толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ в диастолу (≤ 11 мм, > 11 мм);
- размер левого предсердия (ЛП) (≤ 40 мм, > 40 мм);
- продолжительность комплекса QRS (укороченный $< 0,08$ мс, нормальный $0,08\text{--}0,1$ мс, классифицированный удлинённый $> 0,1$ мс);
- продолжительность интервала QT (≤ 320 мс, $321\text{--}440$ мс, > 440 мс).

САД и ДАД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP2B10. Регистрация ЭКГ производилась на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+ 2000». Продолжительность комплекса QRS и QT измеряли в отведениях II, V1, V5, V6 (три последовательных комплекса) с выбором максимального значения для отведения и зарегистрированных комплексов. Эхокардиографию с изменениями и вычислением КДР, КСР и ТЗС ЛЖ, ЛП, ФИ ЛЖ производили с помощью «Logic Book XP».

ОР ЧЖС оценивали по данным ее измерений на 3 минуте клиностаза (лежа) и на 3 минуте после перехода в ортостаз (стоя). Изменения ЧЖС в диапазоне до $\pm 5\%$ классифицировали как отсутствие ОР ЧЖС, уве-

личение на 5 % и более – как позитивный и
снижение на 5 % и более – как негативный

Таблица 1

**Частота встречаемости различных типов ОР ЧЖС в зависимости
от клинических признаков ФП (n (P ± p, %))**

Показатели		Тип ОР ЧЖС					
		Позитивный		Отсутст- вие	Негативный		
		Всего	Квалифици- рованных		Всего	Квалифици- рованных	
Всего пациентов		30 (41 ± 9)	8 (27 ± 8)	18 (25±10)	25 (34±9)	10 (40±10)	
Пол	Мужской	10 (31 ± 8)	1 (10 ± 5)	11 (34±11)	11 (34±9)	5 (45±16)	
	Женский	20 (49 ± 9)	7 (35 ± 9)	7 (17±9)	14 (34±9)	5 (36±15)	
Возраст	Зрелый	9 (90 ± 5)	2 (22 ± 7)	0 (0)	1 (10±6)	0 (0)	
	Пожилый	14 (31 ± 8)	4 (29 ± 8)	13 (29±11)	18 (40±10)	7 (39±10)	
	Старческий	7 (39 ± 9)	2 (29 ± 8)	5 (28±11)	6 (33±9)	3 (50±10)	
ИМТ Кг/м ²	Дефицит (< 18,5)	2 (100)	1 (50 ± 9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	Нормальная (18,5–24,9)	6 (30 ± 8)	0 (0)	5 (25±10)	9 (45±10)	3 (33±9)	
	Избыточная (25–29,9)	11 (50 ± 9)	3 (27 ± 8)	4 (18±9)	7 (32±9)	1 (14±7)	
	Ожирение I (30–34,9)	10 (53 ± 9)	3 (30 ± 8)	5 (26±10)	4 (21±8)	2 (50±10)	
	Ожирение II (35–39,9)	0 (0)	0 (0)	3 (75±10)	1 (25±9)	1 (100)	
	Ожирение III (> 40)	1 (17 ± 6)	1 (100)	1 (17±8)	4 (67±9)	3 (75±9)	
Давность ФП, лет	0–5	11 (48 ± 9)	5 (45 ± 9)	5 (22±10)	7 (30±9)	3 (43±10)	
	5–10	16 (41 ± 9)	3 (19 ± 7)	8 (21±10)	15 (38±10)	6 (40±10)	
	> 10	3 (27 ± 8)	0 (0)	5 (45±12)	3 (27±9)	2 (67±9)	
ФК СН	0	6 (55 ± 9)	2 (33 ± 9)	3 (27±10)	2 (18±8)	0 (0)	
	1	5 (45 ± 9)	1 (20 ± 7)	2 (18±9)	4 (36±10)	2 (50±10)	
	2	16 (41 ± 9)	5 (31 ± 8)	7 (18±9)	16 (41±10)	8 (50±10)	
	3	3 (25 ± 8)	0 (0)	6 (50±12)	3 (25±9)	0 (0)	
Стадия СН	0	6 (55 ± 8)	2 (33 ± 7)	3 (27±10)	2 (18±8)	0 (0)	
	I	17 (52 ± 8)	5 (29 ± 7)	8 (24±10)	8 (24±8)	3 (38±10)	
	II А	7 (24 ± 7)	1 (14 ± 5)	7 (24±10)	15 (52±10)	7 (47±10)	
	II Б	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
ЧЖС покоя	< 60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	60–90	13 (42 ± 9)	2 (15 ± 6)	7 (23±10)	11 (35±9)	3 (27±9)	
	> 90	17 (40 ± 10)	6 (35 ± 9)	11 (26±10)	14 (33±9)	6 (43±10)	
ИБС	Всего		22 (38 ± 10)	6 (27 ± 9)	16 (28±11)	20 (34±11)	8 (40±11)
	Стабильная стенокардия, ФК	I	12 (46 ± 11)	2 (17 ± 8)	8 (31±9)	6 (23±9)	2 (33±10)
		II	10 (31 ± 10)	4 (40 ± 10)	8 (25±12)	14 (44±11)	6 (43±11)
		III	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Кардио- склероз	постинфарктный	1 (20 ± 10)	0 (0)	0 (0)	4 (80±8)	2 (50±11)
диффузный		16 (34 ± 11)	5 (31 ± 11)	13 (28±12)	18 (38±10)	7 (39±10)	
АГ	Всего		24 (39 ± 10)	8 (33 ± 10)	15 (24±11)	23 (37±10)	9 (39±10)
	Степень АГ	Мягкая	1 (10 ± 5)	0 (0)	4 (40±13)	5 (50±10)	0 (0)
		Умеренная	16 (50 ± 9)	4 (25 ± 7)	7 (22±11)	9 (28±9)	4 (44±10)
		Тяжелая	7 (35 ± 8)	4 (57 ± 8)	4 (20 ± 10)	9 (45 ± 10)	5 (56 ± 10)
	Стадия АГ	I	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		II	24 (48 ± 10)	7 (29 ± 9)	13 (29 ± 11)	13 (26 ± 9)	4 (31 ± 10)
		III	0 (0)	0 (0)	1 (9 ± 7)	10 (91 ± 6)	5 (50)
Показатели ЭХО – КГ	ФИ, %	< 40	3 (37 ± 12)	1 (33 ± 12)	4 (50 ± 16)	1 (13 ± 12)	0 (0)
		40–50	5 (62 ± 12)	2 (40 ± 12)	3 (38 ± 15)	0 (0)	0 (0)
		≥ 50	8 (44 ± 12)	1 (13 ± 8)	3 (17 ± 12)	7 (39 ± 17)	3 (43 ± 17)
	КДР, мм	< 55	13 (50 ± 12)	3 (23 ± 10)	7 (27 ± 10)	6 (23 ± 15)	3 (50 ± 18)
		≥ 55	3 (38 ± 12)	1 (33 ± 12)	3 (38 ± 15)	2 (25 ± 15)	0 (0)
	КСП, мм	< 38	11 (48 ± 12)	2 (18 ± 9)	6 (26 ± 14)	6 (26 ± 15)	3 (50 ± 18)
		≥ 38	5 (45 ± 12)	2 (40 ± 12)	4 (36 ± 15)	2 (18 ± 13)	0 (0)
	ТЗСЛЖд, мм	≤ 11	6 (33 ± 12)	0 (0)	6 (33 ± 15)	6 (33 ± 17)	2 (33 ± 17)
		> 11	10 (63 ± 12)	4 (40 ± 12)	4 (25 ± 17)	2 (13 ± 12)	0 (0)
	ЛП, мм	≤ 40	10 (34 ± 11)	3 (30 ± 11)	6 (21 ± 12)	4 (14 ± 12)	2 (50 ± 17)
		> 40	6 (43 ± 12)	1 (17 ± 9)	4 (29 ± 14)	4 (29 ± 16)	1 (25 ± 15)
	Показатели ЭКГ	QRS, мс	< 0,08	16 (47 ± 9)	4 (25 ± 8)	6 (18 ± 10)	12 (35 ± 9)
0,08–0,1			12 (36 ± 9)	4 (33 ± 8)	10 (30 ± 9)	11 (33 ± 9)	4 (36 ± 9)
> 0,1			2 (33 ± 8)	0 (0)	2 (33 ± 10)	2 (33 ± 9)	1 (50 ± 10)
QTс,		≤ 320	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

мс	321–440	30 (41 ± 9)	8 (27 ± 8)	18 (25 ± 10)	25 (34 ± 9)	10 (40 ± 9)
	> 440	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

тип ОР ЧЖС. Увеличение или снижение ОР ЧЖС на $\geq 15\%$ классифицировали как квалифицированное.

В группах пациентов рассчитывали частотное соотношение разных уровней и типов ЧЖС. Данные заносили в базу Microsoft Excel 2010. Статистическая оценка результатов проводилась параметрическими с оценкой среднего (M) и стандартного отклонения (sd) и непараметрическими с оценкой частоты в процентах (P) и ее ошибки (p) методами. Достоверности различий между группами определялись для параметрических критериев с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических – непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В изученной популяции пациентов с ФП выявлены все типы ОР ЧЖС. У 41 % пациентов имел место позитивный тип, у 34 % – негативный, а у 25 % пациентов ОР ЧЖС отсутствовала. Отмечена также высокая частота встречаемости квалифицированных ОР ЧЖС как позитивных (27 %), так и негативных (40 %) (рис. 1).

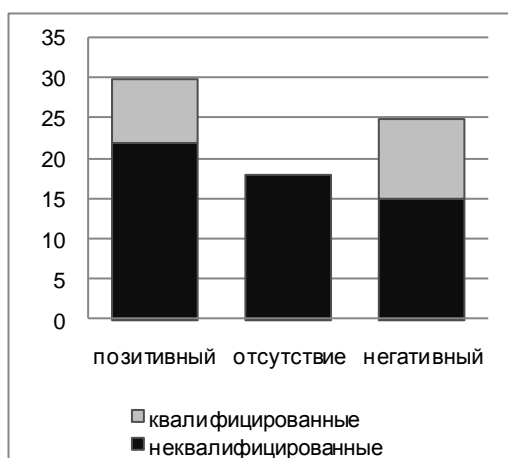


Рис. 1. Распространенность различных типов ОР ЧЖС у пациентов с ФП

Результаты изучения частоты встречаемости различных типов ОР ЧЖС в зависимости от клинических признаков у пациентов с ФП представлены в табл. 1.

Позитивные ОР ЧЖС чаще встречались у женщин (49 % против 31 %), закономерность распространялась и на квалифицированные позитивные ОР (35 % против 10 % соответственно). Частота встречаемости ОР ЧЖС негативного типа у мужчин и у женщин составила по 34 %. Отсутствие ОР ЧЖС чаще отмечалось у мужчин (34 % против 17 %).

С увеличением возраста пациентов происходил рост частоты позитивных (от 22 % до 29 %) и негативных (от 0 до 50 %) типов квалифицированных ОР ЧЖС. В зрелом возрасте преобладали позитивные (90 %), более редкими были негативные (10 %) и не наблюдались отсутствовавшие ОР ЧЖС. В пожилом возрасте чаще встречались негативные (40 %), 39 % из которых квалифицированные, реже – позитивные (31 %), 29 % из которых – квалифицированные и еще реже отсутствовавшие (29 %) ОР ЧЖС.

В старческом возрасте чаще встречались позитивные (39 %), 29 % из которых квалифицированные, реже – негативные (33 %), половина из которых квалифицированные, и еще реже отсутствовавшие (28 %) ОР ЧЖС.

У всех пациентов с дефицитом массы тела отмечались только позитивные ОР ЧЖС, половина из которых квалифицированные. У пациентов с нормальной массой тела преобладали негативные (45 %), 33 % из которых квалифицированные, реже наблюдались позитивные (30 %) и отсутствовавшие (25 %) ОР ЧЖС. С дальнейшим увеличением ИМТ росла частота встречаемости негативных квалифицированных типов (от 14 % до 100 %) и отсутствующих (от 18 % до 75 %) ОР ЧЖС, в то время как частота позитивных ОР ЧЖС в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением I степени была сопоставима (50 % и 53 %). В группе пациентов с ожирением II степени не отмечалось позитивных ОР ЧЖС, в 75 % случаев реакция отсутствовала, а среди негативных ОР ЧЖС все были квалифицированными. У пациентов с ожирением III степени наблюдалось преобладание негативных ОР ЧЖС (67 %), 75 % из них квалифицированные, частота позитивных составила 17 %.

Существенных отличий в распространенности ОР ЧЖС у пациентов с давностью ФП от 0 до 5 и от 5 до 10 лет выявлено не было. В обеих группах преобладали позитивные ОР ЧЖС (48 % и 41 %), реже встречались негативные ОР ЧЖС (30 % и 38 %), еще реже отсутствовавшие (22 % и 21 % соответственно) ОР ЧЖС. При давности ФП > 10 лет преобладало отсутствие (45 %), а количество негативных и позитивных ОР ЧЖС составило по 27 %.

Четких различий в частотах встречаемости различных типов ОР ЧЖС при разных ФК СН не прослеживалось, у пациентов всех групп, кроме класса СН 3, преобладали позитивные ОР ЧЖС (55 %, 45 % и 41 %). Негативные ОР ЧЖС составляли 18 %, 36 % и 41 %. Реакция отсутствовала у 27 %, 18 %

и 18 %. При СН 3 ФК отмечалось одинаковое количество позитивных и негативных (по 25%) при доминировании отсутствующих (50 %) ОР ЧЖС.

С усугублением стадии СН от 0 до ПА четко прослеживалось снижение уровня позитивных ОР ЧЖС (от 55 % до 24 %) и увеличение негативных, как общих (от 18 % до 52 %), так и квалифицированных (от 0 до 47 %). Отсутствовавшие ОР ЧЖС во всех группах были сопоставимы (27 %, 24 % и 24 % соответственно).

Четких различий в частотах встречаемости различных типов ОР ЧЖС при увеличении ЧЖС не прослеживалось. У пациентов обеих групп преобладали позитивные реакции (42 % и 40 %), реже встречались негативные (35 % и 33 %) и еще реже – отсутствовавшие (23 % и 26 % соответственно) ОР ЧЖС. В группе пациентов с ЧЖС > 90 уд/мин более часто отмечались квалифицированные, как позитивных, так и негативные (35 % и 43 %) ОР ЧЖС.

У пациентов с ИБС чаще определялись позитивные (38 %) ОР ЧЖС, 27 % из которых квалифицированные, реже негативные (34 %), 40 % из которых квалифицированные и еще реже отсутствовавшие (27 %) ОР ЧЖС.

У пациентов со стабильной стенокардией I ФК чаще имели место позитивные (46 %), реже отсутствовавшие (31 %) и еще реже негативные (23 %) ОР ЧЖС. Квалифицированные негативные реакции ОР ЧЖС встречались в 2 раза чаще, чем позитивные (33 % против 17 %). При II ФК преобладали негативные (44 %), реже были позитивные (31 %) и еще реже отсутствовавшие (25 %) ОР ЧЖС. В последней группе у пациентов отмечался высокий уровень квалифицированных ОР ЧЖС как позитивных (40 %), так и негативных (43 %). У 80 % пациентов с постинфарктным кардиосклерозом имел место негативный тип ОР ЧЖС, 50 % из которых квалифицированные. Позитивные ОР ЧЖС наблюдались в 20 % случаев.

Пациенты с диффузным кардиосклерозом чаще демонстрировали негативные (38 %), 39 % из них квалифицированные, реже регистрировались позитивные (34 %), преимущественно квалифицированные (31 %) и еще реже отсутствовавшие (28 %) ОР ЧЖС.

У пациентов с АГ преобладали позитивные (39 %), из них 33 % квалифицированные, более редкими были негативные (37 %), 39 % из них квалифицированные, и отсутствовавшие (24 %) ОР ЧЖС. При мягкой степени АГ преобладали негативные ОР ЧЖС (50 %), их реакция отсутствовала в

40 % случаев, а позитивная составляла 10 %. Квалифицированных реакций не наблюдалось. При умеренной степени АГ доля позитивных ОР ЧЖС составлял 50 %, и на негативные и отсутствующие приходилось 28 % и 22 % соответственно. Квалифицированные реакции негативного типа преобладали над позитивными (44 % против 25 %). При тяжелой степени АГ наблюдали явное преобладание негативных (45 %) при меньшей частоте позитивных и отсутствовавших (35 % и 20 %) ОР ЧЖС. Количество квалифицированных ОР ЧЖС как позитивных (57 %) так и негативных (56 %) были сопоставимы. При АГ II стадии позитивные ОР ЧЖС составили 48 %, реакция отсутствовала в 29 % случаев и негативная была в 26 % (из них 31 % квалифицированные). При АГ III стадии существенно преобладали негативные реакции (90 %), 50 % из которых – квалифицированные. В 9 % случаев ОР ЧЖС отсутствовала, позитивных реакций обнаружено не было.

В группе пациентов с ФИ < 40 % преобладали отсутствовавшие (50 %), в 37 % отмечались позитивные (из них 33 % квалифицированные) и в 13 % случаев наблюдались негативные ОР ЧЖС. С ростом ФИ до 40–50 % возрастала доля пациентов с позитивными ОР ЧЖС (62 %), 40 % из них с квалифицированными, реакция отсутствовала у 38 % и негативная не отмечалась. При ФИ ≥ 50 % преобладали позитивные (44 %), реже встречались негативные (39 %) ОР ЧЖС, реакция отсутствовала у 17 % пациентов. Частота квалифицированных негативных ОР ЧЖС составила 43% и позитивных – 13 %.

При КДР ЛЖ < 55 доля позитивных ОР ЧЖС наблюдалась в 50 %, 23 % из них квалифицированные, реакция отсутствовала в 27 % случаев и была негативной в 23 %, половина из которых были квалифицированными. У лиц с КДР ЛЖ ≥ 55 мм частота встречаемости позитивных и отсутствовавших ОР ЧЖС оказалась одинаковой (по 38 %) при частоте негативных в 25 %. При КСР < 38 мм преобладали позитивные (48 %), 18 из них квалифицированные, а частота встречаемости негативных и отсутствовавших ОР ЧЖС оказалась одинаковой (по 26 %). При этом у 50 % пациентов негативные ОР ЧЖС были квалифицированными.

Четких различий в частотах встречаемости различных типов ОР ЧЖС у лиц с ТЗСЛЖд ≤ 11 мм не выявлено. Все типы ОР ЧЖС составили по 33 %. У пациентов с ТЗСЛЖд > 11 мм преобладали позитивные ОР ЧЖС (63 %), 40 % из них – квалифици-

рованные, реже отмечалось отсутствовавшие (25 %) и негативные (13 %) ОР ЧЖС.

У пациентов с размером ЛП ≤ 40 мм преобладали позитивные ОР ЧЖС (34 %), реже отмечалось их отсутствие (21 %) или негативный тип (13 %). При этом отмечалась высокая частота квалифицированных ОР ЧЖС как позитивных, так и негативных (30 % и 50 % соответственно). В группе пациентов с размером ЛП > 40 мм количество позитивных ОР ЧЖС преобладало (43 %) над негативными и отсутствовавшими (по 29 %).

При увеличении продолжительности комплекса QRS росла частота квалифицированных негативных ОР ЧЖС (от 33 % до 50 %). У пациентов с укороченным QRS более частыми были позитивные (47 %), 25 % из них квалифицированные, и более редкими негативные (35 %), из которых 33 % квалифицированные, и отсутствовавшие (18 %) ОР ЧЖС. У пациентов с нормальным QRS чаще встречались позитивные (36 %), 33 % из них квалифицированные, и реже – негативные (33 %), из них 36 % квалифицированные, а также отсутствовавшие (30 %) ОР ЧЖС. Четких различий в частотах встречаемости различных типов ОР ЧЖС в подгруппе пациентов с уширенным QRS не выявлено. Все типы они составили по 33 %. 40 % негативных ОР ЧЖС были квалифицированными.

В изученной популяции пациентов все интервалы QTc находились в пределах нормы (321–440 мс). У 41 % пациентов имел место позитивный (27 % квалифицированные), у 34 % – негативный (40 % квалифицированные), и у 25 % отсутствовавший тип ОР ЧЖС.

Притом, что четких классификаций ОР ЧСС не существует, по данным [6–9] можно говорить о трех их типах: тахи-, нормо- и брадисистолическом. Физиологичным считается увеличение ЧСС в ортостазе на 5 % от исходного, но не более чем на 30 уд/мин [6, 8, 10].

ОР ЧСС изучались в основном при синусовом ритме у здоровых лиц и пациентов с различной соматической патологией [6–9, 11, 12]. При этом внимание было в основном сосредоточено на тахисистолическом типе (синдром постуральной ортостатической тахикардии), как часто встречаемом и сопровождающемся яркой клинической симптоматикой [6–9]. Брадисистолический тип почти не изучен, имеются только единичные упоминания. Нам удалось найти всего четыре работы, связанные с проблемой ортостатической брадикардии [8, 13–15]. В одной из них (Ketch T. et al.) [8] у 50,8 % больных

сахарным диабетом (СД) в возрасте от 25 до 96 лет нашли постуральную ортостатическую брадикардию, клинически проявляющуюся только у 1,6 % из них. Был сделан вывод, что при вегетативной дисфункции в ортостазе может иметь место также и брадикардия.

Что касается ОР ЧЖС при ФП, Reato S. et al. [14] опубликовали сообщение о 40-летнем мужчине, у которого имели место 3 синкопальных эпизода. На ЭКГ регистрировалась ФП при средней ЧСС – 104 уд/мин. Больной был не в состоянии удерживать вертикальное положение из-за ортостатической гипотонии, связанной с ортостатической брадикардией и предобморочным состоянием. После электрической кардиоверсии с восстановлением синусового ритма симптомы и ортостатической гипотензии и брадикардии исчезли. Был сделан вывод, что ФП играет важную роль в этиологии вегетативных нарушений.

В отношении ОР ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП имеются указания, что при ней, как и СР, наиболее распространены позитивные, реже они отсутствуют и еще реже негативные [3, 16], что было подтверждено в настоящем исследовании. По нашим данным наиболее распространенными оказались ОР ЧЖС позитивного типа (41 %), реже негативные (34 %) и еще реже отсутствовавшие (25 %). Также в литературе имеются данные о связи частотного распределения ОР ЧЖС у пациентов с ФП с СН и стабильной стенокардией, при которых прослеживается прямая зависимость между их утяжелением и снижением частоты позитивных реакций [3, 16], что нашло полное подтверждение в нашем исследовании.

Данных о связи распространенности различных типов ОР ЧЖС у пациентов с ФП с другими клиническими признаками нам найти не удалось.

В нашей работе выявлена большая частота квалифицированных негативных и отсутствовавших ОР ЧЖС, которые естественно связывать с нарушениями вегетативной регуляции сердца и высоким риском развития СС событий [8].

Наиболее часто ОР ЧЖС позитивного типа встречались у женщин зрелого возраста с ИМТ $< 18,5$, давностью ФП < 5 лет, без СН, с ЧЖС 60–90 уд/мин, со стабильной стенокардией напряжения I ФК, умеренной АГ II стадии, с ФИ – 40–50 %, КДР < 55 мм, КСР < 38 мм, ТЗСЛЖд > 11 мм, размером ЛП > 40 мм, продолжительностью QRS $< 0,08$ мс. Квалифицированные ОР ЧЖС позитивного типа при этом наиболее частыми

были у женщин пожилого и старческого возраста с ИМТ < 18,5 кг/м² с давностью ФП < 5 лет, без СН, с ЧЖС > 90 уд/мин, со стабильной стенокардией напряжения II ФК, диффузным кардиосклерозом, тяжелой АГ II стадии, с ФИ – 40–50 %, КДР ≥ 55 мм, КСР ≥ 38 мм, ТЗСЛЖд > 11 мм, размером ЛП ≤ 40 мм, продолжительностью QRS 0,08–0,1 мс.

ОР ЧЖС наиболее часто отсутствовали у мужчин пожилого и старческого возраста с ожирением II ст. (ИМТ – 35–39,9 кг/м²) с давностью ФП < 10 лет, с СН 3 ФК, I и II стадии с ЧЖС > 90 уд/мин, со стабильной стенокардией напряжения I ФК, диффузным кардиосклерозом, мягкой АГ II стадии, с ФИ < 40 %, КДР ≥ 55 мм, КСР ≥ 38 мм, ТЗСЛЖд ≤ 11 мм, размером ЛП > 40 мм, продолжительностью QRS > 0,1 мс.

Негативные ОР ЧЖС были более частыми у мужчин и женщин пожилого возраста с ожирением III ст. (ИМТ > 40 кг/м²) и давностью ФП 5–10 лет, СН 2 ФК, II стадии с ЧЖС 60–90 уд/мин, стабильной стенокардией напряжения II ФК, постинфарктным кардиосклерозом, мягкой АГ III стадии, с ФИ ≥ 50 %, КДР ≥ 55 мм, КСР < 38 мм, ТЗСЛЖд ≤ 11 мм, размером ЛП > 40 мм, продолжительностью QRS < 0,08 мс. При этом квалифицированные ОР ЧЖС негативного типа наиболее часто встречались у мужчин старческого возраста с ожирением II ст. (ИМТ – 35–39,9 кг/м²) с давностью ФП > 10 лет, с СН 1–2 ФК, II стадии с ЧЖС > 90 уд/мин, со стабильной стенокардией напряжения II ФК, постинфарктным кардиосклерозом, тяжелой АГ III ста-

дии, с ФИ ≥ 50 %, КДР < 55 мм, КСР < 38 мм, ТЗСЛЖд ≤ 11 мм, размером ЛП ≤ 40 мм, продолжительностью QRS 0,08–0,1 мс.

Высокая частота встречаемости квалифицированных позитивных ОР ЧЖС у пациентов с ФП пожилого и старческого возраста с ожирением, тяжелой степенью АГ, диффузным кардиосклерозом, отсутствующих – пожилого возраста с СН 3 ФК и низкой ФИ и негативных – старческого возраста с постинфарктным кардиосклерозом в связи с отрицательным прогностическим значением требуют более пристального внимания с более тщательным обследованием и медикаментозной терапией.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ФП встречались все типы ОР ЧЖС с преобладанием позитивных (41%) над негативными (34%) и отсутствующими (25%). Квалифицированные позитивные ОР ЧЖС имели место у 27%, и негативные – у 40% пациентов.

2. Высокая частота встречаемости прогностически менее благоприятных квалифицированных негативных, позитивных и отсутствующих ОР ЧЖС у лиц пожилого и старческого возраста с ФП требует пристального внимания с более тщательным обследованием, медикаментозной терапией и модификацией образа жизни пациентов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Перспективным является изучение роли ОР ЧЖС в эффективности контроля ЧЖС при ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Современная диагностика и лечение нарушений ритма сердца : (Материалы научно-практической конференции, 12–14 июня 2009 г., г. Киев) [Электронный ресурс] / Г. В. Дзяк // Здоров'я України. – 2009. – № 13–14. – С. 30–31. – Режим доступа к журн. : <http://health-ua.com/articles/3780.html>.
2. Сычев О. С. Фибрилляция предсердий – потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О. С. Сычев, Н. Н. Безюк // Здоров'я України. – 2009. – С. 20–21.
3. Мартимьянова Л. А., Макиенко Н. В. Устойчивость параметров variability сердечного ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии в пятиминутных интервалах измерений / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Макиенко // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, серия «Медицина». – 2000. – Вып. 1, № 494. – С. 71–75.
4. Макиенко Н. В., Яблчанский Н. И., Бычкова О. Ю. Качество жизни в оценке эффективности терапии постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Н. В. Макиенко, Н. И. Яблчанский, О. Ю. Бычкова // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2004. – Том № 3. – С. 462–465.
5. Фибрилляция предсердий: инновационные изменения в подходах к лечению : (материалы научно-практической конференции «Лечение фибрилляции предсердий на основе инновационных фармакотерапевтических технологий», 10 июня 2010 г., г. Киев) [Электронный ресурс] / В. Н. Коваленко // Здоров'я України. – 2010. – № 11–12 (240–241). – С. 15–16. – Режим доступа к журн. : http://health-ua.com/pics/pdf/2010_11_12/15-16.pdf.
6. Orthostatic Intolerance [Электронный ресурс] / J. M. Stewart, M. S. Medow // emedicine. – Oct 5, 2009. – Режим доступа : <http://emedicine.medscape.com/article/902155-overview>.

7. Postural orthostatic tachycardia syndrome / [M. Thieben, P. Sandroni, D. Sletten et al.] // Mayo Clinic experience. – 2007. – № 82. – С. 308–313.
8. 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.
9. 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.
10. Яблучанский Н. И., Мартыненко А. В. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Для настоящих врачей / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко. – Харьков, 2010. – 131 с. – Режим доступа : http://edu.medicusamicus.com/?page_id=175.
11. Gibbons C. Delayed orthostatic hypotension : A frequent cause of orthostatic intolerance / C. Gibbons, R. Freeman // Neurology. – 2006. – № 67. – С. 28–32.
12. Adrenergic and vagal baroreflex sensitivity in autonomic failure / [C. Schrezenmaier, W. Singer, N. Muenter, et al.] // Arch Neurol. – 2007. – № 64. – С. 381–386.
13. 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.
14. Reato S. Persistent atrial fibrillation associated with syncope due to orthostatic hypotension : a case report / S. Reato, M. C. Baratella, D. D'este. // Journal of Cardiovascular Medicine. – 2009. – № 10. – С. 866–868.
15. Morag R. Syncope [Электронный ресурс] / R. Morag, B. Brenner // eMedicine. – 2010. – Режим доступа : <http://emedicine.medscape.com/article/811669-overview>.
16. Яблучанський М. І., Мартим'янова Л. О. Особливості клінічних ознак і структура варіабельності серцевого ритму у хворих миготливою аритмією з різними типами ортостатичних частото адаптивних реакцій / М. І. Яблучанський, Л. О. Мартим'янова // Галицький лікарський вісник. – 2001. – № 4 (8). – С. 118–120.

УДК:616.12-021.2:616.12.008.33

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Ю. А. Чёрная

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Исучена зв'язок між різними типами ортостатических реакцій (ОР) діастоліческого артеріального тиску (ДАД) і клінічними проявленнями постійної форми фібриляції передсердь (ФП) у 73 пацієнтів в віці $68,9 \pm 9,3$ років. В дослідженій популяції спостерігалися всі типи ОР САД. Преобладали гіпотензивні (40 %) і ізотензивні (38 %) ОР ДАД над гіпертензивними (22 %). У 3 % пацієнтів зустрічалися кваліфіковані гіпотензивні ОР ДАД, таких гіпертензивних в нашій групі не було. Гіпотензивні ОР ДАД частіше зустрічалися у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією (АГ) тяжкої ступені з ФІ < 40 %, ізотензивні – у лиц стареческого віку з умереною ступенню АГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ортостатические реакции диастолического артериального давления, гипотензивные, изотензивные, гипертензивные ортостатические реакции, фибрилляция предсердий, клинические проявления

ОРТОСТАТИЧНІ РЕАКЦІЇ ДІАСТОЛИЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Ю. А. Чорна

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Вивчено зв'язок між різними типами ортостатических реакцій (ОР) діастоліческого артеріального тиску (ДАД) та клінічними проявами постійної форми фібриляції передсердь (ФП) у 73 пацієнтів віком $68,9 \pm 9,3$ років. У вивченій популяції спостерігалися всі типи ОР ДАД. Переважали гіпотензивні (40 %) та ізотензивні (38 %) ОР ДАД над гіпертензивними (22 %). У 3 % пацієнтів зустрічалися кваліфіковані гіпотензивні ОР ДАД, таких гіпертензивних в нашій групі не було. Гіпотензивні ОР ДАД найчастіше зустрічалися у пацієнтів похилого віку з артеріальною гіпертензією (АГ) тяжкого ступеня та фракцією вигнання < 40%, ізотензивні – в осіб стареческого віку з помірним ступенем АГ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ортостатичні реакції діастолічного артеріального тиску, гіпотензивні, ізотензивні, гіпертензивні ортостатичні реакції, фібриляція передсердь, клінічні прояви

ORTHOSTATIC REACTIONS OF DIASTOLIC BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

Yu. A. Chorna

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

A relationship between different types of orthostatic reactions (OR) of diastolic blood pressure (DBP) and clinical manifestation of permanent form of atrial fibrillation (AF) in 73 patients aged $68,9 \pm 9,3$ years has been studied. All types of OR of SBP have been noticed in studied population. Hypotensive (40 %) and isotensive (38 %) OR of DBP have been dominant, hypertensive OR of DBP have been met rarely (22 %). 3 % of patients had qualified hypotensive OR of DBP, suchlike hypertensive OR haven't been met in our study. Hypotensive OR of DBP have been more frequently met in elderly people with severe arterial hypertension and ejection fraction less than 40 %, isotensive – in old-aged patients with mild arterial hypertension.

KEY WORDS: orthostatic reactions of diastolic blood pressure, hypotensive, isotensive, hypertensive orthostatic reactions, atrial fibrillation, clinical manifestation

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенный вид нарушения сердечного ритма, встречающийся у 0,4–1,0 % в общей популяции [1–3].

Ортостатические реакции (ОР) АД имеют важное прогностическое значение для течения и исхода большинства заболеваний. Так, гипотензивные ОР АД являются независимым предиктором сердечно-сосудистой (СС) смертности [4, 5, 6], а гипертензивные связаны с высоким риском «немых» инсультов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) [7]. Имеются сведения о более неблагоприятном течении АГ с изотензивными ОР АД по сравнению с другими их типами [8].

Данных о связи ОР АД у пациентов с ФП в мировой литературе мы не нашли.

Целью работы явилось изучение частоты встречаемости различных типов ОР ДАД в зависимости от клинических признаков постоянной ФП для разработки предложений по улучшению ее диагностики и лечения.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Розробка та дослідження системи автоматичного керування варіабельністю серцевого ритму», номер государственной регистрации 0109U000622.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Харьковской городской поликлиники № 6 Московского района обследовано 73 пациента (32 женщины и 41 мужчина) с постоянной формой фибрилляции предсердий (далее ФП). Средний возраст пациентов $68,9 \pm 9,3$ лет. Средняя продолжительность ФП 8 ± 7 лет. Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 52, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 53 человек. Детально клинические признаки приведены в табл. 1.

Критериями исключения были пациенты со стабильной стенокардией напряжения IV функционального класса (ФК), острым коронарным синдромом, сердечной недостаточностью (СН) 4 ФК и ПБ стадии.

АД измеряли по методу Короткова полуавтоматическим тонометром Microlife BP2BIO. По изменениям диастолического артериального давления (ДАД) в ортостатической пробе (ОП) пациентов относили к одному из трех типов реакции: тип 1 – гипертензивный (повышение ДАД более чем на 5 %); тип 2 – изотензивный (изменения ДАД в пределах ± 5 %); тип 3 – гипотензивный (снижение ДАД на 5 % и более), квалифицированные ОР – снижение или повышение ДАД в ОП более чем на 20 %.

Регистрация ЭКГ производилась на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+ 2000». Продолжительность комплекса QRS и QT измеряли в отведениях II, V1, V5, V6 (по три последовательных комплекса) с выбором максимального значения. QT норм рассчитывали по формуле $QT_{норм} = QT + 0,154 \times (1000 - RR)$ Фермингемского исследования для пациентов с ФП [9].

Эхокардиографические показатели (фракция изгнания левого желудочка (ФИ ЛЖ), конечно-диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖд), передне-задний размер левого предсердия (ЛП)) оценивали с помощью эхокардиографа «Logic Book XP».

Изучали частоты встречаемости клинических признаков в следующих подгруппах пациентов: пол (мужской, женский); возраст (зрелый (мужчины – 45–60 лет, женщины – 45–55 лет), пожилой (мужчины – 61–74 го-

Таблица 1

Частота встречаемости различных типов ОР ДАД в зависимости от клинических признаков постоянной ФП (n (P ± p, %))

Показатели		Тип ОР ДАД				
		Гипотензивный		Изотензивный	Гипертензивный	
		Всего	Квалифицированных			
Всего пациентов 73		29 (100)	2 (100)	28 (100)	16 (100)	
Пол	мужской	14 (48,3 ± 9,4)	2	8 (28,6 ± 8,7)	10 (62,5 ± 12,5)	
	женский	15 (51,7 ± 9,4)	0	20 (71,4 ± 8,7)	6 (37,5 ± 12,5)	
Возраст	зрелый	4 (13,8 ± 6,5)	0	3 (10,7 ± 6)	3 (18,7 ± 10,1)	
	пожилой	20 (69 ± 8,7)	2 (6,8 ± 5,2)	17 (60,7 ± 9,4)	8 (50 ± 12,9)	
	старческий	5 (17,2 ± 7,1)	0	8 (28,6 ± 8,7)	5 (31,2 ± 12)	
ИМТ кг/м ²	Дефицит (< 18,5)	0	0	2 (7,1 ± 5)	0	
	Нормальная (18,5–24,9)	9 (31 ± 8,7)	0	7 (25 ± 8,3)	4 (25 ± 11,2)	
	Избыточная (25–29,9)	10 (34,5 ± 9)	0	4 (14,3 ± 6,7)	8 (50 ± 12,9)	
	Ожирение I (30–34,9)	8 (27,6 ± 8,4)	1 (3,4 ± 3,4)	9 (32,1 ± 9)	2 (12,5 ± 8,5)	
	Ожирение II (35–39,9)	1 (3,4 ± 3,4)	1 (3,4 ± 3,4)	2 (7,1 ± 5)	1 (6,3 ± 6,3)	
	Ожирение III (> 40)	1 (3,4 ± 3,4)	0	4 (14,3 ± 6,7)	1 (6,3 ± 6,3)	
Давность ФП, лет	0–5	5 (17,2 ± 7,1)	0	8 (28,6 ± 8,7)	10 (62,5 ± 12,5)	
	5–10	19 (65,5 ± 9)	2 (6,8 ± 5,2)	16 (57,1 ± 9,5)	4 (25 ± 11,2)	
	> 10	5 (17,2 ± 7,1)	0	4 (14,3 ± 6,7)	2 (12,5 ± 8,5)	
ФК СН	0	7 (24,1 ± 8,1)	1 (3,4 ± 3,4)	2 (7,1 ± 4,9)	2 (12,5 ± 8,5)	
	1	6 (20,7 ± 7,6)	1 (3,4 ± 3,4)	2 (7,1 ± 4,9)	3 (18,7 ± 10,1)	
	2	12 (41,4 ± 9,3)	0	18 (64,3 ± 9,2)	9 (56,2 ± 12,8)	
	3	4 (13,8 ± 6,5)	0	6 (21,4 ± 7,9)	2 (12,5 ± 8,5)	
Стадия СН	0	7 (24,1 ± 8,1)	1 (3,4 ± 3,4)	2 (7,1 ± 4,9)	2 (12,5 ± 8,5)	
	I	13 (44,8 ± 9,4)	1 (3,4 ± 3,4)	11 (39,3 ± 9,4)	9 (56,2 ± 12,8)	
	II A	9 (31 ± 8,7)	0	15 (53,6 ± 9,6)	5 (31,3 ± 12)	
ЧЖС покоя	60–90	17 (58,6 ± 9,3)	0	11 (39,3 ± 9,4)	3 (18,7 ± 10,1)	
	> 90	12 (41,4 ± 9,3)	2 (6,8 ± 5,2)	17 (60,7 ± 9,4)	13 (81,2 ± 10,1)	
ИБС	Всего	26 (100)	2 (100)	26 (100)	13 (100)	
	Стабильная стенокардия	I ФК	10 (38,4 ± 9,7)	0	10 (38,4 ± 9,7)	6 (46,1 ± 14,4)
		II ФК	15 (57,6 ± 9,9)	2 (9,2 ± 6,1)	16 (61,5 ± 9,7)	7 (53,8 ± 14,4)
		III ФК	0	0	1 (3,8 ± 3,8)	0
	Кардиосклероз	постинфарктный	5 (19,2 ± 7,9)	0	0	0
диффузный		14 (53,8 ± 10)	1 (4,6 ± 4,6)	21 (80,7 ± 7,9)	12 (92,3 ± 7,7)	
Степень АГ	мягкая	1 (4,7 ± 4,8)	0	5 (18,5 ± 7,6)	4 (30,7 ± 13,3)	
	умеренная	10 (47,6 ± 11,2)	0	13 (48,1 ± 9,8)	9 (69,2 ± 13,3)	
	тяжелая	11 (52,3 ± 11,2)	0	9 (33,3 ± 9,2)	0	
Стадия АГ	I	9 (42,8 ± 11,1)	0	0	1 (7,6 ± 7,7)	
	II	15 (71,4 ± 10,1)	0	24 (88,8 ± 6,2)	11 (84,6 ± 10,4)	
	III	7 (33,3 ± 10,5)	0	3 (11,1 ± 6,2)	1 (7,6 ± 7,7)	
Показатели ЭХО - КГ	ФИ	< 40 %	6 (17,6 ± 6,6)	0	4 (11,7 ± 6,2)	2 (5,8 ± 4,1)
		40–50 %	3 (8,82 ± 4,9)	0	2 (7,14 ± 4,5)	1 (2,9 ± 2,9)
		≥ 50 %	6 (17,6 ± 6,6)	1 (4,6 ± 4,6)	8 (28,5 ± 7,9)	2 (5,8 ± 4,1)
	КДР	< 55 мм	12 (35,2 ± 8,3)	1 (4,6 ± 4,6)	9 (32,1 ± 8,1)	1 (2,9 ± 2,9)
		≥ 55 мм	3 (8,8 ± 4,9)	0	5 (17,8 ± 6,7)	4 (11,7 ± 5,6)
	КСП	< 38 мм	10 (29,4 ± 7,9)	1 (4,6 ± 4,6)	10 (35,7 ± 8,3)	0
		≥ 38 мм	5 (14,7 ± 6,2)	0	4 (14,3 ± 6,1)	5 (14,7 ± 6,2)
	ТЗСЛЖд	≤ 11 мм	6 (17,6 ± 6,6)	1 (4,6 ± 4,6)	8 (28,5 ± 7,9)	4 (11,7 ± 5,6)
		> 11 мм	9 (26,4 ± 7,7)	0	6 (21,4 ± 7,1)	1 (2,9 ± 2,9)
	ЛП	≤ 40 мм	9 (26,4 ± 7,7)	1 (4,6 ± 4,6)	8 (28,5 ± 7,9)	3 (8,8 ± 4,9)
> 40 мм		6 (17,6 ± 6,6)	0	6 (21,4 ± 7,1)	2 (5,8 ± 4,1)	
Показатели ЭКГ	QRS	< 0,08 мс	15 (51,7 ± 9,4)	0	13 (46,4 ± 9,6)	6 (37,5 ± 12,5)
		0,08–0,1 мс	11 (37,9 ± 9,2)	2 (7,4 ± 3,7)	13 (46,4 ± 9,6)	9 (56,2 ± 12,8)
		> 0,1 мс	3 (10,3 ± 5,7)	0	2 (7,1 ± 4,9)	1 (6,2 ± 6,2)
	QT норм	≤ 320 мс	0	0	0	0
		321–440 мс	29 (100)	2 (100)	28 (100)	16 (100)
> 440 мс		0	0	0	0	

да, женщины – 56–74 года), старческий (мужчины и женщины – 75–87 лет)); индекс массы тела (ИМТ) (дефицит – < 18,5, нормальная – 18,5–24,9, избыточная – 25–29,9, ожирение I степени – 30–34,9, ожирение II степени – 35–39,9, ожирение III степени – > 40 кг/м²); давность ФП (0–5, 5–10, > 10 лет); ФК СН (0–3); стадия СН (0–IIБ); ЧЖС покоя (< 60 уд/мин, 60–90 уд/мин, > 90 уд/мин) (пациентов с ЧЖС < 60 уд/мин в нашем исследовании не было); ФК стабильной стенокардии (I–III); наличие постинфарктного и диффузного кардиосклероза; степень АГ (мягкая – 140–159/90–99 мм рт. ст., умеренная – 160–179/100–109 мм рт. ст., тяжелая – более 180/110 мм рт. ст.); стадия АГ (I–III); ФИ ЛЖ (< 40 %, 40–50 %, ≥ 50 %); КДР ЛЖ (< 55 мм, ≥ 55 мм); КСР ЛЖ (< 38, ≥ 38 мм); ТЗСЛЖд (≤ 11 мм, > 11 мм); ЛП (≤ 40, > 40 мм); продолжительность комплекса QRS (укороченный < 0,08 мс, нормальный 0,08–0,1 мс, классифицированный удлинённый > 0,1 мс); длина интервала QTнорм. (≤ 320 мс, 321–440 мс, > 440 мс).

Данные заносили в базу Microsoft Excel 2010. Статистическая оценка результатов проводилась параметрическими с оценкой среднего (M) и стандартного отклонения (sd) и непараметрическими с оценкой частоты в процентах (P) и ее ошибки (p) методами. Достоверности различий между группами определялись для параметрических критериев с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрических – непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты изучения частоты встречаемости различных типов ОР АД в зависимости от клинических признаков у пациентов с постоянной формой ФП представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, более часто гипотензивные ОР ДАД, в том числе квалифицированные, встречались у лиц зрелого и пожилого возраста, с нормальной и избыточной массой тела, давностью ФП более 5 лет, ФК СН 0 и I, стадией СН 0 и I, нормоаритмией, стабильной стенокардией I ФК, пост-

инфарктным кардиосклерозом, АГ тяжелой степени и III стадии, ФИ < 40 %, КДР < 55 мм, ТЗСЛЖд > 11 мм, ЛП ≤ 40 мм, укороченным QRS.

Изотензивные ОР ДАД более частыми были у пациентов старческого возраста, с ожирением I–III степени, ФК СН II и III, стадией СН IIА, тахикардией, диффузным кардиосклерозом, АГ мягкой и умеренной степени и II стадии, ФИ ≥ 50 %, КДР ≥ 55 мм, ТЗСЛЖд ≤ 11 мм, нормальным QRS.

Гипертензивные ОР ДАД регистрировались наиболее редко и преобладали у лиц с давностью ФП менее 5 лет в отсутствие представленных выше признаков.

Принимая во внимание доказанное, неблагоприятное прогностическое значение гипотензивных (в том числе квалифицированных) и изотензивных ОР АД как факторов риска СС катастроф [4, 5, 6] и их высокую частоту у пациентов с ФП в сочетании с ожирением, пожилым и старческим возрастом, высокой степенью АГ, постинфарктным и диффузным кардиосклерозом, низкой ФИ, они требуют более тщательного контроля медикаментозной терапии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ФП встречаются все типы ОР ДАД с преобладанием гипотензивных (40 %) и изотензивных (38 %) над гипертензивными (22 %) ОР. Частота квалифицированных гипотензивных ОР ДАД составляет 3 %.

2. Высокая частота встречаемости прогностически менее благоприятных гипотензивных ОР ДАД у пациентов с ФП требует более тщательного подхода с целью их своевременных выявления и корригирования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Представляется целесообразным дальнейшее изучение связи ОР АД с клиническими и функциональными показателями системы кровообращения для более избирательного назначения антигипертензивных и антиаритмических препаратов, улучшения качества диагностических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fuster V., Ryd L. E., Cannom D. S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text / V. Fuster, L. E. Ryd, D. S. Cannom et al. // *Europace*. – 2006. – № 8. – P. 651–745.
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. John Camm (Chairperson, Paulus Kirchhof, Gregory Y. H. Lip [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2010. – № 31. – P. 2369–2429.

3. Мартимьянова Л. А. Вариабельность сердечного ритма при фибрилляции предсердий в условиях острой фармакологической пробы с пропранололом / Л. А. Мартимьянова // Матеріали міжнародного симпозіуму: «Варіабельність серцевого ритму». – Харків. – 2003. – №581. – С. 67.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Гарькавий П. А. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску в пацієнтів з артеріальною гіпертензією // П. А. Гарькавий, А. Ю. Егорова, М. І. Яблчанський // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. – 2006. – № 738. – С.75–79.
8. 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. 45–50.
9. An improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study) / A. Sagie, M. Larson, R. Goldberg et al. // *Am J Cardiol*. – 1992. – P. 797–801.

Огляди

УДК 616.831

HEMORRHAGIC STROKE AS POST-INTRACEREBRAL HEMORRHAGE INFLAMMATION

A. M. Yabluchanskiy

Department of Surgical Research, University College London, United Kingdom

Intracerebral hemorrhage remains one of the less studied problems in modern neurology. Later publications suggest that inflammatory processes play a significant role in hemorrhagic stroke; however, most of these reports represent fragmentary information on the local and less system levels of inflammation, and do not show the correlation between these levels. In this review the attention is focused on the compensatory, adaptive and restorative nature of the inflammation in the post-intracerebral hemorrhage damage. Non-complicated and complicated forms of inflammation are discussed regarding their influence on the course and outcomes of hemorrhagic stroke. Optimization of complicated inflammation could be one of the approaches for improving the outcomes of hemorrhagic stroke.

KEY WORDS: hemorrhagic stroke, intracerebral hemorrhage, inflammation, pathogenesis, outcome, treatment

ГЕМОРАГІЧНИЙ ІНСУЛЬТ ЯК ЗАПАЛЕННЯ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ

A. M. Яблучанський

Відділення хірургічних досліджень, Лондонський університетський коледж, Великобританія

Внутрішньомозковий крововилив залишається однією з найменш вивчених проблем сучасної неврології. Останні публікації показують, що запальний процес відіграє важливу роль в геморагічному інсульті, проте більшість з них представляють уривчасті відомості про місцеві і, менше, системні рівні запалення, а також не показують зв'язків між цими рівнями. У цьому огляді увага зосереджена на компенсаторному, адаптивному і відновлювальному характері запалення в загосненні місця пошкодження після внутрішньомозкового крововиливу, обговорюються неускладнені та ускладнені форми запалення та їх роль в перебігу і витоках геморагічного інсульту. Оптимізація ускладнень запалення може бути одним з підходів для поліпшення результатів геморагічного інсульту.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: геморагічний інсульт, внутрішньомозковий крововилив, запалення, патогенез, наслідки, лікування

ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ КАК ВОСПАЛЕНИЕ ПОСЛЕ ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

A. H. Яблучанский

Отделение хирургических исследований, Лондонский университетский колледж, Великобритания

Внутричерепное кровоизлияние остается одной из наименее изученных проблем современной неврологии. Последние публикации показывают, что воспалительный процесс играет важную роль в геморрагическом инсульте, однако большинство из них представляют отрывочные сведения о местных и, меньше, системных уровнях воспаления, а также не показывают связей между этими уровнями. В настоящем обзоре внимание сосредоточено на компенсаторном, адаптивном и восстановительном характере воспаления в заживлении места повреждения после внутримозгового кровоизлияния, обсуждаются неосложненные и осложненные формы воспаления и их роль в течении и исходах геморрагического инсульта. Оптимизация осложненной воспаления может быть одним из подходов для улучшения результатов геморрагического инсульта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: геморрагический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, воспаление, патогенез, исходы, лечение

© Яблучанський А. М., 2011

Introduction

Stroke is the second main cause of death worldwide and a major cause of mortality and morbidity [1–3]. Among the different types of stroke, hemorrhagic stroke remains the one that is less studied as it develops after the rupture of the blood vessel in the brain [4–6].

Hemorrhagic stroke is accounted in 20 % of stroke cases [7, 8]. Thirty percents of the patients die within the first month after the occurrence of hemorrhagic stroke, 23 percents of patients die after a year and 65 % of survivors can function independently [9–11]. The rest of the patients remain significantly disabled and may need considerable help with daily tasks [12–15].

Stroke costs the National Health System (NHS) and the economy about £7 billion a year: £2.8 billion in direct costs to the NHS, £2.4 billion of informal care costs (e.g. the costs of home nursing borne by patients' families) and £1.8 billion in income lost to productivity and disability [16]. The total costs of stroke care are predicted to rise in real terms by 30 per cent between 1991 and 2010 (Reducing Brain Damage: Faster access to better stroke care. National Audit Office 2005, <http://www.stroke.org.uk>).

In the pathogenesis of hemorrhagic stroke the most significant attention is given to hematoma expansion [17], cell death processes (apoptosis and necrosis) [18–20], the effects of blood degrading components on surrounding tissues (erythrocytes, hemoglobin, iron) [21–23], thrombin-toxicity effects [24–28], proteases activity (mainly represented by studies done on matrix metalloproteinases activity) [29–32] and perihematoma oedema formation [33–36]. Only in recent years studies started to pay interest to the contribution of inflammatory processes into the progression of stroke [37–40, 1, 41]. Although reports are limited the implications of some inflammatory markers from activated neutrophils and microglia have been evaluated. These include primarily cytokines such as TNF- α , ICAM-1, IL-6 and NF- κ B as well as vasoactive mediators such as superoxide anion, thromboxane A₂, endothelin-1, prostaglandin I₂ and prostaglandin H₂ [42–48]. However, most of the studies so far have focused mainly on the local processes not taking into account the contribution of system reactions, which are responsible for organization and supply of any inflammatory response [41, 49, 38, 50]. From a basic perspective, it is understandable to consider hemorrhagic stroke as a recovery process involving inflammatory reactions in response to intracerebral bleeding, which is realized at the local and system levels, what we suggest in our review.

Intracerebral hemorrhage

An intracerebral hemorrhage is bleeding in the brain caused by the rupture of a blood vessel and commonly occurs in the cerebral lobes, basal ganglia, thalamus, brain stem (pons) and cerebellum [51–53].

In most of the cases intracerebral hemorrhage results from rupture of small penetrating arteries, which originate from basilar arteries or middle, anterior, or posterior cerebral arteries. Microscopical studies suggest that most of ruptures occur at or near the bifurcation of affected arteries [54].

Formation of hematoma was shown to be not a monophasic process, as in some cases the bleeding continues up to 24 hours [55, 56]. Beside the damage from hematoma to the brain tissues, its extending also results in midline shift, pressing healthy brain tissues against the skull and thus promoting ischemic processes that ultimately contribute to neurological deterioration [33] and brain atrophy [57].

The distribution of the blood into the tissue surrounding the brain has a space-occupying effect, moving tissues apart and filling space in between them or distributing in between cells, thus disturbing the natural conductive pathways resulting in clinical outcomes [57, 58].

Characteristics of the blood leakage are determined by many risk factors, concomitant diseases, location and distribution of the hematoma and general state of the body (stressed, distressed) [4, 3].

Post-hemorrhage clots undergo enzyme destruction and evacuation with further connective-tissue replacement through inflammation [59–62]. During clot destruction a variety of products are released [63] modulating inflammation and thus having an impact on the type of outcomes.

Inflammation

Intracerebral hemorrhage, being a pure injury by its nature, triggers inflammatory responses [64, 40, 65, 66, 1].

Inflammation is a protective process evolving as a reaction of the organism to injury and represents an integrated adaptive mechanism aimed at maximizing the recovery and restore the integrity and functionality of damaged tissues. Inflammation is characterized by a biphasic response involving stress and adaptation and it is controlled at local and systemic levels with the aim to eliminate and replace necrotizing and destroyed tissues with connective ones [67, 39, 68, 69].

Pain, redness, swelling, heat and loss of function are classical markers representing local

symptoms of inflammation. In contrast, systemic symptoms of inflammation are represented mainly by fever, leukocytosis, immunological, humoral and neural reactions that are known as «adaptation syndrome».

Local level of inflammation

Local inflammation is developed as a reaction to rapid formation of hematomas and realized through buffer perihematoma zone, which undergoes certain changes due to its demands.

Most of studies aimed at understanding perihematoma it was suggested to be the same as ischemic penumbra in the conditions of ischemic stroke [70, 57, 71]. However, numerous later studies proved it wrong, showing an absence of ischemic processes in perihematoma zone and indicating hypoperfusion only [72–74].

The size of perihematoma and hematoma zones have also been one of the reason of discussions and remain controversial till today [70], as sometimes perihematoma could be found even bigger than hematoma itself. From perspective of inflammatory response in hemorrhagic stroke zone, it is important for perihematoma zone to be of the proper size for providing inflammatory response running. As it was shown on the example of myocardial infarction the size of peri-infarction zone play an important role in outcomes [75–77]. Communicative properties of perihematoma zone are mainly represented by vascular changes in the region.

Vascular changes

Local level of inflammation include vascular changes such as vasodilatation, increased permeability of vessels, widened intracellular junctions and contraction of endothelial cells due to the release of several substances such as histamine, VEGF, bradykinin, nitric oxide and other bioactive molecules [78–79, 57, 80–81]. Most of the vascular changes in response to inflammation take place in the perihematoma zone and are aimed at facilitating the entrance of responsible competent cells. For example, adhesion between leukocytes and endothelial cells can be elicited by a number of agents such as superoxide, lactoferrin, histamine, Il-1, hydrogen peroxide, and others produced in the perihematoma zone [82, 23, 45, 83–85].

Nitric oxide (NO), a biologically active gas synthesized by a variety of cells including the vascular endothelium, is an important mediator of vascular events such as vasodilatation [86–88], inhibition of platelet aggregation and modulation of platelet-leukocyte adhesion [89].

Carbon monoxide (CO), another gas

produced endogenously from heme degradation by heme oxygenase pathways also possesses important vasodilatory properties [90–92], thus contributing to cell adhesion and migration from main blood stream into the region of injury [93]. Notably, an increase in CO concentrations in the brain tissue surrounding hematoma is commonly observed in patients [94].

Oedema

Oedema develops straight after intracerebral hemorrhage [45, 95–96, 20, 97]. In animal experimental models of hemorrhagic stroke, oedema was shown to peak around day 3–4 and to decrease slowly after. In humans, oedema peaks on day 3 and decreases by day 10–20 after the occurrence of hemorrhagic stroke. Whether perihematoma oedema contributes to the hemorrhagic stroke damage still remains unclear. As it was shown in various reports [33–34] oedema formation is associated with poor outcome in patients. However, Gebel et al. showed that the presence of oedema in the first few hours after hemorrhagic stroke results in good outcome [35].

The formation of oedema occurs in several phases. The first few hours after intracerebral hemorrhage are characterized by hydrostatic pressure and clot reactions with movement of serum from the clot into the surrounding tissues [36]. Thrombin production and the coagulation cascade are the next processes being activated. Besides having vasogenic nature, oedema also develops as a result of toxicity of certain blood degrading components and cell metabolites, such as heme and TNF- α , [45, 17, 98–100].

Indicated hypoperfusion in perihematoma zone may contribute to leukocyte rolling, adhesion and extravasation and it has been suggested that slow flow rate may contribute to neutrophil recruitment [80] and further necrotized tissues evacuation and replacing it with neuroglial scar. Later studies suggested that oedema is represented mainly by the predominant cellular component [101], which is necessary factor in inflammatory recovery of the post-hemorrhagic brain damage. The quality of the scar is also determined by lots of the factors, including microcirculation and oedema.

The importance of brain oedema in the conditions of intracerebral hemorrhage was also indirectly shown by Berezcki et al. in their study using mannitol, an osmotic agent and a free radical scavenger, which did not have any major effect [102].

Chemotaxis, cell kinetics and dynamics

Blood vessel wall rupture, blood leakage and hematoma formation lead to the process called

alteration, the first stage of the hemorrhagic stroke and very beginning of generation of stress signals which are represented by sympathetic activation and increased functional activity of a hypothalamo-pituitary and adrenal system with the change of functions of all target organs [103–106]. Entry of affected metabolic products from the hemorrhagic stroke zone to the system circulation, further hormones activation, ejection of leukocytes from the bone marrow depot to the systemic blood flow and their further activation and readiness to follow the chemotaxis [107–109]. Since the bone marrow depot mainly contains neutrophils, leukocytosis appears as the shift in cell count; neutrophils are activated and migrate to the hemorrhagic stroke zone by positive chemotaxis [110].

Neutrophil infiltration can be observed within 6 hours after ictus and increases gradually at 6–12 hours and reaches peak at 12–72 hours [45, 40, 111, 48] with slight decrease at day 7 [42]. MacKenzie and Clayton (1999) in study of early cellular events in the perihemorrhage zone in 33 fatal cases of spontaneous hemorrhagic stroke found leukocyte infiltration to be present as early as 5 to 8 h and disappeared by 72 h [112–113]. Granulocytes were shown to play role not only in destruction of necrotized tissues, but also in stimulation of subsequent recovery processes in the post-hemorrhage conditions [114].

Alteration in hemorrhagic stroke zone triggers further inflammation processes, such as structural and immune blood cells migration, proliferation, which are activated by stress.

Immune system cells together with cells involved in the area (neurons, astrocytes, damaged cells) release a variety of bioactive substance which play role of positive chemotaxis, attracting more specific and area-appropriate cells from depots, with aim to destroy and eliminate damaged area by phagocytosis (lysosomal enzymes, free radicals, oxidative burst) [40, 115–116], and at the same time playing role of chemorepellents, thus regulating inflammatory response to correspond destructive, eliminative and healing processes.

Activated microglia/macrophages are present in perihematoma zone 1–4 hours after hemorrhagic stroke incidence [117–118, 42], reaching the peak on day 7 [119–121].

Reactive gliosis as a part of healing process can be already observed at 24–72 hours post-ictus [39, 68], reaching peak at day 14–21 with following decrease, leaving numerous resting astrocytes [67]. It was shown that mesenchymal stem cells, that are present in a bone marrow, can differentiate not only into mesodermal,

endodermal, ectodermal cells, but also into neuronal and glial lineage [122]. Activated neural stem cells were observed already on day 2 around hematoma, increasing at day 4–7, reaching the peak at day 14 with slow decrease after [123–124]. Observing the stem cells activation around hematoma and their migration into the hematoma region also suggest the importance of perihematoma zone, as stem cells might be activated by the local humoral factors [125].

The fact that neural stem cells can migrate into the post-hemorrhagic zone only at the defined time after the disposal of damaged tissues was indirectly being proven in the study by [126–128] when it haven't been achieved the results being trying to saturate hematoma zone with neural stem cells 2 and 24 hours post-ictus.

These processes play an important role in both freeing the zone from necrotized tissues and forming on its place the primary connective tissue with further organization into one of the variety of neuroglia.

Importance of local humoral factors

NMDA and Calcium

On the molecular level perihematoma zone around hematoma is greatly influenced by overreaction of glutamate and aspartate, which in normal state are stored in synaptic terminals, are rapidly ejected from extracellular space [129–131]. This process is called excitotoxicity and leads to opening of the calcium channels associated with N-methyl-D-aspartate (NMDA) and alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxanole propionate (AMPA) receptors [132]. Intracellular calcium is responsible for activation of several destructive enzymes such as proteases, lipases, and endonucleases that allow release of cytokines and other mediators of inflammation [133–135].

Cytokines

Cytokines are bioactive molecules secreted in stress region by activated cells, which play a role in regulation of immune response on all the levels of its progression [40, 136]. Cytokines provide a variety processes such as proliferation and differentiation of cells, chemotaxis, antigen expression of different markers, activation of immunoglobulin secretion, macrophages cytotoxicity induction, etc. [132, 136]. These molecules are usually classified as pro- and anti-inflammatory cytokines.

It was shown that cytokines are produced by many cells in the brain, such as microglia, astrocytes, neurons, endothelial cells [137–138, 44, 139]. However, the principal source for cytokines in the brains is activated microglia/

macrophages [65]. However, there is also an evidence of involvement of peripherally derived cytokines [140]. After hemorrhagic stroke ictus the permeability of blood-brain-barrier increases [141] thus leading to migration of mononuclear phagocytes, T-lymphocytes, natural killer cells, and polymorphonuclear neutrophilic leukocytes, which produce and secrete cytokines [142].

It was shown that pro- and anti-inflammatory cytokines can induce and potentiate other cytokines and activate positive and negative feedback [1]. It should be considered that many of cytokines, e.g. TNF- α , play double role in inflammation, acting as pro- and as anti-inflammatory cytokine.

In studying of hemorrhagic stroke pathogenetic mechanisms the most important role was given to TNF- α , IL-1b, IL-6 and IL-8 [40]. It was shown an elevation of IL-1b and TNF- α level at 3-24 hours post ictus in a double-injection autologous blood injection rat model of hemorrhagic stroke [143]. In the collagenase hemorrhagic stroke model it was observed an increase in TNF- α levels at 4-8 hours post ictus [144]. Studies done by Maine et al. reported that intrastriatal infusion of TNF α -specific antisense oligodeoxynucleotide or adenosine A_{2A} receptor agonists in rats reduced TNF- α mRNA and protein production in brain tissue surrounding a collagenase-induced hematoma [144–145]. The results showed the reduction in perihematoma cell death and improvement in neurobehavioral scoring. However the dual role of TNF- α should be taken into account, as TNF- α can potentially repair or damage injured brain tissue [146].

To date only few studies have been done in patients evaluating cytokines level after hemorrhagic stroke. In a study of 29 patients IL-6 levels have been reported to be increased significantly at day 1 with gradual decrease afterwards [147]. Another study of 124 patients with hemorrhagic stroke showed that elevated plasma concentration levels of TNF- α and IL-6 [148] correlated with the magnitude of the subsequent perihematoma brain oedema.

Studies dedicated to correlation of cytokines levels to local inflammatory response in the conditions of hemorrhagic stroke have not been done yet [149].

Metalloproteases

Metalloproteases have complex properties in the brain in normal and pathological conditions. Matrix metalloproteinases (MMPs) are a family of zinc-dependent proteolytic enzymes involved in the reorganization of the extracellular matrix [32].

A lot of published data show that extracellular proteases are involved in cell death in many neurological diseases [150–151]. The activity of MMPs can be controlled by lots of the factors among which are free radicals, either acting through latent forms or by mRNA induction through factor-kappaB factor site pathway [152–153]. MMPs increase permeability of capillaries, contributing to brain oedema [1, 154] and, most probably, facilitating entrance of time-competent cells into the region.

It was also shown that MMPs are essential for neurogenesis, myelin formation, and axonal growth [155–156], thus the ideas of MMPs inhibiting remain controversial. Last studies suggest that inhibition of MMPs facilitates cell death in vivo [157].

Heme-oxygenase and heme metabolism

Heme-oxygenase (HO) a rate-limiting enzyme in heme degradation has two active isoforms, among which are inducible HO-1, also known as heat shock protein, HSP32 (Dwyer et al., 1992; Ewing and Maines, 1991; Maines, 1997), and constitutively active HO-2. In normal conditions HO-1 is barely can be determined in the brain (Chang et al., 2003).

Heme catabolism by HO results in release of ferrous iron, carbon monoxide and biliverdin, which is converted into bilirubin by biliverdin-reductase. Bilirubin as a result of HO-1 activity was found to be present in neurons and astrocytes and may prevent them from the toxicity [158–160]. Nanomolar concentrations of bilirubin protect neuronal cells from ROS activity [91]. Bilirubin, released from heme metabolism, was also suggested to play certain role in vasodilation in the region hematoma after subarachnoid hemorrhage [161].

The release of ferrous iron, which remains toxic to brain tissues in high concentrations, usually goes in parallel with an increase in ferritin level, the main iron-storage protein in the brain [21].

In the study of hemorrhagic stroke modulation with lysed blood injection, the induction of HO-1 protein was observed in glia surrounding hematoma and immunoreactivity for HO-1 persisted over 4 days [163]. Later, in vivo experiments suggested that HO-1 activation in brain in the conditions of hemorrhagic stroke exacerbates brain injury [164] in early stages. However in later stages, WT animals showed better improvement comparing to HO-1 knock-out animals, suggesting that HO-1 activation might contribute to recovery in later stages of hemorrhagic stroke. HO-1 was shown to reach its peak on day 3 and last for a long period and to be mostly of microglia type [21].

Activity of HO-1 protein also correlates with activation and migration of polymorphonuclear leukocytes, which is observed at 3-7 days, at the time when the recovery processes begin [165–166].

CO, carbon monoxide, small molecular gas that is released from heme catabolism by HO activity, functions as a soluble messenger [167, 91]. Study done by [91, 167] presented inhibitory properties of exogenous CO administration on TNF- α in wild type RAW 264 cells after lipopolysaccharide treatment, suggesting that CO may contribute to modulation of inflammation. [168–170] have suggested that CO activates anti-inflammatory response by inhibiting the synthesis of the pro-inflammatory cytokines under stress conditions. A CO-releasing molecule (CORM), dimanganese decacarbonyl, was also found to dilate isolated, pressurized cerebral arterioles derived from newborn pigs [89].

Reactive oxygen species

In the conditions of brain injury, reactive oxygen species (ROS) are released by variety of cells, such as neutrophils, endothelium, activated microglia/macrophages [171, 1].

Being an important part of oxidative metabolism, the high concentrations of ROS can lead to lethal circumstances [83]. Reactive oxygen species were shown to contribute to ischemic brain injury (Crack and Taylor, 2005; Saito et al, 2005) and might also contribute to the outcome of hemorrhagic stroke [172–173].

As a result of hemorrhage, the extracellular spaces of the brain become exposed to hemoglobin and its breakdown products. Iron and iron-related compounds, including hemoglobin, catalyze hydroxyl radical production and lipid peroxidation (Sadrzadeh et al, 1987; Sadrzadeh and Eaton, 1988), which expose the brain cells to increased levels of oxidative stress. Indeed, high levels of oxidative stress, as measured by protein carbonyl formation, have been found shortly (within minutes) after the onset of autologous blood injection in pig (Hall et al, 2000; Wagner et al, 2002). In addition, intracerebral infusion of lysed erythrocytes into the rat striatum induced marked brain oedema and profound neurologic deficits (Wu et al, 2002b).

In this setting, increased oxidative stress, measured by protein carbonyl formation, might be associated with reduced Mn-superoxide dismutase and CuZn-superoxide dismutase contents and increased DNA damage.

ROS may also serve as activators for neutrophil chemotaxis [174] suggesting another role for ROS in modulating of inflammatory response. There are also evidences that ROS

may serve in physiological vasodilator mechanism in cerebral microcirculation [84]. Later studies report failures in using antioxidant therapy, pointing out deleterious role of ROS in homeostasis, however suggesting that overproduction of ROS may affect the recovery processes [82]. An importance of ROS production for intracerebral hemorrhage was reported by Liu et al. when it was shown the development of adaptive compensatory mechanisms for free radical production in knockout mice [175].

Thrombin

Thrombin is a well known serine protease, one of the main components in the blood coagulation cascade process, is rapidly produced straight after occurrence of the hemorrhagic stroke (Xi, et al., 2006; Xi, et al., 2003).

It was shown that in high concentrations thrombin causes inflammatory reaction, contributing to the brain oedema development and neuronal death [176–178]. Thrombin affects an opening of the blood brain barrier [179–180]. Thrombin-induced brain injury was suggested to be mediated by complement cascade. Injected thrombin caused 7-fold increase in C9 complement complex and its deposition on neuronal membranes [181].

Thrombin also was shown to be one of the stimuli that affect phosphorylation state of the glutamate receptors [182], what lead to opening of the calcium channels of migrated cells and activation of destructive enzymes and further release of cytokines and other mediators of inflammation. Thus thrombin contributed to stage of inflammatory response aimed for cleavage of the damaged region.

Between other beneficial sides of the thrombin activity are such as: thrombin stops bleeding and modulate hematoma enlargement in certain percentage of the patients over the first day. Some studies suggest that low concentrations of thrombin induce protective neuronal effects [183]. Affecting an opening of the blood brain barrier, thrombin facilitates entrance of the competent cells into the intracerebral hemorrhage zone, thus contributing to it recovery via inflammation. Intracerebral injection of thrombin causes gliosis and scar formation [177–187, 184–185].

Thrombin is one of many emphasized components of coagulation system of the body that take place in intracerebral hemorrhage conditions. In the study performed by [26] it was shown that formation of clot does result in early oedema formation, suggesting an importance of the whole coagulation system, thrombin particularly, in inflammatory process and resolution of the problem. [186] reported no differences

between ischemic and hemorrhagic stroke in coagulation system activity, suggesting that haemostatic changes are consequences of brain damage rather than primary haemostatic activation only.

System level of inflammation

System level of inflammation is mediated throughout mechanisms of stress or adaptation syndrome. Firstly the definition of general adaptation syndrome (GAS) was proposed by Canadian scientist Dr. Selye in 1936, when it was described as complex of general defensive mechanisms in the body of living creatures as a reaction to the impact from strong and prolonged internal and external stimuli. These reactions are to encourage restoration of the disturbed balance and aim to maintain the homeostasis. Factors that induce GAS are called stressors, and the condition of the body – stress.

The main signs of GAS are enlargement of adrenal cortex and amplification of its secretory activity, reduction in spleen size, lymphatic nodes, changes in the blood formula (leukocytosis, lymphopenia, eosinopenia), metabolic disorders with prevalence of breakup processes. Adaptation to unusual conditions is presented by humoral (that come with blood) stimuli (adrenalin, histamine, serotonin, metabolic products of the tissue breakdown), which lead to the activation of adaptive mechanisms, first of all to the activation of reticular formation and hypothalamus-hypophysis-adrenal glands systems.

It was reported an increase of catecholamine level in patients with hemorrhagic stroke, suggesting the peak level to be observed on day 3-6 with gradual decrease thereafter [187].

Glucocorticosteroids, one of the stress hormones play certain role in microcirculation by their ability of vasodilation inhibition and preventing vascular permeability, thus playing anti-inflammatory role in the recovery process [188].

Derex et al. showed that primary adrenocortical insufficiency led to the development of intracerebral hemorrhage, suggesting the cortisol role in the hemorrhagic stroke recovery process [189].

Another system hormone erythropoietin also participates in hemorrhagic stroke recovery, as it was found that hemorrhage in erythropoietin treated group was shown to be reduced by 25% in compare to control group {*American Academy of Neurology Annual Meeting in Miami, Florida, USA: 9-16 April, 2005*}. Erythropoietin reduces oedema level and the number of inflammatory cells around hematoma [190] and improves cognitive and motor deficits [191].

Free radicals were shown to be a marker of stress process, as they have been found to be highly increased in the group of hemorrhagic stroke patients with lethal outcome [187].

High admission of blood glucose is also recognized as a stress-related-response [50].

Many studies report white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR) to be increased within 24 hours post-ictus in peripheral blood [192–193, 40, 194–197]. WBC within 24 hours was shown to be mainly represented by neutrophil reaction [198], with further slight decrease and increase in macrophages infiltration using enhancing media, USPIO.

Hyperthermia in patients usually is attributed to cytokine-related increase of hypothalamic set point. Few studies demonstrated that damaging the hypothalamic region causes hyperthermia, thus suggesting that during hemorrhagic stroke the hematoma itself may influence the temperature regulation by compressing hypothalamus and suggesting that hyperthermia may contribute into secondary brain injury [199]. However, study performed by [200] reported that mild and moderate hyperthermia doesn't worsen an outcome after hemorrhagic stroke and is present in cases with small intracerebral haemorrhage, suggesting absence of compressing hypothalamus processes. Taking into account that hemorrhagic stroke resolution is realized through mechanisms of inflammation, it is more accurate to talk about fever in respect of an increase in temperature levels [201–202]. Hypothermia did not show to be of benefit either in the conditions of hemorrhagic stroke [203].

Schwarz et al. reported fever in 91% of observed hemorrhagic stroke patient cases within 72 hours, later Deogaonkar et al. reported fever in 56% of observed hemorrhagic stroke in patient cases within 24 hours, assuming fever development as a condition that accompanies hemorrhagic stroke process [204–205].

Fever that develops in patients with hemorrhagic stroke is represented by leukocytosis [49], the activity and release of the pyrogens, substances produced by granulocytes which induce rapid and brief fevers [206], and mononuclear phagocytes which usually induce prolonged fevers [207]. Pyrogens were also play role in central hyperthermia, when [208] have shown the hypothalamic sensitivity to leukocytes pyrogens.

Fingas et al. found no difference in outcome and functional recovery in rats with selective hypothermia to hyperthermia [209], indirectly suggesting that an increase in temperature in the

conditions of ICH is one of the mechanisms of inflammatory response. Hypothermia was also shown to affect immune system response by reduced number of peripheral lymphocytes and depression of NK cell activity [210].

It is obvious that system level of inflammation is very important in the course and outcomes of the hemorrhagic stroke [154, 48]. However there are still no data what changes in the system level of inflammation provide optimal and best from possible outcomes.

Hemorrhagic stroke complications

Most of the complications of the hemorrhagic stroke are represented by outcome of the disease, and which is in most cases evaluated by the death and the level of functional loss post-ictus.

Hemorrhagic stroke complications can be divided into the period of hemorrhage and period of inflammation. Understanding mechanisms of hemorrhagic stroke process and its resolution via inflammation assumes the later to be considered to be of extreme importance. Correlation between hemorrhagic stroke outcome and inflammatory response should be realized both with local and systemic levels.

Taking into account the aim of the article we will discuss some of the hemorrhagic period complications and concentrate more on the complications of inflammation period.

Talking about hemorrhage period in some cases bleeding continue up to 24 hours after the rupture of the vessel. Blood rupture and blood leak trigger a lot of the reflexive regulatory mechanisms and one of them is coagulation cascade, which contributes to the clot formation and leak stop. However, overreaction of the coagulation system may lead to the thrombosis formation, thus the anticoagulation was suggested to be used in patients with high risk of thromboembolism [211]. Later studies showed that use of anticoagulants led to the increase in mortality rate in the treatment group comparing to non-treatment group [212–214]. From these studies we may conclude that medication-induced hypocoagulation led to the enlargement of hematoma and enforcement of all subsequent processes. These complications resulted in 52% the conditions not compatible with life, and, most probably, larger areas involved and bigger functional loss in group of survivals.

There are no studies done that would examine the role of inflammation disorders in terms of hemorrhagic stroke complications. However there are few publications that indirectly show its' relation.

Hyperreactivity of inflammatory response may lead to complications of the hemorrhagic

stroke process. For example, some studies have connected molecular markers, such as TNF- α , IL-6 and MMP-9, with subsequent enlargement of the hematoma and risk of recurrent stroke, suggesting that overreaction may lead to the worsen of outcomes [215–217].

Nakai et al. have described post-intracerebral hemorrhage abscess formation with episodes of high fever [218], what may be related to hyperreactive distress and high neutrophilic reaction with prevalence of destructive processes.

The importance of hyporeactivity processes of inflammatory reaction can be found in study done by Qu et al, when they reported chronic expanding encapsulated intracerebral hematoma, suggesting surgical evacuation [219]. One of the mechanisms of its formation could be hyporeactive acute stage of inflammation with low levels of neutrophilic reaction, what led to encapsulation of hematoma without its substitution with neuroglia tissue. One of the possible outcomes for incapsulated hematoma could be cyst formation [220–221].

Other studies give us a chance to conclude that both hyper- and hyporeactivity of system levels badly affect hemorrhagic stroke process. As it was shown, day 1 cortisol levels were associated with 28-days and 1-year mortality. Both high and low levels of circulating cortisol were associated with increased mortality (Abnormal cortisol levels linked to increased mortality *J Intern Med* 2004; 256: 15-21) [222]. Gapon et al. correlated severity of stroke with serum level of antibodies to differentiation factor [223]. In study of 186 primary hemorrhagic stroke cases the white blood cells count have been performed, suggesting the leukocytosis to be one of the parameters of its bad prognosis [38]. However the prognoses have not been based on the correlation to quantity of leukocytes. Another study done by [49] showed correlation between high leukocytosis level and the mortality, suggesting that overreaction of leukocytes response is harmful, still showing presence of certain level of leukocytosis in a good-outcome group. We suggest that too high and too low leukocytosis both may result in bad outcome of the patients with hemorrhagic stroke, and that the rate of leukocytosis should be just at the level as it needed.

Yoshimoto et al. showed that systemic inflammatory response syndrome was associated with extent of tissue damage at onset and predicted further tissue disruption, producing clinical worsening and, ultimately, a poor outcome [224], however it wasn't taking into account the rate of activity of the response.

Despite there were no studies done that

would examine the role of complications of inflammation, mentioned works above prove its importance and actuality.

Medical interventions into post intracerebral hemorrhage inflammation

Understanding of inflammation as a mechanism that resolves intracerebral hemorrhage led to few approaches of improvement of hemorrhagic stroke outcomes. Unfortunately these studies have not been associated with characteristics of inflammatory process (normal, complicated), thus they couldn't result in defined conclusions [225–228].

More of that, most of studies analyze medical treatment only in the early stages of hemorrhagic stroke without evaluation of the consequences and outcomes. Wasserman et al. have demonstrated that anti-inflammatory action of the minocycline was effective in reduction of TNFalpha and MMP-12 levels in early period and was decreased in a one-week-time [137, 229]. Sinn et al. suggested bortezomib to be used in early stages of hemorrhagic stroke as it was shown that the drug reduces mRNA expression of TNF-alpha, IL-6, iNOS, COX2 levels in first 72 hours post-ictus [230]. Similar study performed by Nagatsuna et al. suggested argatroban to be effective in first 72 hours post intracerebral hemorrhage in reducing of secondary brain damage [231]. The same approach we can find in the works about interventions into ROS production which are

evaluated within 24 hours only [232, 99].

It is obvious that achievement of certain aims should be accompanied with obligatory improvement of hemorrhagic stroke outcomes.

CONCLUSION

Despite the fact that hemorrhagic stroke occupies 20% of all stroke cases it still remains one of the most severe and less studied type. Last decades have brought understanding that most of the studies done before in the pathogenesis and treatment hemorrhagic stroke remain controversial and have not brought effective approaches in its diagnostics and treatment.

Later publications suggest that hemorrhagic stroke approaches have shifted towards inflammation theory of the process. However, they in most of the cases present only certain chosen stages of inflammation. Some of publications have pointed out the correlation between inflammatory processes disorders and violations with unfavourable hemorrhagic stroke outcomes.

Thus more studies should be done regarding mechanisms of optimal (normal) inflammation development and its disorders in hemorrhagic stroke conditions, what would favour further development of diagnostics and treatment approaches aimed to restoring of its optimality and clinical outcomes.

In this respect experimental neurology remains of extreme importance in its coordination with clinical practice.

REFERENCE LIST

1. Wang J and Dore S (2007b) Inflammation after intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27:894-908.
2. Worthley LI and Holt AW (2000) Acute haemorrhagic stroke. *Crit Care Resusc* 2:209-219.
3. Frizzell JP (2005) Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *AACN Clin Issues* 16:421-440.
4. Badjatia N and Rosand J (2005) Intracerebral hemorrhage. *Neurologist* 11:311-324.
5. Smith EE, Rosand J and Greenberg SM (2005) Hemorrhagic stroke. *Neuroimaging Clin N Am* 15:259-72, ix.
6. Rincon F and Mayer SA (2008) Clinical review: Critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 12:237.
7. Gere J, Minier D, Osseby GV, Couvreur G, Moreau T, Ricolfi F and Giroud M (2003) Epidemiology of hemorrhagic strokes. *Journal of Neuroradiology* 30:291-297.
8. Testai FD and Aiyagari V (2008) Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin* 26:963-985.
9. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J and Warlow C (1990) A Prospective-Study of Acute Cerebrovascular-Disease in the Community – the Oxfordshire Community Stroke Project 1981-86.2. Incidence, Case Fatality Rates and Overall Outcome at One Year of Cerebral Infarction, Primary Intracerebral and Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 53:16-22.
10. Lovelock CE, Molyneux AJ and Rothwell PM (2007) Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 6:487-493.
11. Santalucia P (2008) Intracerebral hemorrhage: medical treatment. *Neurol Sci* 29 Suppl 2:S271-S273.
12. Schepers VP, Ketelaar M, Visser-Meily AJ, de G, V, Twisk JW and Lindeman E (2008) Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients. *J Rehabil Med* 40:487-489.

13. Konatschnig T, Knoll A, Hug A, Hacke W and Ringleb P (2008) [Ten years' experience at a major stroke center :]. *Nervenarzt*.
14. Wang DZ and Talkad AV (2009) Treatment of intracerebral hemorrhage: what should we do now? *Curr Neurol Neurosci Rep* 9:13-18.
15. Guresir E, Beck J, Vatter H, Setzer M, Gerlach R, Seifert V and Raabe A (2008) Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery* 63:1088-1093.
16. Department of Health. National Stroke Strategy. 2007. Ref Type : Data File
17. Ferro JM (2006) Update on intracerebral haemorrhage. *Journal of Neurology* 253:985-999.
18. Qureshi AI, Suri MFK, Ostrow PT, Kim SH, Ali Z, Shatla AA, Guterman LR and Hopkins LN (2003) Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 52:1041-1047.
19. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA and Aronowski J (1999a) Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 30:2472-2477.
20. Matsushita K, Meng W, Wang XY, Asahi M, Asahi K, Moskowitz MA and Lo EH (2000) Evidence for apoptosis after intracerebral hemorrhage in rat striatum. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20:396-404.
21. Wu JM, Hua Y, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT and Xi GH (2003) Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 34:2964-2969.
22. Wu JM, Hua Y, Keep RF, Schallert T, Hoff JT and Xi GH (2002) Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage. *Brain Research* 953:45-52.
23. Wagner KR, Sharp FR, Ardizzone TD, Lu AG and Clark JF (2003) Heme and iron metabolism: Role in cerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 23:629-652.
24. Lee KR, Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S and Hoff JT (1996) Edema from intracerebral hemorrhage: The role of thrombin. *Journal of Neurosurgery* 84:91-96.
25. Xi GH, Keep RF and Hoff JT (1998a) Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *Journal of Neurosurgery* 89:991-996.
26. Xi GH, Wagner KR, Keep RF, Hua Y, de Court, Broderick JP, Brott TG and Hoff JT (1998b) Role of blood clot formation on early edema development after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke* 29:2580-2585.
27. Lee KR, Drury I, Vitarbo E and Hoff JT (1997a) Seizures induced by intracerebral injection of thrombin: A model of intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 87:73-78.
28. Junge CE, Sugawara T, Mannaioni G, Alagarsamy S, Conn PJ, Brat DJ, Chan PH and Traynelis SF (2003) The contribution of protease-activated receptor 1 to neuronal damage caused by transient focal cerebral ischemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100:13019-13024.
29. Rosenberg GA and Navratil M (1997) Metalloproteinase inhibition blocks edema in intracerebral hemorrhage in the rat. *Neurology* 48:921-926.
30. Lee CHZ, Xue Z, Zhu YQ, Yang GY and Young WL (2007a) Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 38:2563-2568.
31. Hu JL, Van den Steen PE, Sang QXA and Opdenakker G (2007) Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nature Reviews Drug Discovery* 6:480-498.
32. Abilleira S, Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Castillo J and varez-Sabin J (2003) Matrix metalloproteinase-9 concentration after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurosurgery* 99:65-70.
33. Zazulia AR, Diringner MN, Derdeyn CP and Powers WJ (1999) Progression of mass effect after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 30:1167-1173.
34. Ropper AH and King RB (1984) Intracranial-Pressure Monitoring in Comatose Patients with Cerebral-Hemorrhage. *Archives of Neurology* 41:725-728.
35. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, Spilker J, Tomsick TA, Duldner J and Broderick JP (2002) Relative edema volume is a predictor of outcome in patients with hyperacute spontaneous intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 33:2636-2641.
36. Wagner KR, Xi GH, Hua Y, Kleinholz M, deCourtenMyers GM, Myers RE, Broderick JP and Brott TG (1996) Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs - Rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke* 27:490-497.
37. Godoy-Torres DA and Pineiro G (2005) [Inflammatory response in spontaneous intracerebral haemorrhage]. *Rev Neurol* 40:492-497.
38. Bestue-Cardiel M, Martin-Martinez J, Iturriaga-Heras C, ra-Callizo JR and Oliveros-Juste A (1999) [Leukocytes and primary intracerebral hemorrhage]. *Rev Neurol* 29:968-971.
39. Guo FQ, Li XJ, Chen LY, Yang H, Dai HY, Wei YS, Huang YL, Yang YS, Sun HB, Xu YC and Yang ZL (2006) [Study of relationship between inflammatory response and apoptosis in perihematoma region in patients with intracerebral hemorrhage]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 18:290-293.
40. Perera MN, Ma HK, Arakawa S, Howells DW, Markus R, Rowe CC and Donnan GA (2006) Inflammation following stroke. *Journal of Clinical Neuroscience* 13:1-8.
41. Yoshimoto Y, Tanaka Y and Hoya K (2001a) Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32:1989-1993.

42. Gong C, Hoff JT and Keep RF (2000) Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Research* 871:57-65.
43. Hartl R, Schurer L, SchmidSchonbein GW and delZoppo GJ (1996) Experimental antileukocyte interventions in cerebral ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 16:1108-1119.
44. Pantoni L, Sarti C and Inzitari D (1998) Cytokines and cell adhesion molecules in cerebral ischemia - Experimental bases and therapeutic perspectives. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology* 18:503-513.
45. Zhang XJ, Li HY, Hu SC, Zhang LY, Liu CY, Zhu CH, Liu RC and Li CY (2006) Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: The role of inflammation. *Neurology India* 54:402-407.
46. Boje KM and Arora PK (1992) Microglial-Produced Nitric-Oxide and Reactive Nitrogen-Oxides Mediate Neuronal Cell-Death. *Brain Research* 587:250-256.
47. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S, Fritzinger M, Horn P, Vajkoczy P, Wendel-Wellner M, Ragoschke A, Kuehl S, Brunner J, Schurer L, Schmiedeck P and Hennerici M (2000) Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke* 31:2971-2975.
48. Yabluchanskiy A, Sawle P, Homer-Vanniasinkam S, Green CJ and Motterlini R (2010) Relationship between leukocyte kinetics and behavioral tests changes in the inflammatory process of hemorrhagic stroke recovery. *Int J Neurosci* 120:765-773.
49. Suzuki S, Kelley RE, Dandapani BK, Reyes-Iglesias Y, Dietrich WD and Duncan RC (1995b) Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 26:1020-1023.
50. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A and Avikainen S (2005) Admission blood glucose and short term survival in primary intracerebral haemorrhage: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:349-353.
51. MUTLU N, BERRY RG and ALPERS BJ (1963) MASSIVE CEREBRAL HEMORRHAGE. CLINICAL AND PATHOLOGICAL CORRELATIONS. *Arch Neurol* 8:644-661.
52. Qureshi AI and Hanley DF (2001) Spontaneous intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine* 345:770.
53. Fewel ME, Thompson BG, Jr. and Hoff JT (2003) Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg Focus* 15:E1.
54. Takebayashi S and Kaneko M (1983) Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 14:28-36.
55. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T and Tanaka R (1998) Multivariate analysis of predictors of hematoma enlargement in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 29:1160-1166.
56. Sahni R and Weinberger J (2007) Management of intracerebral hemorrhage. *Vasc Health Risk Manag* 3:701-709.
57. Xi GH, Keep RF and Hoff JT (2006) Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurology* 5:53-63.
58. Liebeskind DS (2003) American Stroke Association--28th International Conference. 13-15 February 2003, Phoenix, AZ, USA. *IDrugs* 6:288-289.
59. Dabbagh K, Chambers RC and Laurent GJ (1998) From clot to collagen: coagulation peptides in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 11:1002-1005.
60. Kalashnyk OM, Petrova I, Platonova TM, Skok MV and Cederholm-Williams S (2005) [The role of fibrin clot degradation products in the regulation of vital functions of PC-12 cells]. *Ukr Biokhim Zh* 77:37-44.
61. de Fouw NJ, van Tilburg NH, Haverkate F and Bertina RM (1993) Activated protein C accelerates clot lysis by virtue of its anticoagulant activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 4:201-210.
62. de Fouw NJ, Haverkate F and Bertina RM (1990) Protein C and fibrinolysis: a link between coagulation and fibrinolysis. *Adv Exp Med Biol* 281:235-243.
63. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J and Kluft C (2000) Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost* 26:605-618.
64. Butcher K (2006) Inflammation in intracerebral hemorrhage: Clearly present, but what is its role? *Neurology India* 54:352-353.
65. Emsley HC and Tyrrell PJ (2002) Inflammation and infection in clinical stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 22:1399-1419.
66. Becker KJ (1998b) Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol* 11:45-49.
67. 121 Kowianski P, Karwacki Z, Dziewiatkowski J, Domaradzka-Pytel B, Ludkiewicz B, Wojcik S, Litwinowicz B, Narkiewicz O and Morys J (2003) Evolution of microglial and astroglial response during experimental intracerebral haemorrhage in the rat. *Folia Neuropathologica* 41:123-130.
68. Wasserman JK, Yang H and Schlichter LC (2008) Glial responses, neuron death and lesion resolution after intracerebral hemorrhage in young vs. aged rats. *European Journal of Neuroscience* 28:1316-1328.
69. Montaner, varez-Sabin J, Abilleira S, Molina C, Arenillas J and Codina A (2001) [Acute phase response after stroke: differences between ischemic stroke and intracerebral hemorrhage]. *Med Clin (Barc)* 116:54-55.
70. MacKenzie JM (1996) Intracerebral haemorrhage. *Journal of Clinical Pathology* 49:360-364.

71. Herweh C, Juttler E, Schellinger PD, Klotz E, Jenetzky E, Orakcioglu B, Sartor K and Schramm P (2007) Evidence against a perihemorrhagic penumbra provided by perfusion computed tomography. *Stroke* 38:2941-2947.
72. Hua Y, Schallert T, Keep RF, Wu JM, Hoff JT and Xi GH (2002) Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat. *Stroke* 33:2478-2484.
73. Mayer SA, Lignelli A, Fink ME, Kessler DB, Thomas CE, Swarup R and Van Heertum RL (1998) Perilesional blood flow and edema formation in acute intracerebral hemorrhage: a SPECT study. *Stroke* 29:1791-1798.
74. Tanaka A, Kimura M, Nakayama Y, Yoshinaga S and Tomonaga M (1997) Cerebral blood flow and autoregulation in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 40:1161-1165.
75. Malaia LT, Iabluchanskii NI and Sokrut VN (1990) [The role of inflammation in the reparative process in experimental myocardial infarction]. *Fiziol Zh* 36:3-8.
76. Figueras J, Cinca J, Santana L and Rius J (1984) Peri-infarction zone at risk during the first 5 days after an acute transmural myocardial infarction: electrocardiographic evidence. *Am J Cardiol* 53:433-438.
77. Frangogiannis NG (2006) Targeting the inflammatory response in healing myocardial infarcts. *Curr Med Chem* 13:1877-1893.
78. Lum H and Malik AB (1996) Mechanisms of increased endothelial permeability. *Can J Physiol Pharmacol* 74:787-800.
79. Lee JM, Zhai G, Liu Q, Gonzales ER, Yin K, Yan P, Hsu CY, Vo KD and Lin W (2007b) Vascular permeability precedes spontaneous intracerebral hemorrhage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 38:3289-3291.
80. Tritto I and Ambrosio G (1999) Spotlight on microcirculation: an update. *Cardiovasc Res* 42:600-606.
81. Hohenstein A, Erber R, Schilling L and Weigel R (2005) Increased mRNA expression of VEGF within the hematoma and imbalance of angiopoietin-1 and -2 mRNA within the neomembranes of chronic subdural hematoma. *J Neurotrauma* 22:518-528.
82. Arndt H, Smith CW and Granger DN (1993) Leukocyte-endothelial cell adhesion in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension* 21:667-673.
83. Juranek I and Bezek S (2005) Controversy of free radical hypothesis: reactive oxygen species--cause or consequence of tissue injury? *Gen Physiol Biophys* 24:263-278.
84. Miller AA, Drummond GR and Sobey CG (2006) Novel isoforms of NADPH-oxidase in cerebral vascular control. *Pharmacol Ther* 111:928-948.
85. Gallia GL and Tamargo RJ (2006) Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 28:750-758.
86. Dizdarevic K (2008) The role of nitric oxide in resolution of vasospasm corresponding with cerebral vasospasms after subarachnoid haemorrhage: animal model. *Bosn J Basic Med Sci* 8:177-182.
87. Vatter H, Weidauer S, Dias S, Preibisch C, Ngone S, Raabe A, Zimmermann M and Seifert V (2007) Persistence of the nitric oxide-dependent vasodilator pathway of cerebral vessels after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 60:179-187.
88. Pluta RM (2005) Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther* 105:23-56.
89. Granger DN and Kubes P (1994) The microcirculation and inflammation: modulation of leukocyte-endothelial cell adhesion. *J Leukoc Biol* 55:662-675.
90. Fiumana E, Parfenova H, Jaggar JH and Leffler CW (2003) Carbon monoxide mediates vasodilator effects of glutamate in isolated pressurized cerebral arterioles of newborn pigs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284:H1073-H1079.
91. Kanu A, Whitfield J and Leffler CW (2006) Carbon monoxide contributes to hypotension-induced cerebrovascular vasodilation in piglets. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291:H2409-H2414.
92. Ryter SW, Alam J and Choi AMK (2006) Heme oxygenase-1/carbon monoxide: From basic science to therapeutic applications. *Physiological Reviews* 86:583-650.
93. Winestone JS, Bonner C and Leffler CW (2003) Carbon monoxide as an attenuator of vasoconstriction in piglet cerebral arterioles. *Exp Biol Med (Maywood)* 228:46-50.
94. Hemphill JC, III, Morabito D, Farrant M and Manley GT (2005) Brain tissue oxygen monitoring in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 3:260-270.
95. Huang FP, Xi GH, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A and Hoff JT (2002) Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *Journal of Neurosurgery* 96:287-293.
96. He Y, Wan S, Hua Y, Keep RF and Xi G (2008) Autophagy after experimental intracerebral hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 28:897-905.
97. Steiner T, Juttler E and Ringelb P (2007) [Acute stroke therapy. Current developments]. *Nervenarzt* 78:1147-1154.
98. Hua Y, Wu J, Keep RF, Nakamura T, Hoff JT and Xi G (2006) Tumor necrosis factor-alpha increases in the brain after intracerebral hemorrhage and thrombin stimulation. *Neurosurgery* 58:542-550.
99. Xi G, Keep RF and Hoff JT (2002) Pathophysiology of brain edema formation. *Neurosurg Clin N Am* 13:371-383.
100. Bao X, Wu G, Hu S and Huang F (2008) Poly(ADP-ribose) polymerase activation and brain edema formation by hemoglobin after intracerebral hemorrhage in rats. *Acta Neurochir Suppl* 105:23-27.

101. Marmarou A (2007) A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. *Neurosurg Focus* 22:E1.
102. Bereczki D, Liu M, do Prado GF and Fekete I (2008) Mannitol for Acute Stroke. *Stroke*.
103. Goldstein DS and Kopin IJ (2007) Evolution of concepts of stress. *Stress* 10:109-120.
104. Harbuz MS and Lightman SL (1992) Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation. *J Endocrinol* 134:327-339.
105. Reznikov OH and Nosenko ND (2000) [The perinatal stress modification of the reactivity of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal system]. *Fiziol Zh* 46:146-158.
106. Jezova D, Skultetyova I, Makatsori A, Moncek F and Duncko R (2002) Hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis function and hedonic behavior in adult male and female rats prenatally stressed by maternal food restriction. *Stress* 5:177-183.
107. Renwick LC, Brown D, Clouter A and Donaldson K (2004) Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 61:442-447.
108. Kavelaars A, Vroon A, Raatgever RP, Fong AM, Premont RT, Patel DD, Lefkowitz RJ and Heijnen CJ (2003) Increased acute inflammation, leukotriene B₄-induced chemotaxis, and signaling in mice deficient for G protein-coupled receptor kinase 6. *J Immunol* 171:6128-6134.
109. Luster AD (1998) Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338:436-445.
110. Furze RC and Rankin SM (2008) The role of the bone marrow in neutrophil clearance under homeostatic conditions in the mouse. *FASEB J* 22:3111-3119.
111. Xue M and Del Bigio MR (2000a) Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death. *Neurosci Lett* 283:230-232.
112. MacKenzie JM and Clayton JA (1999) Early cellular events in the penumbra of human spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 8:1-8.
113. Zhao X, Sun G, Zhang J, Strong R, Song W, Gonzales N, Grotta JC and Aronowski J (2007) Hematoma resolution as a target for intracerebral hemorrhage treatment: role for peroxisome proliferator-activated receptor gamma in microglia/macrophages. *Ann Neurol* 61:352-362.
114. Park HK, Chu K, Lee ST, Jung KH, Kim EH, Lee KB, Song YM, Jeong SW, Kim M and Roh JK (2005) Granulocyte colony-stimulating factor induces sensorimotor recovery in intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 1041:125-131.
115. Chuaqui R and Tapia J (1993) Histologic assessment of the age of recent brain infarcts in man. *J Neuropathol Exp Neurol* 52:481-489.
116. Mena H, Cadavid D and Rushing EJ (2004) Human cerebral infarct: a proposed histopathologic classification based on 137 cases. *Acta Neuropathol* 108:524-530.
117. Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong R, Denner LA and Aronowski J (1999b) Nuclear factor-kappaB and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke* 30:2472-2477.
118. Xue M and Del Bigio MR (2000b) Intracerebral injection of autologous whole blood in rats: time course of inflammation and cell death. *Neurosci Lett* 283:230-232.
119. Wu J, Yang S, Xi G, Song S, Fu G, Keep RF and Hua Y (2008) Microglial activation and brain injury after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 105:59-65.
120. Wang J, Rogove AD, Tsirka AE and Tsirka SE (2003) Protective role of tuftsin fragment 1-3 in an animal model of intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 54:655-664.
121. Wang J and Tsirka SE (2005) Tuftsin fragment 1-3 is beneficial when delivered after the induction of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:613-618.
122. Andres RH, Guzman R, Ducray AD, Mordasini P, Gera A, Barth A, Widmer HR and Steinberg GK (2008) Cell replacement therapy for intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Focus* 24:E16.
123. Tang T, Li XQ, Wu H, Luo JK, Zhang HX and Luo TL (2004) Activation of endogenous neural stem cells in experimental intracerebral hemorrhagic rat brains. *Chin Med J (Engl)* 117:1342-1347.
124. Sgubin D, Aztiria E, Perin A, Longatti P and Leanza G (2007) Activation of endogenous neural stem cells in the adult human brain following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Res* 85:1647-1655.
125. Yokota H, Yoshikawa M, Hirabayashi H, Nakase H, Uranishi R, Nishimura F, Sugie Y, Ishizaka S and Sakaki T (2005) Expression of ciliary neurotrophic factor (CNTF), CNTF receptor alpha (CNTFR-alpha) following experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Lett* 377:170-175.
126. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim SJ, Kim DH, Kang KM, Hong NH, Kim JH, Ban JJ, Park HK, Kim SU, Park CG, Lee SK, Kim M and Roh JK (2008) Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. *Brain* 131:616-629.
127. Masuda T, Isobe Y, Aihara N, Furuyama F, Misumi S, Kim TS, Nishino H and Hida H (2007) Increase in neurogenesis and neuroblast migration after a small intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Lett* 425:114-119.
128. Sun JJ, Liu Y, Zhang PB, Chen XL, Guo ZY, Zhang JS, Yang PB and Shi W (2008) [Proliferation of neural progenitor cells in the subventricular zone and around the hematoma after intracerebral hemorrhage in adult rat.]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 28:2022-2025.
129. Germano A, Caffo M, Angileri FF, Arcadi F, Newcomb-Fernandez J, Caruso G, Meli F, Pineda JA, Lewis SB, Wang KKW, Bramanti P, Costa C and Hayes RL (2007) NMDA receptor antagonist

- felbamate reduces behavioral deficits and blood-brain barrier permeability changes after experimental subarachnoid hemorrhage in the rat. *Journal of Neurotrauma* 24:732-744.
130. F.X.Sureda. Excitotoxicity and the NMDA receptor. 2008. Ref Type: Generic
 131. Sharp F, Liu DZ, Zhan X and Ander BP (2008) Intracerebral hemorrhage injury mechanisms: glutamate neurotoxicity, thrombin, and Src. *Acta Neurochir Suppl* 105:43-46.
 132. Sid Shah. Stroke Pathophysiology . 2008.
 133. Becker KJ (1998a) Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol* 11:45-49.
 134. Hademenos GJ and Massoud TF (1997) Biophysical mechanisms of stroke. *Stroke* 28:2067-2077.
 135. DeGraba TJ (1998) The role of inflammation after acute stroke: utility of pursuing anti-adhesion molecule therapy. *Neurology* 51:S62-S68.
 136. Turrin NP and Plata-Salaman CR (2000) Cytokine-cytokine interactions and the brain. *Brain Res Bull* 51:3-9.
 137. Wasserman JK, Zhu X and Schlichter LC (2007) Evolution of the inflammatory response in the brain following intracerebral hemorrhage and effects of delayed minocycline treatment. *Brain Res* 1180:140-154.
 138. Kimura H, Gules I, Meguro T and Zhang JH (2003) Cytotoxicity of cytokines in cerebral microvascular endothelial cell. *Brain Research* 990:148-156.
 139. Vila N, Filella X, Deulofeu R, Ascaso C, Abellana R and Chamorro A (1999) Cytokine-induced inflammation and long-term stroke functional outcome. *J Neurol Sci* 162:185-188.
 140. Takizawa T, Tada T, Kitazawa K, Tanaka Y, Hongo K, Kameko M and Uemura KI (2001) Inflammatory cytokine cascade released by leukocytes in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 23:724-730.
 141. Lampl Y, Shmuilovich O, Lockman J, Sadeh M and Lorberboym M (2005) Prognostic significance of blood brain barrier permeability in acute hemorrhagic stroke. *Cerebrovasc Dis* 20:433-437.
 142. Barone FC and Feuerstein GZ (1999) Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 19:819-834.
 143. Aronowski J and Hall CE (2005) New horizons for primary intracerebral hemorrhage treatment: experience from preclinical studies. *Neurol Res* 27:268-279.
 144. Mayne M, Ni W, Yan HJ, Xue M, Johnston JB, Del Bigio MR, Peeling J and Power C (2001b) Antisense oligodeoxynucleotide inhibition of tumor necrosis factor-alpha expression is neuroprotective after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 32:240-248.
 145. Mayne M, Fotheringham J, Yan HJ, Power C, Del Bigio MR, Peeling J and Geiger JD (2001a) Adenosine A2A receptor activation reduces proinflammatory events and decreases cell death following intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 49:727-735.
 146. Hallenbeck JM (2002) The many faces of tumor necrosis factor in stroke. *Nature Medicine* 8:1363-1368.
 147. Kim JS, Yoon SS, Kim YH and Ryu JS (1996) Serial measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke. *Stroke* 27:1553-1557.
 148. Castillo J, Davalos A, varez-Sabin J, Pumar JM, Leira R, Silva Y, Montaner J and Kase CS (2002) Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 58:624-629.
 149. Kadhim HJ, Duchateau J and Sebire G (2008) Cytokines and brain injury: invited review. *J Intensive Care Med* 23:236-249.
 150. Nakanishi H (2003) Microglial functions and proteases. *Mol Neurobiol* 27:163-176.
 151. Yong VW, Power C, Forsyth P and Edwards DR (2001) Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2:502-511.
 152. Power C, Henry S, Del Bigio MR, Larsen PH, Corbett D, Imai Y, Yong VW and Peeling J (2003) Intracerebral hemorrhage induces macrophage activation and matrix metalloproteinases. *Annals of Neurology* 53:731-742.
 153. Kolev K, Skopal J, Simon L, Csonka E, Machovich R and Nagy Z (2003) Matrix metalloproteinase-9 expression in post-hypoxic human brain capillary endothelial cells: H₂O₂ as a trigger and NF-kappaB as a signal transducer. *Thromb Haemost* 90:528-537.
 154. Skinner R, Georgiou R, Thornton P and Rothwell N (2006) Psychoneuroimmunology of stroke. *Neurol Clin* 24:561-583.
 155. Cunningham LA, Wetzel M and Rosenberg GA (2005) Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia* 50:329-339.
 156. Yong VW (2005) Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 6:931-944.
 157. Grossetete M and Rosenberg GA (2008) Matrix metalloproteinase inhibition facilitates cell death in intracerebral hemorrhage in mouse. *J Cereb Blood Flow Metab* 28:752-763.
 158. Huang E, Ong WY, Go ML and Garey L (2005) Heme oxygenase-1 activity after excitotoxic injury: Immunohistochemical localization of bilirubin in neurons and astrocytes and deleterious effects of heme oxygenase inhibition on neuronal survival after kainate treatment. *Journal of Neuroscience Research* 80:268-278.
 159. Gennuso F, Ferneti C, Tirolo C, Testa N, L'Episcopo F, Caniglia S, Morale MC, Ostrow JD, Pascolo L, Tiribelli C and Marchetti B (2004) Bilirubin protects astrocytes from its own toxicity by inducing up-regulation and translocation of multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:2470-2475.

160. Nakao A, Neto JS, Kanno S, Stolz DB, Kimizuka K, Liu F, Bach FH, Billiar TR, Choi AMK, Otterbein LE and Murase N (2005) Protection against ischemia/reperfusion injury in cardiac and renal transplantation with carbon monoxide, biliverdin and both. *American Journal of Transplantation* 5:282-291.
161. Suzuki H, Muramatsu M, Kojima T and Taki W (2003) Intracranial heme metabolism and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 34:2796-2800.
162. Wan S, Zhan R, Zheng S, Hua Y and Xi G (2008) Activation of c-Jun-N-terminal kinase in a rat model of intracerebral hemorrhage: The role of iron. *Neurosci Res.*
163. Matz PG, Weinstein PR and Sharp FR (1997) Heme oxygenase-1 and heat shock protein 70 induction in glia and neurons throughout rat brain after experimental intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 40:152-160.
164. Wang J and Dore S (2007a) Heme oxygenase-1 exacerbates early brain injury after intracerebral haemorrhage. *Brain* 130:1643-1652.
165. Peake J and Suzuki K (2004) Neutrophil activation, antioxidant supplements and exercise-induced oxidative stress. *Exerc Immunol Rev* 10:129-141.
166. Liu Y, Tachibana T, Dai Y, Kondo E, Fukuoka T, Yamanaka H and Noguchi K (2002) Heme oxygenase-1 expression after spinal cord injury: the induction in activated neutrophils. *J Neurotrauma* 19:479-490.
167. Ryter SW, Otterbein LE, Morse D and Choi AM (2002) Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. *Mol Cell Biochem* 234-235:249-263.
168. Raugeaud J, Whitmarsh AJ, Barrett T, Derijard B and Davis RJ (1996) *Mol Cell Biol* 16:1247-1255.
169. Otterbein LE, Otterbein SL, Ifedigbo E, Liu F, Morse DE, Fearn C, Ulevitch RJ, Knickelbein R, Flavell RA and Choi AM (2003) MKK3 mitogen-activated protein kinase pathway mediates carbon monoxide-induced protection against oxidant-induced lung injury. *Am J Pathol* 163:2555-2563.
170. Zuckerbraun BS, McCloskey CA, Gallo D, Liu F, Ifedigbo E, Otterbein LE and Billiar TR (2005) Carbon monoxide prevents multiple organ injury in a model of hemorrhagic shock and resuscitation. *Shock* 23:527-532.
171. Facchinetti F, Dawson VL and Dawson TM (1998) Free radicals as mediators of neuronal injury. *Cell Mol Neurobiol* 18:667-682.
172. Lagowska-Lenard M, Bielewicz J, Raszewski G, Stelmasiak Z and Bartosik-Psujek H (2008) [Oxidative stress in cerebral stroke]. *Pol Merkur Lekarski* 25:205-208.
173. Han N, Ding SJ, Wu T and Zhu YL (2008) Correlation of free radical level and apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Bull* 24:351-358.
174. Petrone WF, English DK, Wong K and McCord JM (1980) Free radicals and inflammation: superoxide-dependent activation of a neutrophil chemotactic factor in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77:1159-1163.
175. Liu S, Tang J, Ostrowski RP, Titova E, Monroe C, Chen W, Lo W, Martin R and Zhang JH (2007) Oxidative stress after subarachnoid hemorrhage in gp91phox knockout mice. *Can J Neurol Sci* 34:356-361.
176. Xi G, Reiser G and Keep RF (2003) The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? *J Neurochem* 84:3-9.
177. Gingrich MB and Traynelis SF (2000) Serine proteases and brain damage - is there a link? *Trends Neurosci* 23:399-407.
178. Gong C, Boulis N, Qian J, Turner DE, Hoff JT and Keep RF (2001) Intracerebral hemorrhage-induced neuronal death. *Neurosurgery* 48:875-882.
179. Lee KR, Kawai N, Kim S, Sagher O and Hoff JT (1997b) Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: Effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier permeability, and cell survival in a rat model. *Journal of Neurosurgery* 86:272-278.
180. Sansing LH, Kaznatcheeva EA, Perkins CJ, Komaroff E, Gutman FB and Newman GC (2003) Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J Neurosurg* 98:985-992.
181. Gong Y, Xi GH, Keep RF, Hoff JT and Hua Y (2005) Complement inhibition attenuates brain edema and neurological deficits induced by thrombin. *Acta Neurochir Suppl* 95:389-392.
182. Ardizzone TD, Lu AG, Wagner KR, Tang Y, Ran RQ and Sharp FR (2004) Glutamate receptor blockade attenuates glucose hypermetabolism in perihematomal brain after experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Stroke* 35:2587-2591.
183. Hua Y, Keep RF, Hoff JT and Xi GH (2007) Brain injury after intracerebral hemorrhage – The role of thrombin and iron. *Stroke* 38:759-762.
184. Lee KR, Betz AL, Keep RF, Chenevert TL, Kim S and Hoff JT (1995) Intracerebral infusion of thrombin as a cause of brain edema. *J Neurosurg* 83:1045-1050.
185. Yang S, Song S, Hua Y, Nakamura T, Keep RF and Xi G (2008) Effects of thrombin on neurogenesis after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 39:2079-2084.
186. Antovic J, Bakic M, Zivkovic M, Ilic A and Blomback M (2002) Blood coagulation and fibrinolysis in acute ischaemic and haemorrhagic (intracerebral and subarachnoid haemorrhage) stroke: does decreased plasmin inhibitor indicate increased fibrinolysis in subarachnoid haemorrhage compared to other types of stroke? *Scand J Clin Lab Invest* 62:195-199.

187. Leow MK, Loh KC, Kiat KT and Ng PY (2007) Catecholamine and metanephrine excess in intracerebral haemorrhage: revisiting an obscure yet common «pseudophaeochromocytoma». *J Clin Pathol* 60:583-584.
188. Perretti M and Ahluwalia A (2000) The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcirculation* 7:147-161.
189. Derex L, Giraud P, Hanss M, Riche H, Nighoghossian N and Trouillas P (1998) Spontaneous intracerebral hemorrhage revealing Addison's disease. *Cerebrovasc Dis* 8:240-243.
190. Lee ST, Chu K, Sinn DI, Jung KH, Kim EH, Kim SJ, Kim JM, Ko SY, Kim M and Roh JK (2006) Erythropoietin reduces perihematomal inflammation and cell death with eNOS and STAT3 activations in experimental intracerebral hemorrhage. *J Neurochem* 96:1728-1739.
191. Cotena S, Piazza O and Tufano R (2008) The use of erythropoietin in cerebral diseases. *Panminerva Med* 50:185-192.
192. Zaremba J and Losy J (2001) The levels of TNF-alpha in cerebrospinal fluid and serum do not correlate with the counts of the white blood cells in acute phase of ischaemic stroke. *Folia Morphol (Warsz)* 60:91-97.
193. Pedersen ED, Waje-Andreassen U, Vedeler CA, Aamodt G and Mollnes TE (2004) Systemic complement activation following human acute ischaemic stroke. *Clin Exp Immunol* 137:117-122.
194. Suzuki S, Kelley RE, Dandapani BK, Reyes-Iglesias Y, Dietrich WD and Duncan RC (1995a) Acute leukocyte and temperature response in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke* 26:1020-1023.
195. Christensen H and Boysen G (2004b) C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 18:214-219.
196. Christensen H, Boysen G, Christensen E, Johannesen HH and Bendtzen K (2002) Plasma cytokines in acute stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 11:72-79.
197. Christensen H and Boysen G (2004a) C-reactive protein and white blood cell count increases in the first 24 hours after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 18:214-219.
198. Saleh A, Schroeter M, Jonkmanns C, Hartung HP, Modder U and Jander S (2004) In vivo MRI of brain inflammation in human ischaemic stroke. *Brain* 127:1670-1677.
199. Deogaonkar A, De GM, Bae C, bou-Chebl A and Andrefsky J (2005a) Fever is associated with third ventricular shift after intracerebral hemorrhage: pathophysiologic implications. *Neurol India* 53:202-206.
200. MacLellan CL and Colbourne F (2005) Mild to moderate hyperthermia does not worsen outcome after severe intracerebral hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:1020-1029.
201. Rabinstein AA and Sandhu K (2007) Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:1278-1280.
202. Fang SB, Chang YT, Chuo YH, Tsai ST and Tseng CL (2008) Hyperthermia as an early sign of intracranial hemorrhage in full-term neonates. *Pediatr neonatol* 49:71-76.
203. Fingas M, Penner M, Silasi G and Colbourne F (2009) Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Exp Neurol* 219:156-162.
204. Schwarz S, Hafner K, Aschoff A and Schwab S (2000) Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology* 54:354-361.
205. Deogaonkar A, De GM, Bae C, bou-Chebl A and Andrefsky J (2005b) Fever is associated with third ventricular shift after intracerebral hemorrhage: pathophysiologic implications. *Neurol India* 53:202-206.
206. Elfenbein DS, Murphy PA, Chesney PJ, Seto DS and Carver DH (1979) Assessment of the interferon-like activity in preparations of leukocyte pyrogen. *J Gen Virol* 42:185-187.
207. Atkins E and Bodel PT (1971) Role of leucocytes in fever. *Ciba Found Symp* 81-100.
208. Blatteis CM and Smith KA (1979) Hypothalamic sensitivity to leukocytic pyrogen of adult and newborn guinea-pigs. *J Physiol* 296:177-192.
209. Fingas M, Clark DL and Colbourne F (2007) The effects of selective brain hypothermia on intracerebral hemorrhage in rats. *Exp Neurol* 208:277-284.
210. Saito T, Otsuka A, Kurashima A, Watanabe M, Aoki S and Harada A (2001) [Study of lymphocyte and NK cell activity during mild hypothermia therapy]. *No Shinkei Geka* 29:633-639.
211. Eckman MH, Rosand J, Knudsen KA, Singer DE and Greenberg SM (2003) Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke* 34:1710-1716.
212. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE and Greenberg SM (2004) The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 164:880-884.
213. Grillo P, Velly L and Bruder N (2006) [Intracerebral haemorrhage, what's new?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 25:868-873.
214. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, Manno EM, Wijdicks EF and Rabinstein AA (2008) Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 65:1320-1325.
215. Silva Y, Leira R, Tejada J, Lainez JM, Castillo J and Davalos A (2005) Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 36:86-91.
216. Welsh P, Lowe GD, Chalmers J, Campbell DJ, Rumley A, Neal BC, MacMahon SW and Woodward M (2008) Associations of proinflammatory cytokines with the risk of recurrent stroke. *Stroke* 39:2226-2230.
217. Dziedzic T (2008) Clinical significance of acute phase reaction in stroke patients. *Front Biosci* 13:2922-2927.

218. Nakai K, Yamamoto T, Yasuda S and Matsumura A (2006) Brain abscess following intracerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 13:1047-1051.
219. Qu CC, Yu R, Wang ZG, Xu SJ, Xu GM, Liu YG and Zhang QL (2008) [Diagnosis and treatment of chronic expanding intracerebral hematoma]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 88:746-748.
220. Marlicz M, Szecherew G and Bukowski J (1980) [Case of spontaneous intracerebral hematoma with subsequent development of post-hemorrhagic cyst]. *Neurol Neurochir Pol* 14:111-115.
221. Endo H, Fujimura M, Watanabe M and Tominaga T (2009) Neuro-endoscopic management of mesencephalic intraparenchymal cyst: a case report. *Surg Neurol* 71:107-110.
222. Marklund N, Peltonen M, Nilsson TK and Olsson T (2004) Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *J Intern Med* 256:15-21.
223. Gapon MV, Dranitsyna SM, Minkevich NI, Gruden' MA, Babichenko II and Kostanyan IA (2006) Experimental model of hemorrhagic stroke: rabbit immunization with HL-60 promyelocytic cell differentiation factor. *Bull Exp Biol Med* 141:272-274.
224. Yoshimoto Y, Tanaka Y and Hoya K (2001b) Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32:1989-1993.
225. Jordan J, Segura T, Brea D, Galindo MF and Castillo J (2008) Inflammation as therapeutic objective in stroke. *Curr Pharm Des* 14:3549-3564.
226. Komotar RJ, Kim GH, Otten ML, Hassid B, Mocco J, Sughrue ME, Starke RM, Mack WJ, Ducruet AF, Merkow MB, Garrett MC and Connolly ES (2008) The role of complement in stroke therapy. *Adv Exp Med Biol* 632:23-33.
227. Gusev EI, Stonik VA, Martynov MI, Guseva MR, Shchukin IA, Diuizen IV, Koplik EV, Mishchenko NP, Agafonova IG, Kolesnikova TI and Fedoreev SA (2007) [Pathophysiological mechanisms of hemorrhagic stroke and the ways of differential therapy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova Suppl* 21:10-15.
228. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van GJ and Bennett DA (2005) Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* CD004583.
229. Wasserman JK and Schlichter LC (2007) Minocycline protects the blood-brain barrier and reduces edema following intracerebral hemorrhage in the rat. *Exp Neurol* 207:227-237.
230. Sinn DI, Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim EH, Kim JM, Park DK, Song EC, Kim BS, Yoon SS, Kim M and Roh JK (2007) Proteasomal inhibition in intracerebral hemorrhage: neuroprotective and anti-inflammatory effects of bortezomib. *Neurosci Res* 58:12-18.
231. Nagatsuna T, Nomura S, Suehiro E, Fujisawa H, Koizumi H and Suzuki M (2005) Systemic administration of argatroban reduces secondary brain damage in a rat model of intracerebral hemorrhage: histopathological assessment. *Cerebrovasc Dis* 19:192-200.
232. Titova E, Ostrowski RP, Rowe J, Chen W, Zhang JH and Tang J (2008) Effects of superoxide dismutase and catalase derivatives on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in rats. *Acta Neurochir Suppl* 105:33-35.

Наукове видання

Вісник

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 938/2011
серія: МЕДИЦИНА
Випуск 21

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання *Федоренко Н. О.*
Технічний редактор *Лисенко Н. В.*

Підп. до друку 25.02.2011 р. Формат 60×84/8
Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 13,4. Обл.-вид. арк. 15,6.
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.