

Міністерство освіти і науки,
молоді та спорту України

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 975

2011

ISSN 2074-5397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 975

серія: МЕДИЦИНА

Випуск 22

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 № 11 від 11.11.2011 р.)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

Б. Я. Кантор, д-р техн. наук, проф.

М. М. Коренєв, д-р мед. наук, проф.

Н. В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент

О. Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.

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

М. І. Хвисьюк, д-р мед. наук, проф.

Є. Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

О. Я. Бабак, д-р мед. наук, проф.

В. В. Бобін, д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

І. А. Зупанець, д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В. Г. Пасинок, д-р пед. наук, проф.

М. М. Попов, д-р мед. наук, проф.

В. М. Сокрут, д-р мед. наук, проф.

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

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

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

Адреса редакційної колегії: 61022, 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

Філософія медицини	
<i>Яблучанський М. І., Макієнко Н. В., Мартим'янова Л. О., Лисенко Н. В., Бичкова О. Ю.</i> ВИТОКИ ОДНІЄЇ СТРАТЕГІЇ ДЛЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	7
<i>Копиця М. П., Вишневецька І. Р.</i> ФЕНОМЕН «NO-REFLOW» — СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. МІСЦЕ БЛОКАТОРІВ ГЛІКОПРОТЕЇНОВИХ ПЬ/Ш _a РЕЦЕПТОРІВ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ДАНОГО СТАНУ	17
Оригінальні дослідження	
<i>Апихтін К. О., Швець А. В.</i> ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРО-ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ В ОСІБ З РІЗНИМ РІВНЕМ РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ	22
<i>Железнякова Н. М.</i> СТАН ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ	28
<i>Кулик В. Л.</i> ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АМІОДАРОНУ ТА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ QTc	32
<i>Ляхно І. В., Бараннік Е. О., Ткачов А. Е.</i> РЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ КРОВОПЛИНУ У ВЕНІ ПУПОВИНИ: КЛІНІЧНА КОНЦЕПЦІЯ	38
<i>Лебець І. С., Летяго Г. В., Матвієнко О. В.</i> ПСИХОЛОГІЧНА КАРТИНА ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІДЛІТКІВ	44
<i>Летяго Г. В., Лебець І. С., Неліна І. М., Говаленкова О. Л.</i> РОЛЬ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ	48
<i>Рибальченко І. Ю., Солдатенко І. В., Мартим'янова Л. О.</i> ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧИМІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ ПОСТІЙНОЇ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ В РІЗНИХ КЛАСАХ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ	54
<i>Фомич Г. М., Томіна О. Є.</i> ЗНАЧЕННЯ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЇ ЧАСТОТИ ШЛУНОЧКОВИХ СКОРОЧЕНЬ СЕРЕД ІНШИХ КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНИХ ОЗНАК У ПРОГНОЗУВАННІ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	59
<i>Шмидт О. Ю., Кулик О. Л., Мартиненко О. В., Яблучанський М. І.</i> ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ У ЗАМКНУТОМУ КОНТУРІ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄТОВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	63
Огляди	
<i>Ватутін Н. Т., Калінкіна Н. В., Бахтєєва Т. Д., Колесніков В. С.</i> ІШЕМІЧНЕ ПОСТКОНДИЦІОНУВАННЯ	65
<i>Волянський А. Ю., Романова О. А., Попов М. М.</i> СТАН СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В УКРАЇНІ	74
<i>Кулик О. Л., Яблучанський М. І.</i> БІОЛОГІЧНИЙ ЗВОРОТНІЙ ЗВ'ЯЗОК І СУЧАСНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА	82

Лекції	
<i>Бичкова О. Ю., Савченко В. М., Томіна О. Є., Картвелішвілі Г. Ю.</i> КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ГЕПАТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ	94
Медичне право	
<i>Волкова О.</i> ПРАВОВІ АСПЕКТИ РЕГУЛЮВАННЯ ТРАСПЛАНТОЛОГІЇ В СУЧАСНІЙ СВІТОВІЙ ПРАКТИЦІ	100

CONTENTS

Philosophy of Medicine	
<i>Yabluchansky N. I., Makienko N. V., Martimyanova L. A., Lysenko N. V., Bychkova O. Yu.</i> THE ORIGINS OF ONE COMMON STRATEGY FOR ATHEROSCLEROSIS AND HYPERTENSION	7
<i>Kopitsa N. P., Vishnevskaya I. R.</i> THE PHENOMENON OF «NO-REFLOW» — A MODERN VIEW OF THE PROBLEM. THE PLACE BLOCKERS GLYCOPROTEIN IIb/IIIa RECEPTOR IN THE PREVENTION OF THIS CONDITION	17
Original researches	
<i>Apykhtin K. A., Shvets A. V.</i> PECULIARITIES OF NEURO-VEGETATIVE SUPPLEMENT OF WORK IN PERSONS WITH DIFFERENT LEVEL OF MENTAL EFFICIENCY	22
<i>Zhelezniakova N. M.</i> STATE OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY IMMUNITY LINK IN PATIENTS WITH COMBINING COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS	28
<i>Kulyk V. L.</i> EFFECT OF COMBINATION OF AMIODARONE AND BETA-BLOCKERS ON THE CLINICAL PRESENTATION OF ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING ON THE DURATION OF THE QTc	32
<i>Lakhno I. V., Barannik E. A., Tkachov A. E.</i> THE REGULATORY MECHANISMS OF THE UMBILICAL VEIN HEMODYNAMICS: CLINICAL CONCEPT	38
<i>Lebets I. S., Letjago A. V., Matvienko E. V.</i> PSYCHOLOGICAL PATTERN OF ADOLESCENTS WITH OSTEOARTHRISIS	44
<i>Letjago A. V., Lebets I. S., Nelina I. N., Govalenkova O. L.</i> ROLE OF MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRISIS IN ADOLESCENTS	48
<i>Rybalchenko I. Yu., Soldatenko I. V., Martimyanova L. A.</i> PROGNOSTIC SIGNIFICANCE CRITERIA IN ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION CONTROL IN DIFFERENT CLASSES OF QRS COMPLEX DURATION	54
<i>Fomych G. M., Tomina O. E.</i> SIGNIFICANCE OF ORTHOSTATIC REACTIONS OF VENTRICULAR RATE AMONG OTHER CLINICAL AND HEMODYNAMIC SIGNS IN PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION CONTROL	59
<i>Shmidt E. Yu., Kulik A. L., Martynenko A. V., Yabluchansky N. I.</i> CLOSED LOOP BIOFEEDBACK OF HEART RATE VARIABILITY AND PACED BREATHING EFFICACY EVALUATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	63
Reviews	
<i>Vatutin N. T., Kalinkina N. V., Bakhteva T. D., Kolesnikov V. S.</i> ISCHEMIC POSTCONDITIONING	65
<i>Volyansky A. Yu., Romanova E. A., Popov N. N.</i> THE STATE OF SPECIFIC PROPHYLAXIS OF VIRAL INFECTIONS IN UKRAINE	74
<i>Kulik A. L., Yabluchansky N. I.</i> BIOFEEDBACK AND MODERN CLINICAL PRACTICE	82

Lectures	
<i>Bychkova O. Yu., Savchenko V. M., Tomina O. E., Kartvelishviliy A. Yu.</i> THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF HEPATOTROPIC DRUGS	94
Medical law	
<i>Volkova A.</i> LEGAL ASPECTS OF TRANSPLANTATION IN MODERN WORLD PRACTICE	100

Філософія медицини

УДК: 616.13.002.2-004.6+616.12-008.331.1]-140.8

ИСТОКИ ОДНОЙ СТРАТЕГИИ ДЛЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Н. И. Яблuchанский, Н. В. Макиенко, Л. А. Мартимьянова, Н. В. Лысенко, О. Ю. Бычкова
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В рамках исследования развития исторического понимания рассмотрены истоки одной стратегии для атеросклероза и артериальной гипертензии у взрослых. Показано, что в их основе лежат одна мишень, во многом одни природа и механизмы нарушений на локальном и системном уровнях, захватывающие холестериновый обмен, нервную регуляцию и порождаемое и модифицируемое ими хроническое воспаление.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, артериальная гипертензия, природа, механизмы, диагностика

ВИТОКИ ОДНІЄЇ СТРАТЕГІЇ ДЛЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

М. І. Яблuchанський, Н. В. Макиєнко, Л. О. Мартим'янова, Н. В. Лисенко, О. Ю. Бичкова
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

В рамках дослідження розвитку історичного розуміння розглянуті витoki однієї стратегії для атеросклерозу та артеріальної гіпертензії у дорослих. Показано, що в їх основі лежать одна мішень, багато в чому одні природа та механізми порушень на локальному та системному рівнях, що охоплюють холестериновий обмін, нервову регуляцію і породжене та модифіковане ними хронічне запалення.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеросклероз, артеріальна гіпертензія, природа, механізми, діагностика

THE ORIGINS OF ONE COMMON STRATEGY FOR ATHEROSCLEROSIS AND HYPERTENSION

N. I. Yabluchansky, N. V. Makienko, L. A. Martimyanova, N. V. Lysenko, O. Yu. Bychkova
V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

The study examined the development of historical understanding of the origins of one strategy for atherosclerosis and hypertension in adults. It is shown that the last are based on a single target, in many ways on a unique nature and violation mechanisms on a local and systemic levels, which involve cholesterolin metabolism, nervous regulation and generated and modified chronic inflammation.

KEY WORDS: atherosclerosis, hypertension, nature, mechanisms, diagnosis

Доказательная медицина, построенная на многоцентровых плацебо контролируемых исследованиях, вовлекающая в свои орбиты тысячи и десятки тысяч пациентов, подтвердила философию, реализованную в госпитальной клинике [1–4]. С первой ласточкой встречаемся в пересмотре Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии европейских обществ гипертензии и кардиологии 2007 года, которым их функция ограничена образовательной [5].

Больше всего в кардиологии исследованной, построенных на принципах доказательной медицины, посвящено лечению атеросклероза и артериальной гипертензии. И стали приходить факты, что противоатеросклеротические лекарственные средства эффективны при артериальной гипертензии, а противогипертензивные лекарственные средства эффективны при атеросклерозе [6–9].

Как так может быть, как разные, казалось, болезни лечатся одинаково? Найдено

объяснение в общей мишени для атеросклероза и артериальной гипертензии — сосудистой стенке. Изменившаяся парадигма механизмов атеросклероза с нарушений липидного обмена на нарушения липидного обмена и воспаление с осознанием роли механизмов воспаления в ремоделировании сосудистой стенки при артериальной гипертензии стали хорошей тому базой [10–13].

Но есть еще одно объяснение, почему при атеросклерозе и артериальной гипертензии работают одни и те же лекарства.

Во-первых, атеросклероза не миновать никому — его истоки в раннем детстве, во взрослом возрасте он у каждого, и раз так, артериальная гипертензия у взрослого на все сто на фоне атеросклероза. Во-вторых, все больше данных, что у взрослого артериальная гипертензия может быть одной из клинических манифестаций атеросклероза — бляшка в тех же почечных артериях, ... [14–16].

Авторов идеи атеросклеротической природы так называемой эссенциальной артериальной гипертензии много, но в Советском Союзе первый А. Л. Мясников [17], который писал: «... сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом ... настолько часто встречается в практике и так преобладает над «чистыми» формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния ... в часто встречающемся комплексе».

Артериальная гипертензия при атеросклерозе обусловлена не только нарушениями регуляции в зоне (ах) хронической ишемии, но и простым повышением жесткости подвергнутых атеросклеротическим изменениям стенок артерий, а также дистрофическими и иными нарушениями размещенных в стенках сосудов барорецепторов и всего эндотелиального покрова, также относящихся к ключевым игрокам в контроле артериального давления [18–21].

Как атеросклероз, даже когда он не есть первопричиной артериальной гипертензии, при манифестации стимулирует ее прогрессирование, артериальная гипертензия, единожды возникнув, потенцирует развитие атеросклероза и приближает его исходы [22–25].

Повышенное артериальное давление имеет своим следствием хроническое напряжение артериальной стенки с более ранними и серьезными дистрофическими изменениями — благодатной почвой не только для развития и прогрессирования атеросклероза, но и более раннего развития его осложнений от простой дестабилизации бляшки до генерализованого атеротромбоза [26–28]. Эти изменения в первую очередь возникают в

областях бифуркации артерий.

При повышении артериального давления риск мозговых атак возрастает в 7 раз, развития хронической ишемической болезни сердца — в 4 раза, поражений сосудов конечностей — в 2 раза. И эти данные, следует полагать, занижены [29].

Атеросклероз и артериальная гипертензия, получается, взаимосвязанные, а у взрослых, весьма часто, и неотделимые друг от друга патологические состояния, ключик к разгадке и овладению которыми оказывается общим.

При атеросклерозе и артериальной гипертензии (и не только) факторы риска оказываются одинаковыми. К неконтролируемым относят пол и семейный (наследственный) анамнез (наследственность). Контролируемые факторы риска: высокий холестерин крови, высокое артериальное давление, курение, пассивное тоже, злоупотребление алкоголем, гипергликемии, сахарный диабет, избыточный вес, воспалительные заболевания, низкая физическая активность, психосоциальный дистресс, возраст (биологический) [29–32].

Чем больше здоровья, чем оно качественнее, тем проще и легче с болезнями, атеросклерозом и артериальной гипертензией в первую очередь. Нет факторов риска — больше шансов, что если заболевания разовьются, то в более позднем возрасте, и если разовьются, то будут протекать более легко и более легко поддаваться лечению.

Каждый фактор риска вносит свою лепту в вероятность развития и модифицирует в худшую сторону развитие атеросклероза и артериальной гипертензии.

В отношении артериальной гипертензии предложен замечательный интегральный показатель, учитывающий в себе влияние совокупности имеющихся у пациента факторов риска, так называемый Общий (Глобальный) Кардиоваскулярный Риск (ОКВР). Естественным является его распространение и на пациентов с атеросклерозом, у которых нет на сегодня артериальной гипертензии [29]. Более того, с нашей точки зрения, ОКВР следует переименовать в ОСР — Общий (Глобальный) Соматический Риск просто потому, что все факторы риска атеросклероза и артериальной гипертензии — одновременно и факторы риска других соматических заболеваний.

Оценивать ОКВР и методику его оценки предложено Европейским обществом артериальной гипертензии и Европейским обществом кардиологов. Методика уточнена в рекомендациях 2007 г. по ведению артериальной гипертензии [5].

Атеросклероз — системный процесс, проявления и манифестации которого обусловлены судьбами образующихся при нем атеросклеротических бляшек.

Ядром атеросклеротической бляшки в прямом и переносном смысле являются отложения холестерина под эндотелием сосудов [14, 33, 34].

Холестерин — одна из наиболее важных липидных субстанций, без которого невозможно представить себе клеточные мембраны, равно как некоторые гормоны, другие структуры и функции, саму жизнь.

Неэстерифицированные жирные кислоты связаны с альбумином, остальные липиды — с альфа- и бета-глобулинами, образуя с ними липопротеины. Все они вместе — это хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) или пре-бета-липопротеины, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) или бета-липопротеины, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) или альфа-липопротеины [35–37].

Холестерин — мягкая воскообразная субстанция, как и другие жиры, не растворима в крови. Вместе с другими жирами он транспортируется в клетки и из клеток специальными переносчиками — липопротеинами.

Одна из основных транспортных систем холестерина — ЛПНП. До $\frac{2}{3}$ холестерина крови транспортируется именно ними, и с их нарушениями в значительной мере связывают проблемы атеросклероза [14, 38, 39].

Считается, что условием развития атеросклероза является высокий уровень ЛПНП. Снижение их уровня до последнего времени считалось едва ли не единственным действенным методом решения проблемы атеросклероза.

До $\frac{1}{3}$ холестерина крови транспортируется ЛПВП. Существует точка зрения, что ЛПВП имеют тенденцию транспортировать холестерин обратно из мест отложений в артериях в печень с последующим выведением из организма вообще. Некоторые эксперты даже полагают, что ЛПВП, выводя холестерин из бляшек, замедляют их рост. Поэтому высокая концентрация ЛПВП в крови рассматривается как индикатор низкой вероятности манифестации клинически значимых проявлений атеросклероза.

Понятия «плохого» и «хорошего» холестерина более чем упрощение.

В жизни все сложнее. ЛПНП нужны и важны, как все в природе человека, и «плохими» они, вернее их часть, становятся по генетическим, фенотипическим либо одним и другим обстоятельствам, вместе взятым. Например, во время или после перенесенной инфекции — возможная этиологическая

роль в атерогенезе [14].

Резонный вопрос, почему холестерин ЛПВП обязательно «хороший»? ЛПВП не лишены проблем, подобных ЛПНП. С ними также происходят структурные изменения, гено- и фенотипически детерминируемые, когда «хорошие» функции так «хорошо» они выполнять уже и не могут.

Организм — система целостная. Общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ..., гомоцистеин, многие другие факторы, фетишизированные, возведенные в ранг самых важных, несомненно, играют важную роль в развитии атеросклероза, и здесь нас еще ждут открытия [29].

Для нас же важно, что сами по себе они — только этиологические, но никак не патогенетические.

Отложения под эндотелием холестерина — первый шаг до повреждения и первые признаки повреждения стенки сосудов, за которыми будет развиваться типовая защитно-приспособительная реакция — воспаление [33, 40, 41].

Как явной, очевидной, локальной причиной атеросклероза являются липидные отложения под эндотелием артерий, за локальную причину артериальной гипертензии естественно принять стабильное (на известных временных интервалах) повышение артериального давления (АД) с превышением физиологических нормативов (в покое и при стрессе) и связанные с ним изменения сосудистой стенки [42–45].

Причиной повышения систолического артериального давления (САД) является рост давления выброса крови сердцем, в основе которого лежит повышение скорости и силы сердечного выброса. Это возможно при хронической активации (хронический дистресс) системных и локальных адренергических (симпатическое звено вегетативной нервной системы, мозговое вещество надпочечников, СИФ-клетки миокарда, барорецепторы сосудов, др.) и связанных с ними (ренин-ангиотен-альдостероновая система, вазоактивные пептиды) структур [29].

Повышение диастолического артериального давления (ДАД) в самом начале развития АГ до гипертрофии гладких мышц артерий мышечного и эластомышечного типа связано с хроническим повышенным сосудистым тонусом, в котором значительная роль принадлежит, как оказалось, эндотелию сосудов — ключевому регулятору сосудистых функций.

Эндотелиоциты в числе многочисленных других функций (многосторонняя гуморальная регуляция: тканевой ангиотензин превращающий фермент, эндотелий-зависимый

релаксирующий фактор, др.) как механосенсоры (реакция на напряжение сдвига, как функцию объемной скорости кровотока, вязкости крови, внутреннего диаметра сосуда, др.) локально реализуют нейрогуморальные механизмы в обеспечении кровью кровоснабжаемой ткани [29, 46–50].

Частое долговременное повышение сосудистого тонуса является необходимым и достаточным условием утолщения их стенок с формированием структурных механизмов стойкого повышения периферического сосудистого сопротивления, с которым ассоциируется высокое ДАД. От этих процессов неотделимы дистрофические изменения сосудов — самые первые признаки повреждения, за которым неизбежно следует типовая защитно-приспособительная реакция, получившая название воспаления. Как и при атеросклерозе [29].

Изменения сосудистой стенки при артериальной гипертензии — благодатная почва для развития и прогрессирования атеросклероза, как и изменения сосудистой стенки при атеросклерозе такая же почва для развития и прогрессирования артериальной гипертензии [14, 51–54].

Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют общую мишень — артериальную стенку. Здесь пересекаются «интересы» их механизмов, и этим объясняется, почему при этих состояниях работает одна стратегия [29].

Не менее важно, что атеросклероз и артериальная гипертензия, как любые иные патологические состояния, реализуются в целостном организме и обеспечиваются одними системными явлениями, регуляцией, прежде всего, которая одна на случай здоровья и болезни тоже.

Если при атеросклерозе все начинается с нарушений метаболизма и отложений липидов с ранним повреждением сосудистой стенки и присоединением воспаления, на определенных этапах развития артериальной гипертензии нарушения метаболизма и повреждения стенок сосудов с присоединением воспаления также становятся неизбежными [26, 36, 55–57].

Не только этиологию, но и патогенез атеросклероза до последнего времени связывали исключительно в нарушениями метаболизма холестерина. Понадобилось почти двести лет, чтобы после впервые высказанной Рауер гипотезы о существовании связи между атеросклерозом и воспалением страсти улеглись и в ее справедливости перестали сомневаться [14].

В знаменитой Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большин-

ство врачей Запада, декларируется: «Атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия». Слабость этого определения в сужении понимания атеросклеротического воспаления до «... ответа артериальной стенки...», когда воспаление на самом деле есть системное явление, сила — в признании атеросклероза воспалением [33].

Ключевым в атеросклеротическом воспалении многими считается снижение рецепторного поглощения клетками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Его прямые следствия — накопление в крови и тканях, прежде всего в стенке артериальных сосудов, ЛПНП с дефицитом в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот. На снижение поступления в клетки эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот в них компенсаторно синтезируются собственная, но только эйкозатриеновая кислота, и как результат, — не противовоспалительные, но провоспалительные лейкотриены.

Накапливающиеся в избыточном количестве ЛПНП могут быть метаболизированы, главным образом, через фагоцитоз моноцитами крови и тканей (макрофаги, купферовские клетки печени). Для этого необходимо их предварительное модифицирование с последующим возможным связыванием иммуноглобулинами [14, 29]. Этот процесс требует участия нейтрофильных лейкоцитов, которые через «метаболический взрыв» (возможен при достижении в крови критического числа нейтрофилов) высвобождают большое число активных радикалов, участвующих в реакциях перекисного окисления липидов.

Именно этими реакциями, системой комплемента, изменением числа связанных с рецепторами сиаловых кислот, в конечном итоге, обеспечивается окисление накапливаемых в крови липопротеинов.

В лизосомах моноцитов происходит деградация этих структур, но гидролизуются они не могут. Для этого требуется, чтобы на мембране моноцитов имелись соответствующие рецепторы. Негидролизированные структуры накапливаются вначале в лизосомах, далее занимают цитоплазму моноцитов («пенистые» клетки), нарушают функции и, в конечном итоге, предопределяют их гибель [22, 26, 58–60].

Провоспалительные лейкотриены и продукты аутолиза погибших клеток — хорошая основа для развития и самоподдержания атеросклеротического воспалительного процесса, если принять во внимание «притягательность» артериальной стенки для ЛПНП.

Именно в стенке артерий эластического и мышечного типов они преимущественно накапливаются, и именно здесь разворачиваются самые важные в атеросклерозе события [14].

Причин несостоятельности системы ЛПНП много. Одна из распространенных — нарушение соотношения числа апопротеинов апоВ-100 с числом других структур ЛПНП. Другие возможные причины несостоятельности связаны с проблемами рецепторов, вторичных переносчиков, модификацией ЛПНП в крови и тканях самыми разными факторами. В том числе и обсуждаемым ниже инфекционным фактором [29, 61, 62].

Преобладание в крови ЛПНП-а — проявление приобретенной, и ЛПНП-в — генетически детерминированной (гомо-, гетерозиготной) дислиппротеинемии. Риск приобретенной дислиппротеинемии связан с генетическими проблемами иммунологического и/или метаболического гомеостазиса.

Одна из наиболее важных фаз «локального» (в артериальных сосудах) атеросклеротического воспаления, с которым связаны формирование, развитие и исходы атеросклеротической бляшки, это клеточные реакции. Они формируют пролиферативный пул на месте воспаления и фактически создают всю конструкцию атеросклеротической бляшки [14].

Клетки эти не «местного» происхождения и мигрируют в зону интереса по механизмам положительного хемотаксиса.

Факторами положительного хемотаксиса выступают продукты распада разрушенных «пенистых» моноцитов, а также секретируемые ими и эндотелиоцитами интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, др. цитокины. Первыми на них реагируют моноциты, лимфоциты и, частично, нейтрофилы крови, гладкомышечные клетки артериальных сосудов. Задача цитокинов не ограничивается хемоаттрактантными свойствами, они еще стимулируют синтез гепатоцитами белков острой фазы [14, 29, 57].

Аттрактантами для воспалительных клеток являются также отложения в сосудах самих модифицированных ЛПНП, которые, к тому же, могут регулировать экспрессию генов для колониестимулирующего фактора макрофагов. Это способствует увеличению воспалительного ответа в сосудистой стенке.

В свою очередь специфические медиаторы воспаления повышают связывание ЛПНП с эндотелием и гладкомышечными клетками, усиливают транскрипцию гена рецептора ЛПНП. Получается, воспалительный цикл, модификация липопротеинов и дальнейшее атеросклеротическое воспа-

ние в сосудистой стенке являются «заложниками» модифицированных ЛПНП.

Локальное отложение холестерина в стенке артерии запускает далеко не локальные процессы, суть которых и есть воспаление [13, 27, 29, 63].

Проллиферативный пул клеток атеросклеротической бляшки претерпевает фазовые изменения. Наиболее ранние и короткоживущие — нейтрофилы, базофилы, эозинофилы (тучные клетки в тканях), далее моноциты (макрофаги), фибробласты, иммунокомпетентные Т- и В-лимфоциты (плазматические клетки), гладкомышечные клетки. Функция первых — «утилизация» продуктов разрушения на месте повреждения и остальных — формирование, созревание и организация соединительнотканного остова бляшки.

Нейтрофилы, моноциты, иммунокомпетентные клетки приходят на место повреждения из периферической крови. Они или их предшественники (для иммунокомпетентных, ряда других клеток) имеют костномозговое происхождение. Такой же природы оказываются и фибробласты, в которые трансформируется мигрирующие сюда по хемотаксису костномозговые полипотентные клетки-предшественницы [11, 14].

В атеросклеротическом процессе, конструировании отдельно взятой атеросклеротической бляшки «задействована» вся система клеток крови, начиная со стволовых клеток. Воспаление не есть местная реакция.

Стволовые клетки — мишень для вирусов, и еще на этом этапе они могут модифицировать через из изменения развитие атеросклероза, в особенности что касается его клинической манифестации и развития самых разных осложнений. Если атеросклероз — рождение новых и драматичный жизненный цикл каждой бляшки с опасностью катастрофических последствий разрушения, становится очевидной роль в его исходах качества воспалительного процесса [14, 33].

Для долгой качественной жизни воспаление на уровне бляшек должно быть стабилизирующим, при обязательном участии других компенсаторных механизмов.

Атеротромбоз — один из наиболее тяжелых вариантов атеросклероза. Его причина в разрушении эндотелиальной части (покрышки) атеросклеротических бляшек, когда их оголяющиеся (раневые) поверхности обязательно будут покрываться тромбами [9, 27].

Клиническое значение атеротромбоз приобретает, когда тромбообразование, естественное и необходимое в заживлении оголившейся бляшке, по каким-либо причинам нарушается, и образующиеся тромбы

утрачивают частично или полностью заместительную на время реэндотелизации бляшки функцию с вытекающими последствиями.

Наиболее частый вариант осложненного атеротромбоза — низкая адгезия формирующегося тромба к поврежденной сосудистой стенке, рыхлые тромботические образования со способностью к тромбозу и тромбоэмболии. Потому при атеротромбозе нужно бояться не фибринообразования, но нарушений в фибринообразовании. Сам же уровень гиперфибриногенемии является маркером тяжести атеросклероза и должен нацеливать на контроль за качеством тромбообразования в подвергшихся разрушению бляшках.

При атеротромбозе нужно бояться не атеротромбоза, но нарушений в атеротромбозе [14].

С атеросклеротической бляшкой связаны локальные нарушения кровообращения, вплоть до фатальных, с исходом в инфаркт миокарда, мозговой инсульт, гангрену конечностей, внезапную смерть [7, 53, 64, 65].

В атероматозных повреждениях артерий, равно как и других тканях, находят разные микробы, наиболее часто стрептококк, стафилококк, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*. Притом, что повышенный титр антител к этим организмам используют даже как предвестник осложнений атеросклеротического процесса, прямого доказательства, что они вызывают атеросклеротические повреждения, нет. Тем не менее, присоединение микробной инфекции утяжеляет атеросклероз [29].

Притом, что атеросклероз судьба и его не избежать никому, до клинических проявлений дело доходит далеко не всегда. С одной стороны, играют роль высокие компенсаторные возможности нашего организма. С другой, для клинической манифестации атеросклероза необходимы не просто гено- и фенотипическая предрасположенность, но и благоприятные условия для их реализации, равно как и нарушения системных механизмов лежащего в его основе воспалительного процесса [27, 32, 34, 57, 59].

При эссенциальной артериальной гипертензии нарушения регуляции, как источник высокого артериального давления, считаются первичными, в иных случаях они вторичные [3, 6, 18, 43].

Какая бы артериальная гипертензия не была, вторичная или первичная, в ней всегда присутствуют зримо в тех или иных вариантах нарушения регуляции.

К гемодинамическим факторам, определяющим уровень артериального давления, относятся сердечный выброс и сосудистое сопротивление. Сосудистое сопротивление в

аорте и артериях эластического типа обеспечивается за счет вязко-упругих свойств их стенок и в артериях мышечного типа — за счет мышечного тонуса. С возрастом из-за атеросклеротических, главным образом, изменений стенок сосудов сосудистое сопротивление повышается [12, 18, 34].

Нейрогуморальная регуляция артериального давления сосредоточена в двух основных системах: кратковременного действия (адаптационная, пропорциональная) и длительного действия (интегральная).

Ключевыми являются барорецепторные рефлексы и почечный эндокринный контур, представленный юкстагломерулярным аппаратом (ренин, эритропоэтин), интерстициальными клетками мозгового вещества и нефроцитами собирательных трубок (проstagландины), калликреин-кининовой системой, клетками APUD-системы (серотонин). В результате взаимодействия ренина с плазменным белком α_2 -глобулином (тетрадекапептид — субстрат ренина, ангиотензиногеном) образуется ангиотензин I (декапептид), который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. АПФ находится также в адвентиции крупных сосудов. АТ₁-рецепторы на мембранах гепатоцитов и клеток окстагломерулярного аппарата почек опосредуют механизмы обратной отрицательной связи в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе [3, 24, 38, 42, 43].

Помимо циркулирующей в крови (эндокринной системы) имеются местные системы ренин — ангиотензин АII, оказывающие аутокринные («на себя») и паракринные («на соседние клетки») влияния. Местные системы способны оказывать длительное воздействие на резистивные сосуды, изменяя периферическое сопротивление и диастолическое артериальное давление.

Воздействие ангиотензина II на баланс натрия и жидкой среды организма считается одной из важнейших функций в системах длительного действия и обеспечивается как его непосредственным влиянием на почечные канальцы, так и опосредованным усилением секреции альдостерона клетками клубочкового слоя коры надпочечников [29].

При артериальной гипертензии с повреждением внутривисцеральных механизмов для удаления с мочой равновеликого (со здоровыми лицами) количества натрия и воды требуется более высокое артериальное давление. Как результат, артериальная гипертензия стабилизируется с переключением внутривисцеральных механизмов на более высокий уровень регуляции, в силу чего и происходит задержка натрия и воды.

В развитии артериальной гипертензии всегда придавалось значение психосоциальному фактору с реализацией в хронический психосоматический дистресс. Психосоматический фактор является в большинстве случаев инициирующим, и после развития артериальной гипертензии включаются (другие) механизмы самоподдержания высокого артериального давления [14, 27].

Допускается, однако, что первичная артериальная гипертензия может быть следствием и проявлением дисбаланса в различных отделах мозга с повышением центральной симпатической активности. Его причиной стать, например, дефект синтеза норадреналина в соответствующих нейронах мозга.

Большое значение в развитии артериальной гипертензии принадлежит местной — тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Эта система имеет родство, в первую очередь, к эндотелию, с местными дистрофическими, а значит и воспалительными изменениями миокарда и стенок сосудов с исходом в фиброзирование и склерозирование [38, 42, 43]. Все это является важным фактором не только устойчивого повышения артериального давления, но и повреждения органов-мишеней с развитием их (органный) недостаточности.

Важная роль принадлежит эндотелию, стойкая дисфункция которого, закономерная при атеросклерозе, становится дополнительным важным фактором устойчивой вазоконстрикции как одного из механизмов артериальной гипертензии. Эндотелиоциты в избытке вырабатывают прессорные эндотелины, совместно с ангиотензином-II и тромбоксаном A₂ опосредующие вазоконстрикторные реакции и подавляющие депрессорные простагландины [12, 43, 45].

Вовлечение в механизмы артериальной гипертензии воспалительных путей на сегодня доказано. Компоненты ренин-

ангиотензин-альдостероновой системы, и не только, стимулируют на местном уровне провоспалительные молекулы, такие как циклооксигеназу-2, макрофагальный хемотрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа. Последние рекрутируют из депо синусов костного мозга колониеобразующие клетки, активируют многие формы лейкоцитов крови и тканей. Эти клетки формируют пролиферативный пул воспаления, в отягощенных условиях выступающий важным фактором соединительнотканного замещения подвергающихся дистрофии и деструкции стенок артериальных сосудов, сосудов и органоспецифичных тканей мозга, миокарда, почек, других органов-мишеней [29].

Пересечение рискованных и причинных факторов, в значительной мере общие механизмы, от уровня мишени — сосудистой стенки до характера участия регуляторных систем и типовых пато-, саногенетических процессов, делает комбинацию атеросклероза и артериальной гипертензии фатальной, когда риски утяжеления течения обеих состояний, появления жизнеопасных осложнений и неблагоприятных исходов резко возрастают [15, 18, 27, 42, 66–70].

Как, найдя коронарный, каротидный, любой другой клинически манифестировавший атеросклероз, мы должны подумать об атеросклерозе как системном явлении [14, 34, 64], точно так же у взрослого, поставив диагноз артериальной гипертензии, мы должны обязательно подумать об атеросклерозе и начать работу с пациентом с расчета общего кардиоваскулярного риска.

Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют настолько много общего, и они настолько часто комбинируются друг с другом, что просто по-другому в подходах к их диагностике и лечению не подойти, как с позиций одной стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Лекарственное лечение артериальной гипертензии / В. Н. Коваленко, Е. П. Свищенко, Л. В. Безродна; под редакцией чл.-корресп. АМН Украины, проф. В. Н. Коваленко // Библиотека практикующего врача. — 2004. — № 1. — 75 с.
2. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. — К.: Асоціація кардіологів України, 2007. — 128 с.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system // J Hypertens. — 2007. — Vol. 23. — P. 951—958.
4. Golomb B. A. Reduction in Blood Pressure With Statins: Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial / B. A. Golomb, J. E. Dimsdale, H. L. White, J. B. Ritchie, M. H. Criqui // Arch Intern Med. — 2008. — Vol. 168. — P. 721—727.
5. Mancia Giuseppe. «2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)» / Mancia Giuseppe [et al.] // Eur Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 1462—1536.

6. Волков В. И. Артериальная гипертензия и атеросклероз / В. И. Волков // Режим доступа до ресурсу : http://www.medicus.ru/cardiology/spec/?cont=article&art_id=3284.
7. Дзяк Г. В. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения / Г. В. Дзяк, Л. И. Васильева, А. А. Ханюков. — Днепропетровск, 2000. — 52 с.
8. Duprez D. A. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation : a clinical review / D. A. Duprez // *J Hypertens.* — 2006. — Vol. 24 (6). — P. 983—991.
9. Grundy S. M. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / Grundy S. M., Cleeman J. I., Merz C. N., Brewer H. B. Jr. et al. // *Circulation.* — 2004. — Vol. 110. — P. 227—239.
10. Hadjiev D. I. Antihypertensive treatment with cerebral hemodynamics monitoring by ultrasonography in elderly hypertensives without a history of stroke may prevent or slow down cognitive decline. A pending issue / D. I. Hadjiev, P. P. Mineva // *Med Hypotheses.* — 2011 March. — Vol. 76 (3) — P. 434—7.
11. Kim S. H. Monocyte chemoattractant protein-1 is related to metabolic syndrome and homocysteine in subjects without clinically significant atherosclerotic cardiovascular disease / S. H. Kim, J. W. Lee, J. A. Im, H. J. Hwang // *Scand J Clin Lab Invest.* — 2011 Feb. — Vol. 71 (1) — P. 1—6.
12. Poldermans D. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension / D. Poldermans, R. Glazes, S. Kargiannis, M. Wernsing [et al.] // *Clin Ther.* — 2007. — Vol. 29 (2). — P. 279—289.
13. Roman A. O. Hypertension as a biological marker of systemic atherosclerotic disease / A. O. Roman, S. M. Badilla, A. A. Dussaubat // *Rev Med Chil.* — 2010 March. — Vol. 138 (3). — P. 346—51.
14. Яблучанский Н. И. Атеросклероз судьба? Бросаем вызов! / Н. И. Яблучанский // Режим доступа до ресурсу : <http://meteopathy.ru/meteorprofilaktika-i-meteorterapiya/ateroskleroz-sudba-brosaem-vyzov/>
15. Dilic M. Cerebrovascular events : correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors / M. Dilic, M. Kulic, S. Balic [et al.] // *Med Arh.* — 2010. — Vol. 64 (4). — P. 204—7.
16. Juonala Markus. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults : The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / Juonala Markus, Kähönen Mika, Laitinen Tomi, Hutri-Kähönen Nina, Jokinen Eero, Taittonen Leena [et al.] // *European Heart Journal.* — 2008. — Vol. 29 (9). — P. 1198—1206.
17. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз / А. Л. Мясников. — М. : Медицина, 1965. — 589 с.
18. Маколкин В. И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — одно из условий единого подхода к терапии / В. И. Маколкин // *Артериальная гипертензия.* — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 17—21.
19. Bae H. J. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics / [H. J. Bae, J. Lee, J. M. Park, O. Kwon, J. S. Koo, B. K. Kim, D. K. Pandey] // *Cerebrovasc Dis.* — 2007. — Vol. 24 (4). — P. 355—360.
20. Lakoski S. G. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / S. G. Lakoski, M. Cushman, D. S. Siscovick [et al.] // *J Hum Hypertens.* — 2011 Febr. — Vol. 25 (2). — P. 73—9.
21. Schnabel R. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection / R. Schnabel, M. G. Larson, J. Dupuis [et al.] // *Hypertension.* — 2008 June. — Vol. 51 (6). — 1651—7.
22. Дзяк Г. В., Коваль Е. Л. Атеросклероз и воспаление / Г. В. Дзяк, Е. Л. Коваль // *Пробл. старения и долголетия.* — 1999. — № 3. — С. 316—326.
23. Яблучанский Н. И. Атеросклероз больше чем воспаление / Н. И. Яблучанский // *Medicus Amicus.* — 2002. — № 1. — Режим доступа до журн. : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x1-5-7cfigi-9-14-15-18-19-21-22-24-25bc-28-29-30-37-40-41ade-44x1>.
24. Canzanella V. J. Predictors of blood pressure response to the angiotensin receptor blocker candesartan in essential hypertension / V. J. Canzanella, E. Baranco-Pryor, F. Rahbari-Oskoui, G. L. Schwartz [et al.] // *Am J Hypertens.* 2008. — Vol. 21 (1). — P. 61—66.
25. Poredos P. Interrelationship between peripheral arterial occlusive disease and carotid atherosclerosis / P. Poredos // *E-journal of Cardiology Practice.* — 2003. — Vol. 2, № 3.
26. Давыдовский И. В. Атеросклероз как проблема возраста / И. В. Давыдовский— *Геронтология.* — М. : Медицина, 1966. — С. 204—218.
27. Яблучанский Н. И. Вдоль обрыва, по-над пропастью... / Н. И. Яблучанский // Режим доступа до ресурсу : <http://meteopathy.ru/meteoapteka/vdol-obryva-po-nad-propastyu/>
28. Hunt S. A. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) : developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation : endorsed by the Heart Rhythm Society / S. A. Hunt, W. T. Abraham, M. H. Chin, A. M. Feldman [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 154—235.

29. Яблчанский Н. И., Макиенко Н. В. Атеросклероз и артериальная гипертензия : две болезни — одна стратегия / Н. И. Яблчанский, Н. В. Макиенко // Режим доступа до ресурсу : <http://meteopathy.ru/meteokniga/ateroskleroz-i-arterialnaya-gipertenziya-odna-strategiya-dlya-dvux-boleznej-2/>
30. Ardoin S. P. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE : the APPLE baseline cohort / [S. P. Ardoin, L. E. Schanberg, C. Sandborg et al.] // *Lupus*. — 2010 Oct. — Vol. 19 (11). — P. 1315—25.
31. Birjmohun R. S. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease / R. S. Birjmohun, G. M. Dallinga-Thie, J. A. Kuivenhoven, E. S. Stroes [et al.] // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116 (18). — P. 2029—2035.
32. Flegar-Mestrić Z. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries / Flegar-Mestrić Z., Vrhovski-Hebrang D., Preden-Kereković V., Perkov S. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. — 2007. — Vol. 23 (5—6). — P. 430—434.
33. Яблчанский Н. И. Коронарный синдром / Н. И. Яблчанский // *Medicus Amicus*. — 2001. — № 1. — Режим доступа до журн. : <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x331-7c-9-10-12-13-16-18-19-21-22-23-26-28-32-37-38-39-40-41abop-44x1>
34. Kitagawa K.; OSACA2 Study Group. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study) / Kitagawa K., Hougaku H., Yamagami H., Hashimoto H., Itoh T. [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. — 2007. — Vol. 24 (1). — P. 35—42.
35. Амосова Е. Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца / Е. Н. Амосова // *Український кардіологічний журнал*. — 2002. — № 6. — С. 13—18.
36. Лутай М. І., Лисенко А. Ф. Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України / М. І. Лутай, А. Ф. Лисенко. — Київ, 2008. — 64 с.
37. Brunzell J. D. Clinical practice. Hypertriglyceridemia / J. D. Brunzell // *N Engl J Med*. — 2007. — Vol. 357 (10). — P. 1009—1017.
38. Brinkley T. E. Plasma oxidized low-density lipoprotein levels and arterial stiffness in older adults : the health, aging, and body composition study / T. E. Brinkley, B. J. Nicklas, A. M. Kanaya [et al.] // *Hypertension* 2009 May. — Vol. 53 (5). P. 846—52.
39. Frikke-Schmidt R. Common clinical practice versus new PRIM score in predicting coronary heart disease risk / Frikke-Schmidt R., Tybjaerg-Hansen A., Schnohr P., Jensen G. B., Nordestgaard B. G. // *Atherosclerosis*. — 2010 Dec. — Vol. 213(2) — P. 532—8.
40. Jude E. B. Peripheral arterial disease in diabetes a review / E. B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris // *Diabet Med*. — 2010 Jan. — Vol. 27 (1) — P. 4—14.
41. Konishi M. Pericardial fat inflammation correlates with coronary artery disease / Konishi M., Sugiyama S., Sato Y. [et al.] // *Atherosclerosis*. — 2010 Dec. — Vol. 213 (2). — P. 649—55.
42. Визир В. А., Березин А. Е. Роль блокады ренин-ангиотензиновой системы в современной стратегии модуляции кардиоваскулярного риска / В. А. Визир, А. Е. Березин // *Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия*. — 2007. — № 229. — С. 13—17.
43. Grandi A. M. Effects of dual blockade of Renin-Angiotensin system on concentric left ventricular hypertrophy in essential hypertension : a randomized, controlled pilot study / A. M. Grandi, F. Solbiati, E. Laurita, A. M. Maresca [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2008. — Vol. 21 (2). — P. 231—237.
44. Lee H. Y., Oh B. H. Aging and arterial stiffness / H. Y. Lee, B. H. Oh // *Circ J*. — 2010 Nov. — Vol. 74 (11). — P. 2257—62.
45. Schrader L. I. IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy / L. I. Schrader, D. A. Kinzenbaw, A. W. Johnson, F. M. Faraci, S. P. Didion // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2007. — Vol. 27 (12). — P. 2576—2581.
46. Schauer I. E. CREB downregulation in vascular disease : a common response to cardiovascular risk / I. E. Schauer, L. A. Knaub, M. Lloyd [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. — 2010 Apr. — Vol. 30 (4). — P. 733—41.
47. Strazzullo P. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials / P. Strazzullo [et al.] // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 792—798.
48. Tissot A. C. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study / A. C. Tissot, P. Maurer, J. Nussberger [et al.] // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — P. 821—827.
49. Umemura T. Aging and hypertension are independent risk factors for reduced number of circulating endothelial progenitor cells / T. Umemura, J. Soga, T. Hidaka [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2008 Nov. — Vol. 21 (11). — P. 1203—9.
50. Yu Y. Effects of an ARB on endothelial progenitor cell function and cardiovascular oxidation in hypertension / Y. Yu, N. Fukuda, E. H. Yao, T. Matsumoto [et al.] // *Am J Hypertens*. — 2008. — Vol. 21 (1). — P. 72—77.
51. Arca M., Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events / M. Arca, A. Gaspardone // *Drugs*. — 2007. — Vol. 67. — P. 29—42.

52. Boros C. A. Early determinants of atherosclerosis in paediatric systemic lupus erythematosus / C. A. Boros, T. J. Bradley, M. M. Cheung [et al.] // *Clin Exp Rheumatol.* — 2011 May. — Vol. 29 (3). — P. 575—81.
53. Lehman S. J. Peri-aortic fat, cardiovascular disease risk factors, and aortic calcification : the Framingham Heart Study / S. J. Lehman, J. M. Massaro, C. L. Schlett, C. J. O'Donnell, U. Hoffmann, C. S. Fox // *Atherosclerosis.* — 2010 June. — Vol. 210 (2). — P. 656—61.
54. Чазова И. Е. Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертонией / [И. Е. Чазова и соавт.] // *Тер. Архив.* — 2007. — Т. 79, № 4. — С. 53—57.
55. Meuwese M. C. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals : the EPIC-Norfolk Prospective Population Study / M. C. Meuwese, E. S. Stroes, S. L. Hazen, J. N. van Miert [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 50. — P. 159—165.
56. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics // *Cerebrovasc Dis.* — 2007. — Vol. 24 (4). — P. 355—360.
57. Rivera J. J. Relation of plasma lipoprotein levels with low-grade inflammation in white men without clinical evidence of myocardial ischemia / J. J. Rivera, K. Nasir, C. Campbell, J. A. Carvalho, R. S. Blumenthal, R. D. Santos // *Am J Cardiol.* — 2007. — Vol. 100 (3). — P. 450—454.
58. Kosmidou I. Statin treatment and 3' polyadenylation of eNOS mRNA / I. Kosmidou, J. P. Moore, M. Weber, C. D. Searles // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2007. — Vol. 27 (12). — P. 2642—2649.
59. Onat A. «Atherogenic index of plasma» (log10 triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes, and vascular events / Onat A., Can G., Kaya H., Hergenc G. // *J Clin Lipidol.* — 2010 March. — Vol. 4 (2). — P. 89—98.
60. Roy B. Association of optimism and pessimism with inflammation and hemostasis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / B. Roy, A. V. ez-Roux, T. Seeman, N. Ranjit, S. Shea, M. Cushman // *Psychosom Med.* — 2010 Febr. — Vol. 72 (2). — P. 134—40.
61. Sarzani R. Carotid artery atherosclerosis in hypertensive patients with a functional LDL receptor-related protein 6 gene variant / R. Sarzani, F. Salvi, M. Bordicchia [et al.] // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2011 Febr. — Vol. 21 (2). — P. 150—6.
62. Tsekouras Y. E. A single bout of brisk walking increases basal very low-density lipoprotein triacylglycerol clearance in young men / Y. E. Tsekouras, A. E. Yanni, D. Bougatsas, S. A. Kavouras, L. S. Sidossis // *Metabolism.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1037—1043.
63. Owczarek A. Chronic inflammation in patients with acute coronary syndrome and chronic kidney disease / A. Owczarek, M. Babinska, B. Szygula-Jurkiewicz, J. Chudek // *Kardiolog Pol.* — 2011. — Vol. 69 (4). — P. 388—93.
64. Clement D. L. Leg ischaemia : a marker for coronary and carotid artery disease / D. L. Clement // *E-journal of Cardiology Practice.* — 2002. — Vol. 1, № 1.
65. Kroger K. Management of patients with peripheral arterial disease in primary care : a cross-sectional study in Germany / K. Kroger, M. Schwertfeger, D. Pittrow, C. Diehm // *Int J Clin Pract.* — 2010 June. — Vol. 64 (7). — P. 875—84.
66. See R. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis : the Dallas Heart Study / R. See, S. M. Abdullah, D. K. McGuire, A. Khera [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 50 (8). — P. 752—759.
67. Shimano H. Obesity and atherosclerosis / H. Shimano // *Nihon Rinsho.* — 2009 Febr. — Vol. 67 (2). — P. 333—7.
68. Strauss E. Smoking enhances the decrease of adiponectin level in patients with coronary artery disease, carriers of MTHFR 677T and PON1 55M alleles / E. Strauss, A. Radziemski, J. Gluszek, A. Pawlak // *Przegl Lek.* — 2010. — Vol. 67 (10). — P. 859—65.
69. You T. H. Correlation between myocardial ischemia and carotid atherosclerosis in hypertensive patients / T. H. You, Y. Q. Lu, Z. J. Tian, Y. L. Zhou, T. Wang // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2010 Febr. — Vol. 30 (2). — P. 311—4.
70. Berry J. D. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease : the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis / J. D. Berry, K. Liu, A. R. Folsom [et al.] // *Circulation.* — 2009 Jan. 27. — Vol. 119 (3) — P. 382—9.

УДК: 616.132.2-008.64

ФЕНОМЕН «NO-REFLOW» — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. МЕСТО БЛОКАТОРОВ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫХ ПЬ/Ш_a РЕЦЕПТОРОВ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ДАННОГО СОСТОЯНИЯ

Н. П. Копица¹, И. Р. Вишневская²

¹ ГУ «Институт терапии имени Л. Т. Малой АМН Украины», г. Харьков, Украина

² Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Для обеспечения механической реперфузии с помощью как первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ), так и при фармакоинвазивной стратегии необходимо четкое соблюдение временных промежутков, что является важным моментом в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМП ST). Однако следует отметить, что у значительной части пациентов, которым в установленные временные рамки была проведена реперфузионная терапия с помощью тромболитиков или ПЧКВ, восстановление кровотока достигается лишь на уровне эпикардальных сосудов, т. е. развивается так называемый феномен «no-reflow» или феномен «не восстановленного кровотока». Доказано, что в развитии данного состояния играют роль сразу 4 патогенетические фактора, что затрудняет диагностику и лечение феномена «no-reflow». Наибольшим доказанным положительным эффектом для предупреждения развития феномена «no-reflow» обладают блокаторы ГП ПЬ/Ш_a рецепторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: чрескожное коронарное вмешательство, реперфузия, блокаторы гликопротеиновых ПЬ/Ш_a рецепторов, феномен «no-reflow», микроциркуляторный кровоток, перфузия миокарда, инфаркт миокарда

ФЕНОМЕН «NO-REFLOW» — СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ. МІСЦЕ БЛОКАТОРІВ ГЛІКОПРОТЕЇНОВИХ ПЬ/Ш_a РЕЦЕПТОРІВ У ПОПЕРЕДЖЕННІ ДАНОГО СТАНУ

М. П. Копиця¹, І. Р. Вишневська²

¹ ДУ «Інститут терапії імені Л. Т. Малої АМН України», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, Україна

Для забезпечення механічної реперфузії за допомогою як первинного чресшкірного коронарного втручання (ПЧКВ), так і при фармакоінвазивній стратегії, необхідне чітке дотримання часових проміжків, що є важливим моментом у лікуванні інфаркту міокарда з підйомом сегменту ST (ИМП ST). Однак, слід зазначити, що у значної частини пацієнтів, яким у встановлені часові рамки була проведена реперфузійна терапія за допомогою тромболітиків або ПЧКВ, відновлення кровотоку досягається лише на рівні епікардальних судин, тобто розвивається так званий феномен «no-reflow» або феномен «невідновленого кровотоку». Доведено, що в розвитку даного стану грають роль відразу 4 патогенетичні фактори, що ускладнює діагностику та лікування феномена «no-reflow». Найбільшим доказаним позитивним ефектом для попередження розвитку феномена «no-reflow» мають блокатори ГП ПЬ/Ш_a рецепторів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: чресшкірне коронарне втручання, реперфузія, блокатори глікопротеїнових ПЬ/Ш_a рецепторів, феномен «no-reflow», мікроциркуляторний кровоток, перфузія міокарду, інфаркт міокарду

THE PHENOMENON OF «NO-REFLOW» — A MODERN VIEW OF THE PROBLEM. THE PLACE BLOCKERS GLYCOPROTEIN ПЬ/Ш_a RECEPTOR IN THE PREVENTION OF THIS CONDITION

N. P. Kopitsa¹, I. R. Vishnevskaya²

¹ Institute of therapy named L. T. Malaya of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkov, Ukraine

² Kharkov National Medical University, Ukraine

For mechanical reperfusion using as primary percutaneous coronary intervention (PPCI) and at pharmacoinvasive strategy requires a clear compliance with the time intervals that is an important moment in the

treatment of myocardial infarction-segment elevation ST (MI ST). However, it should be noted that a large proportion of patients who in the time frame set was performed reperfusion therapy with thrombolytic or PCI restoring blood flow is achieved only at the epicardial vessels, i.e. developed the so-called phenomenon of «no-reflow» or the phenomenon of «no blood flow recovery». Proved that in the development of the state play a role once 4 pathogenetic factors that complicates diagnosis and treatment of the phenomenon of «no-reflow». Largest proven positive effect for preventing the development of the phenomenon of «no-reflow» have blockers GP IIb/IIIa receptor.

KEY WORDS: primary percutaneous coronary intervention, reperfusion, blockers glycoprotein IIb/IIIa receptors, phenomenon of «no-reflow», microcirculatory blood flow, myocardial blush grade, myocardial infarction

Соблюдение временных промежутков для обеспечения механической реперфузии с помощью как первичного чрескожного коронарного вмешательства (ПЧКВ) так и при фармакоинвазивной стратегии является важным моментом в лечении инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМП ST). Тем не менее, у значительной части пациентов, которым в установленные временные рамки была проведена реперфузионная терапия с помощью тромболитиков или ПЧКВ, восстановление кровотока достигается лишь на уровне эпикардиальных сосудов. Сохраняющаяся обструкция на микроциркуляторном уровне блокирует кровоснабжение кардиомиоцитов, ухудшая течение и прогноз заболевания. Данная проблема описана в литературе как феномен «no-reflow» или феномен «не восстановленного кровотока». Данный термин все чаще встречается в современной медицинской литературе с целью описания микроциркуляторной обструкции и снижение кровотока после открытия окклюзированной артерии. Частота встречаемости данной патологии от 5 до 50 % в зависимости от используемого метода диагностики [1]. В 1993 г. в разгар «эпохи тромболитической терапии» Lincoff A. M. and Topol E. J. [2] опубликовали в журнале «Circulation» провокационную статью о том, что реперфузия достигаемая с помощью тромболитиков лишь иллюзия. По их данным только в 25 % случаев после тромболитизиса достигается адекватная реперфузия. Но на самом деле достоверных результатов, подтверждающих частоту достижения адекватной реперфузии, включая восстановление микроциркуляции, нет. По предварительным данным это цифра примерно равна 35 % для больных после ПЧКВ, без учета больных у которых развился кардиогенный шок.

Из выше сказанного ясно, что феномен «no-reflow» очень сильно ухудшает результат лечения, приводя к развитию следующих осложнений инфаркта миокарда — сложным нарушениям ритма, перикардитам, разрывам миокарда, ремоделированию левого желудочка и, как следствие, развитию сердечной недостаточности.

Galiuto et al. в исследовании с последовательным измерением перфузии миокарда с помощью контрастной эхокардиографии «Temporal evolution and functional outcome of no-reflow: sustained and spontaneously reversible patterns following successful coronary recanalization» опубликованном в журнале «Heart» в 2003 г., обнаружили, что феномен «no-reflow» после ПЧКВ проявляется в течение первых 24 часов и спонтанно улучшается у 50 % пациентов с течением времени.

Развитие данного феномена вызвано попеременной комбинацией 4 патогенетических факторов [1]:

1) Дистальная эмболизация атеротромботическими массами. Эмболы различных размеров могут исходить из эпикардиальных артерий, из трещин атеросклеротических бляшек, в частности во время проведения ЧКВ; экспериментально доказано, что миокардиальный кровоток прекращается если микросферы приводят к обструкции более 50% коронарных капилляров. Небольшие по размерам эмболы вряд ли могут повлиять на коронарный кровоток. Тем не менее большие эмболы (> 200 мкм в диаметре) могут привести к полной закупорке артериол и вызвать повреждение миокарда.

2) При развитии повреждения вследствие ишемии, происходят изменения в эндотелиальных клетках, что приводит к развитию эндотелиальной протрузии и выходу мембран — связанных телец, которые заполняют капилляры до полной облитерации, также имеет место интерстициальный отек, приводящий к сжатию микрососудов.

3) Повреждение вследствие реперфузии. Массивная инфильтрация коронарной микроциркуляции нейтрофилами и тромбоцитами возникает в момент реперфузии. Происходит их адгезия на поверхности эндотелия и миграция в интерстициальное пространство. В результате чего происходит освобождение свободных радикалов O₂, протеолитических ферментов и провоспалительных медиаторов, которые могут быть непосредственной причиной повреждения эндотелия. Также, нейтрофилы образуют конгломераты

с тромбоцитами вызывая закупорку микроциркуляторного русла. Освобожденные вазоконстрикторы повреждают эндотелиальные клетки, нейтрофилы и тромбоциты, способствуют устойчивой вазоконстрикции в коронарном микроциркуляторном русле.

4) Восприимчивость коронарных артерий к травмам [3]. Хотелось обратить особое внимание на микроэмболизацию микроциркуляторного русла обусловленную или усугубленную врачебным вмешательством при проведении реваскуляризации (фармакологической или механической). Большое клиническое значение имеет состояние атеросклеротической бляшки, которая в большинстве случаев при остром коронарном синдроме (ОКС) является рыхлой, нестабильной, с нарушенной целостностью покрышки, а также имеет место фрагментация пристеночного тромба на ее поверхности. Во время процедуры реваскуляризации частички атероматозных и тромботических масс попадают в дистальные сосуды, порой полностью перекрывая кровообращение в капиллярах. В настоящее время все выше сказанное признано одной из ведущих причин развития «no-reflow».

В исследовании, проведенном в Deutsches Herzzentrum München [4], было установлено, что развитие феномена «no-reflow» ассоциировано со значительным замедлением восстановления поврежденного миокарда, снижение сократительной способности левого желудочка и повышением смертности в течение первого года. Были определены независимые предикторы «no-reflow» — это отсутствие адекватного кровотока в инфаркт — связанной артерии, большая зона повреждения, инфаркт миокарда в анамнезе, а также повышение уровня С-реактивного протеина. Также выявлено, что нормализация микроциркуляции в зоне пораженной артерии происходит у 80 % пациентов в течение 6 месяцев после ЧКВ, что приводит к значительному улучшению сократительной функции левого желудочка.

Существует индивидуальная предрасположенность к развитию микроциркуляторных повреждений. У человека феномен «No-reflow», ассоциированный с элевацией сегмента ST иногда наблюдается во время интервенционной процедуры, в то время как он может отсутствовать после ПЧКВ, которое проводится спустя несколько часов после начала развития окклюзии. Предрасположенность может быть генетической либо приобретенной. Так, например, сахарный диабет может ухудшать микроциркуляторную реперфузию после ПЧКВ [5], гиперхолестеринемия ухудшает реперфузию

путем развития эндотелий-зависимого оксидантного стресса [6].

Методы диагностики данного состояния делятся на рутинные и нерутинные [1]. К рутинным относят определение ангиографически степени восстановления коронарного кровотока TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction), а также динамику снижения сегмента ST в течение 2 часов после реваскуляризации. Дополнительное снижение сегмента ST от 50 до 70 %, является признаком восстановления микроциркуляторного кровотока. Действительно, TIMI 0-II (от полного отсутствия до неполного восстановления кровотока) у 5–10 % пациентов связано с нарушением микроциркуляторного кровотока. Однако наличие у пациента TIMI III (полное восстановление коронарного кровотока) не исключает развитие феномена «no-reflow». Таким образом, следует заключить, что определение TIMI не является высокоспецифичным методом диагностики данного состояния. Ко второй группе относят: оценку перфузии миокарда MBG (Myocardial Blush Grade), являющийся более специфичным методом. MBG 0-1 (невозможность полностью заполнить дистальный сегмент инфаркт — связанной артерии (ИСА) наблюдается у 50 % пациентов, которые имеют TIMI III); контрастную эхокардиографию, которая считается «золотым стандартом» в оценке данного состояния, определение интракоронарной скорости потока; магнитно — резонансную томографию миокарда. Однако большинство из этих методов являются предметом научных исследований. Следует отметить, что различная чувствительность диагностических тестов приводит к неполной информированности о распространении данного феномена.

Феномен «no-reflow» можно разделить на устойчивый и обратимый [7]. Устойчивый вариант связан с анатомическими изменениями коронарной микроциркуляции, в результате чего происходит ремоделирование левого желудочка, обратимый — результат функциональных изменений без изменения миокарда левого желудочка. В другом исследовании было выявлено, что уровень перфузии миокарда был мощным предиктором ремоделирования левого желудочка. Таким образом, феномен «no-reflow», для некоторых пациентов, является обратимым, что позволяет искать новые возможности его преодоления. Необходимо выбрать стратегию для профилактики и лечения каждого из этих компонентов что, как ожидается, позволит уменьшить распространенность устойчивости «no-reflow».

Сокращение размеров анатомической зоны «no-reflow» приводит к уменьшению

размера зоны инфаркта, улучшить заживление и предупредить развитие дилатации левого желудочка.

Исследования методов коррекции данного состояния, на сегодняшний день, не имеют мощной доказательной базы, но некоторые результаты уже получены. Существуют такие условия и терапевтические подходы для коррекции феномена «no-reflow»:

- удержание АЧТВ (активизированное частичное тромбопластиновое время) в пределах 250–300 с;
- введение нитроглицерина интракоронарно;
- применение абсиксимаба и других представителей класса блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов;
- аспирация тромба;
- интракоронарные инъекции следующих препаратов: верапамил (100–1000 мг); аденозин болюсно (30–50 мг); никорандил 2 мг; нитропруссид натрия (50–200 мг) [6].

В данном обзоре хотелось обратить особое внимание на коррекцию микроциркуляторных нарушений с использованием блокаторов гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов [8], действие которых преимущественно проявляется при развитии повреждения в следствии реперфузии, за счет образования конгломератов тромбоцитов с нейтрофилами, приводя к закупорке микроциркуляторного русла.

В исследовании J. A. de Lemos et al. и A. S. Petronio et al. [3] было доказано, что внутрикоронарное введение блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов приводит к улучшению кровотока как в основном стволе ИСА, так и перфузии на микроциркуляторном уровне, снижая риск развития «no-reflow».

Блокатор ГП IIb/IIIa рецепторов абсиксимаб был использован для улучшения микроциркуляторной перфузии во время ПЧКВ и в течение 12 часов после её проведения. На фоне терапии было достигнуто дополнительное снижение ST на 50 %, в течение часа после ПЧКВ [1].

T. Reffelmann, R. A. Kloner [8] оценили эпителифатид при селективном стентировании в нативной коронарной артерии с помощью ангиографии. Установлено, что эпителифатид улучшал параметры коронарного резерва и скорость микрососудистой перфузии. Также было оценено действие абсиксимаба в двух ситуациях при стентировании по поводу острого инфаркта миокарда и во время выполнения вращательной атерэктомии. В первом случае абсиксимаб улучшал скорость коронарного кровотока и функцию левого желудочка, что было оценено через

14 дней после стентирования. Во втором случае, действие абсиксимаба было оценено скинтиграфически и выявлено, что абсиксимаб снижал частоту и количество дефектов реперфузии.

В исследовании ADMIRAL [9] было проанализировано и выявлено, что внутривенное введение абсиксимаба связано с высоким уровнем потока TIMI III; снижение на 80 % неблагоприятных сердечных событий у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) после ПЧКВ, что было видно при сравнении с контрольной группой.

Агрессивное лечение с использованием блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов дало обнадеживающие результаты. В экспериментальном исследовании «No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction» [10], введение тирофибана до коронарной реперфузии было связано с улучшением перфузии миокарда и уменьшением размера зоны инфаркта.

В исследовании [11] «Intracoronary Eptifibatide Bolus Administration During Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes With Evaluation of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Occupancy and Platelet Function» было проведено сравнение внутрикоронарного и внутривенного болюсного введения эпителифатида у пациентов с острым коронарным синдромом. Первичной конечной точкой была полная блокада ГП IIb/IIIa рецепторов, определяемая в коронарном синусе. Не существовало никаких ангиографических, электрофизиологических, или других неблагоприятных результатов связанных с внутрикоронарным введением эпителифатида. Было установлено, что блокирование ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов было значительно выше при внутрикоронарном введении по сравнению с внутривенным. Микрососудистая перфузия, оцениваемая с помощью коррегированных показателей тромболизиса при ОИМ была значительно лучше при внутрикоронарном введении по сравнению с внутривенным. Единственным мультивариантным предиктором, связанным с уровнем после оценки коррегированных показателей тромболизиса при ОИМ и после ПЧКВ была «занятость» локальных ГП IIb/IIIa в первом болюсе.

Подводя итоги данного обзора, следует заключить, что для снижения частоты развития феномена «no-reflow» необходимо как можно более раньше восстановить проходимость субэпикардального кровотока, особенно у лиц с высоким риском развития данного феномена: при развитии инфаркта миокарда больших размеров, у пациентов с сахарным диабетом, гиперхолестеринемией.

Наибольшим доказанным положительным эффектом для предупреждения развития феномена «no-reflow» обладают блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов, которые могут обеспечить дополнительную и более эффективную реперфузию не только на

уровне эпикардиальных сосудов, но и на уровне микроциркуляторного русла, что в свою очередь повлияет как на выживаемость больных в ближайшем, так и на снижение смертности в отдаленном периодах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Giampaolo Niccoli. Myocardial No-Reflow in Humans / Giampaolo Niccoli, Francesco Burzotta, Leonarda Galiuto and Filippo Crea // doi : 10.1016/j.jacc. — 2009.03.054 J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — № 54. — P. 281—292.
2. Lincoff A. M. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? / A. M. Lincoff, E. J. Topol // Circulation. — 1993. — № 88. — P. 1361—1374.
3. Коваль М. Феномен «no-reflow» — ложка дегтя в бочке меда реваскуляризации / М. Коваль // Medicine Review. — 2008. — № 5 (05). — P. 32—36.
4. Predictive Factors and Impact of No-Reflow After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Myocardial Infarction / [Gjin Ndrepepa, Klaus Tiroch, Dritan Keta, Massimiliano Fusaro, Melchior Seyfarth, Jürgen Pache, Julinda Mehilli, Albert Schömig, Adnan Kastrati] // Deutsches Herzzentrum München, Technische Universität, Munich, Germany.
5. Collet J. P. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes / Collet J. P., Montalescot G. // Diabetes Vasc Dis Res. — 2005. — № 2. — P. 136—143.
6. Golino P. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion-reperfusion / Golino P., Maroko P. R., Carew T. E. // Circulation. — 1987. — № 75. — P. 292—298.
7. Franz Weidinger «No-reflow» / Franz Weidinger // Second medical department hospital Rudolfstiftung, Vienna Austria, ESC Stockholm, 30 August 2010.
8. Thorsten Reffelmann. The «no-reflow phenomenon : basic science and clinical correlates» / Thorsten Reffelmann, Robert A Kloner // Heart. — 2002. — № 87. — P. 162—168. — doi:10.1136/heart.87.2.162 Education in Heart.
9. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2006) 3, 499-506; Received 16 January 2006. Accepted 6 June 2006 No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction Correspondence Division of Cardiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, 2-4-32 Umeda, Kita-ku, Osaka 530-001, Japan.
10. Robert A. Kloner. «Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and no-reflow» doi:10.1016/j.jacc.2003. 11.005 / Robert A. Kloner, Wangde Dai. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — № 43. — P. 284—286.
11. Albert J. Deibele, MD; Lisa K. Jennings, PhD; James E. Tchong, MD; Cathy Neva, RN, CCRC; Angela D. Earhart, BS; C. Michael Gibson, MS, MD Intracoronary Eptifibatide Bolus Administration During Percutaneous Coronary Revascularization for Acute Coronary Syndromes With Evaluation of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Occupancy and Platelet Function The Intracoronary Eptifibatide (ICE) Trial Received June 1, 2009; accepted November 23, 2009.

Оригінальні дослідження

УДК: 612.172+612.825.8:001.5

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРО-ВЕГЕТАТИВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ В ОСІБ З РІЗНИМ РІВНЕМ РОЗУМОВОЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ

К. О. Анихтін¹, А. В. Швець²

¹ ДУ «Інститут медицини праці НАМН України», м. Київ, Україна

² Науково-дослідний інститут проблем військової медицини Збройних Сил України, м. Ірпінь, Україна

У статті наведено результати кореляційного аналізу між показниками варіабельності серцевого ритму та показниками розумової працездатності в осіб з різними її рівнями. Показано, що в осіб з високим рівнем розумової працездатності остання забезпечується підвищеним тонусом парасимпатичної нервової системи та асоціюється зі зростанням загальної ВСР та зниженням ступеня централізації управління серцевим ритмом. В осіб з низьким та середнім рівнями розумової працездатності остання забезпечується підвищенням ступеня централізації управління серцевим ритмом, що, зокрема, проявляється у зниженні абсолютної та питомої вагусної активності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: розумова працездатність, варіабельність серцевого ритму, вагусна активність

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРО-ВЕГЕТАТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЛИЦ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ УМСТВЕННОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ

К. А. Аныхтин¹, А. В. Швець²

¹ ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины», г. Киев, Украина

² Научно-исследовательский институт проблем военной медицины Вооруженных Сил Украины, г. Ирпень, Украина

В статье приведены результаты корреляционного анализа между показателями вариабельности сердечного ритма и показателями умственной работоспособности у лиц с различными ее уровнями. Показано, что у лиц с высоким уровнем умственной работоспособности последняя обеспечивается повышенным тонусом парасимпатической нервной системы и ассоциируется с повышением общей ВСР и снижением степени централизации управления сердечным ритмом. У лиц с низким и средним уровнями умственной работоспособности последняя обеспечивается повышением степени централизации управления сердечным ритмом, что, в частности, проявляется снижением абсолютной и удельной вагусной активности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: умственная работоспособность, вариабельность сердечного ритма, вагусная активность

PECULIARITIES OF NEURO-VEGETATIVE SUPPLEMENT OF WORK IN PERSONS WITH DIFFERENT LEVEL OF MENTAL EFFICIENCY

К. А. Аныхтин¹, А. В. Швец²

¹ State Institution «Institute for occupational health of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² Research Institute of military medicine problems of Armed Forces of Ukraine, Irpin, Ukraine

This article is about correlation between HRV-indices and mental efficiency indices in persons with different level of mental efficiency. It was observed, that mental efficiency in persons with high level of it supplies with parasympathotonia and is associated with total HRV increase and centralisation degree reduction. Mental efficiency in persons with low and medium level of it supplies with centralisation degree increase and reduction of absolute and specific vagal tone.

KEY WORDS: mental efficiency, heart rate variability, vagal tone

Питання прогнозування функціонального робочого стану (ФРС) людини є сьогодні актуальним для психофізіологічного забезпечення діяльності та професійного відбору як цивільних, так і військових спеціалістів операторського профілю [1–6]. Широкого застосування для оцінки нейро-вегетативного компоненту ФРС сьогодні набув метод математичного аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) [7–11]. Для практичних потреб фізіології праці з прогнозування рівня розумової працездатності (РП) цікавим та, водночас, маловивченим залишається питання взаємозв'язку між енергетичним (нейро-вегетативним) та інформаційним (якість переробки інформації) компонентами ФРС [12, 13].

Дане дослідження було виконано в рамках НДР «Закономірності формування надійної операторської діяльності в умовах високого психоемоційного напруження» ВК.47.07. Державний реєстраційний № 0107U000842; УДК: 502.3 (075.8) від 01.01.2007.

Метою даного дослідження було вивчення взаємозв'язків між функціональною активністю ланок вегетативної нейро-гуморальної регуляції (за показниками ВСР) та показниками РП.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було досліджено ВСР та показники РП в 63 абітурієнтів Української Військово-Медичної Академії ($n = 63$, середній вік — $23,5 \pm 0,2$ р., статевий склад: 37 чоловіків та 26 жінок) в період складання вступних іспитів, що створювало додатковий напружений емоційний фон.

В якості тестового завдання для визначення рівня РП абітурієнти виконували комп'ютерний тест PPRP [14, 15], до складу якого входили модулі з визначення якості динамічного запам'ятовування (ЯДЗ), реакції на об'єкт, що рухається, (РРО), обсягу короточасної пам'яті (КП). Кожен із зазначених компонентів тесту PPRP мав 4 рівні складності завдання (1р., 2р., 3р., 4р.). За кожним рівнем складності обраховувався показник сумарної успішності (ПСУ), який являв собою суму відсотків вірних відповідей за тестами ЯДЗ, РРО та КП. За сумою ПСУ на всіх чотирьох рівнях складності обраховувався інтегральний показник розумової працездатності (ІПРП). З метою більш детального з'ясування структури зв'язків між показниками ВСР та РП в осіб з різним рівнем ІПРП загальну вибірку (63 особи) було розділено на три групи, за перцентильним розподілом ІПРП: особи з низьким значенням ІПРП (0–25 перцентиль),

особи з середнім значенням ІПРП (25–75 перцентиль), особи з високим значенням ІПРП (75–100 перцентиль).

Ритмокардіографічне дослідження з аналізом ВСР проводили відповідно до сучасних міжнародних стандартів [16] за допомогою системи холтерівського моніторингу ЕКГ Cardio Sens виробництва «ХАІ-Медика» (Харків) до виконання тестового завдання, у стані спокою в положенні сидячи. Було проаналізовано наступні показники ВСР (див. табл. 1).

Розраховувалися середні значення та його похибка, відповідно M та m . Достовірність розбіжностей між групами оцінювалася за критерієм Ст'юдента. Для з'ясування взаємозв'язку між показниками ВСР та РП було проведено кореляційний аналіз (з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні описового статистичного аналізу було отримано наступні результати (див. табл. 2).

Як видно з табл. 2, між групами осіб, розділених за величиною ІПРП, відсутня різниця за віком та показниками ВСР, за винятком показника mRR , котрий в третій групі є вищим, порівняно з другою групою.

При проведенні кореляційного аналізу зв'язків між показниками ВСР та РП в усій вибірці (63 особи) було отримано наступні результати (табл. 3).

Як видно з табл. 3, показник mRR позитивно корелював з показниками ЯДЗ 1р. та ЯДЗ 2р. Показники $SDNN$, VLF та HF виявили позитивні кореляційні зв'язки з показником ЯДЗ 3р. Показник VLF/HF позитивно корелював з показником РРО 3р.

Кореляційні зв'язки показників ВСР та РП в групах осіб, розподілених за величиною ІПРП, представлені в табл. 4–6.

В групах осіб з середнім та низьким значеннями ІПРП були наявні позитивні кореляційні зв'язки між показниками mRR та ЯДЗ 1р. Окрім того, у групі осіб з середнім ІПРП показник mRR позитивно корелював з ЯДЗ 2р. та негативно корелював з РРО 2р. В осіб з високим ІПРП були відмічені негативні кореляційні зв'язки між показниками mRR та КП 1р., КП 3р., ПСУ 3р.

Розглядаючи кореляційні зв'язки між $SDNN$ та показниками РП, можна відмітити їх різну спрямованість у осіб з різною величиною ІПРП. Так, у осіб з середнім ІПРП наявні два негативні кореляційні зв'язки показника $SDNN$ — з РРО 2р. та КП 4р. Цікавим є той факт, що в осіб з високим ІПРП показник $SDNN$ позитивно корелював з ЯДЗ 2р.

Показники ВСР

Показник ВСР	Визначення	Фізіологічна інтерпретація
mRR, мс	Середня тривалість R-R-інтервалу	Енергетичний рівень функціонування ССС
SDNN, мс	Середньоквадратичне відхилення R-R-інтервалів	Загальний адаптаційний потенціал ВНГР
АМо, %	Амплітуда моди R-R-інтервалів	Ступінь централізації управління серцевим ритмом
VLF, мс ²	Абсолютна спектральна потужність в домені дуже низьких частот	Абсолютна активність дуже повільної (переважно центральної симпатичної ерготропної) регуляції
VLFn, %	Питома спектральна потужність в домені дуже низьких частот	Питома активність дуже повільної (переважно центральної симпатичної ерготропної) регуляції
LF, мс ²	Абсолютна спектральна потужність в домені низьких частот	Абсолютна активність повільної (барорефлекторної) регуляції
LFn, %	Питома спектральна потужність в домені низьких частот	Питома активність повільної (барорефлекторної) регуляції
HF, мс ²	Абсолютна спектральна потужність в домені високих частот	Абсолютна активність швидкої (вагусної) регуляції
HFn, %	Питома спектральна потужність в домені високих частот	Питома активність швидкої (вагусної) регуляції
LF/HF	Симпатовагальний баланс	Співвідношення абсолютних активностей повільної та швидкої регуляцій
VLF/HF	Індекс активації підкіркових центрів	Співвідношення абсолютних активностей дуже повільної та швидкої регуляцій
IC=(VLF+LF)/HF	Індекс централізації	Ступінь централізації управління серцевим ритмом

Таблиця 2

Описова статистика показників ВСР та РП у осіб, розподілених за величиною показника ШРП

Показники ВСР та РП	Група 1	Група 2	Група 3
	0–25 перс. ШРП, n = 15, M ± m	25–50 перс. ШРП, n = 33, M ± m	75–100 перс. ШРП, n = 15, M ± m
Вік, р	23,5 ± 0,4	23,6 ± 0,3	23,3 ± 0,4
ШРП, б	497,9 ± 12,9*** ^(1-2; 1-3)	601,7 ± 4,7*** ⁽²⁻³⁾	685,7 ± 9,1
mRR, мс	828,8 ± 39,3	800,7 ± 15,4	896,8 ± 35,9** ⁽²⁻³⁾
SDNN, мс	47,8 ± 5,8	45,5 ± 2,6	52,7 ± 6,0
АМо, %	47,1 ± 4,1	44,1 ± 1,9	42,4 ± 3,3
VLF, мс ²	540 ± 85	488 ± 58	833 ± 291
VLFn, %	27,8 ± 4,0	24,5 ± 2,0	26,2 ± 3,3
LF, мс ²	1224 ± 308	1036 ± 162	1238 ± 253
LFn, %	46,9 ± 4,4	45,7 ± 2,0	43,6 ± 3,1
HF, мс ²	867 ± 398	663 ± 96	1053 ± 295
HFn, %	25,3 ± 3,2	29,7 ± 2,1	30,2 ± 3,1
LF/HF	2,54 ± 0,54	2,01 ± 0,29	1,80 ± 0,32
VLF/HF	1,36 ± 0,22	1,14 ± 0,18	1,09 ± 0,21
IC	3,90 ± 0,66	3,15 ± 0,44	2,90 ± 0,46

Примітка:

**⁽²⁻³⁾ — достовірність відмінностей середніх величин показника mRR між групою 2 та групою 3 на рівні 0.001 < p < 0.01 (за критерієм Ст'юдента).

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між показниками ВСР та РП, n = 63

Показники	ЯДЗ 1р.	ЯДЗ 2р.	ЯДЗ 3р.	РРО 3р.
mRR	0,329	0,336	–	–
SDNN	–	–	0,267	–
VLF	–	–	0,262	–
HF	–	–	0,281	–
VLF/HF	–	–	–	0,255

Примітка: В цій та наступних таблицях наведено лише достовірні значення коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r) при p < 0.05.

У групі осіб з низьким ПРП не відмічалось достовірних кореляційних зв'язків між SDNN та показниками РП.

Показник АМо в групі осіб із середнім ПРП позитивно корелював з РРО 2р., КП 4р., ПСУ 2р. Варто відмітити, що у групі осіб з високим ПРП був наявний негативний кореляційний зв'язок АМо — з ЯДЗ 2р. У осіб із низьким ПРП не було відмічено достовірних кореляційних зв'язків АМо з показниками РП.

Показники абсолютної (HF) та питомої (HFn) парасимпатичної активності виявили схожу структуру кореляційних зв'язків з показниками РП у осіб з середнім та низьким ПРП. В обох зазначених групах показник HF негативно корелював з РРО 3р. Окрім того, у осіб із середнім ПРП показник HF негативно корелював з КП 4р. та РРО 2р. У осіб з низьким ПРП був наявний негативний кореляційний зв'язок HF з РРО 1р. Показник HFn виявив негативні кореляційні

зв'язки з РРО (в осіб з середнім ПРП — з РРО 3р., в осіб з низьким ПРП — з РРО 1р.). У осіб з високим ПРП відмічався зворотній, позитивний, напрямок кореляційного зв'язку показника HF: він позитивно корелював з ЯДЗ 2р.

Розглядаючи показник VLFn, можна відмітити наявність його позитивних кореляційних зв'язків з показником РРО 3р. у осіб з середнім ПРП та з РРО 4р. у осіб з низьким ПРП. У осіб з низьким ПРП був також відмічений позитивний кореляційний зв'язок показника VLFn з КП 1р. У осіб з високим рівнем ПРП, на відміну від осіб з низьким та середнім його рівнями, показник VLFn мав негативний кореляційний зв'язок — з КП 2р. Показник VLF в даній групі осіб мав негативні кореляційні зв'язки з декількома показниками РП — РРО 2р. та КП 2р., а також — з ПСУ 1р., ПСУ 2р. та ПРП.

Показник LF в осіб з високим рівнем ПРП мав позитивний кореляційний зв'язок

Таблиця 4

Кореляційні зв'язки між показниками ВСР та РП у осіб з низьким значенням ПРП (від 0 до 25 перцентиля), n = 15

Показники	ЯДЗ 1р.	ЯДЗ 4р.	РРО 1р.	РРО 3р.	РРО 4р.	КП 1р.	ПСУ 1р.
mRR	0,597	–	–	–	–	–	–
HF	–	–	–0,649	–0,598	–	–	–
LF/HF	–	–	0,736	–	–	–	–
VLFn	–	–	–	–	0,644	0,753	–
LFn	–	–	–	–	–	–0,619	–
HFn	–	–	–0,700	–	–	–	–
VLF/HF	–	–	–	–	0,621	–	0,557

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки між показниками ВСР та РП у осіб з середнім значенням ПРП (від 25 до 75 перцентиля), n = 33

Показники	ЯДЗ 1р.	ЯДЗ 2р.	РРО 2р.	РРО 3р.	КП 4р.	ПСУ 2р.	ПРП
mRR	0,370	0,358	–0,368	–	–	–	–
SDNN	–	–	–0,347	–	–0,347	–	–
АМо	–	–	0,475	–	0,365	0,344	–
HF	–	–	–0,356	–0,394	–0,349	–	–
VLFn	–	–	–	0,455	–	–	–
HFn	–	–	–	–0,449	–	–	–
VLF/HF	–	–	–	0,492	–	–	0,367

Таблиця 6

Кореляційні зв'язки між показниками ВСР та РП у осіб з високим значенням ПРП (від 75 до 100 перцентиля), n = 15

Показники	mRR	SDNN	АМо	VLF	LF	HF	VLFn
ЯДЗ 2р.	–	0,598	–0,538	–	0,528	0,518	–
РРО 2р.	–	–	–	–0,556	–	–	–
КП 1р.	–0,546	–	–	–	–	–	–
КП 2р.	–	–	–	–0,720	–	–	–0,520
КП 3р.	–0,705	–	–	–	–	–	–
ПСУ 1р.	–	–	–	–0,629	–	–	–
ПСУ 2р.	–	–	–	–0,522	–	–	–
ПСУ 3р.	–0,657	–	–	–	–	–	–
ПРП	–	–	–	–0,660	–0,579	–	–

з ЯДЗ 2р. та негативний кореляційний зв'язок з ІПРП. У осіб з низьким та середнім рівнями ІПРП показник LF не мав достовірних кореляційних зв'язків з показниками РП. Показник LFn мав негативний кореляційний зв'язок з КП 1р. в групі осіб з низьким ІПРП. Індекс вегетативного балансу LF/HF в цій групі осіб позитивно корелював з РРО 1р.

Індекс активації підкіркових центрів VLF/HF мав схожу структуру кореляційних

зв'язків з показниками РП в групах осіб з низьким та середнім значенням ІПРП. Так, у осіб з середнім ІПРП він позитивно корелював з РРО 3р. та з ІПРП. У осіб з низьким ІПРП показник VLF/HF мав позитивні кореляційні зв'язки з РРО 4р. та ПСУ 1р.

Узагальнюючи результати проведеного кореляційного аналізу, можна виявити характерні особливості структури кореляційних зв'язків (табл. 7).

Таблиця 7

Напрямки кореляційних зв'язків між показниками ВСР та РП в групах осіб з різною величиною ІПРП

Позитивно корелюють з показниками РП	Негативно корелюють з показниками РП
<i>Низьке значення ІПРП (від 0 до 25 перцентиля)</i>	
mRR, LF/HF, VLFn, VLF/HF	HF, HFn, LFn
<i>Середнє значення ІПРП (від 25 до 50 перцентиля)</i>	
AMo, VLFn, VLF/HF	SDNN, HF, HFn
Позитивно та негативно корелюють: mRR	
<i>Високе значення ІПРП (від 75 до 100 перцентиля)</i>	
SDNN, HF	mRR, AMo, VLF, VLFn
Позитивно та негативно корелюють: LF	

Розглядаючи напрямки кореляційних зв'язків між показниками ВСР та РП в осіб з різним рівнем ІПРП, можна відмітити їх подібний характер у осіб з низьким та середнім рівнями ІПРП. У осіб зазначених груп спільним є наявність позитивних кореляційних зв'язків між показниками РП та питомою активністю підкіркових симпатичних ерготропних гангліїв (VLFn), індексом активації підкіркових центрів (VLF/HF), а також наявність негативних кореляційних зв'язків з показниками РП абсолютної (HF) та питомої (HFn) парасимпатичної активності.

Окрім зазначених зв'язків, у осіб з низьким ІПРП показники РП позитивно корелюють з індексом вегетативного балансу (LF/HF) та негативно — з питомою активністю барорефлекторної регуляції (LFn). У осіб з середнім значенням ІПРП наявний позитивний кореляційний зв'язок амплітуди моди (AMo) з показниками РП.

У осіб з високим ІПРП напрямки кореляційних зв'язків між показниками ВСР та РП відрізняються, порівняно з особами з середнім та низьким ІПРП. Так, було відмічено позитивні кореляційні зв'язки показників РП з абсолютною активністю парасимпатичної регуляції (HF), загальним адаптаційним потенціалом (SDNN) та негативні зв'язки — з показниками mRR, AMo, VLF, VLFn.

Таким чином, у осіб з низьким та середнім рівнями розумовою працездатністю остання позитивно корелює з питомою активністю підкіркових надсегментарних ерготропних гангліїв та негативно корелює з абсолютною та питомою активністю парасимпатичної регуляції. У осіб з високою

розумовою працездатністю остання позитивно корелює з абсолютною активністю парасимпатичної регуляції та негативно — з абсолютною та питомою активністю підкіркових надсегментарних ерготропних гангліїв. На нашу думку, позитивний зв'язок між розумовою працездатністю та активністю парасимпатичної регуляції, який спостерігається в групі осіб з високою РП, може бути свідченням великої ролі процесів вибіркового гальмування в корі головного мозку в забезпеченні ФРС в цій групі осіб. Проте дана гіпотеза вимагає експериментального підтвердження, що може стати наступним етапом розвитку наведеного дослідження.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено особливості кореляційних зв'язків між показниками ВСР та РП, напрямки яких залежить від рівня розумової працездатності.

2. Виявлено наявність спільних рис у зв'язках ВСР з РП в групах з низьким та середнім значенням ІПРП (показники розумової працездатності мають прямі зв'язки з показниками централізації управління серцевим ритмом та зворотні — з абсолютною і питомою вагусною активністю). Натомість, в групі осіб з високим ІПРП показники РП позитивно корелюють з абсолютною вагусною активністю та негативно — з показниками централізації управління серцевим ритмом.

3. Цікавою особливістю зв'язку mRR та РП є зміна його напрямку в залежності від рівня розумової працездатності (у осіб з низьким ІПРП — зв'язок позитивний, з

високим — негативний), що свідчить про відмінність механізмів підтримки високої розумової працездатності на енергетичному рівні організації організму та дивергентний характер адаптації до розумового навантаження.

Отримані результати роботи можуть в подальшому бути використані для розробки кардіоритмографічної методики контролю ФРС у осіб операторської праці та удосконалення методології оцінки надійності їх професійної діяльності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Горго Ю. П. Психофізіологія (прикладні аспекти). Навч. посібник / Ю. П. Горго. — К. : МАУП. — 1999. — 128 с.
2. Машин В. А. К вопросу классификации функциональных состояний человека / В. А. Машин // Экспериментальная психология. — 2011. — Том 4. № 1. — С. 40—56.
3. Варус В. І. Удосконалення системи психофізіологічного контролю за льотним складом, який залучається до міжнародних миротворчих операцій (Методичні рекомендації) / [В. І. Варус, В. В. Кальниш, А. В. Швець та ін.]. — НДІ ПВМ ЗС України, 2007. — 40 с.
4. Швець А. В. Особливості проведення професійного психофізіологічного відбору військових операторів до ЗС України з використанням інформаційних моделей / А. В. Швець, Й. Р. Левіт, С. В. Нестеровська // Укр. журн. з проблем медицини праці. — 2008. — 13, № 1. — С. 20—27.
5. Gonzalez C. Task workload and cognitive abilities in dynamic decision making / C. Gonzalez // Brain Res. — 2008. — 1208. — P. 95—102.
6. Gorus E. Diversity, dispersion and inconsistency of reaction time measures : effects of age and task complexity / E. Gorus, R. De Raedt, T. Mets // Aging Clin. Exp. Res. — 2006. — 18, № 5. — P. 407—417.
7. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. — М. : Медицина, 1979. — 295 с.
8. Баевский Р. М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р. М. Баевский, О. И. Кириллов, С. З. Клецкин. — М. : Наука, 1984. — 221 с.
9. 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.
10. 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.
11. Данилова Н. Н. Психофизиологическая диагностика функциональных состояний : учеб. пособие / Н. Н. Данилова. — М. : Изд-во МГУ, 1992. — 192 с.
12. Швець А. В. Особливості енергетичного забезпечення інтенсивної переробки інформації у осіб, що знаходяться в різних психофізіологічних станах / А. В. Швець, В. В. Кальниш, К. О. Апихтін // Військова медицина України. — 2009. — № 2. — С. 81—88.
13. Кальниш В. В. Психофізіологічні особливості надійності операторської діяльності осіб в різних функціональних станах / [В. В. Кальниш, Г. Ю. Пишнов, М. М. Дорошенко, А. В. Швець, К. О. Апихтін, Я. В. Кудієвський] // Укр. журнал з проблем медицини праці. — 2009. — № 2. — С. 51—58.
14. Кальниш В. В. Удосконалення методології визначення психофізіологічних характеристик операторів / В. В. Кальниш, А. В. Швець // Укр. журнал з проблем медицини праці. — № 4 (16). — 2008. — С. 49—54.
15. Швець А. В. Комп'ютерна програма «Peacekeepers' psychophysiology research program (P.P.R.P)» / А. В. Швець, В. В. Кальниш, О. В. Шевчук. — Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 24720, 12.06.08. — Міністерство освіти і науки. Державний департамент інтелектуальної власності.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use // Circulation. — 1996. — V. 93. — P. 1043—1065.

УДК: 616.24-007.272-036.12-092+616.37-002-036.12

СОСТОЯНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ И ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Н. М. Железнякова

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучено состояние про- и противовоспалительных звеньев иммунитета и уровни антител к ткани печени и легких у 67 пациентов с хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ), который в 46 случаях протекал в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП). Установлено, что обострение ХОБ приводит к повышению уровня ИЛ-1и ФНО- α на фоне угнетения выработки ИЛ-4 и неадекватной реакции ИЛ-6. При сочетании ХОБ и ХП изменения в показателях цитокинов были достоверны, а повышение ИЛ-6 указывало на значительную активацию гуморального звена неспецифического иммунитета. Одновременно показано увеличение количества антител к тканям легких и печени, которое было больше выражено при сочетании заболеваний, что расценено как возможность прогрессирования заболеваний и развития осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический обструктивный бронхит, хронический панкреатит, патогенез, цитокины, антитела

СТАН ПРО- ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Н. М. Железнякова

Харківський національний медичний університет, Україна

Вивчено стан про- та протизапальної ланок імунітету та вміст антитіл до тканини легенів та печінки у 67 хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ), що у 46 випадках перебігав в поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП). Встановлено, що загострення ХОБ призводить до підвищення вмісту ІЛ-1 та ФНП- α на тлі пригнічення виробки ІЛ-4 та неадекватної реакції ІЛ-6. При поєднанні ХОБ та ХП зміни в показниках цитокинів були вірогідні, а підвищення ІЛ-6 вказувало на значну активацію гуморальної ланки неспецифічного імунітету. Одночасно показано збільшення кількості антитіл до тканини легенів й печінки, яке було більш виражено при поєднанні хвороб, що розцінено як можливість прогресування захворювань та розвиток ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний обструктивний бронхіт, хронічний панкреатит, патогенез, цитокини, антитіла

STATE OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY IMMUNITY LINK IN PATIENTS WITH COMBINING COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND CHRONIC PANCREATITIS

N. M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University, Ukraine

In 67 patients with chronic obstructive bronchitis (COB), which in 46 cases, proceeded in combination with chronic pancreatitis (CP), studied the state of pro-and anti-inflammatory immunity link and levels of antibodies to the liver and lungs tissue. It was shown that COB exacerbation leads to increased levels of IL-1 and TNF- α against the oppression of IL-4 production and inadequate response of IL-6. In case of combining course of COB and CP changes in cytokine state were reliable. Increasing of IL-6 level indicate a significant activation of nonspecific humoral immunity. At the same time shows an increase of antibodies to the lungs and liver tissues number, which was more pronounced in case of diseases combination, which is regarded as the possibility of disease progression and complications.

KEY WORDS: chronic obstructive bronchitis, chronic pancreatitis, pathogenesis, cytokines, antibodies

В последние годы все большее внимание исследователей принадлежит изучению патогенетических взаимодействий при коморбидной патологии, распространенность которой в общеврачебной практике настолько велика, что она стала одной из основных проблем клинической медицины. Это связано с тем, что сочетанная патология определяет тактику ведения таких больных как на диагностическом, так и лечебном этапах.

Многими исследователями отмечено, что сочетание различных заболеваний внутренних органов оказывает негативное влияние на их течение, что проявляется частыми обострениями, ранним развитием осложнений и, следовательно, необходимостью внесения коррекции в лечебные мероприятия [1–3].

Среди таких заболеваний приоритет принадлежит болезням сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем. Они, по данным статистики, с наибольшей частотой регистрируются как у пациентов догоспитального этапа, так и в условиях стационара [1, 4, 5]. В тоже время болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем дают наибольшее количество дней нетрудоспособности и определяют структуру смертности населения во всех экономически развитых странах [1, 3].

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), основной структурной единицей которого является хронический обструктивный бронхит (ХОБ), широко распространено и имеет тенденцию к прогрессированию заболеваемости [2, 3, 6]. Это обусловлено большим количеством населения, злоупотребляющего курением, наличием вредных производств, в ряде стран, климатическими условиями, а также генетическими особенностями [3, 7, 8]. Прогрессирующий характер заболевания, раннее развитие обструкции с характерной клинической симптоматикой определяет особенности диспансеризации и лечения таких больных.

Хронический панкреатит (ХП) также отнесен к прогрессирующим рецидивирующим заболеваниям, довольно часто определяющим прогноз для жизни больного [9–11]. Обе нозологические формы (ХОБ и ХП) имеют ряд общих этиологических факторов (связь с курением, воздействием токсических веществ, вирусов и т. д.), а также схожее течение — хроническое, рецидивирующее, рано приводящее к различного рода тяжелым осложнениям [4, 12, 13]. Наличие таких особенностей течения заболеваний, в первую очередь, связывают с изменениями в иммунной системе, а именно, форми-

рованием вторичного иммунодефицита и, повидимому, аутоиммунными процессами [14–17].

Целью нашей работы было определение состояния про- и противовоспалительного цитокинового звена иммунитета у больных с ХОБ и при его сочетании с ХП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 67 больных с ХОБ, среди которых преобладали мужчины — 53 (79,1 %). Средний возраст обследованных составил $49,7 \pm 8,5$ лет, а длительность заболевания колебалась от 4 до 23 лет. Согласно классификации заболевания, при которой определяется стадия и степень тяжести течения ХОЗЛ, I-я, легкая стадия болезни регистрировалась у 12 пациентов, II-я, умеренная — у 39 и III-я, тяжелая — у 16 больных. В момент обследования больные находились на стационарном лечении в связи с обострением процесса.

У 46 больных ХОБ сочетался с хроническим панкреатитом в стадии неполной ремиссии (основная группа). Длительность анамнеза по ХП колебалась в пределах 2–19 лет, частота обострений заболевания не превышала 2–3 раз в год. Нарушение экскреторной функции поджелудочной железы (ПЖ) исследовали путем определения фекальной эластазы-1. 29 больных с ХП имели I-ю ст. экскреторной недостаточности ПЖ и 17 — 2-ю. Нарушение инкреторной функции ПЖ было выявлено в 9 случаях (по результатам проведенного теста нарушения толерантности к глюкозе и определению содержания гликозилированного гемоглобина), что соответствовало проявлениям инсулинорезистентности. Больные с сахарным диабетом в исследование не включались.

Показатели нормы были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста, что позволило сопоставить полученные результаты.

Исследовались про- и противовоспалительные цитокины: ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, а также уровень антител к ткани легких и печени — с использованием сертифицированных в Украине тест-систем производства ТОВ «Протеиновый контур» (ProCon), СПб, Россия. Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе PR 1200 Sanofi Diagnostics Pasteur (Франция).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакет лицензионных программ «Microsoft Excel», «Stadia.6.prof», «Statistica»). Оценивали среднее значение (M) и их ошибки (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обращении в стационар больные предъявляли жалобы на повышение температуры до субфебрильных или малых фебрильных цифр, появление слизисто-гноной мокроты в умеренном количестве (до 50–70 мл в сутки), усиление одышки. 7 больных (10,4 %) отмечали умеренные давящие боли в области сердца, не сопровождающиеся иррадиацией и не зависящие от физической нагрузки. Кардиалгия продолжалась 2–4 часа и имела волнообразный характер с периодами усиления и уменьшения, при этом прием коронаролитических препаратов не оказывал существенного влияния на ее течение. 5 больных (7,5 %) отмечали появление отеков на нижних конечностях, 17 (25,4 %) — нарушение сна. Практически во всех случаях имел место астено-невротический синдром в виде общей слабости

(38 больных — 56,7 %), снижения работоспособности (21 — 31,3 %), недомогания (34 — 50,7 %), вялости (19 — 28,4 %); периодические головные боли без подъема АД отмечало 17 пациентов (25,4 %).

Больные с хроническим панкреатитом отмечали периодический дискомфорт или умеренные боли в эпигастральной области и/или левом подреберье, периодическое вздутие живота, неустойчивый стул, появление которых, в большей степени, было следствием нарушения диеты.

Уровень провоспалительных цитокинов у больных ХОБ превышал показатели здоровых лиц, а величина противовоспалительного цитокина ИЛ-4 была сниженной. В то же время ИЛ-6, который оказывает в организме про- и противовоспалительное действие на этапе первичного контроля (при поступлении больного в стационар) практически не изменялся (табл. 1).

Таблица 1

Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови у больных с изолированным хроническим обструктивным бронхитом ($M \pm m$)

Показатели (ммоль/л)	Больные с ХОБ (n = 21)	Контроль (n = 20)
ФНО- α	37,9 \pm 2,4*	24,2 \pm 1,5
ИЛ-1 β	43,7 \pm 2,8*	26,0 \pm 1,6
ИЛ-4	27,8 \pm 1,4*	32,7 \pm 2,4
ИЛ-6	41,2 \pm 1,3	42,5 \pm 2,5

Примечание:

* — при $P < 0,05$ при сравнении с аналогичными показателями контроля.

Неадекватное повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у данных больных обуславливает хронизацию воспалительного процесса, а отсутствие адекватного ингибирования ИЛ-6 указывает на незавершенность активного процесса.

При сочетанном течении ХОБ и хронического панкреатита уровень провоспалительных цитокинов достоверно превышал показатели нормы, при этом содержание ИЛ-6 в 2,1 раза было выше величин контроля и в 2,2 раза — больных с изолированным ХОБ (табл. 2).

Таблица 2

Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови у обследованных больных ($M \pm m$)

Показатели (ммоль/л)	Больные с ХОБ (n = 21)	Больные с ХОБ и ХП (n = 46)	Контроль (n = 20)
ФНО- α	37,9 \pm 2,4	91,3 \pm 3,6*	24,2 \pm 1,5
ИЛ-1 β	43,7 \pm 2,8	70,8 \pm 3,5*	26,0 \pm 1,6
ИЛ-4	27,8 \pm 1,4	82,4 \pm 3,7*	32,7 \pm 2,4
ИЛ-6	41,2 \pm 1,3	89,3 \pm 4,8*	42,5 \pm 2,5

Примечание:

* — при $P < 0,05$ при сравнении с контролем и аналогичными показателями группы больных с ХОБ.

В соответствии с полученными данными при сочетанном течении ХОБ и ХП значительно активизируется провоспалительное звено иммунитета, несмотря на стадию неполной ремиссии панкреатита. Можно предположить, что клиническая ремиссия заболевания при его сочетании с другой нозологической формой (ХОБ) не всегда отражает

истинное состояние патологического процесса.

В таком случае можно говорить, что два иммуннозависимых заболевания с хроническим рецидивирующим течением привнесут диссонанс в систему иммунитета, при этом последняя реагирует неадекватно [2, 5, 17]. Это и объясняет достоверное увеличе-

ние провоспалительных цитокинов при сочетании патологии даже в стадию ремиссии одного из заболеваний (ХП). Кроме того, такие изменения могут быть следствием аутоиммунных процессов, когда при образующихся антителах к отдельным тканям и органам идет «перераспределение» медиаторов воспаления и «накопление» их в поврежденных тканях [6, 17].

При этом необходимо отметить, что ни стадия заболевания, ни степень тяжести процесса при ХОБ, ни выраженность экскреторной или инкреторной недостаточности ПЖ не оказывали влияния на уровни изучаемых цитокинов.

В тоже время нами отмечено повышение уровня ИЛ-6, которое в обычных условиях сопровождается усиленным синтезом белков острой фазы (СРБ, церулоплазмину) и, таким образом, значительно активизирует систему комплемента с вторичным повреждением тканей, особенно при наличии хронической инфекции, что имеет место при обострении ХОБ [5, 6]. При этом развивается вторичное поражение гепатоцитов и формируется синдром эндотоксикоза.

Высказанное предположение было подтверждено при исследовании уровня антител к тканям легких и печени. Так, у больных с изолированным ХОБ отмечено увеличение количества антител к легочной ткани в 4,3 раза, а к гепатоцитам — в 2 раза. При сочетании ХОБ с ХП — в 3,4 и 3,2 раза соответственно, в сравнении с контролем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В. Состояние органов пищеварения при хроническом бронхите, бронхиальной астме и эмфиземе легких / И. В. Маев, Л. П. Воробьев, Г. А. Бусарова // Пульмонология. — 2004. — № 3 (17). — С. 39—43.
2. Христинич Т. Н. Клинико-патогенетические особенности сочетания хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких / Т. Н. Христинич, Л. Д. Кушнир // Укр. тер. журн. — 2006. — № 1. — С. 62—63.
3. Шмелев Е. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / Е. И. Шмелев // Пульмонология. — 2007. — № 2. — С. 5—9.
4. Fabbri L. M. Complex chronic comorbidities of COPD / L. M. Fabbri, F. Luppi, B. Beghe [et al.] // Eur. Respir. J. — 2008. — Vol. 31. — P.204—212.
5. Sevenoaks M. J. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and comorbidity—a common inflammatory phenotype? / M. J. Sevenoaks, R. A. Stockley // Respir. Res. — 2006. — Vol. 7. — P. 70.
6. Fabbri L. M. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? / L. M. Fabbri, K. F. Rabe // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P.797—9.
7. Блюм Н. Е. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Блюм, А. Р. Антонов, Р. Р. Асадуллина [и др.] // Росс. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 22. — С. 34—39.
8. Калинина Е. П. Цитокиновый дисбаланс у больных хроническим обструктивным бронхитом / Е. П. Калинина, Е. В. Исаченко, Г. И. Цывкина // Клин. медицина. — 2003. — № 7. — С.25—27.
9. Буклис Э. Р. Хронический панкреатит : этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э. Р. Буклис, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — № 6. — С. 79—86.
10. Мишушкин О. Н. Хронический панкреатит : эпидемиология, этиология, классификация / О. Н. Мишушкин // Фарматека. — 2007. — № 2. — С. 53—56.

ВЫВОДЫ

У больных хроническим обструктивным бронхитом активная фаза заболевания сопровождается активацией провоспалительного звена иммунитета на фоне отсутствия адекватного ингибирования провоспалительных цитокинов, что можно рассматривать как один из механизмов хронизации процесса. В тоже время наблюдается усиление выработки антител к ткани легких и печени, что указывает на возможность развития осложнений.

При сочетании ХОБ и хронического панкреатита изменения в провоспалительном цитокиновом статусе, несмотря на отсутствие обострения панкреатита, достоверно усиливаются, а провоспалительные цитокины на этом этапе не «защищают» организм, а потенцируют воспаление путем усиления выработки белков острой фазы, что активизирует аутоиммунный механизм. Следовательно, можно утверждать, что сочетанное течение ХОБ и ХП оказывает взаимоотношающее действие на обе патологии, что проявляется прогрессированием заболевания за счет усиления аутоиммунных процессов.

Перспективным является изучение других звеньев иммунитета у данной категории больных для более полной оценки патологических сдвигов в иммунной системе при сочетании ХОБ и ХП, с последующей разработкой методов их коррекции и широкого использования полученных результатов в клинике.

11. Conwell D. L. Chronic pancreatitis / D. L. Conwell, P. A. Banks // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 24, № 5. — P. 586—590.
12. Chatila W. M. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / W. M. Chatila, B. M. homashow, O. A. Minai // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2008. — Vol. 5. — P. 549—555.
13. Molero Richard X. Chronic pancreatitis / Molero Richard X. // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 31, Suppl. 4. — P. 76—82.
14. Макарова В. И. Роль цитокинов в реализации воспалительной реакции / В. И. Макарова, А. И. Макаров // *Экология человека.* — 2008. — № 5. — С.31—35.
15. Серебренникова С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирск. мед. журн.* — 2008. — № 6. — С. 5—8.
16. Серебренникова С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // *Сибирск. мед. журн.* — 2008. — № 8. — С. 5—8.
17. Wouters T. Systemic Inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaert, K. Dentener [et al.] // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — Vol 6. — 2009. — P.638—647.

УДК: 616.12-008.313-073.7

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ АМИОДАРОНА И БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ QTc

В. Л. Кулик

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

У 64 пациентов (41 мужчина и 23 женщины) в возрасте (65 ± 12) лет с фибрилляцией предсердий (ФП) изучено влияние комбинации амиодарона и бета-адреноблокаторов (БАБ) на клинические проявления фибрилляции предсердий в зависимости от продолжительности QTc. По итогам терапии у пациентов с ФП в подгруппе нормального QTc отмечено более значительное, чем в подгруппе удлиненного QTc, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности и стабильной стенокардии напряжения, степени артериальной гипертензии, снижение частоты желудочковых сокращений и уровня систолического и диастолического артериального давления, улучшение насосной функции сердца. Тенденция дальнейшего увеличения продолжительности исходно удлиненного интервала QTc при терапии комбинацией амиодарона и БАБ требует ее более строгого контроля у таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: амиодарон, бета-адреноблокаторы, продолжительность интервала QTc, фибрилляция предсердий, удлиненный интервал QTc

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ АМІОДАРОНУ ТА БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ФІБРИЛЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ QTc

В. Л. Кулик

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

У 64 пацієнтів (41 чоловік і 23 жінки) у віці (65 ± 12) років з фібриляцією передсердь (ФП) вивчено вплив комбінації аміодарону та бета-адреноблокаторів (БАБ) на клінічні прояви фібриляції передсердь у залежності від тривалості QTc. За підсумками терапії у пацієнтів з ФП у підгрупі нормального QTc відзначено більш значне, ніж у підгрупі подовженого QTc, зменшення функціонального класу серцевої недостатності та стабільної стенокардії напруги, ступеня артеріальної гіпертензії, зниження частоти шлуночкових скорочень і рівня систолічного і діастолічного артеріального тиску, поліпшення насосної функції серця. Тенденція подальшого збільшення тривалості початково подовженого інтервалу QTc при терапії комбінацією аміодарону і БАБ вимагає її більш суворого контролю у таких пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аміодарон, бета-адреноблокатори, тривалість інтервалу QTc, фібриляція передсердь, подовжений інтервал QTc

**EFFECT OF COMBINATION OF AMIODARONE AND BETA-BLOCKERS
ON THE CLINICAL PRESENTATION OF ATRIAL FIBRILLATION DEPENDING
ON THE DURATION OF THE QTc**

V. L. Kulyk

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

In 64 patients (41 males and 23 females) aged (65 ± 12) years with atrial fibrillation (AF) studied the effect of a combination of amiodarone and beta-blockers (BB) on the clinical signs of AF depending on the duration of the QTc. As a result of therapy in patients with AF in a subgroup of normal QTc observed more significant decrease of functional class of heart failure and stable angina, the degree of hypertension, reduced frequency of ventricular contractions, and systolic and diastolic blood pressure, improving the pumping function heart than in the subgroup of long QTc. Tendency to further increase of the initially prolonged QTc interval duration with therapy of amiodarone and BB combination requires strict control in such patients.

KEY WORDS: amiodarone, beta-blockers, QTc interval duration, atrial fibrillation, long interval QTc

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенная в клинической практике аритмия [1, 2]. Выход продолжительности интервала QT (QT) за пределы физиологического диапазона значений рассматривается как фактор роста риска жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [3, 4]. Амiodарон и бета-адреноблокаторы (БАБ) входят в рекомендации Ассоциации кардиологов Украины по лечению ФП [3], несмотря на то, что амiodарон увеличивает продолжительность интервала QT [5, 6].

При том, что терапия амiodароном и БАБ имеет доказанную рядом исследований [7–11] эффективность в контроле ритма, частоты желудочковых сокращений (ЧЖС), уровня систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также положительное влияние на функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) у пациентов с ФП, их влияние на клинические проявления ФП в зависимости от продолжительности QTc не изучалось.

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

Целью работы является изучение влияния комбинации амiodарона и БАБ на клинические проявления ФП в зависимости от продолжительности QTc для разработки предложений по повышению качества терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» из 225 обследованных пациентов с ФП выбраны 64 (41 мужчина и 23 женщины) пациента, принимавших в качестве антиаритмической терапии комбинацию амiodарона и БАБ. Средний возраст пациентов составил (65 ± 12) лет.

Пароксизмальная ФП была у 10, персистирующая — у 26 и постоянная — у 28 пациентов. У 12 пациентов был I ФК СН, у 29 — II ФК СН, у 17 — III ФК СН. У 14 пациентов была СН I стадии, у 32 — СН II стадии, у 12 — СН III стадии. Пациенты с ФК I стабильной стенокардии напряжения в нашем исследовании не встретились. У 11 пациентов был II ФК стабильной стенокардии напряжения, у 10 — ФК III стабильной стенокардии напряжения. Пациенты с I стадией артериальной гипертензии (АГ) в нашем исследовании отсутствовали. У 45 пациентов была II стадия АГ, у 9 — III стадия АГ. АГ I степени была у 9 пациентов, II степени — у 32 пациентов и III стадии — у 13 пациентов.

Диагноз и терапия ФП основывались на Рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины (2009) [3].

В качестве антиаритмического средства пациентам назначалась комбинация амiodарона и БАБ. БАБ (метопролола сукцинат или бисопролол, карведилол) пациенты принимали в средних терапевтических дозах, амiodарон — в дозе 200–400 мг в сутки. Целью терапии пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП было обеспечение контроля синусового ритма (СР) [4]. У пациентов с постоянной ФП целью терапии был контроль ЧЖС комбинацией БАБ и АМ. По требованию назначались ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, статины, диуретики, нитраты. Для профилактики тромбозов рекомендовался прием антитромботических и антикоагулянтных препаратов (ацетилсалициловая кислота, варфарин).

Критериями включения являлись ФП, возраст пациентов в интервале 20–90 лет.

Критериями исключения были стабильная стенокардия напряжения IV ФК, ОИМ, СН IV ФК, возраст до 20 и более 90 лет.

Оценивались и классифицировались следующие признаки: степень тяжести СН (I–III ФК); стадия СН (I–IIБ); степень АГ (1–3); стадия АГ (I–III); функциональный класс стабильной стенокардии (I–III); ритм ЭКГ для персистирующей и пароксизмальной ФП (синусовый, ФП); САД и ДАД; продолжительность QTc; ЧЖС; переднезадний размер левого предсердия (ЛП); конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО и КСО) левого желудочка (ЛЖ); ударный объем (УО) ЛЖ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ; толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ. В зависимости от выделенных клинических признаков пациенты были разделены на соответствующие подгруппы.

Для измерения QT и диагностирования ФП проводилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+» (ХАИ-Медика). Измерение QT проводилось на ЭКГ в трех последовательных комплексах от начала зубца Q до возврата нисходящего отрезка зубца T к изолинии в отведениях II, V5 и V6, с последующим выбором максимального измеренного значения. QTc вычисляли по формуле QTc = QT + 0,154 × (1000 – RR) Фермингемского исследования для пациентов с ФП [12].

Были выделены следующие классы продолжительности QTc: нормальный (320–440 мс) и удлинённый (> 440 мс) [13]. Пациентов с укороченным QTc (< 320 мс) в нашем исследовании не было.

Оценка размера ЛП, КДО, КСО, УО, ФВ, ТЗС ЛЖ производилась с помощью эхокардиографа «SIM 5000 plus». КДО и КСО ЛЖ рассчитывали с использованием конечно-диастолического и конечно-систолического диаметра (КДД и КСД) по формулам:

$$КДО = 7 / (2,4 + КДД / 10) \times КДД / 10^3,$$

$$КСО = 7 / (2,4 + КСД / 10) \times КСД / 10^3 [14].$$

Для расчета ФВ ЛЖ использовали формулу ФВ = УО / КДО [14]. САД и ДАД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20.

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение — M и стандартное отклонение — sd), качественные переменные рассчитывались в относительных значениях (% и их отклонения — σ). Для определения статистических различий количественных показателей в сформированных группах пациентов применялись непараметрические критерии для малых выборок (критерий знаков и U-критерий Манна-

Уитни). Достоверными данные признавались при уровнях значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$. Расчет показателей производился с помощью Microsoft Excel и SPSS 15.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения клинических признаков ФП при нормальном и удлинённом QTc на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ представлена в табл. 1.

Исходно в подгруппах нормального и удлинённого QTc преобладали пациенты с СН ФК II и СН ПА стадией. В течение года в сравниваемых подгруппах количество пациентов с СН ФК III и СН IIБ стадией уменьшилось за счет перехода в группы с СН ФК I, СН ФК II и СН ПА и СН I стадией ($p > 0,05$). Частотное соотношение пациентов с различной стадией СН по итогам терапии в обеих подгруппах существенно не изменилось. Нам не удалось найти работ по изучению влияния комбинации амиодарона и БАБ на ФК и стадию СН в зависимости от продолжительности QTc у пациентов с ФП. Обнаруженное в нашем исследовании уменьшение по итогам терапии тяжести СН сопоставимо с данными [7], в котором комбинация амиодарона и БАБ была более эффективна, чем монотерапия одной группой препаратов при лечении СН, осложненной желудочковой аритмией и [8] в котором комбинация амиодарона и БАБ привела к заметному уменьшению ФК СН.

Исходно в подгруппах нормального и удлинённого QTc преобладали пациенты со степенью 2 и стадией II АГ. Пациенты с I стадией АГ в обеих подгруппах отсутствовали. В течение года количество пациентов с 3 степенью АГ уменьшилось за счет перехода в группы с 1 и 2 степенью АГ ($p < 0,05$ — в подгруппе нормального QTc; $p > 0,05$ — в подгруппе удлинённого QTc). Частотное соотношение пациентов с различной стадией АГ по итогам терапии в обеих подгруппах не изменилось ($p > 0,05$). До начала терапии САД и ДАД были ниже в подгруппе нормального и выше в подгруппе удлинённого QTc (136 ± 11 и 86 ± 11 мм рт. ст. против 147 ± 16 и 92 ± 14 мм рт. ст., соответственно). В течение года они снизились в обеих подгруппах при сохранении имевшихся исходных различий. В литературе нет данных об изменениях степени и стадии АГ, а также уровней САД и ДАД у пациентов с ФП при лечении комбинацией амиодароном и БАБ. Обнаруженное нами снижение степени АГ косвенно подтверждается данными [9] в котором был достигнут выраженный гипотензивный

Таблица 1

Продолжительность QTc и клинические признаки фибрилляции предсердий на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ (p (% ± σ), M ± sd)

Клинические признаки ФП		Этапы терапии					
		До лечения		6 месяцев		1 год	
Класс продолжительности QTc		норм.	удлин.	норм.	удлин.	норм.	удлин.
ФК СН	I	23 ± 7	13 ± 8**	24 ± 10	15 ± 7*	26 ± 10	16 ± 12**
	II	48 ± 8	56 ± 12*	51 ± 14	57 ± 12*	50 ± 13	58 ± 14*
	III	29 ± 7	31 ± 12	25 ± 13	28 ± 11	24 ± 12	26 ± 11
Стадия СН	I	28 ± 7	19 ± 10*	28 ± 8	18 ± 11**	29 ± 13	20 ± 12*
	II А	62 ± 8	50 ± 13**	62 ± 11	50 ± 13**	61 ± 13	49 ± 11**
	II Б	10 ± 5	31 ± 12**	10 ± 8	32 ± 9**	10 ± 9	31 ± 13**
Степень АГ	1	20 ± 6	8 ± 7**	23 ± 9	10 ± 12**	24 ± 9	11 ± 10**
	2	56 ± 8	69 ± 13**	55 ± 13	68 ± 11**	57 ± 12	68 ± 12**
	3	24 ± 7	23 ± 12	22 ± 12	22 ± 13	19 ± 9#	21 ± 11
Стадия АГ	I	—	—	—	—	—	—
	II	85 ± 6	77 ± 12*	86 ± 7	77 ± 11*	86 ± 9	77 ± 10*
	III	15 ± 6	23 ± 12*	15 ± 7	23 ± 13*	15 ± 9	23 ± 11*
ФК стабильной стенокардии	I	—	—	—	—	—	—
	II	62 ± 13	31 ± 11**	64 ± 11	32 ± 12**	65 ± 12	33 ± 10**
	III	38 ± 13	69 ± 12**	36 ± 9**	68 ± 13**	35 ± 10	67 ± 9**
Ритм (для парокс. и персист. ФП)	СР	48 ± 11	44 ± 12	51 ± 10	47 ± 9	56 ± 11	49 ± 9
	ФП	52 ± 7	56 ± 13	49 ± 11	53 ± 12	44 ± 14	51 ± 13
САД мм рт. ст.		136 ± 11	147 ± 16	132 ± 14	144 ± 13	129 ± 12	138 ± 16
ДАД мм рт. ст.		86 ± 11	92 ± 14	83 ± 8	90 ± 10	81 ± 6	90 ± 12
Показатели ЭКГ	QTc, мс	412 ± 14	467 ± 15**	413 ± 14	471 ± 16**	411 ± 12	474 ± 13**
	ЧЖС, уд./мин.	86 ± 12	77 ± 15	81 ± 13	75 ± 14	77 ± 14	74 ± 12
Показатели ЭхоКГ	ЛП, мм	36 ± 5	38 ± 7	35 ± 6	38 ± 3	34 ± 6	37 ± 5
	КДО ЛЖ, мл	123 ± 12	133 ± 16	132 ± 11	142 ± 10	134 ± 12	145 ± 14
	КСО ЛЖ, мл	51 ± 16	60 ± 14	59 ± 14	64 ± 9	59 ± 11	66 ± 12
	УО, мл	72 ± 13	73 ± 12	73 ± 13	78 ± 10	75 ± 11	79 ± 11
	ФВ ЛЖ, %	60 ± 10	58 ± 15	62 ± 10	59 ± 3	65 ± 6	62 ± 14
ТЗС ЛЖ, мм		14 ± 2	14 ± 4	14 ± 1	15 ± 1	14 ± 1	13 ± 2

Примечание:

* p < 0,05, ** p < 0,01 — в текущих значениях между подгруппами на соответствующих этапах исследования;

p < 0,05, ## p < 0,01 — между значениями в подгруппах по этапам терапии.

эффект (снижение АД с 151/94 до 127/77 мм рт. ст., p < 0,001) назначением комбинации амиодарона, БАБ и блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ФП, АГ и сахарным диабетом. Более высокий уровень САД и ДАД до и на этапах терапии пациентов с ФП с удлинённым QTc мы склонны объяснять имеющей у них место большей продолжительностью систолы сердца.

До начала терапии в подгруппе нормального QTc преобладали пациенты с ФК II стабильной стенокардии, в подгруппе удлинённого — с ФК III стабильной стенокардии. Пациенты с ФК I стабильной стенокардии в нашем исследовании отсутствовали. В течение года количество пациентов с ФК III стабильной стенокардии снизилось за счет перехода в группу ФК II стабильной стенокардии (p > 0,05), частотное соотношение в обеих подгруппах существенным образом не изменилось. Нам не удалось найти работ, посвященных изучению влияния комбина-

ции амиодарона и БАБ на ФК стабильной стенокардии у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTc. Обнаруженное в нашем исследовании снижение ФК стабильной стенокардии на этапах терапии косвенно подтверждается данными [10], в котором комбинация этими препаратами показала более выраженный противоишемический эффект и увеличение толерантности к физической нагрузке, чем монотерапия БАБ или амиодароном, а также [15], в котором амиодарону и БАБ отдавалось предпочтение перед дигоксином и антиаритмическими препаратами IA класса для лечения ФП у пациентов с СН, АГ и стабильной стенокардией.

Исходно у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в подгруппах нормального и удлинённого QTc фибрилляция предсердий и синусовый ритм наблюдались примерно одинаково часто. В течение года количество пациентов с фибрилляцией пред-

сердий в подгрупах нормального и удлиненного QTc уменьшилось за счет повышения эффективности контроля синусового ритма, более значительно в подгруппе нормального QTc — с $52 \pm 7\%$ до $44 \pm 14\%$ ($p > 0,05$). В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению эффективности контроля синусового ритма комбинацией амиодарона и БАБ у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП в зависимости от продолжительности QTc. Наши данные об улучшении эффективности контроля синусового ритма на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ сопоставимы с данными [16], в котором по итогам терапии комбинацией амиодарона и БАБ синусовый ритм был достигнут у 66 % пациентов. Результаты этого исследования, однако, не соотносились с продолжительностью QTc. Менее выраженный эффект медикаментозной кардиоверсии в нашем исследовании, возможно, связан с большей давностью пароксизмальной и персистирующей ФП (8 ± 8 лет), что подтверждается [17], в котором эффективность амиодарона снижалась с увеличением размера ЛП и давности ФП.

В соответствии с классификацией исходная продолжительность QTc в подгруппах нормального и удлиненного QTc значительно различалась (412 ± 14 и 467 ± 15 мс, соответственно; $p < 0,01$). В течение года в подгруппе нормального QTc она не изменилась, и в подгруппе удлиненного QTc увеличилась с 467 ± 15 до 474 ± 13 мс, $p > 0,05$. В литературе отсутствуют данные об изменениях продолжительности QTc на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ в зависимости от исходной продолжительности QTc у пациентов с ФП. Найденное нами удлинение QTc на этапах терапии в подгруппе удлиненного QTc в целом соответствует данным [18] и косвенно подтверждается результатами [5], в котором монотерапия амиодароном увеличила продолжительность QTc у пациентов с ФП.

До начала терапии ЧЖС у пациентов с постоянной ФП в подгруппе нормального QTc была выше, чем в подгруппе удлиненного (86 ± 12 и 77 ± 15 уд/мин, соответственно; $p > 0,05$). В течение года ЧЖС в подгруппе нормального QTc снизилась до 77 ± 14 уд./мин., в подгруппе удлиненного QTc до 74 ± 12 уд./мин. ($p > 0,05$). В литературе отсутствуют данные относительно влияния комбинации амиодарона и БАБ на ЧЖС у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTc. Уменьшение ЧЖС в подгруппе нормального QTc в нашем исследовании объясняется механизмом действия амиодарона и бетаблокаторов [19–21].

Менее выраженное уменьшение ЧЖС в подгруппе удлиненного QTc, возможно, связано со снижением эффективности амиодарона и БАБ у таких пациентов.

До начала терапии размер ЛП в подгруппах нормального и удлиненного QTc был примерно одинаков. В течение года размер ЛП в обеих подгруппах существенно не изменился ($p > 0,05$). Нам не удалось найти работ, изучавших динамику размера ЛП у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTc. Отсутствие изменений размера ЛП, обнаруженное в нашем исследовании не соответствует результатам [22], в котором размер ЛП в результате терапии амиодароном у 25 % пациентов с ФП уменьшился на 5 мм. Исходная продолжительность QTc, однако, в этом исследовании не учитывалась. Отсутствие изменения размера ЛП на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ в нашем исследовании возможно связано со значительной давностью ФП (6 ± 5 лет).

Исходно КДО и КСО ЛЖ в подгруппе нормального QTc были незначительно ниже, чем в подгруппе удлиненного ($p > 0,05$). УО ЛЖ был одинаковым в обеих подгруппах ($p > 0,05$). Через год терапии КДО, КСО и УО ЛЖ в обеих подгруппах увеличились ($p > 0,05$), оставаясь в пределах нормы (N КСО = 26–69 мл, N КДО = 50–147 мл, N УО = 40–130 мл [14]). В литературе отсутствуют работы, посвященные изучению КДО, КСО и УО ЛЖ у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTc. Увеличение объемов ЛЖ в пределах нормальных значений на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ, обнаруженное в нашем исследовании, мы склонны объяснять отрицательным влиянием ФП на инструментальные показатели у таких пациентов.

До начала терапии ФВ ЛЖ была выше в подгруппе с нормальным QTc, чем в подгруппе удлиненного ($p > 0,05$). В течение года ФВ ЛЖ увеличилась в обеих подгруппах, более значительно в подгруппе нормального QTc ($p > 0,05$). Мы не нашли работ, изучавших ФВ ЛЖ у пациентов с ФП в зависимости от продолжительности QTc. Полученные в нашем исследовании данные об увеличении ФВ ЛЖ сопоставимы с данными [8], в котором в результате терапии комбинацией амиодарона и БАБ ФВ ЛЖ увеличилась с 26 ± 10 до $39 \pm 13\%$ ($p < 0,001$). Однако продолжительность QTc в этом исследовании не учитывалась.

Исходно ТЗС ЛЖ в подгруппах нормального и удлиненного QTc была равна ($p > 0,05$). В течение года ТЗС ЛЖ в обеих подгруппах осталась без изменений. В лите-

ратуре отсутствуют данные об изменении ТЗС ЛЖ на этапах терапии комбинацией амиодарона и БАБ в зависимости от продолжительности QTc. Полученные нами данные об отсутствии изменений ТЗС ЛЖ соотносятся с другими полученными в нашем исследовании инструментальными показателями и подтверждают существующие сложности контроля ФП.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с фибрилляцией предсердий терапия комбинацией амиодарона и бета-адреноблокаторов более эффективна при исходно нормальной и менее эффек-

тивна — удлиненной продолжительности интервала QTc.

2. Тенденция дальнейшего увеличения продолжительности исходно удлиненного интервала QTc при терапии комбинацией амиодарона и бета-адреноблокаторов требует ее повышенного контроля у таких пациентов с фибрилляцией предсердий.

Представляется целесообразным исследование показателей variability сердечного ритма в разных диапазонах продолжительности интервала QTc у пациентов с фибрилляцией предсердий для последующего улучшения качества ее диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За редакцією проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. — К. : ПП ВМБ, 2007. — 128 с.
2. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / Neuberger H.-R., Mewis C., J. van Veldhuisen D. [et al.] // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28 (21). — P. 2568—2577.
3. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Украинского научного общества кардиологов. — 2010. — Режим доступа к ресурсу : <http://www.strazhesko.org.ua/showNews.php?id=66>.
4. Karjalainen J. QT interval as a cardiac risk factor in a middleaged population / J. Karjalainen, A. Reunanen, P. Ristola [et al.] // *Heart*. — 1997. — № 77. — P. 543—548.
5. Malfatto G. Different effects of antiarrhythmic drugs on the rate-dependency of QT interval : a study with amiodarone and flecainide / G. Malfatto, A. Zaza, M. Facchini // *J Cardiovasc Pharmacol*. — 2007. — № 50. — P. 535—540.
6. Mattioni T. Amiodarone in patients with previous drug-mediated torsade de pointes. Long-term safety and efficacy / T. Mattioni, T. Zheutlin, J. Sarmiento [et al.] // *Ann Intern Med*. — 1989. — № 111. — P. 574—580.
7. Lü H. Therapeutic effects of amiodarone and metoprolol on chronic heart failure complicated by ventricular arrhythmia / H. Lü, B. He, G. Huang // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. — 2009. — № 29. — P. 1240—1242.
8. Nägele H. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure / H. Nägele, M. Bohlmann, U. Eck [et al.] // *Eur J Heart Fail*. — 2000. — № 2. — P. 71—79.
9. Fogari R. Comparative evaluation of effect of valsartan/amlodipine and atenolol/amlodipine combinations on atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / R. Fogari, A. Zoppi, A. Mugellini [et al.] // *J Cardiovasc Pharmacol*. — 2008. — № 51. — P. 217—222.
10. Baligadoo S. Synergistic compositions of amiodarone and beta blockers. US Patent Publication. — 1995. — Режим доступа до ресурсу : <http://www.freepatentsonline.com/5455269.pdf>.
11. Мартимьянова Л. А. Вариабельність серцевого ритму у пацієнтів з персистуючою та постійною фібриляцією передсердь : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / Л. А. Мартимьянова. — К., 2003. — 23 с.
12. Sagie A. 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. — № 70. — P. 797—801.
13. Goldenberg I. QT Interval : How to Measure It and What Is «Normal» / I. Goldenberg, A. Moss, W. Zareba // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. — 2006. — № 17. — P. 333—336.
14. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография. 2-е изд. / Н. Шиллер, М. Осипов. — М. : Практика, 2005. — 344 с.
15. Tomcsányi J. Patients admitted with atrial fibrillation to a regional hospital // *J. Tomcsányi, M. Somlói // Orv Hetil*. — 2002. — № 143. — P. 2073—2076.
16. Shelton R. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure : (CAFE-II Study) / R. Shelton, A. Clark, K. Goode [et al.] // *Heart*. — 2009. — № 95. — P. 924—930.
17. Vardas P. Amiodarone for the restoration of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation / P. Vardas, G. Kochiadakis // *Card Electrophysiol Rev*. — 2003. — № 7. — P. 297—299.
18. Кулик В. Влияние антиаритмических препаратов различных классов на продолжительность скорректированного интервала QT у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий / В. Кулик, Н. Яблчанский // *Одеський медичний журнал*. — 2010. — № 6. — С. 12—15.
19. Руководство по кардиологии / под ред. В. Н. Коваленко. — К. : МОРИОН, 2008. — 1114 p.

20. Helfand M. Drug Class Review on Beta Adrenergic Blockers : Final Report / M. Helfand, K. Peterson, T. Dana // Oregon Health & Science University. — 2007. — № 10. — P. 46—51.
21. Craig C. R. Modern pharmacology with clinical applications / C. Craig, R. Stitzel. — Lippincott Williams & Wilkins, 2003. — 824 p.
22. Zhao F. Effect of oral cordarone in reversing persistent atrial fibrillation / F. Zhao, S. Feng, P. Zhao // Ma H. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. — 2006. — № 26. — P. 521—522.

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

РЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КРОВОТОКА В ВЕНЕ ПУПОВИНЫ: КЛИНИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ

И. В. Лахно¹, Е. А. Баранник¹, А. Э. Ткачев²

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

² Харьковский городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром, Украина

Было проведено изучение доплеровских спектрограмм кровотока в вене пуповины 85 пациенток в сроках гестации 37–41 неделя, у 22 из которых состояние плода было удовлетворительным. У 63 беременных был диагностирован синдром задержки внутриутробного роста плода. Из полученных спектрограмм были выделены кривые изменения во времени максимальной скорости кровотока, для которой определены спектральные составляющие. При физиологическом течении беременности кровотоки в вене пуповины обеспечиваются собственной миогенной сократительной активностью с частотой импульсов 7 Гц, а также зависят от артериального компонента в диапазоне 2 Гц, связанным с частотой сокращений сердца плода. По мере нарастания страдания плода отмечается увеличение роли медленноволновых процессов материнского происхождения с частотой около 0,5 Гц в регуляции пуповинной флегемодинамики и истощение собственных флеботонических механизмов. Примененный подход может способствовать расширению представлений о эрго- трофотропных механизмах жизнеобеспечения плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром задержки внутриутробного роста плода, вена пуповины, доплерометрия, спектральный анализ, регуляторные механизмы

РЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ КРОВОПЛИНУ У ВЕНІ ПУПОВИНИ: КЛІНІЧНА КОНЦЕПЦІЯ

І. В. Лахно¹, Е. О. Бараннік¹, А. Е. Ткачов²

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

² Харківський міський клінічний пологовий будинок з неонатологічним стаціонаром, Україна

Було проведено вивчення доплеровських спектрограмм кровоплину в вені пуповини 85 пацієнток в термінах гестації 37–41 тиждень, у 22 з яких стан плода був задовільний. У 63 вагітних було діагностовано синдром затримки внутрішньоутробного росту плода. З отриманих спектрограм були виділені криві зміни у часі максимальної швидкості кровоплину, для якої визначено спектральні складові. При фізіологічному перебігу вагітності кровоплин у вені пуповини забезпечується власною міогенною скорочувальною активністю з частотою імпульсів 7 Гц, а також залежить від артеріального компонента у діапазоні 2 Гц, пов'язаним з частотою скорочень серця плода. По мірі прогресування страждання плода відзначається зростання ролі повільнохвильових процесів материнського походження з частотою близько 0,5 Гц у регуляції пуповинної флегемодинаміки і виснаження власних флеботонічних механізмів. Застосований підхід може сприяти розширенню уявлень про ерго- трофотропні механізми життєзабезпечення плоду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром затримки внутрішньоутробного росту плода, вена пуповини, доплерометрія, спектральний аналіз, регуляторні механізми

THE REGULATORY MECHANISMS OF THE UMBILICAL VEIN HEMODYNAMICS: CLINICAL CONCEPT

I. V. Lakhno¹, E. A. Barannik¹, A. E. Tkachov²

¹ V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

² Kharkov municipal clinical maternal house with neonatological hospital, Ukraine

It was performed the investigation of the umbilical vein blood flow Doppler spectrograms of 85 patients in the term 37–41 week of gestation and 22 persons of them had normal fetal condition. Intrauterine fetal growth restriction was diagnosed in 63 pregnant women. The spectral components of maximum blood flow velocity were defined. In case of physiological pregnancy umbilical vein blood flow was provided with proper myogenic contractile activity with the frequency of 7 Hz. It was also depended on the arterial component associated with fetal heart rate in the range of 2 Hz. It was determined that fetal compromise was associated with an increase of the slow-wave maternal origin processes with a frequency of 0,5 Hz in the umbilical venous hemodynamics regulation and depletion of the proper myogenic activity. The applied approach could improve current concepts of ergo-trophotropic mechanisms of fetal well-being.

KEY WORDS: intrauterine fetal growth restriction, umbilical vein, Doppler, spectral analysis, regulatory mechanisms

В современной перинатологии используется целый ряд высокоинформативных методов оценки состояния плода. Среди них — ультразвуковая доплерометрия маточно-плацентарного и плодово-пуповинного кровообращения [1–3]. Значение венозной гемодинамики изучено недостаточно полно. Оценка параметров доплерометрии кровотока в вене пуповины внесла значительный вклад в понимание механизмов развития синдрома ЗВУР (задержки внутриутробного роста) плода. Перераспределение флебогемодинамики с ухудшением кровоснабжения печени плода предшествует появлению ЗВУР. Допплерометрия позволяет вовремя реагировать на начинающееся страдание плода. Установлена взаимосвязь между снижением биометрических параметров, наиболее показательным из которых в данном контексте является окружность головки плода, и уровнем кровотока в вене пуповины у беременных с синдромом ЗВУР [1]. В норме кровотоки в вене пуповины носят «постоянный» характер. Усиленная пульсация предсердечных вен, венозного протока и пуповинной вены является важным клиническим признаком патологических ситуаций, которые требуют дальнейшего изучения. Последние исследования венозной гемодинамики демонстрируют, что помимо давления, возникающего в предсердиях, в появлении пульсационного паттерна принимают участие жесткость и сопротивление сосудистой стенки. Указанные факторы модулируют возникающие волны. Наиболее существенное изменение сопротивления отмечено в области соединения венозного протока с пуповинной веной. В физиологических условиях это вызывает отражение гемодинамических волн и приводит к отсут-

ствию пульсации вены пуповины. Пульсационный тип кровотока в вене пуповины с конца II триместра беременности является признаком дистресса плода и требует экстренного родоразрешения [2, 4].

Изучена взаимосвязь между венозным кровотоком и поведенческими реакциями плода. Эпизоды двигательной активности плода сопровождаются значительным возрастанием частоты сердечных сокращений и сердечного выброса на фоне постоянного сопротивления в венозном протоке. Увеличение объемного кровотока в вене пуповины обеспечивает возрастающие энергетические потребности в периоды бодрствования плода [5].

Существующие математические модели описания пуповинной флебогемодинамики носят идеалистический характер. Вена пуповины рассматривается как обладающий упругими свойствами сосуд определенной длины, кровотоки в котором зависят от средней скорости потока волны и ее отражения. Чем выше скорость потока, тем выше степень отражения. У беременных с синдромом ЗВУР сосудистое сопротивление плаценты повышено, что приводит к возрастанию отражения, постепенному затуханию волны, снижению скорости потока и повышает нагрузку на миокард плода [1, 6]. Собственная сократительная активность вены пуповины в указанных моделях не учтена. Это является поводом для изучения механизмов регуляции венозной пуповинной гемодинамики в норме и при патологических состояниях.

Известно, что сосуды пуповины не имеют иннервации, а их активность определяется вазоактивными стимулами [7–9]. Эндотелий осуществляет аутокринную/паракринную роль, синтезируя и высвобождая биологиче-

ски активные вещества, регулирующие плодово-пуповинное кровообращение. Электромиографические данные свидетельствуют, что мышечный слой сосудов хориона и пуповины инициирует спонтанные сокращения с частотой $1,4 \pm 0,05$ циклов в минуту и продолжительностью каждого цикла $42,8 \pm 0,24$ секунды. При этом вены демонстрируют большую амплитуду сокращений, чем артерии [10, 11]. В отсутствие эндотелиального слоя электромиографические характеристики не изменяются. Роль пейс-мейкера выполняет циркулярный слой гладкомышечной ткани вены [8, 11]. Работы в области физиологии гладкой мускулатуры сосудов пуповины позволили установить, что сосудодвигательные реакции определяются активностью работы кальциевых каналов. Установлены три механизма кальций-зависимой индукции осцилляций: цитозольный, мембранный и метаболический. При этом синхронизация сокращения мышцы происходит за счет распространения биоэлектрической волны через межклеточные контакты. Фармакологическая блокада кальциевых каналов и межклеточных контактов уменьшает амплитуду спонтанных сокращений, не изменяя их частоты [8, 12, 13]. Тонус вены пуповины не изменяется под влиянием ацетилхолина, снижается в бескальциевом растворе и в присутствии пептида, связанного с геном кальцитонина, возрастает в гипонатриевой или гиперкалиевой среде, а также под действием гистамина, серотонина, брадикинина, адреналина и норадреналина [7, 9, 10, 12, 14]. Можно предполагать значительную роль последнего в регуляции фетоплацентарного кровообращения. Хроническая гипоксия влияет на режим генерации осцилляций, изменяя частоту и амплитуду мышечных сокращений посредством активации рецепторов G-белка серпентинов [13]. Возможно, эти осцилляции играют роль компенсаторного механизма в поддержании оптимальной гемодинамики в пуповине на фоне дисфункции плаценты. Установлено, что в присутствии мекония, появление которого связано с тяжелым внутриутробным страданием плода, сократительная активность вены пуповины не снижается. Применение в эксперименте аналога тромбосана U46619 значительно уменьшает частоту и амплитуду осцилляций пуповинной вены [15, 16]. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) приводят к возрастанию уровня липопротеинов низкой плотности, что взаимосвязано с эндотелиальной дисфункцией. В эндотелии пуповинной вены на фоне оксидативного стресса происходит разобщение эффектов синтазы оксида азота,

из-за чего происходит образование супероксид-аниона [10]. Следовательно, активация процессов ПОЛ принимает участие в патогенезе нарушений пуповинного кровотока. При изучении реактивности сосудов пуповины беременных с синдромом ЗВУР плода установлено повышение базального венозного тонуса под влиянием U46619. Обнаружено, что эндотелин-индуцированное сокращение вены пуповины не нивелируется влиянием оксида азота и простаглицлина. В противоположность этому на фоне пониженной оксигенации в присутствии донатора синтеза оксида азота нитропрусида натрия пуповинная вена демонстрирует вазодилатацию [15]. Гипероксия приводит к высвобождению из эндотелия вазоконстрикторного простаноида тромбосана, что обеспечивает поддержание необходимого тонуса пуповинной вены [12, 13]. Поэтому парциальное давление кислорода является одним из основных механизмов регуляции венозного тонуса. Наличие рецепторов в мышечной ткани и эндотелиальной выстилке определяет венозотонический эффект АТФ, уступающий эндотелину, но равный по силе серотонину, который не зависит от наличия эндотелия [16]. Веноконстрикция значительно более выражена на фоне ЗВУР по сравнению с нормальной беременностью, что позволяет считать ее связанной с тканевой гипоксией и ответственной за возрастание сосудистого сопротивления в фетоплацентарной системе [7]. Наличие множества биологически активных веществ, принимающих совместное участие в регуляции пуповинной флебогемодинамики, в данный момент не дает возможности четко определить приоритеты в понимании их физиологической роли. Помимо этого необходимо создание новых методологических подходов в изучении венозной гемодинамики, что позволит изучить компенсаторно-приспособительные реакции плодово-пуповинной гемодинамики у беременных с синдромом ЗВУР.

По-видимому, исследование венозного кровотока в пуповине необходимо проводить в реальных условиях. Построение фазовых портретов с помощью спектрального анализа кривых скоростей кровотока позволит получить информацию о природе генераторов, порождающих колебания сосудистой стенки и гемодинамические волны.

Целью работы было исследование спектральных характеристик кровотока в вене пуповины при нормальном течении беременности и на фоне синдрома ЗВУР плода.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры перинатологии и гинекологии ХМАПО

«Особенности перебігу деяких патологічних станів у передгравідарний період і у період гестації» (№ госрегистрации 0105U002866).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено изучение доплеровских спектрограмм кровотока в вене пуповины 85 пациенток в сроках гестации 37–41 неделя. Все обследованные беременные были поделены на несколько клинических групп. В I группе было 22 женщины с удовлетворительным состоянием плода. Во II группе под наблюдением находилось 33 беременные с синдромом ЗВУР плода I–II степени. Оценка биофизического профиля свидетельствовала о наличии умеренного страдания плода. В III группе у 30 пациенток был диагностирован синдром ЗВУР III степени, который сопровождался дистрессом плода.

Допплерометрию проводили на аппарате Voluson 730. Полученные доплеровские спектрограммы кровотока в вене пуповины подвергались дальнейшей обработке. Были выделены кривые изменения во времени максимальной скорости кровотока, для которой определены спектральные составляющие. Спектры рассчитывали с шагом дискретизации $\Delta t = 0,01$ секунды для выборки из 256 точек. Результирующий спектр получали усреднением по всем выборкам для данного контингента.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований у пациенток I группы были обнаружены два наиболее выраженных пика с частотными характеристиками 2 Гц и 7 Гц (рис. 1). Их амплитуда составила соответственно: $0,19 \pm 0,03$ усл. ед. и $0,18 \pm 0,02$ усл. ед. Первый пик соответствовал частоте сердечных сокращений плода, а второй был обусловлен, по-видимому, сократительной активностью гладкомышечного слоя вены пуповины. Формирование I пика можно трактовать двояко. С одной стороны, гемодинамические волны из предсердий плода частично проникают через область соединения венозного протока с пуповинной веной и вносят свою составляющую в венозный кровоток. С другой, близость артерий пуповины может приводить к распространению артериальной пульсации через вартонов студень на вену. Подтверждение миогенной природы II пика

с носящей «метафизический» характер частотой 7 Гц представляет объемную задачу. Учитывая преимущественно норадреналинергическую регуляцию венозного тонуса, что нашло применение в ангиологии, можно думать о генерации импульсов с подобной частотой именно миоцитами вены пуповины. Это подтверждается многими работами в области электромиостимуляции, так как частота 7–8 Гц активирует адренергические механизмы влияния на мышцы сосудов и полых органов [17, 18]. Миографические данные свидетельствуют, что миоциты в процессе изометрического сокращения также генерируют сходные по частотным характеристикам осцилляции, соответствующие наиболее эргономичному режиму работы мышцы [17]. Наиболее смелые предположения в отношении открытой авторами работы венозной частоты в пуповине 7 Гц связаны с активно развивающимся психофизиологическим направлением в перинатологии и были высказаны в рамках дискуссии на IV научно-практическом симпозиуме украинского общества перинатальной медицины проф. Брехманом Г. И. (Хайфа, Израиль), проходившем в г. Харькове (2011). По мнению проф. Брехмана Г. И. обмен информацией между матерью и плодом происходит благодаря наличию слабого электромагнитного излучения с частотой около 7 Гц [19]. Энтузиазм перинатальных психологов подкрепляется последними работами Л. Монтанье, открывшего квантовую телепортацию ДНК с помощью электромагнитных волн, аналогичных естественному полю Земли, также относящихся к диапазону 7 Гц [20]. Тем не менее осцилляции венозной стенки имеют весьма призрачное отношение к электромагнитному излучению. Понимая физическую основу полученного результата можно полагать, что помимо медленных тонических сокращений гладкие миоциты вены пуповины вносят свой вклад в гемодинамику путем генерации достаточно быстрых колебаний с частотой 7 Гц. Возможно, наличие этих осцилляций дополнительно способствует затуханию пульсовой волны от предсердий плода и артерии пуповины и поддерживает нутритивные механизмы жизнеобеспечения плода.

Во II группе отмечалось уменьшение амплитуды «венозного миогенного» пика — $0,11 \pm 0,02$ усл. ед., но возрастал по значимости выраженный пик на частоте 0,5 Гц — $0,06 \pm 0,01$ усл. ед. (рис. 2).

Последний определялся материнской гемодинамикой и характеризовал возрастающее влияние регуляторных механизмов матери на гемодинамику плода. Его также

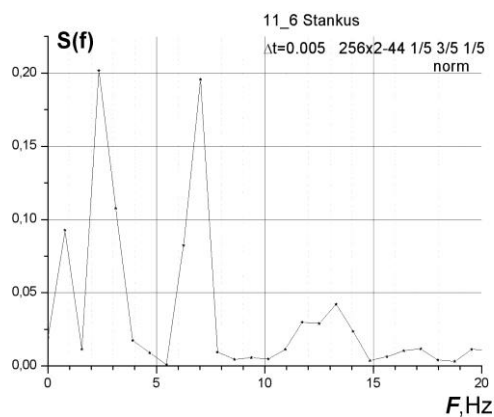


Рис. 1. Спектральный портрет кровотока в вене пуповины у пациентки с удовлетворительным состоянием плода

можно охарактеризовать как собственная частота фетоплацентарного комплекса. В группе с дистрессом плода синхронизация кровотока в вене пуповины с материнским кровообращением еще более возрасла ($p < 0,05$). Амплитуда пика в области 0,5 Гц составила $0,12 \pm 0,01$ усл. ед. (рис. 3).

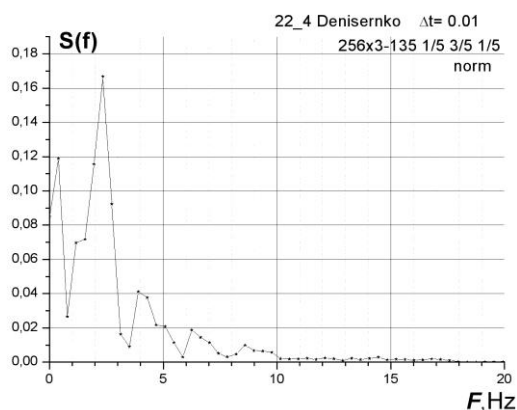


Рис. 3. Спектральный портрет кровотока в вене пуповины у пациентки с дистрессом плода

Можно предполагать, что подстройка венозного кровотока плода под влияние материнской гемодинамики подобно «протягиванию соломинки утопающему». То есть на фоне дистресса плода доминирование материнских влияний в процессах пуповинной флегемодинамики является кратковременной и малоэффективной компенсаторно-приспособительной реакцией. При этом пик в области 7 Гц отсутствовал, что характеризовало истощение собственной сократительной активности вены и сопровождалось появлением пульсационного паттерна кровотока.

Таким образом, проведенные исследования позволяют считать, что при физиологическом течении беременности кровотоков в

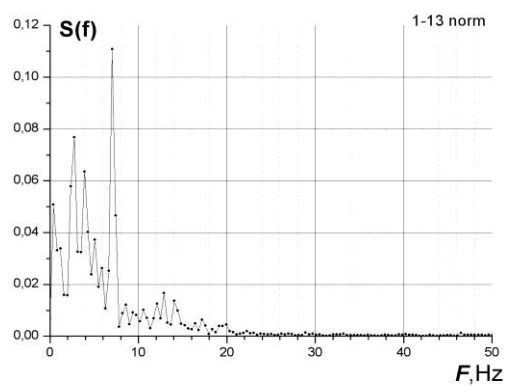


Рис. 2. Спектральный портрет венозного кровотока у пациентки с начинающимся страданием плода

вене пуповины определяется автономными механизмами регуляции. На фоне страдания плода происходит истощение миогенной активности вены пуповины и возрастает роль медленно-волновых процессов в поддержании эрго-трофотропных реакций. Их происхождение связано с колебаниями (вариабельностью) гемодинамики матери, которые распространяют свое влияние на плод через плацентарный барьер [21]. Установленная особенность может играть роль компенсаторно-приспособительной реакции у плода на фоне синдрома ЗВУР. Однако характер этих изменений достаточно недлительный и неустойчивый. При этом синхронизация кровотока в вене пуповины с материнским кардиоритмом сопровождается появлением пульсационного паттерна кровотока и выраженным страданием плода.

ВЫВОДЫ

1. При физиологическом течении беременности кровотоков в вене пуповины обеспечивается собственной миогенной сократительной активностью с частотой импульсов 7 Гц, а также зависит от артериального компонента в диапазоне 2 Гц, связанным с частотой сокращений сердца плода.

2. По мере нарастания страдания плода на фоне синдрома ЗВУР отмечается увеличение роли медленноволновых процессов материнского происхождения в регуляции пуповинной флегемодинамики и истощение собственных флеботонических механизмов, что усиливает проведение пульсационной волны по вене пуповины.

3. Примененный в работе подход в дальнейшем может способствовать усовершенствованию диагностики и лечебной тактики при патологических состояниях плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baschat A. A. Venous Doppler evaluation of the growth-restricted fetus / A. A. Baschat // Clinics in perinatology. — 2011. — Vol. 38, Is. 1. — P. 103—112.
2. Kiserud T. Fetal venous circulation — an update on hemodynamics / T. Kiserud // Journal of Perinatal Medicine. — 2000. — Vol. 28, Is. 2. — P. 90—96.
3. Link G. Umbilical blood flow during pregnancy : evidence for decreasing placental perfusion / [G. Link, K. E. Clark, U. Lang] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 196, № 5. — P. 489—497.
4. Pulsations in the umbilical vein during labor are associated with increased risk of operative delivery for fetal distress / G. S. Ghosh, J. Fu, P. Olofson [et al.] // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — Vol. 34, Is. 2. — 2009. — P. 177—181.
5. Umbilical venous volume flow and fetal behavioral states in the normally developing fetus / S. M. E. Boito, N. T. C. Ursem, P. C. Struijk [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 23. — P. 138—142.
6. Waters S. L. Flow in an elastic tube subject to prescribed forcing: a model of umbilical venous flow / S. L. Waters, C. Guiot // J. of Theoretical Medicine. — 2001. — Vol. 3. — P. 287—298.
7. Сократительная активность гладких мышц артерий и вены пуповины человека и способность сыворотки пуповинной крови повышать их α -адренореактивность / [В. И. Циркин, М. Л. Сазанова, Е. Н. Сизова и др.] // Современные наукоемкие технологии. — 2004. — № 4. — С. 9—12.
8. García-Huidobro D. N. Vasomotion in human umbilical and placental veins: role of gap junctions and intracellular calcium reservoirs in their synchronous propagation / [D. N. García-Huidobro, M. T. García-Huidobro, J. P. Huidobro-Toro] // Placenta. — 2007. — Vol. 28, № 4. — P. 328—338.
9. Regulation of human umbilical artery contractility by different serotonin and histamine receptors / [A. J. Santos-Silva, E. Cairra, B. Marques, I. Verde] // Reproductive Sciences. — Vol. 16, № 12. — 2009. — P. 1175—1185.
10. Reactivity of isolated human chorionic vessels : analysis of some influencing variables / [A. Abad, L. Estan, F. J. Morales-Olivas, V. Serra] // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 81, № 12. — P. 1147—1151.
11. Spontaneous rhythmic contractions of human placental vessels : is it an evidence for a physiological pacemaker in blood vessels? / [J. P. Huidobro-Toro, R. Gonzalez, J. A. Varas, A. Rahmer et al.] // Rev. Med. Chil. — 2001. — Vol. 129, № 10. — P. 1105—1112.
12. Calcium oscillations induced by ATP in human umbilical cord smooth muscle cells / [F. Meng, W. To, J. Kirkman-Brown et al.] // Journal of Cellular Physiology. — Vol. 123, Is. 1. — 2007. — P. 79—87.
13. Dong Y. L. Cytosolic Ca^{2+} concentration effect of CGRP on umbilical vein smooth muscle Ca^{2+} signaling in human fetoplacental vasculature / [Y. L. Dong, S. Vegiraju, Ch. Yallampalli] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2005. — Vol. 289. — P. 960—967.
14. Intracellular Na^{+} modulates large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} currents in human umbilical vein endothelial cells / [G. H. Liang, M. Y. Kim, S. Park et al.] // Pflugers Arch. — 2008. — Vol. 457, № 1. — P. 67—75.
15. Mildenerger E. Prostanoids contribute to the oxygen-dependent regulation of vascular tone of human umbilical vein / [E. Mildenerger, G. Siegel, H. T. Versmold] // J. Perinat. Med. — 2004. — Vol. 32, № 2. — P. 149—154.
16. Pharmacological identification of P2X1, P2X4 and P2X7 nucleotide receptors in the smooth muscles of human umbilical cord and chorionic blood vessels / [P. Valdecantos, R. Briones, P. Moya et al.] // Placenta. — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 17—26.
17. Potentiation of in vitro concentric work in mouse fast muscle / [R. W. Grange, R. Vandenboom, J. Xenii, M. E. Houston] // J. Appl. Physiol. — 1998. — Vol. 84, № 1. — P. 236—243.
18. Resch B. E. Application of electric field stimulation for investigations of human placental blood vessels / [B. E. Resch, R. Gaspar, G. Falkay] // Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 101, № 2. — P. 297—304.
19. Брехман Г. И. Волновые механизмы обмена информацией в обновляемых системах // Системные исследования и управление открытыми системами / Г. И. Брехман. — Вып. 2. — Хайфа, 2006. — С. 87—96.
20. Pitkanen M. DNA and water Memory : comments on Montagnier group's recent findings / M. Pitkanen // DNA Decipher Journal. — 2011. — Vol. 1, Is. 1. — P. 181—190.
21. Ушакова Г. А. Нейровегетативная регуляция кардиоритма матери и плода при хронической плацентарной недостаточности / [Г. А. Ушакова, Л. Н. Петрич] // Мать и дитя в Кузбассе. — 2008. — № 34 (3). — С. 21—25.

УДК: 616.72-002.77-053.6:159.942.5

ПСИХОЛОГІЧНА КАРТИНА ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІДЛІТКІВ

І. С. Лебець¹, Г. В. Лєтяго², О. В. Матвієнко¹

¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків, Україна

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

Проведено дослідження типів ставлення до хвороби (ТСХ) з використанням опитувальника А. Е. Личко «Патохарактерологический диагностический опросник для подростков» та нейротизму за Г. Айзенком у 106 підлітків 15–18 років, хворих на остеоартроз (ОА). Виділено групи дослідження: за статтю — дівчата (77 осіб), хлопці (29 осіб); за тривалістю ОА — до 1 року (46 осіб), більше 1 року (60 осіб). Встановлено, що провідною клінічною ознакою ОА була біль в уражених суглобах, яка виникала після фізичного навантаження, надвечір, при спусканні зі сходів, а при збільшенні строків патології — при звичайних навантаженнях. Окреслено певне ставлення підлітків до хворобливості у суглобах. Найбільш частими були ТСХ, які відображають більші адаптаційні можливості (ергопатичний, анозогнозичний, гармонійний). Визначено варіанти акцентування характеру (АХ). Так, для дівчат більш притаманними були істероїдний, лабільний та епілептоїдний типи АХ, а для хлопців — шизоїдний та епілептоїдний. У 1/3 пацієнтів діагностувалася емоційна нестабільність.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, підлітки, типи ставлення до хвороби, акцентуації характеру, нейротизм

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ПОДРОСТКОВ

І. С. Лебець¹, А. В. Лєтяго², Е. В. Матвієнко¹

¹ ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», г. Харків, Україна

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

Проведено дослідження типів ставлення до хвороби (ТОБ) з використанням опросника А. Е. Личко «Патохарактерологический диагностический опросник для подростков» та нейротизму по Г. Айзенку у 106 підлітків 15–18 років з остеоартрозом (ОА). Виділено дві групи дослідження: по полу — дівчата (77 хворих), хлопці (29 хворих); по тривалості захворювання — до 1 року (46 осіб), більше 1 року (60 осіб). Встановлено, що ведучим клінічним ознакою ОА була біль в уражених суглобах, яка виникала після фізичних навантажень, ввечері, при спуску по сходах, а при збільшенні строків захворювання — при звичайних навантаженнях. Описано певне ставлення підлітків до хворобливості в суглобах. Найбільш частими були ТОБ, які відображають більші адаптаційні можливості (ергопатичний, анозогнозичний, гармонічний). Визначено варіанти різноманітності акцентуації характеру (АХ). Так, для дівчат більш притаманними були істероїдний, лабільний, епілептоїдний типи АХ, а для хлопців — шизоїдний та епілептоїдний. У 1/3 пацієнтів діагностувалася емоційна нестабільність.

КЛЮЧЕВІ СЛОВА: остеоартроз, підлітки, типи ставлення до хвороби, акцентуації характеру, нейротизм

PSYCHOLOGICAL PATTERN OF ADOLESCENTS WITH OSTEOARTHRISIS

I. S. Lebets¹, A. V. Letjago², E. V. Matvienko¹

¹ Institute of Children and Adolescents Health Care of the Academy of Medical Sciences, Kharkov, Ukraine

² V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

A study of disease-concept types (DCT) using A.E.Lychko's «Pathocharacter Diagnostic Adolescent's Inventory» and H. Eisenk's «Neurotism Inventory» in 106 adolescents at the age of 16–18, with osteoarthrosis (OA), has been carried. The patients have been divided into research groups on the basis of sex (77 girls, 29 boys) and OA duration (less than a year — 46, more than a year — 60). It has been established that the principal clinical sign of OA consisted in the pain in affected joints taking place after a physical

activity, in the evening, going downstairs, and in prolonged terms of pathology — on ordinary activities. A disease-concept in adolescents has been estimated. The most frequent DCT reflected more possibilities of adaptation (ergopathic, anosognostic, harmonic). Character accentuation (CA) versions have been detected. The girls manifested mostly hysteroid, labile and epileptoid CA, while schizoid and epileptoid CA has been more frequent in boys. 1/3 of patients manifested emotional instability.

KEY WORDS: osteoarthritis, adolescents, disease-concept types, character accentuations, neurotism

Видатний філософ XVIII сторіччя Вольтер зауважив, що «Рух — це життя», а французький лікар Тіссо сказав, що «рух може за своєю дією замінити будь-який лікувальний засіб, але всі лікувальні засоби світу не можуть замінити дії рухів». Ці афоризми в певній мірі мають відношення й до проблеми захворювань опорно-рухового апарату, які турбували хворих ще задовго до появи доказової медицини і до нашого часу хвороби суглобів продовжують існувати, уражаючи не тільки осіб похилого віку, але й молодих працездатних людей, підлітків, дітей. Загалом ревматичні захворювання, до яких відноситься і суглобова патологія, за даними статистики займають третє місце. У числі захворювань суглобів більша частка приходить на остеоартроз (ОА). Формування ОА в працездатному і підлітковому віці обумовлює різні психологічні проблеми, пов'язані з обмеженням виконання професійних або побутових навичок. Особливого значення це набуває в підлітків, коли постає питання обрання майбутньої спеціальності.

В умовах сучасного суспільства, коли екологічні чинники такі, як соціально обумовлені стресові ситуації, екологічний дисбаланс тощо, набули широкої розповсюдженості, значно збільшилася питома вага соматичних захворювань, у механізмах розвитку та прогресування яких відіграють різні емоційні, особистісні, соціальні фактори тощо [1]. Загалом усі ці параметри об'єднуються під єдиним терміном — якість життя, який досить часто використовують при характеристиці тяжкості перебігу патологічного процесу та ефективності лікування [2, 3]. Вважається, що психологічна складова має суттєве значення у перебізі захворювань, особливо зі стійким та вираженим больовим синдромом. І в першу чергу це торкається ОА, при якому біль значно обмежує функціональну активність та працездатність хворих, а також негативно впливає на їх психологічний стан [4, 5]. Встановлено, що для значної кількості пацієнтів, хворих на ОА, притаманний високий рівень емоційної реактивності у вигляді її лабільності, підвищеної чутливості. Следствием цього є певні особливості у поведінці та адаптації, а саме виявляються ознаки невпевненості у собі, нерішучості, зниження самооцінки; депресії, яку пов'язують з вираженістю больових

відчуттів, життєвими обмеженнями в результаті хвороби, при цьому ступінь депресивних розладів в значній мірі окреслює перебіг патології [6].

Загальновідомим є той факт, що існують різні патологічні стани, розвиток яких асоціюється з певними психологічними особливостями, і підпадають під відомий афоризм «усі хвороби від нервів». До них зокрема відносять виразкову хворобу, артеріальну гіпертензію, а з ревматичних захворювань — ревматоїдний артрит. Ці стани розглядалися науковцями не тільки з біохімічної, імунологічної тощо сторін, але й з боку психологічної складової. Такі дослідження проводилися й у дитячому та підлітковому віці. Що стосується ОА у підлітків, на сьогодні є досить обмежена кількість публікацій стосовно розвитку ОА в даній віковій категорії й усі вони торкаються переважно клінічної симптоматики, значущості метаболічної ланки патогенезу, імунологічних порушень, а те, як наявність даного захворювання впливає на емоційну сферу життя людини у такий серйозний період життя як підлітковий вік — не вивчалось.

Робота виконувалася відповідно до планів науково-дослідних робіт ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» в рамках теми «Розробити технологію попередження формування та прогресування остеоартрозу на тлі запальних та диспластичних уражень суглобів у підлітків».

Мета дослідження — виявити, як саме процеси формування деструктивного процесу у суглобах відображається на емоційній сфері підлітка, його ставленні до патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» обстежено 106 підлітків з ОА колінних суглобів 15–18 років (дівчат — 77, хлопців — 29 осіб). Зважали на тривалість патології — до 1 року (46 осіб), більш року (60 осіб). Діагноз встановлювався згідно сучасної класифікації хвороб МКХ-10 та класифікації ревматичних захворювань. Рентгенологічні зміни у суглобах відповідали I–II ступеням за класифікацією Kellgren. Оцінку анкетування підлітків, хворих на ОА, проводили спільно з психологами ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» за

методами вивчення типів ставлення до хвороби, акцентуацій характеру та нейротизму. Для оцінки типів ставлення до хвороби (ТСХ) використовували опитувальник, розроблений співробітниками Інституту ім. Бехтерева. Акцентуації характеру (АХ) встановлювали за допомогою «Патохарактерологического диагностического опросника для подростков» за А. Е. Личко. Наявність нейротизму визначали за допомогою особистісного опитувальника Г. Айзенка.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Важливими діагностичними ознаками ОА, що дозволяють запідозрити наявність цієї патології, є його клінічна симптоматика, за якою можна віддиференціювати дане захворювання від інших. Визначено, що ОА у підлітків переважно розвивався у осіб жіночої статі (72,64%). При цьому залучалися тільки суглоби нижніх кінцівок, які отримують найбільше фізичне навантаження, а саме — колінні (88,68%). Найбільш частим проявом ОА був біль. Артралгії в колінних суглобах у всіх досліджуваних виникали після надмірного фізичного навантаження, переважно надвечір (43,39%), менш часто при спусканні сходами — 32,08%. Встановлено, що збільшення тривалості захворювання призводило до підвищення інтенсивності болю у суглобах і артралгії виникали вже при звичайному навантаженні ($p < 0,001$), що в певній мірі, очевидно, свідчило про прогресування деструктивного процесу. У таких хворих зростала частота артралгій у вечірній час ($p < 0,001$) та при спусканні сходами ($p < 0,001$). Важливими характеристиками суглобового синдрому при дегенеративному процесі було його посилення при метеорологічних зсувах (58,49%). У половини осіб чітко визначалася сезонність проявів (50,00%). Слід зазначити, що функція уражених суглобів практично не змінювалася.

Наявність при ОА довготривалого болювого синдрому з періодичними загостреннями, сприяли тому, що науковці з метою корекції терапії приділили увагу вивченню емоційного стану дорослих, хворих на ОА. Згідно з їх даними на тлі чітких клінічних проявів ОА — тривалого болю, обмеження рухів, періодичного синовіту, у пацієнтів розвивається депресивний синдром, який суттєво впливає на якість їх життя [7]. Здебільшого зазначається, що дорослі сприймають хворобу часто тяжко, а в деяких випадках — як «вирок», з'являється замкненість або агресивність. Слід зазначити, що підлітковий вік має свої особливості, які накладають відбиток на особистість у разі роз-

витку захворювання. За нашими даними, при вивченні впливу патології на емоційну сферу життя хворого підлітка, встановлено, що у них формувалися конкретні «чисті» ТСХ (66,98%) переважно адаптивного блоку (рис. 1). Це у певній мірі співпадало зі ставленням до захворювання дорослих пацієнтів [8].

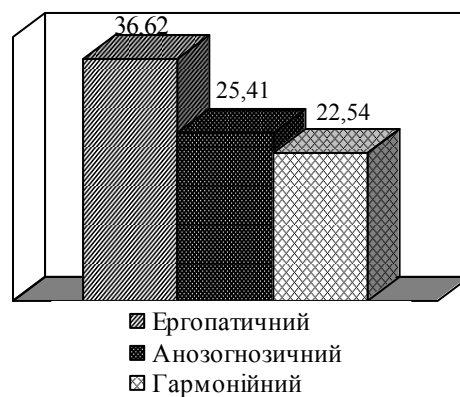


Рис. 1. Типи ставлення до хвороби у підлітків, хворих на ОА (%)

Окреслені ТСХ характеризуються швидким пристосуванням психіки хворого до патологічного стану. Зазначене у дівчат можна представити наступним чином — хвора знає про своє захворювання, адекватно відноситься до причин, що призвели до його розвитку, але вона замикається у собі, намагається не думати про біль у суглобах, поглинається у навчання або інші справи. Ці ознаки притаманні ергопатичному ТСХ (40,42%). Хлопці переважно взагалі відкидали будь-які думки про розвиток у них ОА, особливо на початку його формування ($p < 0,01$) і це відповідало анозогностичному типу (36,84%). У той же час, як серед дівчат, так і серед хлопців були підлітки, які адекватно оцінювали свій стан, без зменшення або перевищення його тяжкості (гармонійний тип). Слід відмітити, що така реакція хлопців на своє захворювання майже не вирізняється від дорослих чоловіків, у яких згідно з популяційними дослідженнями загальний показник якості життя вище, ніж у жінок [9], а згідно з даними Алексеевої Е. Ю. вони мають більше позитивних емоцій, соціальної активності на тлі меншої схильності до тривожних та депресивних розладів [2]. Тривалість ОА у дівчат майже не вплинула на їх відношення до хвороби, а хлопці при збільшенні строків хвороби серйозніше підходять до свого стану, окреслюють межі дозволеного стосовно, наприклад, фізичних навантажень, зменшуючи їх або замінюють на інші, більш адекватні (ергопатичний тип, 33,33%). Тобто у даному ви-

падку можна припустити, що відбувається формування кола дозволеного з обмеженням соціальних можливостей й психологічним дисбалансом. Аналогічна ситуація є й у дорослих пацієнтів зі зростанням тривалості патології [2, 10].

Зміни у поведінці, сприйнятті оточуючого й самого себе можуть відбуватися й на тлі емоційної нерівноваженості (нейротизму). За даними особистісного опитувальника Г. Айзенка у хворих на ОА емоційна нерівноваженість діагностувалася у $\frac{1}{3}$ пацієнтів. Слід зазначити, що дівчата були дещо більш схильні до проявів нейротизму, ніж хлопці (відповідно: 35,06 % і 20,68 %), особливо при тривалості ОА менше 1 року ($p < 0,01$). Можна припустити, що це пов'язано з психотравмуючою ситуацією захворювання і в подальшому при відсутності адекватного корегування це призведе до формування стану тривоги, який досить часто визначається у дорослих пацієнтів у вигляді як особистісної, так і реактивної тривожності [6]. Автори підкреслюють, що у зв'язку з високою особистісною тривожністю створюються умови для загострення певних рис характеру (психастенічних, сенситивних, астено-невротичних тощо), тобто акцентуацій.

Окреслено, що АХ визначалися у переважній більшості пацієнтів (93,39 %) і проявлялися у вигляді окремих «чистих» або «змішаних» типів. Лише у 6,61 % досліджуваних із ОА АХ визначено не було. «Чисті» АХ склали 69,70 %. Найбільш часті АХ представлено на рис. 2.

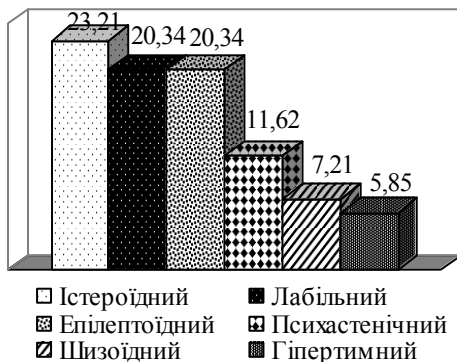


Рис. 2. Частота «чистих» типів АХ у підлітків, хворих на ОА (%)

Встановлено, що у дівчат більш часто спостерігається тенденція до емоційного забарвлення поведінки у вигляді намагання привернути увагу оточуючих і близьких до себе. Сукупність зазначених ознак дозволила визначити у них істероїдний (27,50 %) та лабільний (23,50 %) типи. У частини осіб жіночої статі показники тесту уклалися в епілептоїдний тип (21,63 %), що проявлявся схильністю до роздратування з найменших причин. Для осіб чоловічої статі притаманна була агресивність з формуванням шизоїдного (22,23 %) та епілептоїдного (16,70 %) типів АХ. Великі плани на майбутнє (гіпертимний тип) та тривожність стосовно нього (психастенічний тип) мали місце серед осіб обох статей. При збільшенні тривалості ОА, у дівчат суттєво не змінився характер проявів акцентуацій, а у хлопців з'явилися ознаки епілептоїдного типу (33,33 %), що супроводжувалося роздратованістю та агресією. У третині пацієнтів, хворих на ОА, діагностувалися «змішані» варіанти АХ і вони були представлені комбінаціями різних типів, проте поєднання істероїдного з лабільним визначалося найчастіше (30,00 %).

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у підлітків, хворих на ОА, поряд із соматичними характеристиками даної патології формуються певні особливості психологічної сфери, а саме під впливом захворювання загострюються риси характеру, розвивається емоційна нестабільність.

2. Визначено, що ставлення до захворювання у осіб підліткового віку, хворих на ОА, має адаптивну направленість, що проявлялося наявністю ергопатичного, анозогнозичного та гармонійного типів ставлення до хвороби.

Отримані дані показали, що у підлітків, хворих на ОА, формуються певні особливості, що торкаються рис характеру, поведінки, окреслюється ставлення до захворювання, що загалом створює умови для емоційного стресу. Перспективним напрямом є вивчення впливу змін у психологічній сфері пацієнтів на частоту загострень та інтенсивність больового синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Загуровский В. М. Стрессорная реакция — взгляд на проблему / В. М. Загуровский, В. В. Никоненков // Врачебная практика. — 2003. — № 5. — С. 4—8.
2. Алексеенко Е. Ю. Качество жизни у больных остеоартрозом / Е. Ю. Алексеенко, А. В. Говорин, С. М. Цвингер // Бюлетень СО РАМН. — 2009. — № 6. — С. 15—18.
3. Uhlig T. Comparison of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and the modified HAQ-DI in patients with rheumatoid arthritis / T. Uhlig, E. A. Haavardsholm, T. K. Kvien // Rheumatology. — 2006. — Vol. 45. — P. 454—458.

4. Каратеев А. Е. Фармакотерапія остеоартроза: ефективність и безпека / А. Е. Каратеев // Поликлиника. — 2010. — № 5. — С. 74—79.
5. Насонова В. А. Проблема остеоартроза в началі ХХІ століття / В. А. Насонова // Consilium medicum. — 2000. — № 6. — С. 6—10.
6. Грехов Р. А. Влияние структурно-резонансной электромагнитной терапии на нормализацию психоэмоционального статуса больных остеоартрозом / Р. А. Грехов, А. В. Александров, И. Ю. Алехина // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 5. — С. 76—80.
7. Михайлова А. Е. Качество жизни как интегральный показатель оценки состояния здоровья больного и функциональных возможностей / А. Е. Михайлова, Р. Н. Протопопова, В. Г. Кривошапкин // Актуальные вопросы охраны здоровья населения г. Якутска: Материалы науч.-практ. конф. — Якутск, 2003. — С. 54—56.
8. Яльцева Н. В. Изменение отношения к болезни у пациентов ревматологического профиля на фоне терапии антидепрессантами / [Н. В. Яльцева, Е. В. Речкина, Ю. С. Филатова, Н. И. Коршунов] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. — 2008. — № 3. — С. 12—14.
9. Амирджанова В. Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36® (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 1. — С. 36—48.
10. Говорин А. В. Психоэмоциональный статус больных первичным остеоартрозом / А. В. Говорин, Е. Ю. Алексеенко // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — № 1. — С. 38—43.

УДК: 616.72-002.77-053.6:612.017

РОЛЬ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНИХ ПОРУШЕНЬ І ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ

Г. В. Летьго¹, І. С. Лебець², І. М. Неліна², О. Л. Говаленкова¹

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

² ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків, Україна

Проведено дослідження взаємозв'язків цитокінового статусу (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП - α) та системи мікроциркуляції (МЦ) у підлітків 15–18 років, хворих на ОА колінних суглобів. Для оцінки показників МЦ застосовували капіляроскопію нігтьового ложа; визначення рівня цитокінів проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Протеїновий контур» м. Санкт-Петербург. У ході роботи встановлено, що запальна реакція в уражених суглобах визначалася у 1/2 пацієнтів і характеризувалася припухлістю, біллю при пальпації та руді, ранковою скутістю, локальним підвищенням температури над суглобами. Аналізуючи рівень прозапальних цитокінів, визначено, що навіть при відсутності об'єктивних ознак синовіту, він значно зростає. З боку системи МЦ при синовіті змінювався периваскулярний фон, який характеризувався блідістю та змутненістю. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між мікроциркуляторними порушеннями та прозапальними цитокінами. Встановлено, що зростання останніх корелює з уповільненням швидкості кровообігу та зменшенням кількості функціонуючих капілярів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, підлітки, цитокіни, мікроциркуляція

РОЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА У ПОДРОСТКОВ

А. В. Летьго¹, И. С. Лебець², И. М. Нелина², О. Л. Говаленкова¹

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

² ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков, Украина

Проведено дослідження взаємозв'язків цитокінового статусу (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α) і системи мікроциркуляції (МЦ) у підлітків 15–18 років з остеоартрозом колінних суглобів. Для оцінки показників МЦ використовували капіляроскопію нігтьового ложа; визначення рівня цитокінів проводили методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Протеїновий контур» м. Санкт-Петербург. У ході роботи встановлено, що запальна реакція в уражених суглобах визначалася у 1/2 пацієнтів і характеризувалася припухлістю, біллю при пальпації та руді, ранковою скутістю, локальним підвищенням температури над суглобами. Аналізуючи рівень прозапальних цитокінів, визначено, що навіть при відсутності об'єктивних ознак синовіту, він значно зростає. З боку системи МЦ при синовіті змінювався периваскулярний фон, який характеризувався блідістю та змутненістю. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між мікроциркуляторними порушеннями та прозапальними цитокінами. Встановлено, що зростання останніх корелює з уповільненням швидкості кровообігу та зменшенням кількості функціонуючих капілярів.

контур» г. Санкт-Петербург. В ходе работы установлено, что воспалительная реакция в пораженных суставах определялась у $\frac{1}{3}$ пациентов и характеризовалась припухлостью, болью при пальпации и движении, утренней скованностью, локальным повышением температуры над суставом. Анализируя уровень провоспалительных цитокинов определено, что даже при отсутствии объективных признаков синовита, он значительно увеличивался. Со стороны системы МЦ при синовите изменялся периваскулярный фон, который характеризовался бледностью и помутнением. Выявлены корреляционные взаимосвязи между микроциркуляторными нарушениями и провоспалительными цитокинами. Установлено, что увеличение последних коррелирует с замедлением скорости кровотока и уменьшением количества функционирующих капилляров.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартроз, подростки, цитокины, микроциркуляция

ROLE OF MICROCIRCULATORY ABNORMALITIES AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF OSTEOARTHRITIS IN ADOLESCENTS

A. V. Letjago¹, I. S. Lebedev², I. N. Nelina², O. L. Govalenkova¹

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

² Institute of Children and Adolescents Health Care of the Academy of Medical Sciences, Kharkov, Ukraine

There has been carried a study of connections between cytokine status (IL-1 β , IL-6, PNP- α) and microcirculation system (MCS) in adolescents at the age of 15–18, with knee joint osteoarthritis (OA). MCS parameters have been estimated by nail bed capillaroscopy; cytokine level has been measured by immunoassay method applying test system produced by «Proteinovyj Kontur», Saint-Petersburg, Russia. It has been established that inflammatory reaction in affected joints took place in $\frac{1}{3}$ of patients and has been characterized by swelling, pain on palpation and movement, morning stiffness, local rise of temperature over knee joints. Anti-inflammatory cytokines level manifested a significant increase even without objective signs of synovitis. MCS parameters manifested some changes in perivascular background which has been characterized by blurriness and paleness. Correlations between microcirculatory abnormalities and anti-inflammatory cytokine levels have been discovered. It has been established that an increase in cytokine level positively correlated with a decrease in blood circulation velocity and a decrease in quantity of capillaries in function.

KEY WORDS: osteoarthritis, adolescents, cytokines, microcirculation

До теперішнього часу питання, що стосуються ревматичних захворювань (РЗ), є актуальними. Особливо це торкається аспектів механізму розвитку, прогресування та тактики ведення патології. Зазначена група хвороб представлена різними станами, більшість яких об'єднує факт формування в подальшому непрацездатності або навіть інвалідності. Одним з найбільш розповсюджених з РЗ є остеоартроз (ОА), який характеризується ураженням суглобового хряща, субхондральної кістки і загалом усієї суглобової системи. За даними статистики 80 % усіх РЗ приходить саме на ОА [1]. Він діагностується приблизно у 6 % населення [2]. Окрім того, останнім часом пріоритети у формуванні дегенеративного ураження суглобів дещо змінилися. Якщо раніше ОА вважався патологією переважно літніх людей, то на тепер є дані щодо його частого розвитку у осіб молодого віку [3]. У той же час у зазначеному віковому періоді питання ОА найменш вивчені.

За даними Алексеевой Л. І. основу патогенезу ОА складають два різнобічних процеси, а саме — прогресивна втрата суглобового хряща та підсилення утворення кістко-

вої тканини, склероз субхондральної кістки і формування остеофітів [4]. Згідно з провідною теорією безпосередню роль у даному деструктивному процесі відіграють імунологічні фактори та погіршення кровопостачання елементів суглоба, яких об'єднує участь у підтримці запальної реакції у суглобовій системі, бо, як зазначає Насонова В. А., при ОА обов'язково має місце явний або скритий синовіт. За сучасними уявленнями синовіт розглядається як реактивний процес, безпосередніми причинами якого є елементи деградації хрящу, а саме протеоглікани, колаген, кісткові фрагменти, остеофіти тощо [5]. З боку імунологічних факторів провідне значення у руйнуванні структурних складових суглобів, розвитку синовіту, надається прозапальним цитокинам: інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α). Відомо, що ефектами даних біологічних речовин є стимуляція синовіоцитів до продукції ферментів, які руйнують хрящову тканину, а також пригнічення продукції протеогліканів. Окрім того, Kusano K et al. встановили, що ІЛ-1 β та ІЛ-6 безпосередньо стимулюють руйнування хрящового та кістко-

вого матриксу [6]. Певну роль у остеоартричному процесі відіграють й мікроциркуляторні порушення (МП). Так, зазначається, що зміни у мікроциркуляції (МЦ) повинні розглядатися як один з механізмів розвитку запалення [7]. Слід визначити, що в ряді досліджень встановлені порушення у системній МЦ, які асоціюються з клінічною формою та тривалістю патології. Автори пояснюють отримані дані тим, що відбувається підсилення агрегаційних властивостей еритроцитів та дисбалансом в системі гемостазу в бік гіперкоагуляції [8]. Ударцев Е. Ю., проводячи морфогістохімічне дослідження елементів суглобів, визначив, що судини мікроциркуляторного русла при ОА звивисті, з потовщеними стінками, розширені з частковою облітерацією. На тлі цього є помірна периваскулярна лімфоплазмозитарна інфільтрація з хронічним гіперпластичним синовітом синовіальної оболонки, а також порушеним трансапілярним та транссиновіальним обміном [9]. Таким чином, безсумнівно, що розлади МЦ, фактори імунної системи в проявах синовіту сприяють деградації суглобового хряща, проте практично відсутні публікації щодо розробок у цьому напрямку.

У підлітків з ОА до нашого часу не вивчалися питання щодо зв'язку у процесах розвитку запалення систем імунітету та змін у МЦ, які мають певне значення не тільки для ранньої діагностики цього захворювання, але й для призначення адекватної терапії, що сприятиме своєчасному попередженню прогресування патологічних змін у суглобовому хрящі. Зазначене визначило необхідність виконання даної роботи.

Робота виконувалася відповідно до планів науково-дослідних робіт ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» в рамках теми «Розробити технологію попередження формування та прогресування остеоартрозу на тлі запальних та диспластичних уражень суглобів у підлітків».

Мета дослідження — виявлення взаємозв'язків між прозапальними цитокінами (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α) та показниками системи МЦ у підлітків, хворих на ОА.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У клініці ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» обстежено 106 підлітків з ОА колінних суглобів 15–18 років. Діагноз встановлювався згідно сучасної класифікації хвороб МКХ-10 та класифікації ревматичних захворювань. Стан МЦ визначали за допомогою капіляроскопії нігтьового ложа. Досліджувалися капіляри

4 пальця лівої руки зранку за допомогою капіляроскопу М-70А. Для характеристики капіляроскопічної картини користувалися методичними вказівками Н. В. Філіпової та співавторів [10]. Наявність запального процесу оцінювали як клінічно, так і за даними імунологічного дослідження. Визначення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНО- α). проводили методом імуоферментного аналізу з використанням тест-системи фірми «Протеїновий контур» м. Санкт-Петербург. Контролем імунологічних даних стали показники цих параметрів у здорових осіб ідентичного віку, розроблені в лабораторії імуноалергології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків» АМН України. Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програмного пакету Statgraphics Plus 5.1. Для виявлення характеру взаємозв'язків між показниками застосовувався кореляційний аналіз, за яким зважали на силу (r) та значущість (p) кореляційного зв'язку.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Проводячи об'єктивне обстеження уражених суглобів встановлено, що у $\frac{1}{3}$ підлітків, хворих на ОА, є ознаки синовіту, який оцінювався як вторинний і клінічно проявлявся припухлістю, незначним болем при пальпації та русі, локальним підвищенням температури шкіри над суглобом (табл. 1).

Таблиця 1

Частота ознак синовіту у хворих на остеоартроз (r \pm p)

Ознаки синовіту	Усього (%)
Припухлість суглобів	33,96 \pm 4,60
Біль при пальпації	16,04 \pm 3,56
Біль при русі	13,21 \pm 3,29
Локальне підвищення температури шкіри	17,92 \pm 3,73
Ранкова скутість	11,32 \pm 3,08

Серед тих підлітків, що мали синовіт (33,96 \pm 4,60 %), ексудативні прояви переважно визначалися в проекції одного (47,22 \pm 8,32 %) або двох (41,67 \pm 8,22 %) колінних суглобів і тільки у 11,11 \pm 5,24 % осіб мала місце припухлість інших суглобів. Важливо зазначити, що клінічно синовіт був мало виражений і контури суглобів із синовітом змінювалися помірно. Ранкову скутість у суглобах пацієнти відмічали рідко і вона складала біля 5 хвилин.

При вивченні анамнестичних даних встановлено, що загальна тривалість синовіту у 47,22 \pm 8,32 % підлітків мало перевищувала два тижні, у 36,11 \pm 8,01 % осіб ознаки запалення спостерігалися біля двох тижнів, а у

16,67 ± 6,21 % — до семи діб. У більшості підлітків із ОА не визначалося обмеження рухів у зв'язку з больовим синдромом або запаленням. Лише у 16,04 ± 3,76 % хворих спостерігалось нетривале порушення функціональної здатності суглобів в межах першого ступеня обмеження рухливості.

В ході проведеного дослідження встановлено, що у всіх підлітків, хворих на ОА, спостерігалась гіперпродукція прозапальних цитокінів. Так, рівень ІЛ-1β перевищував нормальні показники у 2,5 рази ($p < 0,001$), рівень ІЛ-6 у 10 разів ($p < 0,001$), рівень ФНП-α у 7 разів ($p < 0,001$) (рис. 1).

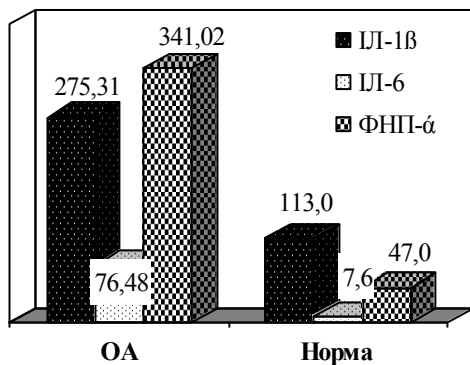


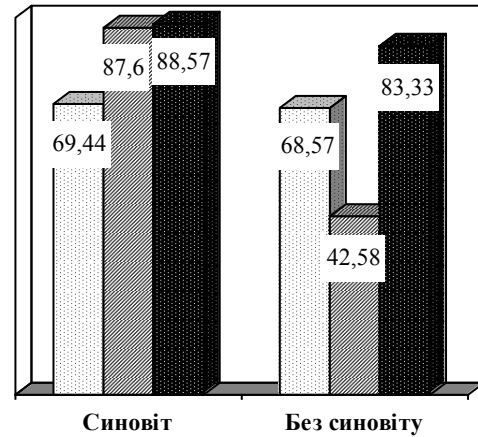
Рис. 1. Рівень цитокінів у підлітків, хворих на остеоартроз (пг/мл)

Аналізуючи рівень цитокінів із урахуванням клінічних ознак синовіту, визначено, що навіть при об'єктивній відсутності запальної реакції у суглобах зазначені показники, були підвищеними ($p < 0,001$) (табл. 2).

Досліджуючи стан системи мікроциркуляції (МЦ) методом капіляроскопії нігтьового ложа у підлітків, хворих на ОА, визначено, що у переважній більшості осіб уражалася судинна ланка (86,79 %). Це проявлялося різноманітними мікроангіоархітектонічними відхиленнями у розташуванні капілярних мереж, окремих капілярів та їх відділів, а саме: зниження кількості капілярних рядків (86,96 %), звивистість капілярних банш (85,87 %), помірний спазм (1:3) артеріального відділу (64,15 %), зниження кількості функціонуючих капілярів (64,13%), нерівномірне їх розташування (53,26 %) та скорочення петель (35,87 %). Внутрішньосудинні зміни при ОА у підлітків визначалися у 68,86 % хворих. Серед них у 58,49 % осіб спостерігалось відхилення у швидкості кровообігу. Переважно це було його сповільнення (80,65 %). Ознакою внутрішньосудинних зсувів є поява феномену агрегації еритроцитів у 48,11 % підлітків. За даними капіляроскопії нігтьового ложа зсуви на периваскулярному рівні визначалися у 65,09 % осіб. Перш за все, це проявлялося блідим забарвленням фону (34,91 %), відкритими

АВА (22,64 %) та зниженням прозорості фону (30,19 %).

Враховуючи встановлену нами наявність запального процесу, що проявлялося, як зазначалося, розвитком синовіту клінічно, ми проаналізували стан системи МЦ із урахуванням формування запалення. Вивчаючи реакцію МР на запальний процес не виявлено суттєвої різниці у частоті та характері судинних та внутрішньосудинних порушень між хворими, у яких був синовіт, і тими, у яких він не розвивався (рис. 2).



- Внутрішньосудинні
- ▨ Периваскулярні
- Судинні

Рис. 2. Частота МЦ у підлітків, хворих на остеоартроз, залежно від наявності чи відсутності ознак синовіту (%)

У пацієнтів з синовітом, перш за все, залучався периваскулярний простір в період загострення патологічного процесу з проявами синовіту. Так, оточуючий судини фон за наявності запалення був переважно блідим (відповідно: $55,56 \pm 8,28$ % і $24,29 \pm 5,13$ %; $p < 0,01$) та заму́тненим (відповідно: $50,00 \pm 8,33$ % і $20,00 \pm 4,78$ %; $p < 0,05$).

Методом кореляційного аналізу отримані взаємозв'язки між показниками системи МЦ у хворих на ОА. Встановлено, що порушення у МЦ тісно пов'язані між собою. Особливо це стосується уповільнення руху еритроцитів, на який впливали скорочення капілярних петель ($p < 0,001$), агрегація еритроцитів ($p < 0,05$), зменшення кількості капілярів ($p < 0,01$). В свою чергу зниження швидкості кровообігу прямо пропорційно впливало на частоту блідого забарвлення периваскулярного фону ($p < 0,01$). Звертав на себе увагу факт кореляції, яка відображала зниження кількості капілярних рядків за рахунок відкритих АВА ($p < 0,05$) та спазму артеріального відділу з блідим забарвленням фону ($p < 0,05$) і зниженням його прозорості ($p < 0,05$). Враховуючи факт, що

Рівень цитокінів у підлітків, хворих на остеоартроз, із урахуванням наявності синовіту ($r \pm p$)

Показники	Норма	Ознак синовіту немає (n = 70)	Ознаки синовіту є (n = 36)
ІЛ-1 β , пкг/мл	113,00 \pm 16,00	170,51 \pm 34,92	729,20 \pm 44,21
ІЛ-6, пкг/мл	7,60 \pm 1,50	63,49 \pm 11,06	58,11 \pm 16,17
ФНП- α , пкг/мл	47,00 \pm 5,30	259,76 \pm 50,63	240,15 \pm 11,30

у хворих на ОА спостерігалось зростання рівня прозапальних цитокінів, було досліджено зв'язок між ними і МЦ. Встановлено, що зростання ІЛ-6 корелює з уповільненням кровообігу ($p < 0,05$), а збільшення ФНП- α — зі зменшенням кількості капілярних рядків ($p < 0,05$) (рис. 3).

Виявлені особливості імунної системи стосовно цитокінового статусу та МЦ дозволяють припустити, що вже на ранніх етапах розвитку ОА у підлітків формується патогенетичне «замкнуте коло», яке включає тривалу активацію прозапальних факторів (цитокінів) і пов'язані з нею результати запалення на мікроциркуляторному рівні. Дані явища прогресують, формується хронічне запалення, яке підтримується частками

зруйнованого хрящу (колаген, протеоглікани) [11]. Поступово поглиблюються мікроциркуляторні зсуви — зменшується площа капілярної мережі, з'являються безсудинні ділянки, уповільнюється кровообіг, агрегати еритроцитів перекривають просвіт судини [12, 13]. Завдяки таким змінам підлеглі тканини не отримують необхідні речовини, і тим самим деструкція хрящової тканини посилюється. Окрім того, продукти руйнування самі по собі стимулюють продукцію прозапальних факторів, індукують аутоімунну відповідь організму. На тлі цього більш інтенсивно відбувається руйнівна реакція щодо структур хряща, апоптоз ендотеліоцитів, активується згортаюча система крові з утворенням мікротромбів.

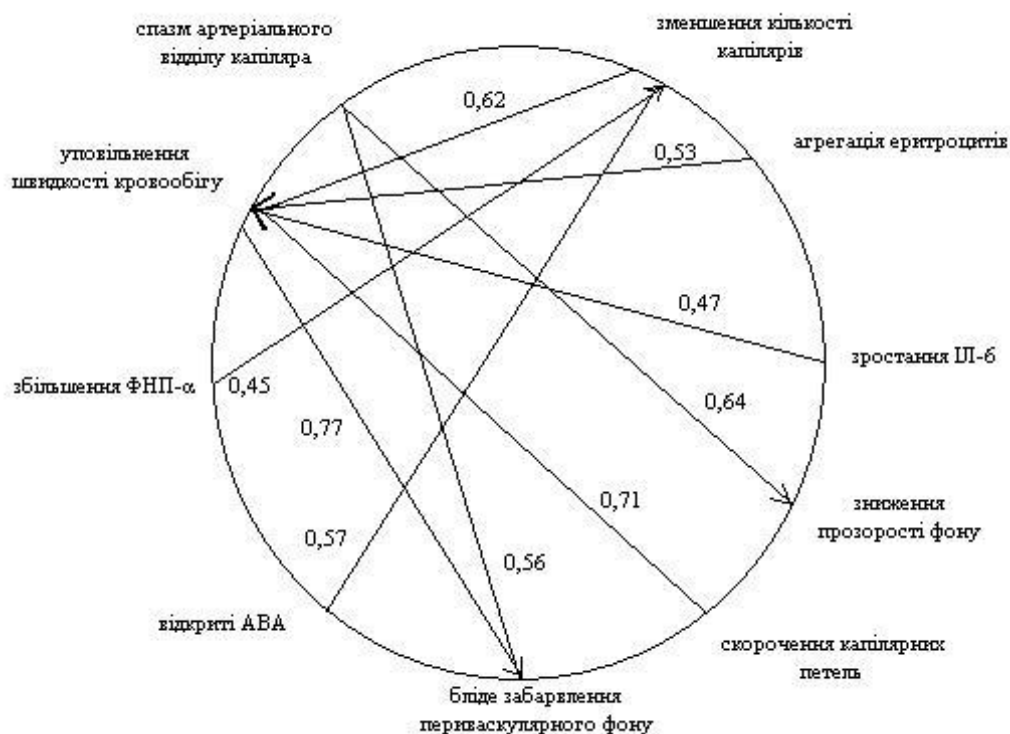


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між показниками системи імунітету та МЦ у підлітків, хворих на ОА

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що у підлітків, хворих на ОА, при об'єктивному дослідженні ознаки синовіту, а саме припухлість суглобів, біль при пальпації та русі, локальна гіпертермія, ранкова скутість, виявляються у $\frac{1}{3}$ пацієнтів.

2. Отримано дані, які вказують на те, що при ОА у підлітків периваскулярні зміни у системі МЦ більш часто з'являються при наявності клінічно маніфестного синовіту.

3. Визначено, що при ОА у підлітків, як і у дорослих пацієнтів, спостерігається активація прозапальних цитокінів — ІЛ-1 β , ІЛ-6,

ФНП-а. Рівень даних цитокінів зростає навіть при об'єктивній клінічній відсутності запальної реакції в уражених суглобах.

4. При ОА у підлітків виявляються взаємозв'язки між показниками системи МЦ та прозапальними цитокінами. Встановлено, що зростання останніх корелює з уповільненням швидкості кровообігу та зменшенням кількості функціонуючих капілярів. Даний факт свідчить про те, що гіперпродукція імунологічних агентів призводить до капілярної недостатності, а значить до голодування підлеглих тканин, що в свою чергу

сприяє прогресуванню дегенеративного процесу.

Отримані дані показали, що в процесах розвитку деструктивних процесів у суглобах при ОА у підлітків, системи МЦ та імунітету тісно взаємодіють. Причому поглиблення порушень збоку однієї системи призводить до погіршення показників у іншій. Проте, в патогенезі ОА відіграють роль не тільки ці системи, але й біохімічні, ендокринні, спадкові фактори тощо. Тому, визначення комплексної взаємодії декількох систем є актуальним в подальшому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Корж М. О. Остеоартроз. Консервативная терапия / М. О. Корж, Н. В. Дедух, И. А. Зупанец. — Х. : Золотые страницы, 2007. — 424 с.
2. Балабанова Р. М. Роль нестероидных противовоспалительных препаратов в комплексной терапии остеоартроза / Р. М. Балабанова, М. Е. Запругаева // *Consilium medicum*. — 2006. — № 12. — С. 1030—1033.
3. Лебедь И. С. Патогенетическая значимость воспаления при остеоартрозе у подростков с инициальными стадиями заболевания / И. С. Лебедь, Н. С. Шевченко, И. Н. Нелина // *Український ревматологічний журнал*. — 2010. — № 1. — С. 50—54.
4. Алексеева Л. И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — № 4. — С. 41—48.
5. Pelletier J. P. Cytokines and inflammation in cartilage degradation / J. P. Pelletier, J. A. DiBattista, P. Roughley // *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* — 1993. — V. 19. — P. 545—568.
6. Kusano K. Regulation of matrix metalloproteinases (MMP-2, -3, -9, and -13) by interleukin-1 and interleukin-6 in mouse calvaria : association of MMP induction with bone resorption / K. Kusano, C. Miyaura, M. Inada // *Endocrinology*. — 1998. — V. 139. — P. 1338—1345.
7. Гусева Н. Г. Значение нарушения микроциркуляции при некоторых ревматических заболеваниях / Н. Г. Гусева // *Ревматология*. — 1986. — № 2. — С. 66—69.
8. Королева С. В. Особенности нарушения системной микроциркуляции при остеоартрозе / С. В. Королева, С. Е. Львов, С. Е. Мясоедова // *Травматология и ортопедия России*. — 2005. — № 2. — С. 21—25.
9. Ударцев Е. Ю. Морфогистохимические аспекты консервативного лечения больных с посттравматическим остеоартрозом крупных суставов нижних конечностей / Е. Ю. Ударцев // *Фундаментальне дослідження*. — 2011. — № 6. — С. 182—187.
10. Ранняя диагностика і прогнозування перебігу ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків : Метод. рек. / Сост. : Н. В. Філіпова, Л. Д. Нікітіна, Л. П. Левчук та ін. — Харків, 2001. — 31 с.
11. Королев А. Роль цитокинов в развитии остеоартроза / Королев А., Цурко В. // *Врач*. — 2003. — № 6. — С. 58—60.
12. Котельников В. П. Периферическое кровообращение при деформирующем остеоартрозе / В. П. Котельников // *Вестн. хирургии*. — 1984. — № 8. — С. 20—23.
13. Мясоедова С. Е. Оценка микроциркуляторных нарушений при остеоартрозе / С. Е. Мясоедова, С. В. Королева, В. А. Бобков, С. Б. Назаров // *Клинич. лаб. диагностика*. — 2002. — № 9. — С. 22.

УДК: 616.12-008.313:616.12-073.7

ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ПОСТОЯННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РАЗНЫХ КЛАССАХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ

И. Ю. Рыбальченко, И. В. Солдатенко, Л. А. Мартимьянова

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Наблюдали 130 пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий (ФП) (78 мужчин и 52 женщины) в возрасте (64 ± 9) лет. Средняя продолжительность ФП на момент обследования составила (6 ± 5) лет. В зависимости от класса продолжительности комплекса QRS ЭКГ (QRS) пациенты были разделены на 2 подгруппы — с физиологичной продолжительностью QRS (NQRS) и удлинённым QRS (LQRS). Прогностическую значимость клинических признаков и гемодинамических показателей в оценке эффективности контроля постоянной ФП определяли ретроспективно по результатам проведенной медикаментозной терапии методом шагового дискриминантного анализа в выделенных двух подгруппах пациентов. Установлено, что среди совокупности изученных клинических признаков и гемодинамических показателей в составе возраста пациентов, давности ФП, тяжести симптомов ФП (EHRA), степени артериальной гипертензии, функционально класса стабильной стенокардии напряжения и сердечной недостаточности, систолического и диастолического артериального давления, частоты желудочковых сокращений (ЧЖС), продолжительности QRS, переднезаднего размера левого предсердия, конечно-диастолического объема, конечно-систолического объема, толщины задней стенки (ТЗС) и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) статистически значимыми критериями эффективности контроля постоянной ФП для пациентов с NQRS оказалась ЧЖС и для пациентов с LQRS — продолжительность QRS и ТЗС ЛЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, контроль частоты желудочковых сокращений, продолжительность комплекса QRS ЭКГ, прогноз

ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧИМІ КРИТЕРІЇ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ ПОСТІЙНОЇ ФІБРИЛЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ В РІЗНИХ КЛАСАХ ТРИВАЛОСТІ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ

І. Ю. Рибальченко, І. В. Солдатенко, Л. О. Мартим'янова

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Спостерігали 130 пацієнтів з постійною фібриляцією передсердь (ФП) (78 чоловіків і 52 жінки) у віці (64 ± 9) років. Середня тривалість ФП на момент обстеження склала (6 ± 5) років. Залежно від класу тривалості комплексу QRS ЕКГ (QRS) пацієнти були розділені на 2 підгрупи — з фізіологічною тривалістю QRS (NQRS) і подовженим QRS (LQRS). Прогностичну значущість клінічних ознак і гемодинамічних показників в оцінці ефективності контролю постійної ФП визначали ретроспективно за результатами проведеної медикаментозної терапії методом крокового дискримінантного аналізу у виділених двох підгрупах пацієнтів. Встановлено, що серед сукупності вивчених клінічних ознак і гемодинамічних показників у складі віку пацієнтів, давності ФП, тяжкості симптомів ФП (EHRA), ступеня артеріальної гіпертензії, функціонально класу стабільної стенокардії напруги та серцевої недостатності, систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоти шлуночкових скорочень (ЧШС), тривалості QRS, передньозаднього розміру лівого передсердя, кінцево-діастолічного об'єму, кінцево-систолического об'єму, товщини задньої стінки (ТЗС) і фракції викиду лівого шлуночка (ЛШ) статистично значущими критеріями ефективності контролю постійної ФП для пацієнтів з NQRS виявилася ЧШС і для пацієнтів з LQRS — тривалість QRS та ТЗС ЛШ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, контроль частоти шлуночкових скорочень, тривалість комплексу QRS ЕКГ, прогноз

**PROGNOSTIC SIGNIFICANCE CRITERIA IN ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS
OF PERMANENT ATRIAL FIBRILLATION CONTROL IN DIFFERENT CLASSES
OF QRS COMPLEX DURATION**

I. Yu. Rybalchenko, I. V. Soldatenko, L. O. Martimyanova

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

A total of 130 patients with permanent atrial fibrillation (AF) (78 men and 52 women) aged (64 ± 9 years) were observed. The average duration of AF was (6 ± 5) years. Depending on the class of QRS complex duration (QRS) patients were divided into two subgroups — with normal QRS duration (NQRS) and with prolonged QRS (LQRS). Prognostic significance of clinical signs and hemodynamic parameters in assessment of the effectiveness of permanent AF control was determined retrospectively on the medical therapy results via step discriminant analysis in two subgroups of patients. Among the studied clinical signs and hemodynamic parameters (age of the patients, AF duration, prescription, severity of the symptoms of AF (EHRA), degree of hypertension, functional class of stable angina and heart failure, systolic and diastolic blood pressure, ventricular rate (VR), QRS duration, the anteroposterior size of the left atrium, left ventricular (LV) end-diastolic volume, end-systolic volume, posterior wall thickness and ejection fraction) statistically significant criteria for the effectiveness of permanent AF control for the patients with NQRS was VR and for the patients with LQRS — QRS duration and LV posterior wall thickness.

KEY WORDS: atrial fibrillation, QRS complex duration, ventricular rate control, the forecast

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частое в клинической практике нарушение ритма, распространенность которого в общей популяции составляет 1–2 % [1–3]. ФП является серьезной медико-социальной проблемой, занимая лидирующее положение среди других аритмий по частоте госпитализаций и ежегодных затрат на лечение пациентов. ФП ассоциируется с развитием сердечной недостаточности (СН), ухудшением качества жизни пациентов, а также с повышенным риском инсульта и других тромбоэмболических событий, более высокой общей смертностью [4–6].

Выбор терапевтической тактики у пациентов с постоянной ФП остается открытым вопросом, несмотря на существующие рекомендации [1, 3]. Так, до сих пор не учитывается влияние на нее таких факторов как возраст, давность ФП, тяжесть симптомов ФП (EHRA), степень артериальной гипертензии (АГ), ФК стабильной стенокардии напряжения и СН, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), частота желудочковых сокращений (ЧЖС), продолжительность комплекса QRS ЭКГ (QRS) и показателей внутрисердечной гемодинамики в разных классах продолжительности QRS.

Целью работы явилось определение прогностически значимых критериев эффективности контроля постоянной ФП в разных классах продолжительности QRS.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» г. Харькова обследовано 130 пациентов с постоянной ФП (78 мужчин и 52 женщины) в возрасте (64 ± 9) лет. Средняя продолжительность ФП на момент обследования составила (6 ± 5) лет. АГ имела место у 84 %, ишемическая болезнь сердца — у 65 %, симптомы СН — у 91 % пациентов.

Диагноз ФП устанавливался согласно рекомендациям Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины 2010 года [1].

В исследование не включались лица с ФП EHRA IV, стабильной стенокардией напряжения IV ФК, острым коронарным синдромом, СН III стадии, IV ФК, острым миокардитом, клапанными пороками, брадисистолической формой ФП и синдромом тахикардии, имплантированным ЭКС, тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, в возрасте до 20 и более 90 лет.

Для диагностирования ФП, измерения ЧЖС и продолжительности QRS производилась регистрация ЭКГ на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+ 2000» («ХАИ-Медика»). Продолжительность QRS в отведениях II, V1, V5, V6 (по три последовательных комплекса) с выбором максимального значения для отведения и зарегистрированных комплексов.

Измерение АД проводилось по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-40

в клиностазе после 5-минутного отдыха. За 60 минут до исследования пациенты не курили, не принимали тонизирующих напитков и лекарственных препаратов, влияющих на уровень АД, ограничивалась физическая нагрузка.

Оценка переднезаднего размера левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического диаметра (КДД) левого желудочка (ЛЖ), конечно-систолического диаметра (КСД) ЛЖ, конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ, конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ, толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ и фракции выброса (ФВ) ЛЖ производилась с помощью эхокардиографа «SIM 5000 plus».

КДО и КСО ЛЖ рассчитывали по формуле L. Teicholz:

$$КДО = 7 \times КДД^3 / (2,4 + КДД),$$

$$КСО = 7 \times КСД^3 / (2,4 + КСД) [7].$$

ФВ определяли по формуле:

$$ФВ = (КДО - КСО) / КДО \times 100 \% [7, 8].$$

Терапия ФП основывалась на Рекомендациях Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины 2010 года [1] и Рабочей группы по ведению фибрилляции предсердий Европейского общества кардиологов 2010 года [3]. Контроль ЧЖС осуществлялся с помощью следующих антиаритмических препаратов и их комбинаций: бета-адреноблокаторы (БАБ) (метопролол сукцинат в дозе 100–200 мг в сутки или бисопролол в дозе 2,5–10 мг в сутки, или карведилол в дозе 6,25–50 мг в сутки), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) (верапамил в дозе 80–360 мг в сутки или дилтиазем в дозе 180–360 мг в сутки), амиодарон в дозе 100–200 мг в сутки. Терапию начинали с использования протокола гибкого контроля ЧЖС с обеспечением ЧЖС на уровне < 110 уд/мин в состоянии покоя.

Стратегию более жесткого контроля ЧЖС (< 80 уд/мин в состоянии покоя и < 110 уд/мин при умеренной физической нагрузке) применяли, если симптомы персистировали, несмотря на осуществляемый гибкий контроль ЧЖС.

Для лечения сопутствующей патологии пациентам дополнительно назначали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (эналаприл в дозе 5–40 мг в сутки или лизиноприл в дозе 2,5–40 мг в сутки, или рамиприл в дозе 2,5–10 мг в сутки, или периндоприл в дозе 2–8 мг в сутки, или фозиноприл в дозе 5–40 мг в сутки), антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) II (лосартан в дозе 50–100 мг в сутки или валсартан в дозе 80–320 мг в сутки, или кандесартан в дозе 4–16 мг в сутки), дигид-

ропиридиновые БКК (амлодипин в дозе 2,5–10 мг в сутки или пролонгированная форма нифедипина в дозе 40–80 мг в сутки, или лерканидипин в дозе 10–20 мг в сутки), статины (аторвастатин в дозе 10–20 мг в сутки или симвастатин в дозе 10–20 мг в сутки), диуретики (гидрохлортиазид в дозе 12,5–50 мг в сутки или индапамид в дозе 1,5 мг в сутки, или фуросемид в дозе 20–80 мг в сутки, или торасемид в дозе 2,5–10 мг в сутки), нитраты (изосорбида динитрат сублингвально и пролонгированные формы в дозе 20–120 мг в сутки или изосорбида моонитрат в дозе 20–80 мг в сутки), антагонисты альдостерона (спиронолактон в дозе 12,5 мг в сутки).

Всем пациентам рекомендовалась антитромботическая терапия (ацетилсалициловая кислота в дозе 75–100 мг/сут. или варфарин с достижением уровней МНО в диапазоне 2,0–3,0).

Были выделены следующие классы продолжительности QRS: нормальный (NQRS) (60–100 мс) и удлиненный (LQRS) (более 100 мс). Пациентов с укороченным QRS (менее 60 мс) в нашем исследовании не было.

Пациенты обследовались до, спустя 6 месяцев и 1 год от начала терапии. Во всей группе пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от класса продолжительности QRS.

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение — M и стандартное отклонение — sd). Прогностическую значимость клинических признаков и гемодинамических показателей в оценке эффективности контроля постоянной ФП определяли ретроспективно по результатам проведенной медикаментозной терапии методом шагового дискриминантного анализа в выделенных двух подгруппах пациентов. Определяли критерий Фишера (F) с выделением статистически значимых показателей. Полученные значения критерия F сравнивали с критическими для оценки прогностически значимых из совокупности выбранных показателей. Вычисляли диапазон значений дискриминантной функции каждой из подгрупп пациентов с постоянной ФП, определяли коэффициенты регрессии для каждого статистически значимого показателя с построением дискриминантной функции для прогноза ее эффективной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленной задачи выполнен шаговый дискриминантный анализ с

выделением значимых клинических признаков и гемодинамических показателей в сравниваемых подгруппах пациентов с постоянной ФП. В табл. 1. представлены вычисленные и критические значения критерия F. Наибольшее значение критерия F в подгруппе NQRS показала ЧЖС, в подгруппе LQRS — продолжительность QRS и ТЗС ЛЖ, промежуточные в подгруппе NQRS — возраст, давность ФП, класс ФП (EHRA), степень АГ, ФК СН и стабильной стенокардии напряжения, САД, продолжительность QRS, переднезадний размер ЛП, КДО и КСО ЛЖ, в подгруппе LQRS — возраст, давность ФП, класс ФП (EHRA), степень АГ, ФК СН,

САД, переднезадний размер ЛП, КДО, КСО и ФВ ЛЖ и наименьшее в подгруппе NQRS — ДАД, ТЗС ЛЖ, ФВ ЛЖ, в подгруппе LQRS — ФК стабильной стенокардии напряжения, ДАД и ЧЖС. Статистически значимыми в подгруппе NQRS оказалась ЧЖС, в подгруппе LQRS — продолжительность QRS и ТЗС ЛЖ.

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

Коэффициенты уравнений отличны от нуля в подгруппе NQRS для ЧЖС, в подгруппе LQRS — для QRS и ТЗС ЛЖ.

Таблица 1

Вычисленные и критические значения критерия Фишера (F) для совокупности клинико-гемодинамических параметров у пациентов с постоянной ФП в подгруппах NQRS и LQRS

Клинические признаки, гемодинамические параметры	Группы			
	NQRS		LQRS	
	Значения критерия F			
	Вычисленный	Критический	Вычисленный	Критический
Возраст	2,15	3,92	3,78	8,69
Давность ФП, лет	1,72	2,74	3,59	8,69
Класс ФП (EHRA)	1,83	3,92	2,90	3,24
АГ, степень	1,95	3,92	2,41	8,69
Стенокардия, ФК	2,94	3,92	1,01	8,69
СН, ФК	1,71	3,92	1,96	8,69
САД, мм рт. ст	1,81	3,92	3,59	8,69
ДАД, мм рт. ст	1,08	2,74	1,91	8,69
ЧЖС, уд/мин.	13,34*	3,92	1,05	3,24
QRS, мс	1,44	3,92	11,84*	8,69
ЛП, мм	1,55	3,92	3,01	8,69
КДО ЛЖ, мл	1,58	3,92	3,50	8,69
КСО ЛЖ, мл	2,40	3,92	4,07	8,69
ТЗС ЛЖ, мм	1,19	3,92	23,9*	8,69
ФВ ЛЖ, %	1,11	3,92	2,3	8,69

Примечание:

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

Таблица 2

Коэффициенты уравнений разграничительных функций для прогнозирования эффективности контроля ФП у пациентов с NQRS и LQRS

Подгруппы пациентов	Коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций		
	b_1 (ЧЖС)	b_2 (QRS)	b_3 (ТЗС ЛЖ)
NQRS	$2,6 \times 10^{-2}$	—	—
LQRS	—	$2,5 \times 10^{-3}$	$-1,2 \times 10^{-2}$

Коэффициенты уравнений отличны от нуля в подгруппе NQRS для ЧЖС, в подгруппе LQRS — для QRS и ТЗС ЛЖ.

Уравнения разграничительных функций в общем виде для подгрупп NQRS и LQRS:

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

где K_i — значение дискриминантной функции, b_{ij} — коэффициенты уравнений линей-

ной регрессии разграничительных функций (см. табл. 2).

Уравнения разграничительных функций в развернутом виде:

— уравнение для подгруппы NQRS:

$$K_1 = 2,6 \times 10^{-2} \cdot \text{ЧЖС};$$

— уравнение для подгруппы LQRS:

$$K_2 = 2,5 \times 10^{-3} \cdot \text{QRS} - 1,2 \times 10^{-2} \cdot \text{ТЗС ЛЖ};$$

где ЧЖС — частота желудочковых сокраще-

ний; QRS — продолжительность QRS; ТЗС ЛЖ — толщина задней стенки ЛЖ.

Коэффициенты в разграничительных уравнениях поставлены в порядке их уменьшения.

В работах [9, 10] показано значение исходных клинико-функциональных параметров в эффективном контроле ЧЖС, при этом таковыми критериями являлись: давность ФП, общий индекс качества жизни, ЧЖС, ФК СН, переднезадний размер ЛП, ДАД, пространственно-временные и спектральные показатели ВСР. В нашей работе впервые определены прогностически значимые критерии эффективности контроля постоянной ФП в разных классах продолжительности QRS. Наши результаты подтвердили данные вышеуказанных работ, а также показали значение ЧЖС у пациентов с NQRS и значение продолжительности QRS и ТЗС ЛЖ у пациентов с LQRS для прогнозирования эффективного контроля ЧЖС при постоянной ФП и позволили построить дискриминантные функции для пациентов с NQRS и LQRS.

В прогнозировании эффективности контроля ФП могут быть использованы построенные нами разграничительные функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сичов О. С. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / О. С. Сичов, В. М. Коваленко, Г. В. Дзяк, А. В. Коркушко, В. О. Бобров и др. — Київ : 2011. — 156 с.
2. Сычов О. С. Фибрилляция предсердий — потенциально летальная аритмия. Распространенность, причины развития и последствия фибрилляции предсердий / О. С. Сычов, Н. Н. Безюк // Здоров'я України. — 2009. — № 18/1. — С. 20—21.
3. Camm A. J. Guidelines for the management of Atrial Fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology / A. J. Camm, P. Kirchhof, G. Lip [et al.] // Eur. Heart J. — 2010. — № 31. — P. 2369—2429.
4. Коваленко В. Н. Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко — К. : МОРИОН, 2008. — 1114 с.
5. Neuberger H.-R. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / H.-R. Neuberger, C. Mewis, D. J. van Veldhuisen [et al.] // European Heart Journal. — 2007. — Vol. 28, № 21. — P. 2568—2577.
6. Arriagada G. Predictors of arrhythmia recurrence in patients with lone atrial fibrillation / G. Arriagada, A. Berruezo, L. Mont [et al.] // Europace. — 2008. — Vol. 10, № 1. — P. 9—14.
7. Шиллер Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. Осипов. — 2-е издание. — М. : Практика. — 2005. — С. 62—66.
8. Кузнецова Л. М. Эхокардиография в оценке функции правого желудочка / Л. М. Кузнецова, В. А. Сандриков // Кардиология. — 2009. — № 2. — С. 63—65.
9. Макиенко Н. В., Яблучанский Н. И. Прогнозирование эффективности терапии постоянной формы фибрилляции предсердий амиодароном и его комбинациями с метопрололом и карведилолом / Н. В. Макиенко, Н. И. Яблучанский // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6 (92). — С. 83—87.
10. Мартимьянова Л. А. Прогностическая значимость показателей variability сердечного ритма при персистирующей фибрилляции предсердий / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Лысенко, О. Ю. Бычкова, Н. В. Макиенко // Буковинський медичний вісник. — 2004. — Т. 8, № 3—4. — С. 58—61.

ВЫВОДЫ

1. Определение прогностических критериев эффективного контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной ФП по совокупности исходных клинических признаков и функциональных параметров может быть осуществлено методом шагового дискриминантного анализа с построением уравнений разграничительных функций.

2. Среди совокупности изученных клинических признаков и гемодинамических показателей в составе возраста пациентов, давности ФП, тяжести симптомов ФП (EHRA), степени АГ, ФК стабильной стенокардии напряжения и СН, САД и ДАД, ЧЖС, продолжительности QRS, переднезаднего размера ЛП, КДО, КСО, ТЗС И ФВ ЛЖ статистически значимыми критериями эффективности контроля постоянной ФП для пациентов с NQRS оказалась ЧЖС и для пациентов с LQRS — продолжительность QRS и ТЗС ЛЖ.

3. Полученные результаты должны учитываться в контроле эффективности терапии постоянной ФП.

УДК: 616.12-021.2:616.12.008.31

ЗНАЧЕНИЕ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЧАСТОТЫ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ СОКРАЩЕНИЙ СРЕДИ ДРУГИХ КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНТРОЛЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

А. Н. Фомич, Е. Е. Томина

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Изучена прогностическая значимость ортостатических реакций частоты желудочковых сокращений (ОР ЧЖС) среди других клинико-гемодинамических признаков у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий (далее ФП) у 123 пациентов (62 мужчины и 61 женщина) в возрасте 55 ± 15 лет с давностью ФП 6 ± 5 лет. Прогностическую значимость клинических признаков и гемодинамических показателей в оценке эффективности контроля постоянной ФП определяли ретроспективно по результатам проведенной медикаментозной терапии методом шагового дискриминантного анализа. Установлено, что тип ОР ЧЖС наряду с другими клинико-гемодинамическими признаками (индекс массы тела, продолжительность комплекса QRS, давность фибрилляции предсердий, общая мощность спектра, симпатический и вагальный баланс) имеет прогностическую значимость в эффективности контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, что необходимо учитывать при выборе стратегии терапии таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, контроль частоты желудочковых сокращений, ортостатические реакции частоты желудочковых сокращений, прогноз

ЗНАЧЕННЯ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ ЧАСТОТИ ШЛУНОЧКОВИХ СКОРОЧЕНЬ СЕРЕД ІНШИХ КЛІНІКО-ГЕМОДИНАМІЧНИХ ОЗНАК У ПРОГНОЗУВАННІ ЕФЕКТИВНОСТІ КОНТРОЛЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

Г. М. Фомич, О. Є. Томіна

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Вивчена прогностична значущість ортостатичних реакцій частоти шлуночкових скорочень (ОР ЧШС) серед інших клініко-гемодинамічних ознак у пацієнтів з постійною формою фібриляції передсердь (ФП далі) у 123 пацієнтів (62 чоловіка і 61 жінка) у віці 55 ± 15 років з давністю ФП 6 ± 5 років. Прогностичну значущість клінічних ознак і гемодинамічних показників в оцінці ефективності контролю постійної ФП визначали ретроспективно за результатами проведеної медикаментозної терапії методом крокового дискримінантного аналізу. Встановлено, що тип ОР ЧШС поряд з іншими клініко-гемодинамічними ознаками (індекс маси тіла, тривалість комплексу QRS, давність фібриляції передсердь, загальна потужність спектра, симпатичний і вагальний баланс) має прогностичну значимість в ефективності контролю частоти шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь, що необхідно враховувати при виборі стратегії терапії у таких пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, контроль частоти шлуночкових скорочень, ортостатичні реакції частоти шлуночкових скорочень, прогноз

SIGNIFICANCE OF ORTHOSTATIC REACTIONS OF VENTRICULAR RATE AMONG OTHER CLINICAL AND HEMODYNAMIC SIGNS IN PREDICTORS OF ATRIAL FIBRILLATION CONTROL

G. M. Fomych, O. E. Tomina

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Prognostic significance of orthostatic reactions of ventricular rate (OR VR) among other clinical and hemodynamic characteristics in patients with permanent atrial fibrillation (AF below) in 123 patients (62 men and 61 women) aged 55 ± 15 years with a prescription AF 6 ± 5 years has been studied. Prognostic signifi-

cance of clinical signs and hemodynamic parameters in assessment of the effectiveness of permanent AF control was determined retrospectively on the medical therapy results via step discriminant analysis. It is established that the type of OR VR together with other clinical and hemodynamic characteristics (body mass index, QRS duration, prescription of AF, the total power spectrum, the sympathetic and vagal balance) has prognostic significance in the effectiveness of control ventricular rate in atrial fibrillation, it is necessary consider when choosing a treatment strategy for these patients.

KEY WORDS: atrial fibrillation, ventricular rate control, orthostatic reactions of ventricular rate, the forecast

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенный вид аритмий, встречается у 1–2 % людей в общей популяции. На сегодня ФП страдают более 6 млн европейцев [1, 2]. ФП в 5 раз увеличивает риск развития инсульта [1], часто ассоциирована с ишемической болезнью сердца (ИБС), клапанными пороками сердца, сердечной недостаточностью (СН), кардиомиопатиями, артериальной гипертензией (АГ) [3, 4] и более высокой общей смертностью, ухудшением качества жизни больных и увеличением расходов на лечение в 1,5 раза [5–8].

Определение ортостатических реакций (ОР) является одним из информативных методов оценки состояния и выявления скрытых изменений со стороны сердечнососудистой системы [9]. Исследование ОР частоты сердечных сокращений (ЧСС) позволяет оценить состояние регуляторных механизмов сердечнососудистой системы (ССС), своевременно диагностировать, а значит, оптимизировать существующие методы лечения, однако, они до сих пор остаются малоизученными. Прогностическая значимость ОР частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) на эффективность контроля ЧЖС при ФП ранее не изучалась.

Цель работы — определение прогностической значимости ОР ЧЖС среди других клинико-гемодинамических признаков для разработки предложений по повышению эффективности контроля ЧЖС у пациентов с постоянной формой ФП.

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кардиологического отделения центральной клинической больницы «Укрзалізниці» и городской поликлиники № 6 обследовано 123 пациента (62 мужчины и 61 женщина) в возрасте 55 ± 15 лет с давностью постоянной формы ФП 6 ± 5 лет. Все пациенты имели постоянную форму ФП. АГ имела место у 86 %, ишемическая болезнь сердца — у 75 %, симптомы СН у — 90 % пациентов.

Диагноз ФП устанавливался на основании рекомендаций Рабочей группы по нарушениям сердечного ритма Ассоциации кардиологов Украины 2010 года [1].

В исследование не включали пациентов со стабильной стенокардией напряжения IV функционального класса (ФК), СН IV ФК, ФП EHRA IV, острым коронарным синдромом, острым миокардитом, клапанными пороками, тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, некомпенсированными сопутствующими заболеваниями.

Все исследования проводились в утренние часы. За сутки до визита пациенты не принимали кофе, крепкий чай, спиртные напитки и лекарственные препараты, за 30 минут до проведения обследования ограничивали физическую нагрузку. САД и ДАД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP2B10 в положении сидя после 3–5 минут отдыха пациента. Регистрация ЭКГ и ВСР производилась на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+ 2000». 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 ± 5 % классифицировали как отсутствие ОР ЧЖС, увеличение на 5 % и более — как позитивный и снижение на 5 % и более — как негативный тип ОР ЧЖС. Увеличение или снижение ОР ЧЖС на ≥ 15 % классифицировали как квалифицированное.

Всем пациентам проводилась антиаритмическая терапия одним из препаратов: бета-адреноблокаторы (БАБ), амиодарон, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) или комбинацией амиодарон и БАБ. По показаниям пациентам дополнительно назначали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, статины, диуретики, нитраты. Все пациенты принимали один из антитромботических препаратов (варфарин, ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель) или комбинацию АСК и клопидогреля.

Терапия проводилась с учетом протокола жесткого и мягкого контроля европейской ассоциации кардиологов 2010 года [1].

Таблица 1

**Вычисленные и критические значения
критерия Фишера (F) для ОР ЧЖС и
совокупности клинико-гемодинамических
признаков у пациентов с ФП**

Клинические при- знаки, гемодинами- ческие параметры	Значения критерия F	
	Вычис- ленный	Крити- ческий
Тип ОР ЧЖС	1.86*	1.75
Возраст	1.37	1.75
ИМТ	1.82*	1.75
Давность ФП, лет	1.86*	1.75
Класс ФП (EHRA)	1.83	3.92
АГ, степень	1.05	1.75
Стенокардия, ФК	1.44	1.75
СН, ФК	1.24	1.75
САД клиностаз, мм рт. ст.	1.35	1.75
ДАД клиностаз, мм рт. ст.	1.34	1.75
САД ортостаз, мм рт. ст.	1.08	1.75
ДАД ортостаз, мм рт. ст.	1.19	1.75
ЧЖС, уд./мин.	1.14	1.75
QRS, мс	1.85*	1.75
QT, мс	1.44	1.75
TP клиностаз, мс ²	3.7*	1.75
TP ортостаз, мс ²	6.49*	1.75
LF клиностаз	2.99*	1.75
LF ортостаз	8.04*	1.75
HF клиностаз	3.08*	1.75
HF ортостаз	10.16*	1.75
ЛП, мм	1.55	3.92
КДО ЛЖ, мл	1.58	3.92
КСО ЛЖ, мл	2.40	3.92
ТЗС ЛЖ, мм	1.19	3.92
ФВ ЛЖ, %	1.11	3.92

Примечание:

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

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

Таблица 2

**Коэффициенты уравнений разграничительных функций для прогнозирования эффективности
контроля ЧЖС у пациентов с ФП**

Коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций									
b1	b2	b3	b4	b5	b6	b7	b8	b9	b10
(тип ОР ЧЖС)	(давность ФП)	(QRS)	(TP клиностаз)	(TP ортостаз)	(LF клиностаз)	(LF ортостаз)	(HF клиностаз)	(HF ортостаз)	(ИМТ)
-0,26	-5,5×10 ⁻⁴	-7,5×10 ⁻⁴	8,6×10 ⁻⁶	2×10 ⁻⁸	-1,6×10 ⁻³	-9,6×10 ⁻⁶	-7×10 ⁻⁶	3,6×10 ⁻⁶	-7,6×10 ⁻³

Пациенты обследовались до, спустя 6 месяцев и 1 год от начала терапии. Все пациенты были разделены на 2 подгруппы в зависимости от достижения класса контроля ЧЖС.

Данные заносили в базу Microsoft Excel 2010.

Статистическая оценка результатов и определение прогностической значимости показателей проводились методом дискриминантного анализа для исследованных групп пациентов ретроспективно, по результатам проведенной антиаритмической терапии. Использовали критерий Фишера (F) для изучения прогностических признаков (тип ОР ЧЖС, возраст, индекс массы тела (ИМТ), давность ФП, ЧЖС в покое, степень АГ, ФК СН, ФК стенокардии, продолжительность QRS и QT, САД, ДАД в клино- и ортостазе, спектральные показатели ВСР и ЭХО-КГ), выделяли статистически значимые показатели, вычисляли диапазон значений дискриминантной функции, определяли коэффициенты регрессии для каждого статистически значимого показателя с построением дискриминантной функции для прогноза эффективности контроля ЧЖС при ФП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значимость ОР ЧЖС среди других клинических признаков и гемодинамических показателей у пациентов с постоянной ФП представлена в табл. 1.

Среди исследуемых признаков статистически значимыми оказались тип ОР ЧЖС, ИМТ, давность ФП, продолжительность комплекса QRS, спектральные показатели ВСР (TP, LF, HF) в клино- и ортостазе.

Наиболее высокие значения F с высокой степенью достоверности продемонстрировали HF, LF и TP ВСР в ортостазе, наиболее низкие — степень АГ, САД и ДАД в ортостазе, исходная ЧЖС и ФВ ЛЖ.

Коэффициенты уравнений отличны от нуля для типа ОР ЧЖС, ИМТ, давности ФП, QRS, TP, LF и HF в клино- и ортостазе.

Уравнения разграничительных функций в общем виде:

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

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

Уравнения разграничительных функций в развернутом виде:

$$K_i = -0,26 \cdot \text{ОР ЧЖС} - 7,6 \times 10^{-3} \cdot \text{ИМТ} - 7,5 \times 10^{-4} \cdot \text{QRS} - 5,5 \times 10^{-4} \cdot \text{давность ФП} - 1,6 \times 10^{-5} \cdot \text{LF кл} - 9,6 \times 10^{-6} \cdot \text{LF орт} + 8,6 \times 10^{-6} \cdot \text{TP кл} + 3,6 \times 10^{-6} \cdot \text{HF орт} - 7 \times 10^{-6} \cdot \text{HF кл} + 2 \times 10^{-8} \cdot \text{TP орт},$$

где ОР ЧЖС — ортостатическая реакция частоты желудочковых сокращений, ИМТ — индекс массы тела, QRS — продолжительность QRS, LF — симпатический баланс, HF — вагальный баланс, TP — общая мощность спектра ВСП, кл. — клиностаз, орт. — ортостаз.

Коэффициенты в разграничительном уравнении поставлены в порядке их уменьшения.

В целом, полученные нами данные о значении исходных клинико-функциональных признаков в эффективности контроля ЧЖС при ФП соответствуют [10, 11], где изучалась прогностическая значимость давности ФП, общего индекса качества жизни, ЧЖС, ФК СН, переднезаднего размера ЛП, ДАД,

пространственно-временных и спектральных показателей ВСП. В нашей работе впервые определена прогностическая значимость типа ОР ЧЖС и ИМТ в эффективности контроля ЧЖС при постоянной ФП.

ВЫВОДЫ

С помощью построения разграничительных функций возможно прогнозирование эффективности контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий.

Определение прогностических критериев эффективности контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с постоянной фибрилляцией предсердий по исходным клинико-гемодинамическим признакам возможно с помощью шагового дискриминантного анализа.

Тип ортостатической реакции частоты желудочковых сокращений наряду с другими клинико-гемодинамическими признаками (индекс массы тела, продолжительность комплекса QRS, давность фибрилляции предсердий, общая мощность спектра, симпатический и вагальный баланс) имеет прогностическую значимость в эффективности контроля частоты желудочковых сокращений при фибрилляции предсердий, что необходимо учитывать при выборе стратегии терапии таких пациентов.

Полученные результаты показывают целесообразность дальнейшего использования методики определения ОР ЧЖС для улучшения качества прогнозирования и оптимизации терапии пациентов с постоянной ФП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сичов О. С. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи по порушенням серцевого ритму Асоціації кардіологів України / О. С. Сичов, В. М. Коваленко, Г. В. Дзяк, А. В. Коркушко, В. О. Бобров [и др.]. — Київ : 2011. — 156 с.
2. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure / Neuberger H.-R., Mewis C., J. van Veldhuisen D. [et al.] // *European Heart Journal*. — 2007. — Vol. 28 (21). — P. 2568—2577.
3. Elezi S. Management and comorbidities of atrial fibrillation in patients admitted in cardiology service in Kosovo—a single-center study / S. Elezi, G. Qerkini, L. Vujupi [et al.] // *Anadolu Kardiyol Derg.* — 2010 Feb. — № 10 (1). — P. 36—40.
4. Massoure P. Atrial fibrillation in elderly patients / P. Massoure, F. Sacher, N. Derval [et al.] // *Rev Prat.* — 2009 Dec 20. — № 59 (10) — P. 1365—9.
5. Макиенко Н. В. Качество жизни в оценке эффективности терапии постоянной формы фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Н. В. Макиенко, Н. И. Яблучанский, О. Ю. Бычкова // *Вестник неотложной и восстановительной медицины.* — 2004. — Том № 3. — С. 462—465.
6. Мартимьянова Л. А. Устойчивость параметров variability сердечного ритма у больных с постоянной формой мерцательной аритмии в пятиминутных интервалах измерений / Л. А. Мартимьянова, Н. В. Макиенко // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, серія «Медицина».* — 2000. — № 494, Вип. 1. — С. 71—75.
7. 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>.

8. 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.
9. Orthostatic Intolerance [Електронний ресурс] / J. M. Stewart, M. S. Medow // Emedicine. — Oct 5, 2009. — Режим доступа : <http://emedicine.medscape.com/article/902155-overview>.
10. Макиенко Н. В. Прогнозирование эффективности терапии постоянной формы фибрилляции предсердий амиодароном и его комбинациями с метопрололом и карведилолом / Н. В. Макиенко, Н. И. Яблчанский // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 6 (92). — С. 83—87.
11. Мартимьянова Л. А. Прогностическая значимость показателей variability сердечного ритма при персистирующей фибрилляции предсердий / [Л. А. Мартимьянова, Н. В. Лысенко, О. Ю. Бычкова, Н. В. Макиенко] // Буковинський медичний вісник. — 2004. — Т. 8, № 3—4. — С. 58—61.

УДК: 612.213

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В ЗАМКНУТОМ КОНТУРЕ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е. Ю. Шмидт¹, А. Л. Кулик², А. В. Мартыненко², Н. И. Яблчанский²

¹ ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

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

У 25 пациентов с АГ (11 женщин и 14 мужчин, средний возраст $56,8 \pm 5,7$ года), изучена эффективность биологической обратной связи в замкнутом контуре variability сердечного ритма (ВСР) и метрономизированного дыхания (МД) в контроле артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Пациенты были разделены на 2 группы: 1 — группа биофидбека (13 пациентов) и 2 — группа сравнения (12 пациентов). Пациентам в группе биофидбека проведено по 5 сессий биологической обратной связи, пациентам в группе сравнения проведено по 1 сессии биофидбека при поступлении и перед выпиской из стационара. Эффективность применения биофидбека оценивалась на основании сравнения значений систолического и диастолического АД (САД и ДАД, соответственно), ЧСС и интегрального индекса качества биологической обратной связи VQI при поступлении и выписке в обеих группах. Полученные данные показали, что биофидбек в замкнутом контуре ВСР и МД, позволяет добиться дополнительного снижения САД, ДАД и ЧСС на фоне медикаментозной терапии, а положительная динамика VQI в группе биофидбека указывает на существование эффекта «тренировки» системы регуляции в результате применения биофидбека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологическая обратная связь, variability сердечного ритма, метрономизированное дыхание, артериальная гипертензия

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНОГО ЗВ'ЯЗКУ У ЗАМКНУТОМУ КОНТУРІ ВАРИАбельНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ТА МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О. Ю. Шмидт¹, О. Л. Кулик², О. В. Мартиненко², М. І. Яблчанський²

¹ ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці, м. Харків, Україна

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

У 25 пацієнтів з АГ (11 жінок і 14 чоловіків, середній вік $56,8 \pm 5,7$ року), вивчена ефективність біологічного зворотного зв'язку в замкнутому контурі variability серцевого ритму (ВСР) та метрономізованого дихання (МД) в контролі артеріального тиску (АТ) і частоти серцевих скорочень (ЧСС). Пацієнти були розділені на 2 групи: 1 — група біофідбека (13 пацієнтів) і 2 — група порівняння (12 пацієнтів). Пацієнтам у групі біофідбека проведено по 5 сесій біологічного зворотного зв'язку, пацієнтам у групі порівняння проведено по 1 сесії біофідбека при вступі і перед випискою зі стаціонару.

© Шмидт О. Ю., Кулик О. Л.,
Мартиненко О. В., Яблчанський М. І., 2011

Ефективність застосування біофідбека оцінювалася на підставі порівняння значень систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ, відповідно), ЧСС та інтегрального індексу якості біологічного зворотного зв'язку BQI при вступі і виписці в обох групах. Отримані дані показали, що біофідбек в замкнутому контурі ВСР та МД, дозволяє домогтися додаткового зниження САТ, ДАТ і ЧСС на тлі медикаментозної терапії, а позитивна динаміка BQI в групі біофідбека вказує на існування ефекту «тренування» системи регуляції в результаті застосування біофідбека.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біологічний зворотній зв'язок, варіабельність серцевого ритму, метрономізоване дихання, артеріальна гіпертензія

CLOSED LOOP BIOFEEDBACK OF HEART RATE VARIABILITY AND PACED BREATHING EFFICACY EVALUATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

E. Yu. Shmidt¹, A. L. Kulik², A. V. Martynenko², N. I. Yabluchansky²

¹ Central Clinical Hospital of Ukrainian Railway, Kharkov, Ukraine

² V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

In 25 patients with arterial hypertension (11 women and 14 men, mean age $56,8 \pm 5,7$ years), biofeedback efficacy in a closed loop of heart rate variability (HRV) and paced breathing (PB) in the control of blood pressure (BP) and heart rate (HR) was studied. Patients were divided into 2 groups: 1 — biofeedback group (13 patients) and 2 — and the comparison group (12 patients). Patients in the biofeedback group underwent 5 biofeedback sessions, to patients in the comparison group only 2 biofeedback sessions were performed — on admission and before discharge from hospital. The effectiveness of biofeedback was evaluated by comparing systolic and diastolic blood pressure values (SBP and DBP, respectively), HR and the integral biofeedback quality index (BQI) on admission and discharge from hospital in both groups. The results showed that the closed loop biofeedback of HRV and the PB allows to further reduce the SBP, DBP and HR with medical therapy background, and the BQI positive dynamics in the biofeedback group indicates the existence of the regulation system «training» effect as a result of biofeedback.

KEY WORDS: biofeedback, heart rate variability, paced breathing, arterial hypertension

Несмотря на успехи в фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ) проблемой остается сложность контроля достигнутых целевых уровней артериального давления (АД) [1]. В связи с этим значение приобретает развитие немедикаментозных методов ее терапии.

Одним из методов, дополняющим медикаментозную терапию АГ является биологическая обратная связь (биофидбек), применяемый в различных разновидностях не только в кардиологии, но и других отраслях медицины [2–5]. Одно из перспективных направлений в нем — биофидбек с контуром вариабельности сердечного ритма (ВСР) и управляемым метрономизированным дыханием (МД) [6].

Поскольку исследования эффективности биофидбека с контуром ВСР и МД при АГ ранее не проводились, мы решили выполнить настоящую работу.

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

Цель исследования: изучить эффективность применения биологической обратной связи в замкнутом контуре вариабельности сердечного ритма и метрономизированного

дыхания у пациентов с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 пациентов с АГ (11 женщин и 14 мужчин, средний возраст $56,8 \pm 5,7$ года). Критериями включения в исследование были АГ со стабильной стенокардией напряжения (ССН) I–III функциональных классов (ФК) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I–III функциональных классов I–IIA стадий.

Критериями исключения были острый инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения IV функционального класса, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса, IIБ–III стадий, клапанные пороки, имплантированные кардиостимуляторы, нарушения атриовентрикулярной проводимости, эндокринные заболевания (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

АД измерялось по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20.

Биофидбек проводился на компьютерном диагностическом комплексе «CardioLab 2009» («ХАИ-Медика») со специально созданным в его составе модулем «Biofeedback», включающим программно связанные

визуально-звуковой метроном дыхания и алгоритм динамического определения текущих значений параметров изменяемой под влиянием изменений МД ВСР.

Параметры ВСР определялись в скользящем буфере продолжительностью в 1 минуту путем динамического спектрального разложения с помощью быстрого преобразования Фурье последовательности длин R-R-интервалов мониторинговых записей ЭКГ. Запись ЭКГ осуществлялась в первом стандартном отведении с частотой дискретизации сигнала в 1000 Гц. Вычисления производились в реальном времени в рамках 7-минутного сеанса [6]. В качестве параметров ВСР использовались рассчитываемые мощности низких частот (V, до 0,05 Гц), преимущественно связанных с терморегуляцией гуморальной и симпатическим звеном вегетативной нервной системы; средних частот (L, 0,05–0,15 Гц), преимущественно связанных с симпатическим и парасимпатическим звеньями вегетативного баланса и высоких частот (H, 0,15–0,40 Гц), преимущественно связанных с парасимпатическим звеном вегетативной нервной регуляции [7]. В дальнейшем эти параметры преобразовывались в двумерную координатную плоскость с осями L/H и $V/(L+H)$, соответствующими мощностям симпатовагального и гуморально-вегетативного звеньев регуляции. Для начала отсчета выбирались значения физиологической нормы указанных балансов каждого испытуемого в соответствии с [7], что позволяло оценивать расстояние D между текущим и оптимальным значениями параметров ВСР пациента.

В исследовании был использован алгоритм со стартом со стартом со свободного немодулированного дыхания. Данный этап (инициализации алгоритма) составлял две минуты. Затем на следующей минуте осуществлялось вычисление соотношения мощностей симпатовагального и гуморально-вегетативного звеньев регуляции и задание метрономизированной частоты G, максимально приближающей текущие значения L/H и $V/(L+H)$ испытуемого к зоне оптимума путем перестройки частоты визуально-звукового метронома. Предлагаемая испытуемому частота дыхания G могла варьировать от 6 до 15 дыханий в минуту.

В соответствии с целью исследования все пациенты были разделены на 2 группы: 1 — группа биофидбека (13 пациентов) и 2 — группа сравнения (12 пациентов). Пациентам в группе биофидбека было проведено по 5 сессий биофидбека в замкнутом контуре variability сердечного ритма и модулированного дыхания. Пациентам в группе

сравнения было проведено по 2 сессии биофидбека — при поступлении и перед выпиской из стационара.

О степени оптимизации регуляторных систем испытуемого судили по показателям оптимальности (O), чувствительности (S) и эффективности (E) биофидбека в замкнутом контуре ВСР и МД в оптимизационном алгоритме в целом и по каждой из координат его фазового пространства, а также по интегральному показателю «индекс качества биообратной связи» (Biofeedback Quality Index — BQI), охватывающему все измерения качества процесса биообратной связи. Методика расчетов O, S, E и BQI изложена в [6].

Все пациенты получали одинаковую терапию в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению АГ Украинской ассоциации кардиологов [8]. Применялись диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета-блокаторы. Пациентам со стабильной стенокардией напряжения дополнительно назначали препараты ацетилсалициловой кислоты и статины.

Эффективность применения биофидбека оценивалась на основании сравнения значений систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД, соответственно), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и индекса BQI при поступлении и выписке в обеих группах пациентов.

Значения изучаемых показателей по всем пациентам заносились в таблицу в Microsoft Excel с последующим определением показателей среднего (M) и стандартного отклонения (sd). Достоверность различий между группами на этапах исследования определялась при помощи U-критерия Манна-Уитни [9]. Достоверность различий между значениями показателя на текущем этапе и до начала лечения определялась при помощи T-критерия Уилкоксона [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1, из которой видно, что выделенные группы сопоставимы по основным выделяемым признакам.

Значения средних показателей ЧСС, САД и ДАД в группах биофидбека и сравнения при поступлении и перед выпиской, представлены в табл. 2. При одинаковом медикаментозном лечении систематическое проведение сеансов биофидбека способствовало достижению более низких значений ЧСС, САД, ДАД.

Изменения индекса качества биологической обратной связи BQI в группах биофидбека и сравнения представлены на рис. 1. Систематическое проведение биофидбека в основ-

ной группе пациентов способствовало закономерному приближению индекса BQI к оп-

тимальному уровню, тогда как в группе сравнения он оставался без изменений.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с АГ в группах биофидбека и сравнения (M ± sd; (n))

Показатели		Группы пациентов	
		Биофидбека (13)	Сравнения (12)
Пол	Мужской	8	4
	Женский	5	8
Возраст, годы (M ± sd)		57,3 ± 5,5*	56,8 ± 6,8
Стадия АГ	I	2	1
	II	8	9
	III	3	2
Степень АГ	Мягкая	—	—
	Умеренная	7	8
	Тяжелая	6	4
ФК ССН	I	3	1
	II	1	4
	III	—	1
ФК ХСН	I	1	3
	II	—	1
	III	—	—

Примечание:

* P < 0,05 между группами.

Таблица 2
Значения средних показателей ЧСС, САД и ДАД в группах биофидбека и сравнения при поступлении и перед выпиской (M ± sd)

Показатель	Группы			
	Биофидбека		Сравнения	
	Поступление	Выписка	Поступление	Выписка
ЧСС	76,7 ± 15,2*	71,9 ± 16,6*†	75,2 ± 10,0*	72,4 ± 10,6*†
САД	157,1 ± 21,5*	143,3 ± 14,2*†	159,2 ± 11,7*	147,5 ± 12,7*†
ДАД	101,6 ± 13,7*	93,0 ± 10,2*†	104,3 ± 12,6*	96,4 ± 11,3*†

Примечание:

* P < 0,05 по показателю на этапе между группами;

† P < 0,05 по показателю на этапе против значений при поступлении.

Полученные данные свидетельствуют, что биофидбек в замкнутом контуре ВСР и МД может применяться у пациентов с АГ для повышения качества ее контроля, и не только сравним по эффективности с другими методиками [10, 11], но и превосходит их.

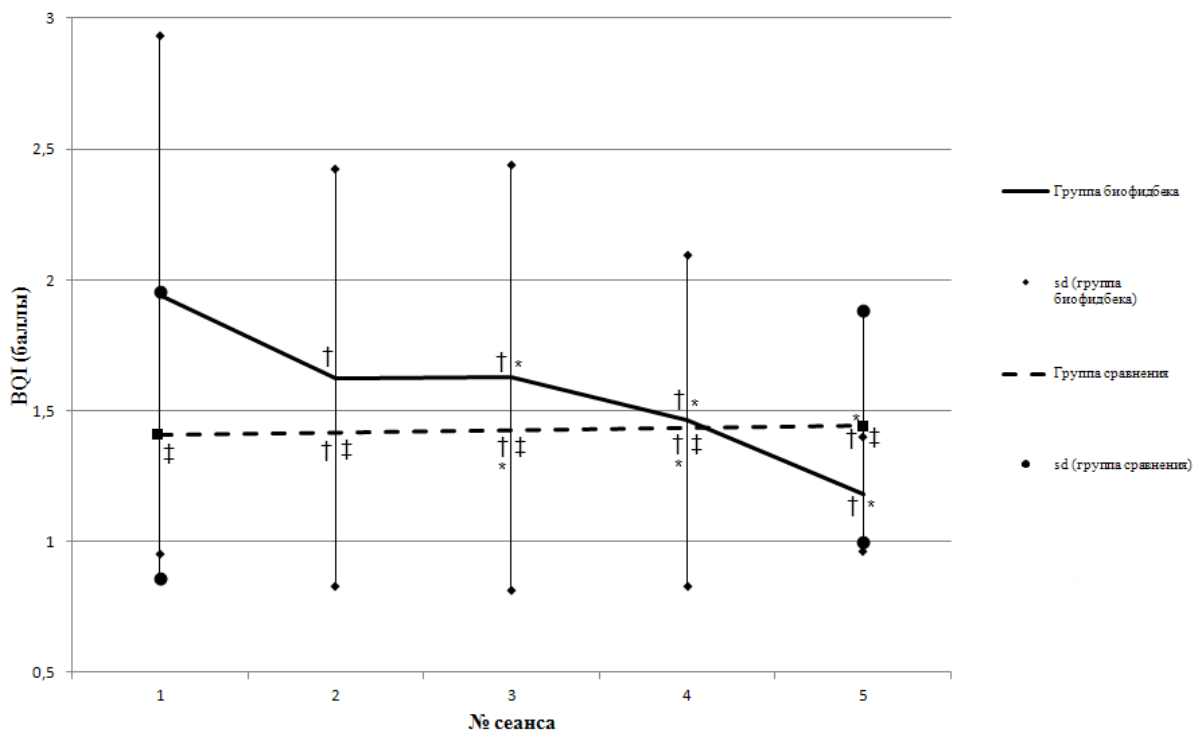


Рис. 1. Динамика индекса качества биологической обратной связи BQI в группе биофидбека (а) и группе сравнения (б) соответственно

Примечание:

* — P < 0,05 на сеансах в группах биофидбека и сравнения против исходных значений;

† — P < 0,05 на соседних сеансах в группе биофидбека;

‡ — P < 0,05 между группами биофидбека и сравнения на текущих сеансах.

Метод позволяет добиться дополнительного на фоне медикаментозной терапии снижения ЧСС, САД и ДАД. Положительная динамика значений BQI в группе биофидбека демонстрирует эффект «тренировки» системы регуляции в результате его применения.

ВЫВОДЫ

1. Применение биологической обратной связи в замкнутом контуре variability сердечного ритма и метрономизированного

дыхания у пациентов с артериальной гипертензией позволяет добиться лучшего контроля ЧСС, САД и ДАД.

2. Наблюдаемая положительная динамика интегрального показателя BQI в замкнутом контуре variability сердечного ритма и метрономизированного дыхания указывает на наличие эффекта тренировки систем регуляции, и может быть использована в оздоровительных и лечебных практиках.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wong K. The association between hypertension-specific care management processes and blood pressure outcomes in US-based physician organizations / K. Wong, A. Smalarz, N. Wu [et al.] // *J Am Soc Hypertens.* — 2011. — Sep 28. — Режим доступа до ресурсу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21958468>.
2. Schwartz M. S. *Biofeedback : A Practitioner's Guide.* 3rd ed. / M. S. Schwartz, F. Andrasik. — NY : Guilford Press; 2003. — 930 p.
3. Ritz T. Behavioral interventions in asthma: biofeedback techniques / T. Ritz, B. Dahme, W. T. Roth // *J Psychosom Res.* — 2004. — № 56 (6). — P. 711—20.
4. Eckardt V. F. Is biofeedback therapy an effective treatment for patients with constipation? / V. F. Eckardt // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* — 2006. — № 3 (4). — P. 198—9.
5. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review / D. J. Desantis, M. P. Leonard, M. A. Preston [et al.] // *J Pediatr Urol.* — 2011. — № 7 (3). — P. 342—8.
6. Белал С. А. С. Качество биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания при старте с возрастной физиологической нормы / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Медицина.* — № 938. Випуск 21. — 2011. — С. 29—37.
7. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу [электронный ресурс] / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Режим доступа : <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>.
8. Рекомендації Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. — К. : ПП ВМБ, 2008. — 80 с.
9. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К. : Морион, 2000. — 320 с.
10. Nolan R. P. Behavioral neurocardiac training in hypertension: a randomized, controlled trial / R. P. Nolan, J. S. Floras, P. J. Harvey [et al.] // *Hypertension.* — 2010. — № 55 (4). — P. 1033—9.
11. Rainforth M. V. Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure : A Systematic Review and Meta-analysis / M. V. Rainforth, R. H. Schneider, S. I. Nidich [et al.] // *Curr Hypertens Rep.* — 2007. — № 9 (6). — P. 520—528.

Огляди

УДК: 616.12-005.4-06

ИШЕМИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Н. Т. Ватутин^{1,2}, Н. В. Калинин¹, Т. Д. Бахтеева¹, В. С. Колесников¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

² Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака АМН Украины, г. Донецк, Украина

В обзоре представлены современные данные литературы об одном из эндогенных механизмов защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения — посткондиционировании. Отдельное внимание уделено истории изучения данного вопроса. Рассмотрены биохимические процессы, лежащие в основе реализации данного механизма, триггеры, инициирующие его запуск, а также перспективы его применения в клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическое посткондиционирование

ИШЕМІЧНЕ ПОСТКОНДИЦІОНУВАННЯ

Ватутін Н. Т.^{1,2}, Калінкіна Н. В.¹, Бахтєєва Т. Д.¹, Колесніков В. С.¹

¹ Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

² Інститут невідкладної та відновної хірургії імені В. К. Гусака АМН України, м. Донецьк, Україна

В огляді представлені сучасні дані літератури стосовно одного з ендогенних механізмів захисту міокарду від ішемічного та реперфузійного пошкодження — посткондиціонування. Окрему увагу було надано історії вивчення даного питання. Розглянуто біохімічні процеси, що лежать в основі реалізації цього механізму, тригери, що ініціюють його запуск, а також перспективи його застосування у клінічній практиці.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічне посткондиціонування

ISCHEMIC POSTCONDITIONING

Vatutin N. T.^{1,2}, Kalinkina N. V.¹, Bakhteeva T. D.¹, Kolesnikov V. S.¹

¹ Donetsk National Medical University named by M. Gorkiy, Ukraine

² Institute of Urgent and Reconstructive Surgery named by V. K. Gusak AMS of Ukraine, Donetsk, Ukraine

Nowadays therapeutical strategy of acute myocardial infarction includes both reperfusion methods and treatment of consequences of blood flow restoring. This review presents recent data of literature on one of endogenous cardioprotection mechanisms, that preserves myocardium from ischemic and reperfusion damage — ischemic postconditioning. Separately we marked at the history of investigation of this question. We examined processes, underlying this mechanism, triggers, that initiate it's launch and its clinical perspectives.

KEY WORDS: ischemic postconditioning

Сердечно-сосудистые заболевания и особенно инфаркт миокарда (ИМ) представляют собой серьезную угрозу здоровью и жизни населения. Так, если в 2004 г. от заболеваний сердечно-сосудистой системы (преимущественно от ИМ и инсульта) в мире умерло 17,1 млн человек, то по прогнозам экспертов ВОЗ [1] к 2030 г. эта цифра может увеличиться до 23,6 млн. На сегодняшний

день лучшей стратегией, направленной на спасение миокарда при острой коронарной катастрофе, является быстрая и эффективная реперфузия ишемизированной сердечной мышцы посредством системного тромболизиса или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

В то же время реперфузия сама по себе несет определенную угрозу для миокарда и

может сопровождаться его контрактильной дисфункцией, поражением микроциркуляторного русла (феномен no-reflow), увеличением размеров некроза и жизнеопасными аритмиями. Данные осложнения, обусловленные восстановлением коронарного кровотока, принято объединять под общим названием — реперфузионные повреждения [2].

История поисков

На протяжении последних десятилетий вёлся интенсивный поиск эффективных способов борьбы с ишемическим и реперфузионным повреждением миокарда. Так, четверть века назад (1986 г.) Murry C. E. et al. [3] описали один из способов кардиопротекции, основанный на активации эндогенных механизмов защиты миокарда от гипоксии. Суть его заключалась в ограничении размеров ИМ под влиянием серии последовательных кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии, предшествующих острому стойкому нарушению кровотока. Этот феномен был назван ишемическим прекодиционированием.

Спустя пять лет (1991 г.) Liu G. S. et al. [4] установили, что для активации ишемического прекодиционирования необходима стимуляция аденозиновых рецепторов A1. Так был обнаружен один из основных триггеров этого процесса — аденозин. Позднее были открыты два других механизма запуска ишемического прекодиционирования — с участием брадикинина и опиоидов [5].

Протективный эффект ишемического прекодиционирования в клинике был обнаружен в процессе субанализа результатов исследования TIMI-4 (1995) [6], показавшем, что пациенты, страдавшие стенокардией до развития ИМ, имели меньшие размеры зоны некроза и более благоприятное клиническое течение и исход заболевания. Так, частота развития тяжелой сердечной недостаточности (СН) или кардиогенного шока у них составляла 1 %, в то время как в контрольной группе (без стенокардии до ИМ) — 7 % ($p = 0,006$).

Эти данные были подтверждены и в исследовании TIMI-9B (1998) [7], по результатам которого у пациентов с предшествующей стенокардией было меньше сердечно-сосудистых событий в первые 30 сут. после развития ИМ и отмечалась тенденция к более низкому уровню креатинфосфокиназы (КФК) в плазме крови по сравнению с контрольной группой. В дальнейшем и другие клинические исследования [8, 9] продемонстрировали благоприятное влияние предшествующей ИМ стенокардии на его течение.

Несомненным достижением в изучении механизмов эндогенной кардиопротекции стала экспериментальная работа Zhao L. Z. et al. (2003) [10], показавшая, что серия последовательных коротких циклов окклюзии/открытия просвета коронарной артерии, производимых уже после того, как был смоделирован ИМ и выполнена реперфузия ишемизированных тканей, приводит к существенному уменьшению зоны некроза и более полному восстановлению кровотока. Этот феномен, получивший название посткондиционирования, был признан ещё одним способом защиты миокарда, непременным условием эффективности которого было его проведение в первые часы ИМ. Впоследствии были описаны [11] и многие другие эффекты посткондиционирования — предотвращение злокачественных нарушений ритма, вызванных реперфузией, сохранение функционального состояния эндотелия коронарных сосудов, предотвращение апоптоза кардиомиоцитов. Исследователи предположили, что феномен посткондиционирования с успехом может быть использован в клинической практике в процессе восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии при ЧКВ.

Считается [12], что в основе феномена посткондиционирования лежат процессы, практически полностью аналогичные механизмам, обуславливающим процесс прекодиционирования. Ведущим отличием между пре- и посткондиционированием является временной интервал, в котором запускается процесс. Активация первого осуществляется до момента окклюзии инфарктзависимой артерии, второго — сразу после реперфузии. Оба эти механизма представляют собой часть одного целого адаптационного феномена, направленного на сохранение жизнеспособного миокарда в условиях его острого повреждения.

Механизмы посткондиционирования

Весь процесс посткондиционирования условно может быть разделён на три основных этапа [13]. Первый осуществляется путём активации рецепторов аденозина, опиоидов и других веществ-триггеров на поверхности кардиомиоцитов и клеток эндотелия коронарных сосудов. Второй — посредством серии биохимических реакций, во время которых внутриклеточные ферменты передают сигнал с клеточной поверхности на конечные точки-эффекторы. Третий — путём изменения внутреннего гомеостаза кардиомиоцитов. Таким образом, эти процессы, как уже говорилось, напоминают та-

ковые, наблюдаемые в феномене прекодиционирования [12].

В основе первого этапа лежит накопление в сердечной мышце под воздействием коротких эпизодов ишемии определённых веществ-триггеров [14–16]. К ним относят аденозин, опиоиды, а также норадреналин, брадикинин и другие вещества, инициирующие процесс путём активации специфических рецепторов на мембране кардиомиоцитов.

Передача «спасительного» сигнала в процессе посткондиционирования опосредуется активацией ряда внутриклеточных ферментных систем, в первую очередь, протеинкиназ и фосфорилирующих ферментов. Наиболее изученные из них — белки семейства RISK (Reperfusion Injury Salvage Kinases) [17], протеинкиназа А [18] и некоторые изоформы протеинкиназы С [19]. Несмотря на то, что эти белки имеют различные функциональные ниши, все они являются частью единого сигнального механизма клеточной защиты. Заключительным этапом механизма посткондиционирования принято считать активацию белков эффекторов — митохондриальных и сарколеммальных $K_{\text{АТФ}}$ -каналов и NO-синтазы [20, 21]. Следствием этого является открытие $K_{\text{АТФ}}$ -каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда, предотвращение чрезмерного образования активных форм кислорода (АФК), блокирование открытия специфических ионных каналов внутренней мембраны митохондрий и оптимизация метаболизма жирных кислот.

В некоторых работах [22] протеинкиназа С-эпсилон представлена одновременно и как триггер, и как медиатор посткондиционирования. В качестве триггера она участвует в передаче сигнала от протеинкиназы G на митохондриальные калиевые каналы [23]. Она также взаимодействует с митохондриальным каналом переменной проницаемости (Mitochondrial Permeability Transition Pore, МРТР) [24] и вызывает частичную блокаду натрий-кальциевого обменника — $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -exchanger (NCX) [25].

Известно [6], что NCX — АТФ-независимый ионный транспортер, располагающийся на клеточной мембране кардиомиоцитов, способен обменивать один ион кальция на три иона натрия. Он управляется градиентами концентрации этих ионов и мембранным потенциалом. NCX может работать в двух режимах — прямом и обратном. В прямом режиме белок удаляет кальций из клетки, обменивая его на ионы натрия (участвуя таким образом в электро-механическом сопряжении). В обратном режиме он

перемещает кальций из внеклеточного пространства в клетку (что наблюдается при ишемии вследствие внутриклеточного ацидоза и дефицита АТФ). Избыток внутриклеточного кальция, возникающий при реперфузии, приводит к контрактуры кардиомиоцита и разрыву клеточной мембраны. Кроме того, кальций может спровоцировать открытие МРТР и привести к нарушению целостности митохондрий и гибели клетки.

Роль NCX в клеточном гомеостазе довольно сложна и недостаточно изучена, однако в эксперименте уже показан защитный эффект блокады его обратного режима [26], приводившей к уменьшению размера инфаркта [27]. Цитопротекторный эффект блокады обратного тока кальция через NCX-механизм также сопровождается и противоритмическим действием, особенно полезным в период реперфузии [28].

Определённого внимания заслуживает гипотеза посткондиционирования с участием протеосомального протеолиза [29]. Протеосома — это РНК-белковый комплекс, в состав которого входят ферменты-протеазы. В норме в этом комплексе происходит расщепление регуляторных белков, принимающих участие в митотическом цикле клетки. Чрезмерная активация протеосомного фактора приводит к повреждению и лизису некоторых белков и ферментных систем, инициируя реперфузионное повреждение миокарда. В то же время умеренная блокада этого фактора способствует ишемическому посткондиционированию и уменьшает такое повреждение (интересно, что естественным ингибитором протеосомального комплекса является флавоноид кверцетин, уже применяемый в клинике [29] в качестве агента фармакологического посткондиционирования).

Полученные в экспериментальных исследованиях данные свидетельствуют, что потеря целостности сосудистого эндотелия вследствие реперфузионного повреждения приводит к выходу из повреждённых клеток в регионарный кровоток цитокинов и других провоспалительных медиаторов, вызывающих каскад биохимических реакций, препятствующих полному восстановлению кровотока в ишемизированном участке и вызывающих дополнительное повреждение ткани миокарда. При этом использование посткондиционирования позволяет предотвращать дисфункцию эндотелия коронарных сосудов и подавлять адгезию нейтрофилов к их интимае [30].

Одним из проявлений реперфузионного повреждения миокарда являются жизнеопасные аритмии [31]. Реперфузионные та-

хиаритмии могут быть причиной внезапной сердечной смерти при остром ИМ и затрудняют восстановление сократительной функции сердца после кардиоплегии. В недавней работе [32] на модели изолированного сердца экспериментального животного была показана антиаритмическая эффективность посткондиционирования. Авторам, путём создания 2х-минутной ишемии миокарда, удалось прекратить затяжной эпизод фибрилляции желудочков и сохранить на протяжении длительного времени регулярный синусовый ритм, тогда как в контрольной группе фибрилляция продолжалась до конца эксперимента.

Среди патогенетических факторов реперфузионных аритмий большое значение придаётся двум — образованию свободных радикалов и усилению предшествующей электрической гетерогенности миокарда [31]. Оба эти фактора непосредственно связаны с реперфузией. Предполагают, что возобновление ишемии на короткий срок подавляет синтез АФК в реперфузируемом миокарде и, таким образом, прерывает один из механизмов самоподдержания аритмий.

Результаты исследования, выполненного Zhao Z. O. et al. [10], показали, что посткондиционирование ассоциируется со снижением концентрации продукта перекисного окисления липидов — малонового диальдегида в плазме крови экспериментальных животных, а в миокарде — супероксид аниона. Именно снижение продукции свободных радикалов кислорода и торможение перекисного окисления липидов может быть одним из механизмов ишемического посткондиционирования. С другой стороны, глобальная ишемия может быть фактором, приводящим к электрической стабилизации миокарда и, следовательно, влиять на один из основных аритмогенных механизмов — re-entry [33].

Клинические перспективы

Исходя из результатов экспериментальных работ, в настоящее время обсуждаются два основных направления возможного клинического применения феномена посткондиционирования [34]. Первое предполагает механическое прерывание раннего реперфузионного периода последовательными эпизодами ишемии/реперфузии и, вероятно, сможет применяться в кардиохирургии и интервенционной кардиологии при проведении ЧКВ. Второе, предусматривающее опосредованное воздействие на целевые механизмы посткондиционирования с помощью фармакологических агентов, возможно, будет использоваться в неотложной кардиологии.

Уже проведенные экспериментальные работы [35], показали возможность успешного применения фармакологических агентов с целью инициации данного механизма кардиопротекции. Первые клинические наблюдения [36] подтвердили такую возможность. В настоящее время в Дании проходит крупное исследование POSTCON II, целью которого является определение влияния одного из таких препаратов — синтетического аналога глюкагоноподобного гликопептида-1 — эксенатида на процессы реперфузионного повреждения миокарда у пациентов с ИМ. Способность эксенатида ограничивать зону некроза миокарда и снижать число жизнеопасных аритмий в момент восстановления кровотока уже была показана в экспериментальных исследованиях в лаборатории Университетского госпиталя Копенгагена [33].

В экспериментальных [38] и первых клинических исследованиях [25] также продемонстрирована эффективность антиоксидантов в предотвращении реперфузионного повреждения. Их применение позволяло блокировать образование свободных радикалов в процессе реперфузии. Другие фармакологические препараты, влияющие на внутриклеточный ионный обмен (в частности, никорандил), по всей видимости, могут корректировать электролитный дисбаланс в кардиомиоцитах, подвергшихся ишемии/реперфузии. Такие миметики посткондиционирования, как аденозин, ацетилхолин, опиоиды [39], генистеин [40], изофлюран [41] в будущем, вероятно, также будут применяться для ослабления реперфузионного повреждения миокарда после тромболизиса или рентгенэндоваскулярных вмешательств.

Особое внимание исследователей привлекает использование аденозина. Так, в крупном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании AMISTAD-II оценивалась эффективность аденозина в дополнение к реперфузионным вмешательствам у 243 больных ИМ с подъемом сегмента ST. Больные рандомизировались на получение аденозина в дозах 70 и 50 мкг/кг/мин. или плацебо в соотношении 1:1:1. Инфузию аденозина начинали в течение 15 мин. до или после реперфузионной терапии (тромболизис/ЧКВ), и продолжали на протяжении 3 ч. Первичными конечными точками исследования служили случаи развития внутригоспитальной застойной СН, первой госпитализации по поводу СН или смерти от любой причины в течение 6 мес. Вторичными конечными точками были общая и сердечно-сосудистая смертность, а также размер ИМ, оцененный через 120–

216 ч. после начала острой коронарной катастрофы с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с Tc99m-сестамиби.

Это исследование подтвердило, что использование аденозина в дозе 70 мкг/кг/мин. в дополнение к реперфузионной терапии значительно (на 57 %) уменьшало размеры ИМ. В то же время, влияния на клинические конечные точки не было (отмечен лишь слабый тренд), что, по мнению авторов, связано с недостаточным объемом исследования. Вероятно, для оценки клинической эффективности этого относительно безопасного препарата требуется проведение более крупного исследования.

К недостаткам естественного активатора A1 рецепторов — аденозина, относят неудобство применения, связанное с необходимостью внутривенного введения через инфузомат при тщательном контроле показателей гемодинамики, а также быстрая деградация препарата в кровеносном русле. Поэтому перспективным является создание веществ подобных аденозину, но имеющих более благоприятный фармакокинетический профиль.

Отдельного внимания заслуживают исследования [42], направленные на изучение

«дистанционного» посткондиционирования. Суть данного метода заключается в создании коротких прерывистых эпизодов ишемии в тканях и органах, удаленных от сердца, в результате чего происходит запуск «системного» защитного механизма, в том числе и в миокарде. Эффективность «дистанционного» посткондиционирования продемонстрирована в клиническом исследовании [43], в котором посредством наложения манжеты тонометра на одну из конечностей и серий нагнетания в ней давления, превышающее систолическое, с последующим его снижением, удавалось снизить (в сравнении с контрольной группой) масштабы повреждения миокарда в условиях острой ишемии/реперфузии. В настоящее время в поликлинической больнице S. Matteo (Италия) проводится клиническое исследование, направленное на оценку влияния феномена «дистанционного» посткондиционирования на размер зоны некроза миокарда у пациентов с острым ИМ, которым проводится urgentное ЧКВ [44].

Таким образом, в перспективе ишемическое посткондиционирование может, вероятно, стать одним из эффективных методов защиты миокарда от реперфузионного повреждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиенко О. М. Выбор препарата группы ингибиторов АПФ: эффективность, безопасность и доступность для пациента / О. М. Сергиенко // Украинский медицинский журнал. — 2011. — № 1 (81). — С. 30—31.
2. Ambrosio G. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications / G. Ambrosio, I. Tritto // *Am Heart J.* — 1999. — Vol. 138. — P. 69—75.
3. Rezkalla S. H. Preconditioning in humans / S. H. Rezkalla, R. A. Kloner // *Heart Fail Rev.* — 2007. — Vol. 1 (3—4). — P. 201—206.
4. Downey J. M. Ischemic preconditioning: Nature's own cardioprotective intervention / J. M. Downey // *Trends in Cardiovascular Medicine.* — 1992. — Vol. 2. — P. 170—176.
5. Downey J. M. Acetylcholine, Bradykinin, Opioids, and Phenylephrine, but not Adenosine, Trigger Preconditioning by Generating Free Radicals and Opening Mitochondrial K_{ATP} Channels / J. M. Downey // *Circulation Research.* — 2001. — Vol. 89. — P. 273—278.
6. Kloner R. A. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? / R. A. Kloner // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1064—1065.
7. Kloner R. A. and the TIMI-9B Investigators. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: an ancillary study in TIMI-9B / R. A. Kloner // *Circulation.* — 1998. — Vol. 97. — P. 1042—1045.
8. Kloner R. A. Ischemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena / R. A. Kloner // *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* — 2004. — Vol. 1. — P. 96—102.
9. Kloner R. A. Preinfarction angina and exercise: yet another reason to stay physically active / R. A. Kloner // *J Am Coll Cardiol.* — 2001. — Vol. 38. — P. 1366—1368.
10. Zhao Z. Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* — 2003. — Vol. 285. — P. 579—584.
11. Couvreur N. Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits / N. Couvreur // *AJP — Heart.* — 2006. — Vol. 291. — P. 1345—1350.
12. Piper H. Bringing preconditioning and postconditioning into focus / H. Piper // *Cardiovascular Research.* — 2006. — Vol. 70. — P. 167—169.
13. Kloner R. A. Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology /

- R. A. Kloner // Cardiovascular Research. — 2006. — Vol. 70. — P. 297—307.
14. Kaljusto M. L. Postconditioning in rats and mice / M. L. Kaljusto // Scand Cardiovasc J. — 2006. — Vol. 70. — P. 334—341.
 15. Kin H. Postconditioning attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion / H. Kin // Cardiovasc Res. — 2004. — Vol. 62. — P. 74—85.
 16. Zhao Z. Q. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning / Z. Q. Zhao // Am J Physiol (Heart Circ Physiol). — 2003. — Vol. 285. — P. 585—588.
 17. Hausenloy D. J. Reperfusion injury salvage kinase signaling: taking a RISK for cardioprotection / D. J. Hausenloy // Heart Fail Rev. — 2007. — Vol. 12. — P. 217—234.
 18. Insete J. Ischemic preconditioning attenuates calpain-mediated degradation of structural proteins through a protein kinase A-dependent mechanism / J. Insete // Cardiovasc Res. — 2004. — Vol. 64. — P. 105—114.
 19. Hausenloy D. J. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning / D. J. Hausenloy // Cardiovasc Res. — 2006. — Vol. 70. — P. 240—253.
 20. Gross G. J. Opioids and myocardial reperfusion injury / G. J. Gross, J. N. Peart // Arch Mal Coeur Vaiss. — 2007. — Vol. 100. — P. 231—237.
 21. Ma X. J. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction / X. J. Ma, X. H. Zhang, C. M. Li // Scand Cardiovasc J. — 2006. — Vol. 40. — P. 327—333.
 22. Inagaki K. Additive protection of the ischemic heart ex vivo by combined treatment with protein kinase C inhibitor and epsilon-protein kinase C activator / K. Inagaki // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 869—875.
 23. Inagaki K. Inhibition of protein kinase C protects against reperfusion injury of the ischemic heart in vivo / K. Inagaki // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 2304—2307.
 24. Bright R. Protein kinase C mediates cerebral reperfusion injury in vivo / R. Bright // J Neurosci. — 2004. — Vol. 24. — P. 6880—6888.
 25. Ivanov F. Postconditioning in Acute Myocardial Infarction Patients / F. Ivanov [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. — 2011. — Vol. 14. — P. 811—820.
 26. Kaljusto M. Postconditioning in mouse hearts is inhibited by blocking the reverse mode of the sodium-calcium exchanger / M. Kaljusto // Interact CardioVasc Thorac Surg. — 2010. — Vol. 10. — P. 743—748.
 27. Bouwman R. A. Cardioprotection via activation of protein kinase C-delta depends on modulation of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger / R. A. Bouwman [et al.] // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 226—232.
 28. Schafer C. Role of the reverse mode of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger in reoxygenation-induced cardiomyocyte injury / C. Schafer [et al.] // Cardiovasc Res. — 2001. — Vol. 51. — P. 241—250.
 29. Мойбенко О. О. Особливості клітинної смерті кардіоміоцитів при аноксії-реоксигенації / [О. О. Мойбенко, В. Є. Досенко, В. С. Нагибін, Л. В. Тумановська] // Клінічна та експериментальна патологія. — 2004. — № 2. — С. 30—32.
 30. Zhao J. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines / J. Zhao // Microvascular Research. — 2007. — Vol. 73. — P. 137—142.
 31. Dow J. The Mechanism by Which Ischemic Postconditioning Reduces Reperfusion Arrhythmias in Rats Remains Elusive / J. Dow // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2009. — Vol. 14. — P. 99—103.
 32. Kloner R. A. Postconditioning markedly attenuates ventricular arrhythmias after ischemia-reperfusion / R. A. Kloner // J Cardiovasc Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 11. — P. 55—63.
 33. Sasaki H. Brief Ischemia-Reperfusion Performed After Prolonged Ischemia (Ischemic Postconditioning) Can Terminate Reperfusion Arrhythmias With no Reduction of Cardiac Function in Rats / H. Sasaki // International Heart Journal. — 2007. — Vol. 48. — P. 205—213.
 34. Treiman M. Ischemic postconditioning: a clinical perspective / M. Treiman // Interventional Cardiology. — 2010. — Vol. 2. — P. 579—589.
 35. Tsang A. Myocardial postconditioning: reperfusion injury revisited / A. Tsang // AJP — Heart. — 2005. — Vol. 289. — P. 2—7.
 36. Baxter G. F. Reperfusion and calculated RISKS: pharmacological postconditioning of human myocardium / G. F. Baxter // British Journal of Pharmacology. — 2008. — Vol. 153. — P. 1—3.
 37. Que L. Glucagon-like peptide-1 and the exenatide analogue AC3174 improve cardiac function, cardiac remodeling, and survival in rats with chronic heart failure / L. Que // Cardiovasc Diabetol. — 2010. — Vol. 9. — P. 76.
 38. Pagliaro P. Cardioprotective Pathways During Reperfusion: Focus on Redox Signaling and Other Modalities of Cell Signaling / P. Pagliaro [et al.] // Antioxidants & Redox Signaling. — 2011. — Vol. 14. — P. 833—850.
 39. Staat P. et al. Postconditioning the human heart / P. Staat [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 112. — P. 2143—2148.
 40. Tissier R. Pharmacological postconditioning with the phytoestrogen genistein / R. Tissier // J Mol Cell

- Cardiol. — 2006. — Vol. 20. — P. 44—46.
41. Feng J. Isoflurane postconditioning prevents opening of the mitochondrial permeability transition pore through inhibition of glycogen synthase kinase 3beta / J. Feng // *Anesthesiology*. — 2005. — Vol. 103. — P. 987—995.
42. Andreka G. Remote ischaemic postconditioning protects the heart during acute myocardial infarction in pigs / G. Andreka // *Heart*. — 2007. — Vol. 93. — P. 749 *ClinicalTrials.gov* 752.
43. Stavros P. Transient Limb Ischemia Induces Remote Preconditioning and Remote Postconditioning in Humans by a K_{ATP} Channel-Dependent Mechanism / P. Stavros // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1386—1395.
44. *ClinicalTrials.gov* [Електронний ресурс] // Режим доступу до ресурсу : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00865722?term=postconditioning&rank=14>.

УДК: 616.98:578.8-036.22:577.2

СТАН СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ В УКРАЇНІ

А. Ю. Волянський¹, О. А. Романова¹, М. М. Попов²

¹ ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків, Україна

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

Надано огляд літератури стосовно стану вакцинопрофілактики вірусних інфекцій (поліомієліту, кору, червоної висипки, епідемічного паротиту та гепатиту В) в Україні з часу її започаткування. Наведено публікації останніх років, в яких розглядаються проблеми специфічної профілактики вірусних захворювань у нашій країні.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: імунопрофілактика, вірусні інфекції

СОСТОЯНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УКРАИНЕ

А. Ю. Волянский¹, Е. А. Романова¹, Н. Н. Попов²

¹ ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова НАМН Украины», г. Харьков, Украина

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

Представлен обзор литературы по состоянию вакцинопрофилактики вирусных инфекций (полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита и гепатита В) в Украине со времени ее внедрения. Приведены публикации последних лет, в которых рассматриваются проблемы специфической профилактики вирусных инфекций в нашей стране.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунопрофилактика, вирусные инфекции

THE STATE OF SPECIFIC PROPHYLAXIS OF VIRAL INFECTIONS IN UKRAINE

A. Yu. Volyansky¹, E. A. Romanova¹, N. N. Popov²

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

² V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

Ukraine's story of the state of vaccinal prevention of viral infections (poliomyelitis, measles, rubella, mumps, hepatitis B) literature review is offered. Latest publications that contain specific prophylaxis of viral infections problems in our country are given.

KEY WORDS: immune prophylaxis, viral infections

Вакцинопрофілактика являє собою штучне відтворення специфічної імунної відповіді з метою створення у людини несприйнятливості до інфекційних захворювань шляхом уведення вакцин. На сьогоднішній день за допомогою вакцин можна попередити близько 40 захворювань. Практично від будь-якої інфекції, проти якої існує вакцина, медицина спроможна захистити населення. Це можливо завдяки тому, що майже кожна країна світу має національний календар профілактичних щеплень. Він враховує численну кількість факторів, які впливають на схему вакцинації саме в тій країні, де він запропонований. Календар профілактичних щеплень враховує рівень захворюваності на інфекції, вікові особливості формування імунітету у дітей, вплив материнських антитіл, побічні реакції, ускладнення, доступність вакцин. Наявність єдиних стандартів у питаннях імунізації у тій або іншій країні дозволяє забезпечувати значне зниження захворюваності серед населення на інфекції, контрольовані вакцинами. Подібний підхід дозволив подолати таке розповсюджене і небезпечне захворювання минулого, як натуральна віспа. На теперішній час вакцинація проти натуральної віспи припинена, оскільки відсутня циркуляція збудника. У переважній більшості країн світу, в тому числі і в Україні, ліквідовано поліомієліт, у багатьох країнах Америки, Європи не зустрічаються такі тяжкі захворювання як кір, природжена червона висипка, правець новонароджених, дифтерія. Завдяки вакцинації проти вірусного гепатиту В у світі вдалося знизити частоту гепатоцелюлярної карциноми у дітей [1–3].

Вакцинація дозволяє не тільки попередити розвиток інфекційних захворювань, зменшити їх тяжкість і число ускладнень, мінімізувати ризик летального кінця хвороби, але і має соціально-економічне значення. Завдяки щепленням виключається виникнення епідемій, забезпечується здоров'я суспільства в цілому і родичів кожної конкретної дитини, зменшується кількість госпіталізацій, відсоток інвалідізації, витрати на придбання коштовних медикаментів та пов'язані з тимчасовою непрацездатністю [4, 5].

Вельми важливими для вирішення завдання зниження захворюваності на інфекційні хвороби або їх ліквідації є максимальне охоплення вакцинацією дитячого населення і дотримання всього календарю зі щеплень по відношенню до кожної дитини. Лише за таких умов формується достатній рівень колективного імунітету. Якщо 95 % всього населення країни вакциновано, люди, які не були щеплені або були щеплені частково,

також будуть захищені від інфекцій. Це відбувається за рахунок стійкого колективного імунітету. Вакцинація кожного індивідууму забезпечує не тільки захист конкретної людини від захворювання, але і непрямий захист всіх членів популяції. Якщо охоплення вакцинацією недостатнє, підвищений ризик інфекційної захворюваності з'являється навіть у щеплених дітей, оскільки щеплення не забезпечують 100-% стійкість до захворювань. Якщо число невакцинованих з різних причин дітей буде зростати, є велика вірогідність того, що епідемії інфекційних захворювань знову повернуться [6].

У 1974 р. Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) була ухвалена Розширена програма імунізації (РПІ), основою якої є боротьба з інфекціями, які керуються засобами специфічної профілактики. Це надзвичайно важливий міжнародний документ, головна мета якого полягає у реалізації заходів зі зниження захворюваності та смертності від інфекційних захворювань серед дітей молодшого віку у країнах, що розвиваються. До категорії захворювань, що керуються за допомогою вакцинації, відмічених в РПІ, належать: дифтерія, правець, кашлюк, поліомієліт, туберкульоз та кір — інфекційні хвороби, які мають індивідуальні патогенетичні, епідеміологічні та імунологічні характеристики, а також специфічні клінічні прояви [2, 3, 7].

За теперішнього часу в Україні, у рамках РПІ, для планової імунізації дітей застосовують вакцини проти 9 інфекцій: гепатиту В, туберкульозу, кашлюку, дифтерії, правцю, поліомієліту, кору, епідемічного паротиту та червоної висипки [8, 9].

Слід відзначити, що проблема подолання розповсюджених вірусних інфекцій, у тому числі шляхом активної специфічної профілактики, посідає особливе місце як в Україні, так і в цілому у світі. Перед усім, це обумовлено здатністю переходу збудників інфекцій у персистуючу форму та зміненням низки їх властивостей, у тому числі й антигенних [10]. Більше того, персистенція вірусів здатна призводити до розвитку феномену «вірусіндукованої антигеноспецифічної імуномодуляції» (ВАІ) у вигляді зниження тривалості та напруженості поствакцинального або постінфекційного імунітету до окремих мікроорганізмів, підтримуючи тим самим збереження у популяції та в організмі хазяїна. Відмічене у ряді випадків визначає захворювання у щеплених осіб, а також хронічний перебіг та повторні випадки інфекцій у тих, що вже раз перехворіли [10, 11].

Окрім епідемій та спалахів (зовнішніх проявів епідемічного процесу) характерним

для нього (особливо вірусної природи) є міжепідемічний, «прихований» період, протягом якого його динамічна система продовжує функціонувати і підтримуватися не тільки спорадичними випадками захворювань або «малими» спалахами, але й персистенцією збудника, яка, як зазвичай, не супроводжується вираженою клінічною картиною хвороби. Найчастіше для активації персистуючого в організмі хазяїна вірусу достатньо суперінфекції, стресу та інших, особливо таких, що викликають імунодефіцитні стани організму, тимчасових або постійних впливів. В подальшому, природно, включається механізм передачі «активованого» збудника, значимість шляхів та факторів передачі якого (водяний, повітряний і т. ін.) позначиться на інтенсивності циркуляції вірусу у популяції та перебігу епідемічного процесу [10].

Враховуючи вищезазначене, роль вакцинопрофілактики вірусних інфекцій складно переоцінити. Створення високоефективних вакцин та широкомасштабних методів їх виробництва дозволили розробити національні та міжнародні програми контролю та викорінення низки вірусних захворювань у світі і, зокрема, у нашій країні.

У 1988 р. 41-ша Світова Асамблея Здоров'я ухвалила рішення про глобальну ліквідацію *поліомієліту* до 2000 р. Метою програми була ліквідація випадків поліомієліту, викликаних диким штамом вірусу, і його відсутність у всіх клінічних зразках з об'єктів оточуючого середовища. Внаслідок цього у 2006 р. у світі було зареєстровано всього 1968 випадків поліомієліту і 4 ендемічних країни, у той час як у 1988 р., на старті реалізації цієї програми, — 350 000 випадків у 125 країнах [12, 13].

Поліомієліт (епідемічний дитячий параліч, хвороба Гейне-Медина) — гостре інфекційне вірусне захворювання з локалізацією патологічного процесу у передніх рогах спинного мозку. Найбільше число захворювань виникає серед дітей віком до 5 років, описано випадки захворювання на поліомієліт і у дорослих. За теперішнього часу 3 регіони ВООЗ вже сертифіковані як вільні від циркуляції «дикого» поліовірусу і пов'язаних з ним випадків паралітичного поліомієліту. Проте у багатьох країнах світу триває використання оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) та, як наслідок, широке розповсюдження вакцинних вірусів, вірогідність формування поліовірусу вакцинного походження (ПВВП) (що має 1 % та більше відмінностей у нуклеотидних послідовностях фрагменту геному, який кодує синтез білку VP1, порівняно з оригінальними штамми

Себіна), здатного також викликати випадки паралітичного поліомієліту, а при певних умовах — спалахи цієї інфекції. ПВВП стають додатковою проблемою на шляху програми ерадикації [13, 14]. Особливу небезпечність становить постійна загроза завою «дикого» поліовірусу на вже вільні від нього території і наступного його розповсюдження.

Завдяки реалізації програми ерадикації поліомієліту захворюваність на паралітичний поліомієліт різко знизилась. Її щорічний рівень ще наприкінці 1980-х років складав близько 350 тис. випадків. За теперішнього часу Американський, Західно-Тихоокеанський та Європейський регіони ВООЗ сертифіковані як вільні від дикого поліовірусу типу 2 [15].

В Україні на фоні спорадичної захворюваності, яка спостерігалася майже протягом 30 років, різке погіршення епідемічної ситуації відбулося у 1992–1994 рр. За цей період зареєстровано 31 випадок паралітичного поліомієліту. За результатами молекулярно-генетичного аналізу причиною спалаху 1993–1994 рр. був поліовірус типу 1, що належав до генотипу Т і у попередні роки (1990–1991 рр.) циркулював на території Середньої Азії, де був причиною епідемічних спалахів [9, 16]. У наступні роки в Україні реєстрували тільки випадки вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП). Впровадження з середини 1998 р. епідеміологічного нагляду за гострими млявими паралічами (ГМП)/поліомієлітом згідно стандартам ВООЗ дозволило збільшити число виявлення таких випадків і детально аналізувати причину виникнення кожного. Найбільше число випадків ВАПП зареєстровано у 1999 р. (8 випадків). Для їх профілактики у схему імунізації дітей проти поліомієліту було уведено 2 перші щеплення інактивованою поліомієлітною вакциною (ІПВ). Змінам у календарі щеплень передували дослідження з визначення оптимальної комбінованої схеми (ІПВ+ОПВ) в умовах України [17]. Впровадження такої схеми дозволило знизити щорічне число ВАПП до рівня одиничних [18]. 50 % випадків, зареєстрованих в Україні у реципієнтів ОПВ протягом останніх 10 років, виникли на 21–35 день після прийому ОПВ. Такий тривалий термін між прийомом вакцини та розвитком паралічу може опосередковано свідчити про поступове зміння властивостей вакцинного поліовірусу у бік придбання нейровірулентності у результаті його реплікації в організмі реципієнта вакцини [10].

В той же час, всі штами поліовірусу, ізолювані в Україні від хворих на ВАПП,

пройшли внутрішньотипову диференціацію у Регіональній референт-лабораторії ВООЗ з діагностування поліомієліту (Москва, Росія) з використанням методу імуноферментного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл та полімеразної ланцюгової реакції і були віднесені до вакцинних [19]. Це ж стосується й усіх інших штамів поліовірусу, виділених від інфекційних хворих (у тому числі від хворих з ГМП, розвиток яких співпав за часом з прийомом ОПВ, проте явища паралічу пройшли протягом 60 діб від їх початку; хворих на серозні менінгіти, пацієнтів з гострими кишечними та гострими респіраторними вірусними захворюваннями та ін.), здорових осіб та із зразків, відібраних з об'єктів оточуючого середовища. Підвищенню частоти виділення поліовірусу від інфекційних хворих в Україні у 2001–2002 рр. передувала активізація їх циркуляції серед здорових у 1999–2000 рр., тобто спостерігалася тенденція до поступового підвищення епідемічного значення циркулюючих вакцинних поліовірусів. Виділення поліовірусу від інфекційних хворих з різними клінічними проявами захворювання свідчить про те, що, як і при умовах циркуляції «дикого» поліовірусу, у системі епідеміологічного нагляду не можна обмежуватися тільки моніторингом паралітичних випадків [10].

В цілому, за період 1998–1999 рр. було ізольовано 848 штамів поліовірусу. Починаючи з червня 2002 р., Україна у складі Європейського регіону ВООЗ сертифікована як територія, вільна від циркуляції «дикого» поліовірусу [20].

Рівень захворюваності на *кір* за теперішнього часу визначається широтою охоплення населення щепленнями. Кір — гостре, надзвичайно контагіозне інфекційне захворювання вірусної етіології (антропоноз), яке вражає головним чином дітей, характеризується гарячкою, інтоксикацією, катаральними явищами, кон'юнктивитами, етапними патогномонічними висипами на слизовій рота та іншими характерними симптомами і викликається вірусом, що містить РНК, сімейства Paramyxoviridae, роду Morbillivirus. Незважаючи на значні успіхи, досягнуті в зниженні захворюваності на кір, у світі близько 10% смертей дітей віком до 5 років припадає саме на цю інфекцію [9, 21, 22].

У країнах, де добре поставлена вакцинопрофілактика кору, існує реальна можливість повної ліквідації захворювання. Сьогодні у багатьох країнах Європи, Північної Америки випадки кору не реєструються. За даними ВООЗ і ЮНІСЕФ, вакцинація проти кору у 1999–2004 роках врятувала у світі 1,4 млн життів [23].

Ще в середині 1990-х років у світі від кору щорічно помирало близько 1 млн людей [24]. У той же час, неможливо не відзначити надзвичайних успіхів, досягнутих у його профілактиці. Протягом 1945–1967 рр. захворюваність на цю інфекцію в Україні перебувала на рівні 154,0–802,5 на 100 тис. населення. З впровадженням вакцинації у 1968 р., а в подальшому — ревакцинації (1986 р.), відбулося різке зниження цього показника (1969 р. — 66,7; 1970 р. — 25,8; 2004 р. — 0,3). Проте, періодичні підйоми продовжували спостерігатися (1993 р. — 45,0; 2001 р. — 34,6), а у 2005–2006 рр. мала місце епідемія з числом захворівших у 2006 р. 42 724 людей (90,7). Вказане не дозволило реалізувати «План з елімінації кору, контролю за червоною висипкою та епідемічним паротитом і попередження синдрому природженої червоної висипки в Україні на 2005–2010 роки», затверджений МОЗ, відповідно до якого припинення циркуляції вірусу кору в Україні повинно було бути досягнуте до 2007 р., і свідчить про той факт, що при визначенні стратегії і тактики елімінації цієї інфекції не були враховані суттєві її епідеміологічні особливості, у тому числі ті, що базуються на молекулярно-генетичних властивостях збудника [10].

Очевидно, причиною повторних епідемій кору на фоні достатнього рівня вакцинації є генетична різноманітність та мінливість вірусу. В умовах інтенсифікації міграційних процесів досягнення припинення циркуляції ендемічного варіанту вірусу кору навіть на фоні високого охоплення імунізацією не виключає можливості виникнення випадків захворювань, пов'язаних із завізними вірусами, їх подальшим розповсюдженням з потенційним ризиком придбання характеру спалахів і навіть епідемій. При певних умовах можливе укорінення завізного вірусу як ендемічного. Подальшого вивчення потребують механізми формування нових генотипів вірусу кору в умовах можливої взаємодії вакцинних та диких вірусів у присутності в організмі поствакцинальних антитіл, а також тривалості та повноцінності поствакцинального імунітету, зокрема ступеню інгібіції вірусів різних генотипів поствакцинальними антитілами. Це дозволить вносити корективи у стратегію і тактику боротьби з кором [10, 11, 25].

Широко розповсюдженою у світі є **червона висипка, або краснуха** — гостре інфекційне вірусне захворювання, що супроводжується підвищенням температури, макропапульозним висипом та збільшенням потиличних лімфатичних вузлів. Збудником червоної висипки є вірус, що містить РНК, єдиний представник роду Rubivirus, що вхо-

дить до складу сімейства *Togaviridae*. У деяких випадках захворювання може протікати без вираженої симптоматики, проте іноді можуть спостерігатись ускладнення, у тому числі і тяжкі. До них належать артрит або артралгія, постінфекційна енцефалопатія, енцефаломієліт, рідкий і такий, що зазвичай закінчується летально, нейродегенеративний прогресуючий паненцефаліт [26–28]. Найнебезпечнішою червона висипка є для вагітних, за інфікування яких у першому триместрі вагітності відбувається трансплацентарна передача вірусу плоду та розвиток у подальшому синдрому природженої червоної висипки (СПЧВ). В період епідемії червоної висипки у США у 1962–1965 рр. близько 20 тис. новонароджених мали ознаки СПЧВ [29]. За теперішнього часу, завдяки розробці і впровадженню вискоєфективної вакцини, ситуація різко змінилася. У Франції вакцинопрофілактика червоної висипки дозволила попередити за 25 років майже 3 000 випадків СПЧВ. Вакцинопрофілактика червоної висипки включена до календарів щеплень 126 країн світу [30–33].

Проблема червоної висипки для України продовжує залишатись актуальною, оскільки планова вакцинопрофілактика відповідних вікових груп дітей проводиться тільки протягом останнього десятиріччя. Серед дитячого населення показники захворюваності знизилися у десятки разів порівняно з довакцинальним періодом. Спостерігається виражена тенденція до зниження загальної захворюваності на червону висипку (з 337,69 на 100 тис. населення (162 907 випадків) у 2002 р. до 7,52 (3 492 випадки) у 2008 р., проте ці показники далекі від тих, за яких можна говорити про припинення циркуляції ендемічного вірусу червоної висипки [10].

Потребує глибокого аналізу той факт, що, не зважаючи на достатньо велике щорічне число випадків червоної висипки, в Україні не реєструються випадки СПЧВ. Перед усім, це є наслідком недостатньої поінформованості лікарів (педіатрів та ін.) про реальну значимість проблеми СПЧВ, а також відсутності адекватної системи діагностування цього захворювання. Враховуючи, що згідно даним ВООЗ число випадків СПЧВ становить 0,13 % від загального числа тих, що захворіли, в Україні у 2008 р. повинно було бути не менше, ніж 4 випадки СПЧВ. Це свідчить про необхідність впровадження молекулярно-генетичних методів дослідження для виявлення випадків СПЧВ, визначення ендемічних для України генотипів вірусу та моніторингу завізних випадків червоної висипки [10].

Епідемічний паротит — гостре інфекційне захворювання, що викликається вірусом сімейства *Paramyxoviridae*, роду *Paramyxovirus*, і характеризується ураженням залозистих органів, слинних і особливо коловушних залоз, рідше підшлункової залози, яєчок, яєчників, грудних залоз, а також ЦНС. Актуальність епідемічного паротиту визначається його загальною розповсюдженістю та розвитком серйозних ускладнень у вигляді орхітів (20–50 % серед хлопчиків-підлітків), менінгітів (у 10 % випадків спричинює розвиток асептичного (серозного) менінгіту), панкреатитів та ін. Створення вакцини та уведення планової імунопрофілактики дозволило різко знизити захворюваність на цю інфекцію, і певною мірою, контролювати активність епідемічного процесу, проте підтримувати захворюваність тільки на рівні спорадичної не вдається. Той факт, що на фоні застосування високоімуногенних вакцин і високого рівня охоплення щепленнями дитячого населення мають місце не тільки спорадичні випадки епідемічного паротиту, але й епідемічні спалахи серед вакцинованих, до теперішнього часу не завжди знаходить науково обгрунтоване пояснення. Більшість випадків пов'язують з похибками за проведення вакцинації (порушення холодового ланцюга, хибні записи про щеплення) і нетривалістю поствакцинального імунітету [34–36].

Як і вакцина для профілактики кору, вакцина для профілактики епідемічного паротиту почала застосовуватись у 60-х роках минулого століття. До цього часу епідемічний паротит найчастіше уражав дітей віком від 5 до 9 років, і епідемії траплялися кожні 3 роки. У зонах з помірним кліматом для паротиту характерна сезонність з максимальною кількістю захворювань узимку та навесні. З моменту запровадження вакцинації поширеність епідемічного паротиту та пов'язаних з ним ускладнень у світі значно зменшилася. У США вакцину для профілактики епідемічного паротиту було запроваджено у медичну практику у 1967 р., і до 1987 р. було досягнуте зниження захворюваності більше, ніж на 98 % [34, 37].

В Україні специфічна профілактика епідемічного паротиту була впроваджена у 1983 р., ревакцинація — у 1996 р. Протягом наступного 10-річного періоду в Україні було зареєстровано 352 тис. захворювань, 258 тис. з них — серед дітей (73,3%). У 1999–2006 рр. вже чітко простежувалася тенденція поступового щорічного зниження захворювань відповідно з 66,4 на 100 тис. населення до 7,9 на 100 тис. [38, 39].

На сьогоднішній день проведення щеплень проти епідемічного паротиту в Україні проводиться згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 48 від 03.02.2006 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості і обігу медичних імунобіологічних препаратів» дітям віком 12 місяців, 6-ти років та хлопцям 15-ти років комбінованою вакциною проти кору, червоної висипки, паротиту та моновакциною (15-річним підліткам). Встановлено, що для покращення якості профілактики паротиту необхідне проведення ревакцинації, виходячи з результатів серологічного контролю, тобто селективної ревакцинації серонегативних осіб, яка, вірогідно, є найбільш доцільною і науково обґрунтованою формою боротьби з цією інфекцією. Коефіцієнт епідеміологічної ефективності (Е) подібної ревакцинації, у тому числі і у вогнищах паротиту за екстреної вакцинопрофілактики, становить 97,0 %, а індекс епідеміологічної ефективності (К) дорівнює 33,4. Після проведення вакцинації проти паротиту умовно-захисним в РПГА вважається титр антитіл 1:10 і вищий [2, 34].

Вірусний гепатит В (ВГВ) — небезпечне системне захворювання, що характеризується переважним ураженням печінки, викликається вірусом, який належить до сімейства *Нерадnaviridae*. За даними ВООЗ від гепатиту В та його наслідків у світі щорічно гине більше 1 млн чоловік, а число носіїв вірусу досягає 300 млн. За останні роки захворюваність на гепатит В на Землі суттєво зросла, що з урахуванням частоти переходу хвороби у хронічні форми, розвитку цирозу печінки та первинної гепатоцелюлярної карциноми вказує на серйозність проблеми ВГВ. Слід зазначити пріоритетність цієї інфекції з точки зору її економічної значимості, що визначається сполученням вельми високої «вартості» одного гострого випадка захворювання (що поступається тільки поліомієліту та правцю) та широкого та все зростаючого розповсюдження серед населення [40–42].

Вкрай несприятливою залишається епідеміологічна ситуація по гепатиту В в Україні. Рівень захворюваності на гепатит В у 2002–2006 рр. становив 12,25 на 100 тис. населення, причому абсолютне число зареєстрованих хворих варіювало від 8919 у 2002 р. до 3663 у 2006 р. Вірусні гепатити в Україні за ступенем негативного впливу на здоров'я населення посідають домінуюче місце в структурі інфекційної патології. Така ситуація підштовхнула профільних спеціалістів вперше створити робочу групу щодо цієї проблеми, яка розробила і ухвалила

Концепцію Державної цільової соціальної програми з профілактики, діагностики та лікування вірусних гепатитів на період до 2016 р. [43–46].

На сьогоднішній день рівень захворюваності на гепатит В, що реєструється (до червня 2009 р. реєструвались лише гострі форми гепатиту В та гепатиту С), залишається дуже високим. За науковими підрахунками, дійсна кількість захворювань на гострий гепатит В в Україні у 5–6 разів перевищує дані офіційної статистики: на 1 зареєстровану форму гепатиту В припадає 5–6 безжовтяничних, а кількість носіїв вірусу гепатиту В в Україні перевищує 1 млн осіб (масовий скринінг не проводився).

Одним з найважливіших завдань розробленої Концепції залишається проведення вакцинопрофілактики гепатиту В дітям і дорослим у вогнищах цієї інфекції, медичним працівникам як групі професійного ризику, студентам середніх і вищих медичних навчальних закладів, працівникам служб спеціального призначення, хворим гастроентерологічного профілю, перед плановими оперативними втручаннями та іншим групам ризику [45].

Саме вакцинація є єдиним засобом профілактики гепатиту В у новонароджених. Вакцина проти ВГВ запобігає раковому захворюванню печінки і знижує рівень носійства у популяції. Треба зазначити, що сучасні вакцини проти гепатиту В найбільш безпечні. Вони є рекомбінантними, містять лише HBsAg (поверхневий S-антиген вірусу, трансмембранний білок, що існує у 3-х схожих формах, які є продуктами одного гену), який отримують за допомогою генної інженерії, тобто факторів вірулентності мікроорганізму у цій вакцині немає [9].

ВООЗ, узагальнивши багаторічний досвід застосування вакцини проти гепатиту В, рекомендує у якості найефективнішої міри специфічної профілактики цієї інфекції у національні календарі щеплень поза залежністю від рівня носійства HBsAg. Сьогодні є всі підстави відносити гепатит В до інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики [30, 47–49].

Календар України передбачає проведення планових щеплень дітям першого року життя за схемою: новонароджені (у перші 12 годин життя), 1 міс., 6 міс. У 13 років вакцинують дітей, раніше не щеплених від гепатиту В за схемою 0–1–6 міс. Дітям, що народилися від матерів-носіїв вірусу гепатиту В або хворих на ВГВ у III триместрі вагітності вакцинація проти гепатиту В проводиться за схемою 0–1–2–12 міс. Вакцинації у будь-якому віці підлягають діти та дорослі, у сім'ях яких перебуває носій HBsAg або

хворий на ВГВ, діти будинків дитини, дитячих будинків та інтернатів; діти та дорослі, що регулярно отримують кров та її препарати, а також перебувають на гемодіалізі, онкогематологічні хворі; особи, у яких відбувся контакт з матеріалом, інфікованим вірусом гепатиту В; медичні працівники, що мають контакт з кров'ю хворих, особи, зайняті у виробництві імунобіологічних препаратів з донорської та плацентарної крові; студенти медичних інститутів та середніх медичних учбових закладів (у першу чергу випускники); особи, що вживають наркотики ін'єкційним шляхом [8].

За теперішнього часу вважається, що тривалість поствакцинального імунітету до ВГВ становить приблизно 15 років. Накопичений досвід свідчить, що проведення вакцинації приводить до зниження захворюваності у 10–12 разів і носійства HBsAg у популяції з 9–12 % до 1 % [2].

Останнім часом в Україні набрала обертів кампанія проти вакцинації у засобах масової інформації. До неї часто долучаються лікарі нетрадиційної медицини та деякі священнослужителі, які поширюють чутки та подають науково некоректну інформацію про щеплення. Більшості молодих батьків невідомі захворювання, проти яких проводять вакци-

націю. У зв'язку з цим окремих контингент батьків ставлять під сумнів необхідність проведення щеплень та вважають, що вакцини можуть шкодити або послаблювати імунну систему. Відомо, що активна імунізація, до якої належить щеплення, сприяє індукції специфічного імунітету (клітин пам'яті) без розвитку інфекційного процесу. Ефективність специфічної стимуляції у профілактиці інфекційних захворювань доведена великим досвідом її застосування (більше 200 років від першого щеплення, зробленого Е. Джернером у 1796 р.). Необхідно взяти до уваги, що ризик інфекцій, проти яких проводиться вакцинація, значно перевищує імовірність можливих ускладнень щеплень [9].

Сучасна вітчизняна вакцинопрофілактика потребує нових вакцинних препаратів, які б містили протективні антигени багатьох збудників інфекційних хвороб (комбінованих вакцин), що дозволило б контролювати за допомогою імунізації більше інфекцій при незмінному або скороченому числі щеплень. Це дозволило б спростити календар щеплень, знизити число візитів до медичних закладів та витрати на вакцинацію за рахунок зменшення витрат на транспортування, зберігання та уведення препаратів, що складає до 90 % загальної вартості вакцинації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ада Г. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ : Руководство / Г. Ада, А. Рамсей. — М., 2002. — 328 с.
2. 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.
3. Медуницын Н. В. Вакцинология / Н. В. Медуницын. — М., 1999. — 272 с.
4. Русакова Е. В. Эпидемиология и профилактика аспирационных антропонозов, эпидемиологический надзор и противоэпидемические мероприятия (лекции) / Е. В. Русакова. — М., 2003. — 160 с.
5. Смирнов В. В. Социально-экономическое обоснование специфической профилактики гриппа в Украине / В. В. Смирнов, В. П. Ширококов, О. П. Сельникова // Український медичний часопис. — 1999. — № 5 (13). — С. 111—138. — www.umj.com.ua/article/473/.
6. Возіанова Ж. І. Інфекційні і паразитарні хвороби : в 3 т. / Ж. І. Возіанова. — К. : Здоров'я, 2000. — Т. 1. — С. 63—96.
7. «WHO Vaccine — Preventable Diseases : Monitoring System 2001/Global Summary» (Geneva : WHO). — 2001. — 330 p.
8. Попов М. М. Вакцины : учебный посібник / [М. М. Попов, О. А. Романова, І. П. Висеканцев, Р. С. Усатий]. — Харків : видавничий центр ХНУ ім. В. Н. Каразіна. — 2008. — 60 с.
9. Чернишова Л. І. Імунопрофілактика : сучасні досягнення та проблеми / Л. І. Чернишова // Перинатология и педиатрия. — 2007. — № 3 (31). — С. 7—11.
10. Фролов А. Ф. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных инфекций / А. Ф. Фролов, В. И. Задорожная. — К. : ДИА, 2010. — 280 с.
11. Фролов А. Ф. Концепция борьбы с инфекциями на современном этапе / А. Ф. Фролов // *Аннали Мечниківського Інституту*. — 2004. — № 6. — С. 5—8.
12. Ширококов В. П. До історії розвитку мікробіології у науково-дослідних і навчальних закладах України / Ширококов В. П. (під заг. ред.). — К. : Книга плюс, 2006. — 304 с.
13. Kew O. M. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication / O. M. Kew, R. W. Sutter, E. M. de Gourville [et al.] // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2005. — Vol. 76. — P. 587—635.
14. Agol V. I. Vaccine-derived polioviruses / V. I. Agol // *Biologicals.* — 2006. — № 34. — P. 103—108.
15. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2-apparent global interruption // *Wkly Epidemiol. Rec.* — 2001. — Vol. 76. — P. 95—97.
16. Черкасова Е. А. Обнаружение штаммов вируса полиомиелита в природных изолятах и их иденти-

- фикация с помощью полимеразной цепной реакции / Е. А. Черкасова, Г. Ю. Липская, Г. И. Белова [и др.] // Журн. молекулярной генетики, микробиологии и вирусологии. — 1996. — № 2. — С. 25—31.
17. Фролов А. В. Оценка инактивированной вакцины в профилактике полиомиелита в Украине / А. В. Фролов, О. П. Сельникова, В. И. Задорожная [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 2005. — № 1. — С. 49—57.
 18. Задорожна В. І. Вакциноасоційований паралітичний поліомієліт в Україні та шляхи його зниження / В. І. Задорожна, Н. Л. Зубкова, І. В. Демчишина, С. І. Доан // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць військово-медичної академії. — К., 2007. — Вип. 19. — С. 208—217.
 19. Демчишина І. В. Циркуляція вакциноспоріднених поліовірусів в умовах ерадикації поліомієліту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.02.02 — «Епідеміологія» / І. В. Демчишина. — К., 2008. — 24 с.
 20. Задорожная В. И. Проблема вакцинопрофилактики полиомиелита в условиях его ликвидации / В. И. Задорожная // Здоровье ребенка. — 2007. — № 3 (6). — С. 53—54.
 21. WHO : Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses : new genotypes and reference strains // Wkly Epidemiol. Rec. — 2003. — Vol. 78. — P. 229—232.
 22. WHO : New genotype of measles virus and update on global distribution of measles genotypes // Wkly Epidemiol. Rec. — 2005. — Vol. 80. — P. 347—351.
 23. Зверев В. В. Корь. Молекулярная генетика возбудителя, эпидемиология, специфическая профилактика / В. В. Зверев, С. Г. Маркушин, Н. В. Юминова. — СПб., 2004. — 112 с.
 24. Enhanced Laboratory Surveillance of Measles // Project number : QLK2-CT-2001-01632. — <http://cordis.europa.eu/life/src/control/qlk2-ct-2001-01632.htm>.
 25. Kremer J. R. High genetic diversity of measles virus, World Health Organization European Region, 2005—2006 / J. R. Kremer, K. E. Brown, L. Jin [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 14, № 1. — P. 107—114.
 26. Семериков В. В. Краснуха / В. В. Семериков, И. Н. Лаврентьева, В. К. Таточенко [и др.]. — Пермь—СПб.—М., 2002. — 175 с.
 27. Chantler J. K. Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis / J. K. Chantler, D. K. Ford, A. J. Tingle // Lancet. — 1982. — Vol. 1, № 8285. — P. 1323—1325.
 28. Lee J.-Y. Rubella virus replication and links to teratogenicity / J.-Y. Lee, D. C. Bowden // Clinical Microbiology Reviews. — 2000. — Vol. 13, № 4. — P. 571—587.
 29. Bar-Oz B. Pregnancy outcome following rubella vaccination : a prospective controlled study / Bar-Oz B., Levicher Z., Moretti M.E. [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. — 2004. — Vol. 130A, № 1. — P. 52—54.
 30. Костинов М. П. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / М. П. Костинов, В. Ф. Лавров. — М. : МДВ. — 2010. — 192 с.
 31. Таточенко В. К. Иммунопрофилактика / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский, А. М. Федоров. — М. : ИПК Континент-пресс, 2011. — 198 с.
 32. Cooray S. Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella / Cooray S., Warrener L., Jin L. // J. Clin. Virol. — 2006. — Vol. 35, № 1. — P. 73—80.
 33. Wilson K. M. Humoral immune response to primary rubella virus infection / [K. M. Wilson, C. D. Camillo, L. Doughty, E. M. Dax] // Clinical and Vaccine Immunology. — 2006. — Vol. 13, № 3. — P. 380—386.
 34. Агафонов А. П. Эпидемический паротит. Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика / А. П. Агафонов, С. П. Пьянков, Е. И. Рябчикова [и др.]. — Новосибирск : ЗАО «Медико-биологический Союз», 2007. — 82 с.
 35. Hashimoto H. An office-based prospective study of deafness in mumps / Hashimoto H., Fujioka M., Kinumaki H. [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2009. — Vol. 28, № 3. — P. 173—175.
 36. Plotkin S. A. Is Japan deaf to mumps vaccination? / S. A. Plotkin // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2009. — Vol. 28, № 3. — P. 176—190.
 37. Peltola H. Measles, mumps and rubella in Finland : 25 years of a nationwide elimination programme / Peltola H., Jokinen S., Paunio M. [et al.]. — Vol. 8., December 2008. — P. 796—803. — www.thelancet.com/infection.
 38. Лоскутова І. В. Вивчення динаміки інтерлейкінового профілю (ІЛ-2, ІЛ-4) у хворих на епідемічний паротит / І. В. Лоскутова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : 36. наук. праць. — Київ; Луганськ; Харків. — 2003. — Вип. 6 (52). — С. 69—75.
 39. Лоскутова І. В. Імунологічні методи в прогнозуванні та профілактиці уражень статевих залоз у чоловіків із тяжким перебігом епідемічного паротиту / І. В. Лоскутова, І. О. Шаповалова // Гематологія та трансфузіологія. — 2002. — № 2. — С. 30—31.
 40. Строкова Т. А. Клинико-лабораторные проявления хронических вирусных гепатитов у детей в условиях комплексной терапии : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т. А. Строкова. — М., 2006. — 45 с.
 41. Hepatitis B vaccines. WHO position paper (World Health Organization Geneva) // Weekly epidemiological record. — 2009. — Vol. 84, № 40. — P. 405—420.
 42. Mackie C. O. Hepatitis B immunization strategies : timing is everything / [Mackie C. O., Buxton J. A., Tadwalkar S., Patrick D. M.] // CMAJ. — 2009. — Vol. 180, № 2. — P. 196—202.

43. Марієвський В. Ф. Внутрішньолікарняний гепатит В статистика та реалії / В. Ф. Марієвський // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2005. — Т. 9, № 1. — С. 99—102.
44. Марієвський В. Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.02.02 — «Епідеміологія» / В. Ф. Марієвський. — К., 2006. — 36 с.
45. Проект концепции общегосударственной программы профилактики парентеральных вирусных гепатитов в Украине. — 2010. — Режим доступа : www.gepatix.com.
46. Шагинян В. Р. Вакцинопрофилактика гепатита В в Украине / В. Р. Шагинян, А. Л. Гураль // Український медичний часопис. — 2006. — № 3 (53). — www.umj.com.ua/article/473/.
47. Рязанцева Н. В. Роль иммунофенотипических и цитогенетических изменений лимфоцитов крови в механизмах хронизации вирусной инфекции / Н. В. Рязанцева, О. Б. Жукова, В. В. Новицкий [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2003. — № 6 (13). — С. 39—42.
48. Сергеев В. А. Вирусы и вирусные вакцины / В. А. Сергеев, Е. А. Непоклонов, Т. И. Алипер. — М. : «Библионика», 2007. — 524 с.
49. Фролов А. Ф. Персистенция вирусов гриппа А и ее роль в эпидемическом процессе / А. Ф. Фролов // Журн. Микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1987. — № 12. — С. 110—113.

УДК: 612.822.8

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ И СОВРЕМЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

А. Л. Кулик, Н. И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

В обзоре рассмотрена технология биологической обратной связи — перспективного направления в современной клинической медицине. Изложена история метода и различные варианты технической реализации контуров биологической обратной связи. Оценена эффективность применения метода в клинической практике на примере хронической сердечной недостаточности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологическая обратная связь, регуляторные системы организма, вариабельность сердечного ритма, сердечная недостаточность

БИОЛОГІЧНИЙ ЗВОРОТНІЙ ЗВ'ЯЗОК І СУЧАСНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

О. Л. Кулик, М. І. Яблучанський

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

В огляді розглянуто технологію біологічного зворотного зв'язку — перспективного напрямку у сучасній клінічній медицині. Викладена історія методу і різні варіанти технічної реалізації контурів біологічного зворотного зв'язку. Оцінено ефективність застосування методу в клінічній практиці на прикладі хронічної серцевої недостатності.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: біологічний зворотний зв'язок, регуляторні системи організму, варіабельність серцевого ритму, серцева недостатність

BIOFEEDBACK AND MODERN CLINICAL PRACTICE

A. L. Kulik, N. I. Yabluchansky

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

In the review the technology of biofeedback is examined — promising direction in modern clinical medicine. The history of the method and variants of the technical implementation of the contours of biofeedback is described. The efficiency of the method in clinical practice on the example of chronic heart failure is discussed.

KEY WORDS: biofeedback, regulatory systems of the body, heart rate variability, heart failure

Термин «биологическая обратная связь» (биофидбек) предложен в конце 1960-х гг. для описания лабораторных процедур, использовавшихся в обучении испытуемых изменять активность мозга, артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и другие физиологические параметры, которые в обычных условиях не поддаются контролю [1, 2].

Сегодня понимание биологической обратной связи (далее биофидбека) расширилось и под нею понимают «технологии, включающую в себя комплекс исследовательских, лечебных и профилактических физиологических процедур, в ходе которых пациенту посредством внешней цепи обратной связи, организованной преимущественно с помощью микропроцессорной или компьютерной техники, предьявляется информация о состоянии и изменении тех или иных собственных физиологических процессов» [3].

История метода

Первые работы в области биофидбека были выполнены в клинической нейрофизиологии. В 1958 г. Kamiya [4, 5] начал изучать изменения альфа-ритма электроэнцефалограммы (ЭЭГ) испытуемых (альфа-нейрофидбек) при выполнении различных ментальных упражнений. В целях выработки дискриминационного условного рефлекса по условиям опыта периодически звонил колокольчик, а испытуемый должен был сам указать, «генерировал» ли его мозг альфа-ритм непосредственно перед аудиторным стимулом. Многие испытуемые смогли обучиться этому, что привело к дальнейшим исследованиям управления альфа-ритмом.

В последующем Kamiya и сотр. [6] продемонстрировали, что испытуемые могли подавлять активность альфа-ритма, когда им предоставлялась звуковая информация о его наличии. Хотя первоначальные ожидания от возможности произвольно управлять альфа-ритмом оказались преувеличенными, эти исследования были продолжены, так как предполагалось, что они в конечном итоге могут привести к разработке более эффективных клинических методов биофидбека.

Несмотря на оптимистичные ожидания, не удалось продемонстрировать четкую корреляцию между высокой плотностью альфа-ритма и субъективным ощущением покоя и расслабленности. Как оказалось, альфа-ритм не имеет универсального стресс-снижающего действия, отмеченного в ранних исследованиях [7]. Однако, это не послужило причиной полного отказа от концепции нейрофидбека и впоследствии появились многие

другие виды лечения с использованием биофидбека.

Так, Martin Orne и сотр. оспорили утверждение, что альфа-нейрофидбек фактически означает тренинг индивидуума произвольно регулировать мозговую деятельность [8]. В ответ на это J. Hardt и J. Kamiya опубликовали статью, в которой доказывали эффективность нейрофидбека, и что его эффективность не зависела от визуально-моторной информации [9].

В 1978 г. Ancoli и Kamiya исследовали, является ли или нет усиление альфа-ритма на ЭЭГ результатом снижения визуального и глазодвигательного ответа [10]. Они провели метаанализ 45 различных исследований нейрофидбека и пришли к выводу, что в большинство выполненных ранее исследований страдали от методологических недостатков. По их выводам, многие негативные результаты появились из-за слишком короткого периода обучения и неоптимальных условий биофидбека. Как результат, ими было предложено проводить не менее 4 учебных занятий с непрерывным биофидбеком, каждое продолжительностью не менее 10 минут с количественной оценкой достигаемых результатов тренировки.

В дальнейшем, Barry Sterman и сотр. продемонстрировали высокую эффективность нейрофидбека с использованием бета-ритма (бета-нейрофидбек), включая и роль сенсомоторной ритмической активности ЭЭГ [11]. Бета-нейрофидбек был использован в лечении эпилепсии [12, 13], синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [14]. Сенсомоторный ритм (SMR, СМР) является ритмической активностью мозга в диапазоне 12–16 Гц, которая может быть зарегистрирована вблизи сенсомоторной области коры. СМР регистрируется во время бодрствования и очень похож, если не идентичен, веретенам сна, которые возникают во второй стадии сна.

Также В. Sterman показал, что у обезьян и кошек, прошедших СМР-тренинг отмечались повышение порогового уровня монометилгидразина (вещества, вызывающего судороги). Эти исследования показывают, что СМР связан с процессами торможения в двигательных областях коры и, следовательно, усиление СМР через оперантные рефлексы увеличивает способность контролировать припадки [13].

Исследования сканограмм мозга позволили связать СДВГ с изменениями работы коры передней поясной извилины (anterior cingulate cortex, ACC) в задачах, связанных с выборочным вниманием. В 2006 г. Johanne Levesque и сотр. опубликовали результаты

исследований функциональной МРТ (fMRI), демонстрирующие нормализацию активации АСС в задачах с выборочным вниманием у испытуемых с СДВГ, прошедшим нейрофидбек-тренинг. Испытуемые были рандомизированы либо в группу нейрофидбека, либо в группу контроля; в группе контроля не было отмечено никаких изменений в активации АСС по сравнению с группой нейрофидбека [15].

В последние 15–20 лет отмечается резкое повышение интереса к нейрофидбеку, связанное с более глубоким пониманием тонких механизмов, лежащих в его основе. Нейрофидбек с альфа- и тета-ритмом использовался в лечении алкогольной [16–20] и других зависимостей, а также тревожных расстройств [21–22]. Нейрофидбек на этих низких частотах сильно отличается от нейрофидбека с бета-ритмом или СМР. Бета- и СМР-нейрофидбек можно рассматривать как наиболее физиологичный метод, усиливающий процессы торможения в сенсомоторных зонах коры и подавляющий альфа-ритм. С другой стороны, альфа-тета-нейрофидбек, имеет в своей основе психотерапевтическую модель и включает в себя доступ к болезненным или подавленным воспоминаниям через альфа-тета состояние (термин, который происходит от регистрируемого паттерна ритма на ЭЭГ).

В 2010 г. Т. Ros и соотр. было проведено исследование, впервые продемонстрировавшее наличие нейропластического эффекта, происходящие непосредственно после нейрофидбека [23]. Как было показано, достаточно получасового сеанса нейрофидбека, чтобы вызвать длительные изменения в возбудимости коры головного мозга и корковой активности. Авторы отметили, что ответ коры на транскраниальную магнитную стимуляцию (transcranial magnetic stimulation, TMS) был значительно усилен после нейрофидбека и сохранялся, по крайней мере, 20 минут.

Одной из интересных областей исследований биофидбека стала эмпирическая оценка висцеральных или гладкомышечных оперантных условных рефлексов, принимая во внимание, что в 1938 г. Skinner не смог продемонстрировать выработку оперантного вазоконстрикторного условного ответа [24].

N. Miller и соотр. (прежде всего, L. DiCara) занимались выработкой оперантных условных рефлексов вегетативной нервной системы на животных. В 1968 г. DiCara и Miller [25] продемонстрировали, что курарезированных крыс можно научить избегать удара электрическим током, снижая частоту сердечных сокращений. Хотя попытки Miller

повторить эти результаты были неудачными, все же удалось показать, что висцеральные оперантные условные рефлексы с помощью биофидбека могут быть выработаны и у человека [26].

Были ли первоначальные выводы Miller искажены артефактами измерений или сложным взаимодействием различных факторов, не известно до сих пор. Однако публикация его ранних исследований по висцеральным оперантным условным рефлексам у животных заинтересовала многих ученых и вдохновила исследовать подобные явления на человеке, что и привело в конечном итоге к разработке новых, более сложных технологий биофидбека.

H. D. Kimmel исследовал инструментальные оперантные условные рефлексы вегетативной нервной системы (ВНС) у человека. Опираясь на результаты более ранних экспериментов в развитии оперантных условных рефлексов управления кожногальваническими реакциями (КГР), он обнаружил, что изменение КГР субъектов могло быть обусловлено использованием приятных запахов [27]. Далее он просуммировал итоги исследований, в том числе 16 исследований биофидбека с КГР, 5 — с сердечным ритмом и 3 — вазомоторными реакциями, которые поддержали предположение, что на ВНС можно влиять с помощью оперантных условных рефлексов [28].

Эти выводы были подвергнуты критике Katkin и Murray [29], которые тоже получили положительные результаты, но связывали их с эффектом медиаторов.

Lang и Melamed продемонстрировали формирование оперантного рефлекса у девятимесячного ребенка [30]. Впоследствии, Frezza и Holland [31] показали, что слюноотделение у человека также можно контролировать с помощью оперантных условных рефлексов.

Elmer и Alyce Green [32] разработали клинический протокол для тренировки управления кожей температурой с помощью биофидбека. Использовались данные о периферической температуре кожи в качестве меры вазодилатации и комбинацию температурного биофидбека с аутогенной тренировкой Schultz и Luthe [33].

Sargent, Green и Walters [34] применили температурный биофидбек для лечения мигрени. Пациентов обучали повышать температуру кончиков пальцев (вазодилатация), снижая температуру в области лба (вазоконстрикция). По их данным почти 75 % испытуемых смогли уменьшить продолжительность и интенсивность приступов мигрени. Более поздние исследования подтвердили эти результаты.

Thomas Budzynski и сотр. использовали электромиографическую тренировку (ЭМГ-биофидбек) для обучения пациентов снижать напряжение в мышцах лба при головных болях мышечного генеза [35]. Они показали, что за 16-недельный период тренировки снизились интенсивность головных болей и средний уровень мышечного напряжения с 10 до 3,5 микровольт. В их исследованиях были предусмотрены две контрольные группы пациентов с головной болью — первая группа получала «ложный» или псевдобифидбек, а во второй группе бифидбек не применялся вообще. Ни в одной из них не отмечалось такого же улучшения, как в группе ЭМГ-биофидбека.

В 1960 Marinacci и Norande продемонстрировали, что ЭМГ-биофидбек может быть применен в лечении нервно-мышечных расстройств [36]. В 1977 г. Vaker и сотр. предложили шкалу для стратификации пациентов, перенесших инсульт, по степени прогресса в восстановлении нервно-мышечного контроля [37]. Vasmajian показал, что пациенты могут обучиться контролировать активность отдельных мотонейронов [38, 39]. При постоянных физических упражнениях с ЭМГ-биофидбеком, функционирование мышц во многих случаях может быть постепенно восстановлено, даже в тех случаях, когда она была полностью утрачена. В. Brucker занимался практическим применением этой методики восстановления контроля над отдельными мышечными группами при травмах спинного мозга и других случаях паралича. К сожалению, этот впечатляющий прорыв в лечении различных видов параличей и парезов еще не широко известен. J. Cram и S. Donaldson разработали стандартизованные методы ЭМГ-биофидбека специальные упражнения для различных групп мышц.

В связи с накоплением значительного числа исследований в 1968 г. в Санта-Монике, США, было проведено первое заседание Bio-Feedback Research Society (BRS). В 1976 г. BRS была переименована в Biofeedback Society of America (BSA).

В 1981 г. основана независимая неприбыльная организация Biofeedback Certification Institute of America (BCIA), в марте 2010 г. переименованная в Biofeedback Certification International Alliance (<http://www.bcia.org/>), имевшая своей целью сертификацию и контроль приборов и методик биофидбека, а также обучение и сертификацию врачей, практикующих биофидбек.

В дальнейшем, в связи с расширением поля деятельности, в 1989 г. BSA была переименована в Association for Applied Psy-

chophysiology and Biofeedback (AAPB, <http://www.aapb.org/>). В 1995 г. было основано Society for the Study of Neuronal Regulation (SSNR), в 2006 переименованное в International Society for Neurofeedback & Research (ISNR, <http://www.isnr.org/>). По примеру США, в ряде других стран были созданы организации и профессиональные общества, занимающиеся проблемами биофидбека, например в Чехии (Feedback Institute, Ltd. and EEG-Biofeedback institute, <http://www.eeg-bfb-i.cz/>), Австрии (The Austrian Society of Biofeedback and Psychophysiology, <http://www.austria-biofeedback.at/>), Франции (BFKT — Association pour l'Enseignement du Biofeedback Тһйrapeutique, <http://www.bek.fr/>), Германии (Biofeedback in der Medizin, <http://www.schlafmedizin.com/>) и т. д., многочисленные региональные и международные конференции. В 1996 г. был основан Biofeedback Foundation of Europe (BFE, <http://www.bfe.org/>). В 2008 г. произошло объединение ресурсов AAPB, BCIA и ISNR в Biofeedback Neurofeedback Alliance [40].

По проблемам биофидбека выпускается два специализированных научных журнала: Biofeedback Magazine (<http://www.aapb-biofeedback.com/toc/biof/current>) и Applied Psychophysiology and Biofeedback Journal (<http://www.aapb.org/magazine.html>)

Контурь и технологии биофидбека

Контурь биофидбека обычно реализуются через регистрацию доступных для измерения быстрореактивных физиологических параметров, например, таких как кожная температура, кожно-гальваническая реакция, биоэлектрическая активность мышц или головного мозга, частоты дыхания или сердечных сокращений, вариабельности сердечного ритма, артериального давления, и др. [1]. Наиболее распространенным являются контурь кожной термометрии, кожно-гальванической реакции, электромиографии, дыхания, ЭЭГ, вариабельности сердечного ритма.

Биофидбек с контуром кожной термометрии является одним из самых первых и простых. Технически прибор температурного биофидбека состоит из пластинки, меняющей свое сопротивление в зависимости от температуры. Электрическое сопротивление пластины измеряется и может быть преобразовано обратно в градусы температуры, и отображены в виде графика или рисунка для обратной связи с испытуемым. Хотя кожная температура в основном, отражает диаметр артериол, повышение и понижение температуры реализуются через различные механизмы и их регуляция требует различ-

ных навыков [41]. Так, повышение температуры на руках реализуется через дилатацию артериол, вызываемую бета2-адренергическими гормональными влияниями [42]. Снижение кожной температуры происходит из-за вазоконстрикции, вызываемой повышением активности симпатических С-волокон [43]. Метод является неинвазивным и требует только крепления датчика на коже (обычно, на кончиках пальцев), электро-травма при этом полностью исключена. Температурный биофидбек применяется в лечении хронической боли, головной боли (мигрени и головной боли напряжения), артериальной гипертензии, болезни Рейно, при тревожных расстройствах и стрессе [44].

Биофидбек с контуром кожно-гальванической реакции (КГР). КГР основывается на оценке изменений биоэлектрических свойств поверхности кожи в связи с состоянием и изменением активности потовых желез, как компоненте оборонительных, эмоциональных и др. реакций организма. Датчик КГР-биофидбека представлен двумя (или более) накожными электродами, которые измеряют изменения электрического сопротивления кожи во время сеанса (или обучению приемам) психической релаксации. КГР-биофидбек используется, как правило, в стресс-менеджменте и других психотерапевтических техниках [45,46]. Было показано, что во время сеансов медитации и релаксации электрическое сопротивление кожи возрастает, а при стрессе и отрицательных эмоциях снижается.

Биофидбек с сочетанием температурного и кожно-гальванического контуров заключается в том, что испытуемому одновременно предъявляются информация с двух типов датчиков — температурного и КГР. Пациент, получая данную информацию, обучается лучше контролировать свое эмоциональное состояние. Это сочетание контуров часто используется в психотерапии в лечении некоторых заболеваний (мигрень, болезнь Рейно) [44], зачастую в сочетании с аутогенной тренировкой.

Биофидбек с контуром электромиографии (ЭМГ) использует биоэлектричество, возникающее при работе мышц как индикатор мышечного напряжения. ЭМГ-сигнал считывается с помощью электродов, расположенных на интересующих исследователя группах мышц. Пациент получает информацию о степени напряжения исследуемой мышцы и учится произвольно добиваться ее расслабления. В настоящее время ЭМГ-биофидбек как стандартный метод терапии используется в лечении мышечной ригидности и мышечных спазмов, болевого

синдрома и в физиотерапии для восстановления нервно-мышечного контроля [47–50]. ЭМГ-биофидбек является также стандартным компонентом любой программы общей релаксации [51].

Биофидбек с контуром дыхания. В этом контуре может быть использованы различные приборы: например, усилители (динамики), позволяющие слышать свое собственное дыхание, спирометры, пневмографы, капнометры. Такие инструменты могут обучать пациента правильному ритму и глубине дыхания и даже стимулировать переход от грудного дыхания на считающееся более здоровым диафрагмальное или брюшное дыхание. Дыхательный биофидбек применяется при тревожных расстройствах, астме, хронических обструктивных заболеваниях легких, артериальной гипертензии, панических атаках и стрессе [44, 52].

Биофидбек с контуром электроэнцефалографии (ЭЭГ) или нейрофидбек (NFB) — метод, с которого собственно и началось развитие биофидбека. Испытуемому предъявляются показания биопотенциалов мозга, регистрируемые при помощи электроэнцефалографа или просто информация о преобладающем ритме и в конце процесса обучения испытуемый может сознательно менять паттерн своей ЭЭГ. Нейрофидбек применяется в лечении таких состояний, как алкогольная зависимость [16–20], СДВГ [53–54], тревожные расстройства [21–22] (включая обсессивно-компульсивные расстройства и посттравматический стресс), депрессии [55], мигрени и генерализованные эпилептические припадки.

Биофидбек с контуром variability сердечного ритма (BCP), когда испытуемому предъявляются данные анализа последовательности R-R интервалов, отражающие деятельность регуляторных систем организма.

BCP-биофидбек реализуется в различных вариантах. Первые методики заключались в применении бихевиористской психотерапии, релаксации или управления стрессом с использованием техники BCP, как индикатора равновесия регуляции. Приборы BCP-биофидбека, разработанные позднее, могут «руководить» испытуемым для поддержания оптимального соотношения деятельности регуляторных систем организма или смещения их баланса в необходимую сторону. В последнее время в контурах BCP-биофидбека применяется так называемая респираторная синусовая аритмия (PCA, RSA) — тонкая картина изменения ЧСС, которая связана с типом дыхания и регулирующим влиянием блуждающего нерва на сердце. При этом

прибор ВСП-биофидбека задает испытуемому частоту дыхания, которая усиливает симпатические или парасимпатические влияния на сердце [56–57].

ВСП-биофидбек применяют в лечении артериальной гипертензии [60], астмы [61, 62], депрессии [63, 64], фибромиалгии [65], др.

Регуляторные системы в биофидбеке

Биофидбек представляет собой инструмент оптимизации регуляторных систем организма путем самоконтроля или внешнего контроля с целенаправленным изменением отражающих их функциональных показателей через инструментальное замыкание петли обратной связи между контролируемыми функциональными показателями и мозгом [66].

Все регуляторные системы условно могут быть разделены на три звена: аффекторное (сенсорное, чувствительное), интегративное (центральное), эффекторное (моторное или двигательное) [67].

Аффекторное звено представлено органами чувств и различными рецепторами (чувствительные нервные волокна, зрение, слух, осязание, термо-, механо-, баро-, хемо-, осморорецепторы и т. д.) [68].

Интегративное звено представлено, собственно, центральной нервной системой и производит динамическую оценку, анализ и синтез поступающей информации, принимает и передает на моторное звено принимаемые решения, направленные на оптимизацию регуляторных систем организма в соответствии с задачами биофидбека [69]. Это, в первую очередь, автономная нервная система, высшие вегетативные центры, прежде всего, межоточного мозга, с представительством в моторной, премоторной, орбитальной и иных зонах коры мозга [70].

Связанный с межоточным мозгом гипоталамус имеет связи с корой, вегетативными центрами ствола головного и спинного мозга, и контролирует безусловно- и условнорефлекторную регуляцию дыхания, кровообращения, метаболизма, др. [70].

Ниже анатомически находятся мезоэнцефалический и бульбарный вегетативные центры. От бульбарного центра (в числе других) исходят блуждающие нервы, которые входят в состав парасимпатической нервной системы (ПНС). И наконец, в боковых рогах спинного мозга находятся тораколюмбальный и сакральный вегетативные центры спинного мозга, первый образует начальную часть симпатической нервной системы (СНС), а второй — сакральный отдел парасимпатической нервной системы [71]. Благодаря тому, что автономная нерв-

ная система на различных уровнях связана с корой, режим работы интегративного звена может быть изменен (в определенных рамках) эмоциями или сознательным волевым актом, а формирующиеся при этом нейронные связи в коре способствуют закреплению навыков управления физиологическими параметрами.

Эфферентные импульсы передают сигнал на эффекторное звено (миокард, гладкомышечные волокна, скелетные мышцы, железы, др.) с целью выполнения необходимых действий [71].

Из-за тесного переплетения контуров регуляции точкой воздействия биофидбека может стать любой физиологический параметр. Так, задавая ритм дыхания, можно влиять на ЧСС и параметры ВСП.

Любой параметр, вынесенный вовне с помощью инструментальной петли обратной связи и тем самым «предъявленный» испытуемому, может стать предметом регуляции в биофидбеке.

Взаимозаменяемость контролируемых физиологических параметров и контуров — одна из замечательных особенностей технологии биофидбека.

Эффективность биофидбек-регуляции связана с формированием соответствующих нейронных связей [23] и возможностью последующего прямого доступа к ним, а также с вовлечением в петли биофидбека не только эффекторных (симпатической и парасимпатической отделы ВНС, гуморальная система), но и сенсорных (зрение, слух) систем, а также с пластичностью головного мозга.

Наиболее перспективным с нашей точки зрения представляется РСА-ВСП-биофидбек, в котором не используются психологические техники, а управляющие ритмом сигналы предъявляются испытуемому через реальный или программный метроном с вовлечением зрительного или/и слухового анализаторов и включением в петлю обратной связи сердечно-сосудистой и дыхательной систем, имеющих тесные связи между своими управляющими центрами в продолговатом мозге [70].

Использование управляемого метрономизированного дыхания позволяет оценить связи между самими ядрами дыхательного центра, связи этих ядер с ядрами блуждающего нерва, и, с высшими отделами коры головного мозга. Подчиненность (до определенного предела) дыхательного центра высшим отделам коры опосредует прямые центральные влияния на спектр ВСП. Тесная функциональная связь дыхательных и парасимпатических ядер у здоровых людей и её частые нарушения у больных с различными

заболеваниями позволяют оценивать качество этой связи в дыхательных пробах, что имеет огромное клиническое значение [70].

Биологическая обратная связь в современной клинической практике

Миниатюризация и удешевление микропроцессорной техники привело к ее широкому распространению практически во всех сферах человеческой деятельности [72], в том числе и медицине [73].

Возможность считывать и обрабатывать информацию об изменениях разнообразных биологических параметров в контурах биофидбека в режиме реального времени (особенно это касается ВСП-биофидбека) упростило и стандартизировало процедуры и дало возможность получать контролируемые результаты.

В последние годы помимо персональных компьютеров, ноутбуков, нетбуков стало возможным в реализации биофидбека использование смартфонов и иных мобильных устройств [74–76].

Биофидбек сегодня применяется в пульмонологии [61, 62], гастроэнтерологии [77–80], педиатрии [81–83], урологии [84–85], гериатрии, иных разделах медицины [86], однако магистральными направлениями остаются неврология и кардиология [87].

Одно из наиболее широких распространений он получил в кардиологии, где используется в лечении артериальной гипертензии, стенокардии, инфаркта миокарда [87], др.

Так как все сердечно-сосудистые заболевания объединяет хроническая сердечная недостаточность (ХСН), как их закономерный исход, есть смысл в рамках обзора остановиться на опыте использования биофидбек именно при ХСН.

ХСН включает в себя снижение насосной функции сердца и, соответственно, снижение кровоснабжения органов. В ответ на снижение насосной функции сердца происходит активация симпатических нервов сердца [88], что приводит к стимуляции бета-адренергических рецепторов кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, и результирующее увеличение числа сердечных сокращений помогает справиться с текущей гемодинамической нагрузкой.

Если нарушение сердечной деятельности наступило остро и является ограниченным во времени, СНС компенсирует его. Однако, постоянная гиперактивация СНС, в конечном итоге, создает больше проблем, чем решает при ХСН [88, 89]. Клеткам миокарда требуется больше энергии, происходит развитие оксидативного стресса, снижение чув-

ствительности рецепторов, активация процессов некроза и апоптоза. В результате, декомпенсация ХСН только ускоряется.

Токсичность гиперактивации СНС является причиной эффективности бета-адренергических блокаторов в лечении ХСН, но, в дальнейшем, ситуация осложняется полиморфизмом адренергических рецепторов и неоднородностью ответов на бета-блокаторы [79]. Можно с уверенностью сказать, что, по большей части, целью терапии ХСН является инактивация эффектов СНС.

В дополнение к этому ХСН сопровождается уменьшением роли ПНС, что также чревато ее утяжелением, как и из-за чрезмерной активации СНС [90]. В опытах на животных [91] и у человека с ХСН [92], показано, что стимуляция блуждающего нерва приводит к положительным эффектам, которую предлагают рассматривать как один из методов терапии ХСН. Помимо регуляции сердечной деятельности, ПНС может также участвовать в регуляции воспалительных процессов при ХСН.

Levine и сотр. [93] установили, что в крови пациентов с ХСН наблюдается повышение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и интерлейкин-1, а их уровень коррелирует с клиническим прогнозом [94, 95]. Притом, что исследования эффективности применения противовоспалительных препаратов при ХСН были менее успешными, вероятно, из-за недооценки сложности активации ПНС [94], исследования К. Трасеу и сотр. показали, что стимуляция блуждающего нерва может ингибировать воспалительные процессы, связанные с сепсисом [96, 97].

Существует гипотеза, что дисбаланс автономной нервной системы и состояние хронического воспаления при ХСН могут быть связаны между собой [96–98], и при обоих процессах результат может дать применение биофидбека в дополнение к техникам управления стрессом. Если пациента с ХСН можно научить снижать активность СНС и усиливать контроль ПНС, вполне возможно добиться уменьшения негативных последствий автономного дисбаланса или даже обратить его вспять.

Будут ли эти эффекты биофидбека ограничены только повышением качества жизни и улучшением клинического состояния, или же они повлияют на процессы ремоделирования миокарда, еще предстоит установить. Так как повышение активности ПНС может влиять на хронические воспалительные процессы, предполагается, что обучение биофидбеку может иметь прямое влияние на

воспалительные процессы, замедляя прогрессирование ХСН [99].

Предположение, что саморегуляция может играть значимую роль в лечении ХСН, не ново. Показано, что такие пациенты легче справляются с болезнью и испытывают меньший эмоциональный стресс, если чувствуют, что контролируют свое состояние [100]. Pischke и сотр. показали, что после обучения методикам контроля стресса пациенты с ХСН со сниженной ($\leq 40\%$) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) могли применять эти методики так же эффективно, как и пациенты с ФВ ЛЖ $< 40\%$ [101]. Повышению качества жизни этих пациентов способствовало применение техник релаксации [102, 103] и медитации [104], но при медитации происходило снижение уровня норадреналина (маркера активации СНС) в крови [104].

Использование специальных психологических методик способствует уменьшению выраженности клинических симптомов, а также уровня тревоги и депрессии у больных с ХСН [105]. Их обучение контролируемому медленному дыханию есть составная часть многих техник биофидбека. Причем, даже простое использование медленного дыхания приводит к уменьшению одышки [106], увеличению насыщения крови кислородом [107], повышению толерантности к физической нагрузке [106, 107], усилению ответа барорефлекса [108].

В 1997 г., Moser и его коллеги показали, что пациенты с ХСН были в состоянии повысить кожную температуру, несмотря на

сосудистые изменения связанные с болезнью, причем проведение даже одной сессии приводило к значимым клиническим улучшениям [109].

Luskin и др. продемонстрировали, что при использовании биофидбека вместе с техниками управления стрессом позволяет повысить уровень психологического комфорта, толерантность к физической нагрузке и снизить выраженность симптомов депрессии [110].

Swanson с сотр. продемонстрировали улучшение толерантности к физической нагрузке после применения биофидбека у больных с ХСН с ФВ ЛЖ $\geq 31\%$, однако при значениях ФВ ЛЖ менее 30% улучшения достигнуть не удалось [111].

Можно ожидать, что обучение биофидбеку, сглаживая чрезмерную активацию СНС и повышая активацию ПНС, позволяет оптимизировать сердечную регуляцию, чем улучшает процессы в миокарде при ХСН в дополнение к улучшению клинического состояния и качества жизни пациентов.

Биофидбек — новое перспективное направление в современной клинической медицине, возможности которого еще далеко до конца не изучены и не исчерпаны. На настоящем этапе развития компьютерных наук и микропроцессорной техники оно получило новый сильный импульс своего развития, который будет только усиливаться, и в ближайшее время должен ознаменоваться широким внедрением во все отрасли человеческой деятельности, связанные со здоровьем, в первую очередь, в клиническую практику, и в особенности, кардиологию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Durand V. M. Abnormal psychology : an integrative approach / V. M. Durand, D. Barlow. — Belmont, CA : Wadsworth Cengage Learning, 2009. — 331 p.
2. Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI / R. C. deCharms, F. Maeda, G. H. Glover [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. — 2005. — № 102 (51). — P. 18626—31.
3. «What is biofeedback?». Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback // Режим доступа : <http://www.aapb.org>.
4. Kamiya J. Conscious Control of Brain Waves / J. Kamiya // Psychology Today. — 1968. — № 1. — P. 56—60.
5. Kamiya J. Operant control of the EEG alpha rhythm // Altered states of consciousness. C. Tart (Ed.). — NY : Wiley, 1969. — 575 p.
6. Visual evoked responses in subjects trained to control alpha rhythms / J. Kamiya, E. Callaway, C. L. Yeager // Psychophysiology. — 1969. — № 6. — P. 683—95.
7. Miller N. E. Editorial : Biofeedback : evaluation of a new technic / N. E. Miller // N Engl J Med. — 1974. — № 290 (12). — P. 684.
8. Orne M. T. Aversive situational effects on alpha feedback training / M. T. Orne, D. A. Paskewitz // Science. — 1974. — № 186. — P. 458—560.
9. Hardt J. V. Conflicting results in EEG alpha biofeedback studies : Why amplitude integration should replace percent time / J. V. Hardt, J. Kamiya // Biofeedback and Self-Regulation. — 1976. — № 1. — P. 63—75.
10. Ancoli S. Methodological issues in alpha biofeedback training / S. Ancoli, J. Kamiya // Biofeedback and Self-Regulation. — 1978. — № 3. — P. 159—183.
11. Serman M. B. Forebrain inhibitory mechanisms: cortical synchronization induced by basal forebrain stimulation / M. B. Serman, C. D. Clemente // Exp Neurol. — 1962. — № 6. — P. 91—102.

12. Sterman M. B. Suppression of seizures in an epileptic following sensorimotor EEG feedback training / M. B. Sterman, L. Friar // *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* — 1972. — № 33 (1). — P. 89—95.
13. Sterman M. B. Basic concepts and clinical findings in the treatment of seizure disorders with EEG operant conditioning / M. B. Sterman // *Clin Electroencephalogr.* — 2000. — № 31 (1). — P. 45—55.
14. Evaluation of the effectiveness of EEG neurofeedback training for ADHD in a clinical setting as measured by changes in TOVA scores, behavioral ratings, and WISC-R performance / J. F. Lubar, M. O. Swartwood, J. N. Swartwoov [et al.] // *Applied Psychophysiology and Biofeedback.* — 1995. — № 20 (1). — P. 83—99.
15. Levesque J. Effect of neurofeedback training on the neural substrates of selective attention in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance imaging study / J. Levesque, M. Beauregard // *Neuroscience Letters.* — 2006. — № 394. — P. 216—221.
16. Peniston E. G. Alpha theta brainwave training and beta-endorphin levels in alcoholics / E. G. Peniston, P. J. Kulkosky // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1989. — № 13 (2). — P. 271—279.
17. Alterations in EEG amplitude, personality factors, and brain electrical mapping after alpha theta brainwave training: a controlled case study of an alcoholic in recovery / S. L. Fahrion, E. D. Walters, L. Coyne [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* — 1992. — № 16 (3). — P. 547—552.
18. Watson C. G. Alpha biofeedback therapy in alcoholics: an 18-month follow-up / C. G. Watson, J. Herder, F.T. Passini // *J Clin Psychol.* — 1978. — № 34 (3). — P. 765—9.
19. Saxby E. Alpha theta brainwave neurofeedback training: an effective treatment for male and female alcoholics with depressive symptoms / E. Saxby, E. G. Peniston // *Journal of Clin Psychol.* — 1995. — № 51 (5). — P. 685—693.
20. EEG alpha theta brainwave synchronization in Vietnam theater veterans with combat-related post-traumatic stress disorder and alcohol abuse / E. G. Peniston, D. A. Marrinan, W. A. Deming [et al.] // *Advances in Medical Psychotherapy.* — 1993. — № 6. — P. 37—50.
21. Moore N. C. A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders/ N. C. Moore // *Clin Electroencephalogr.* — 2000. — № 31(1). — P. 1—6.
22. Sattlberger E. Treatment of anxiety disorder with slow-wave suppression EEG feedback: A case study / E. Sattlberger, J. E. Thomas // *Biofeedback.* — 2000. — № 28 (4). — P. 17—19.
23. Endogenous Control of Waking Brain Rhythms Induces Neuroplasticity in Humans / T. Ros, M. A. M. Munneke, D. Ruge [et al.] // *European Journal of Neuroscience.* — 2010. — № 31 (4). — P. 770—778.
24. Skinner B. F. *The behavior of organisms: an experimental analysis* / B. F. Skinner. — Oxford, England: Appleton-Century, 1938. — 457 p.
25. DiCara L. V. Instrumental learning of systolic blood pressure responses by curarized rats: dissociation of cardiac and vascular changes / L. V. DiCara, N. E. Miller // *Psychosom Med.* — 1968. — № 30 (5). — P. 489—94.
26. Miller N. E., Dworkin B. R. Visceral learning: Recent difficulties with curarized rats and significant problems for human research / P. A. Obrist, A. H. Black, J. Brener & L. V. DiCara (Eds.) // *Cardiovascular psychophysiology.* Chicago: Aldine Publishing Co. — 1974. — P. 312—331.
27. Kimmel H. D. Operant conditioning of the GSR / H. D. Kimmel, F. A. Hill // *Psychological Reports.* — 1960. — № 7. — P. 555—562.
28. Kimmel H. D. Instrumental conditioning of autonomically mediated responses in human beings / H. D. Kimmel // *Am Psychol.* — 1974. — № 29 (5). — P. 325—35.
29. Katkin E.S. Instrumental conditioning of autonomically mediated behavior: theoretical and methodological issues / E. S. Katkin, E. N. Murray // *Psychol Bull.* — 1968. — № 70 (1). — P. 52—68.
30. Lang P. J. Avoidance conditioning therapy of an infant with chronic ruminative vomiting / P. J. Lang, B. G. Melamed // *J Abnorm Psychol.* — 1969. — № 74 (1). — P. 1—8.
31. Frezza D. A. Operant conditioning of the human salivary response / D. A. Frezza, J. G. Holland // *Psychophysiology.* — 1971. — № 8 (5). — P. 581—7.
32. Green E. *Beyond Biofeedback* / E. Green, A. Green. — New York: Delacorte Press, 1977. — 369 p.
33. Schultz J. H. *Autogenic therapy: Vol. 1. Autogenic methods* / J. H. Schultz, W. Luthe. — New York: Grune and Stratton, 1969. — 255 p.
34. Sargent S. D. The use of autogenic feedback training in a pilot study of migraine and tension headaches / S. D. Sargent, E. E. Green, E. D. Walters // *Headache.* — 1972. — № 12. — P. 120—125.
35. EMG biofeedback and tension headache: a controlled outcome study / T. H. Budzynski, J. M. Stoyva, C. S. Adler [et al.] // *Semin Psychiatry.* — 1973. — № 5 (4). — P. 397—410.
36. Marinacci A. A. Electromyogram in neuromuscular re-education / A. A. Marinacci, M. Horande // *Bull Los Angel Neuro Soc.* — 1960. — № 25. — P. 57—71.
37. Developing strategies for biofeedback. Applications in neurologically handicapped patients / M. Baker, E. Regenos, S. L. Wolf [et al.] // *Phys Ther.* — 1977. — № 57 (4). — P. 402—8.
38. Wolf S. L. Effects of a specific cutaneous cold stimulus on single motor unit activity of medial gastrocnemium muscle in man / S. L. Wolf, W. D. Letbetter, J. V. Basmajian // *Am J Phys Med.* — 1976. — № 55 (4). — P. 177—83.
39. Basmajian J. V. Motor learning and control: a working hypothesis / J. V. Basmajian // *Arch Phys Med Rehabil.* — 1977. — № 58 (1). — P. 38—41.

40. Striefel S. The Case for Clinical Practice Guidelines for Neurofeedback and General Biofeedback / S. Striefel // *Biofeedback*. — 2008. — № 36 (4). — P. 121—125.
41. Andreassi J. L. *Psychophysiology : Human behavior and physiological response* (5th ed.) / Andreassi J. L. — Hillsdale, NY : Lawrence Erlbaum and Associates, Inc., 2007. — 538 p.
42. Cohen R. A. Beta-adrenergic vasodilator mechanism in the finger / R. A. Cohen, J. D. Coffman // *Circulation Research*. — 1981. — № 49. — P. 1196—1201.
43. Freedman R. R. Nonneural beta-adrenergic vasodilating mechanism in temperature biofeedback / R. R. Freedman, S. C. Sabharwal, P. Ianni [et al.] // *Psychosomatic Medicine*. — 1988. — № 50 (4). — P. 394—401.
44. Yucha C. Evidence-based practice in biofeedback and neurofeedback / C. Yucha, D. Montgomery. — Wheat Ridge, CO : AAPB, 2008. — 259 p.
45. Khazan I. Psychophysiological stress assessment using biofeedback / I. Khazan // *J Vis Exp*. — 2009. — № 29. — P. 1443.
46. Kreibig S. D. Psychophysiological effects of emotional responding to goal attainment / S. D. Kreibig, G. H. Gendolla, K. R. Scherer // *Biol Psychol*. — 2010. — № 84 (3). — P. 474—87.
47. Bendtsen L. The Role of Muscles in Tension-Type Headache / Bendtsen L., Fernandez-de-la-Penas C. // *Curr Pain Headache Rep*. — 2011. — Jul 7. — [Epub ahead of print].
48. Ma C. Comparing biofeedback with active exercise and passive treatment for the management of work-related neck and shoulder pain : a randomized controlled trial / Ma C., Szeto G. P., Yan T. [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil*. — 2011. — № 92 (6). — P. 849—58.
49. De Biase M. E. Increased EMG response following electromyographic biofeedback treatment of rectus femoris muscle after spinal cord injury / M. E. De Biase, F. Politti, E. T. Palomari [et al.] // *Physiotherapy*. — 2011. — № 97 (2). — P. 175—9.
50. Kim M. H. Effects of a visual feedback device for hip adduction on trunk muscles and sitting posture in visual display terminal workers / M. H. Kim, W. G. Yoo // *Asia Pac J Public Health*. — 2011. — № 23 (3). — P. 378—85.
51. Andrasik F. Biofeedback in headache : an overview of approaches and evidence / F. Andrasik // *Cleve Clin J Med*. — 2010. — № 77 Suppl 3. — P. 72—6.
52. Fried R. *The hyperventilation syndrome: Research and clinical treatment* / R. Fried. — Baltimore : Johns Hopkins University Press, 1987. — 165 p.
53. Butnik S. M. Neurofeedback in adolescents and adults with attention deficit hyperactivity disorder / S. M. Butnik // *Journal of Clinical Psychology*. — 2005. — № 61 (5). — P. 621—625.
54. Masterpasqual F. Neurofeedback in psychological practice / F. Masterpasqual, K. N. Healey // *Professional Psychology : Research & Practice*. — 2003. — № 34 (6). — P. 652—656.
55. Hammond C. D. Neurofeedback Treatment of Depression and Anxiety / C. D. Hammond // *Journal of Adult Development*. — 2005. — № 12 (2/3).
56. Кулик А. Л. Захват и удержание показателей вариабельности сердечного ритма метрономизированной частотой дыхания у здоровых добровольцев / А. Л. Кулик, А. К. Задедихин, В. И. Шульгин [и др.] // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Медицина*. — № 898. Випуск 19. — 2010. — С. 46—52.
57. Кулик А. Л. Сравнение различных методик нахождения оптимальных частот дыхания на основе изучения соотношений спектральных показателей вариабельности сердечного ритма / А. Л. Кулик, А. К. Задедихин, В. И. Шульгин [и др.] // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Медицина*. — № 898. Випуск 19. — 2010. — С. 53—55.
58. Кулик А. Л. Временные колебания спектральных показателей вариабельности сердечного ритма у здоровых добровольцев / А. Л. Кулик, А. К. Задедихин, В. И. Шульгин [и др.] // *Клиническая информатика и Телемедицина*. — 2010. — Т. 6. Вып. 7. — С. 47—50.
59. Белал С. А. С. Качество биологической обратной связи у здоровых добровольцев в алгоритме метрономизированного дыхания при старте с возрастной физиологической нормы / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : Медицина*. — № 938. Випуск 21. — 2011. — С. 29—37.
60. Effect of slow abdominal breathing combined with biofeedback on blood pressure and heart rate variability in prehypertension / S. Z. Wang, S. Li, X. Y. Xu [et al.] // *J Altern Complement Med*. — 2010. — № 16 (10). — P. 1039—45.
61. Ritz T. Behavioral interventions in asthma : biofeedback techniques / T. Ritz, B. Dahme, W. T. Roth // *J Psychosom Res*. — 2004. — № 56 (6). — P. 711—20.
62. Biofeedback treatment for asthma / P. M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo [et al.] // *Chest*. — 2004. — № 126 (2). — P. 352—61.
63. Heart rate variability. Applications in psychiatry / D. Servant, R. Logier, Y. Moustier [et al.] // *Encephale*. — 2009. — № 35 (5). — P. 423—8.
64. A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects / M. Siepmann, V. Aykac, J. Unterdorfer [et al.] // *Appl Psychophysiol Biofeedback*. — 2008. — № 33 (4). — P. 195—201.
65. A pilot study of the efficacy of heart rate variability (HRV) biofeedback in patients with fibromyalgia / A. L. Hassett, D. C. Radvanski, E. G. Vaschillo [et al.] // *Appl Psychophysiol Biofeedback*. — 2007. — № 32 (1). — P. 1—10.

66. Schwartz M. S. Biofeedback : A Practitioner's Guide. 3rd ed. / M. S. Schwartz, F. Andrasik. — NY : Guilford Press, 2003. — 930 p.
67. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем / П. К. Анохин. — М. : Медицина, 1975. — 448 с.
68. Физиология человека : в 3-х томах. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса (Пер. с англ. под ред. акад. П. Г. Костюка). — Т. 1. — М. : Мир, 1996. — 323 с.
69. The neural networks underlying auditory sensory gating / A. Mayer, F. Hanlon, A. Franco [et al.] // *NeuroImage*. — 2009. — № 44 (1). — P. 182—189.
70. Яблучанский Н. И. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу [электронный ресурс] / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Режим доступа к ресурсу : <http://dspace.univer.kharkov.ua/handle/123456789/1462>.
71. Триумфов А. В. Топическая диагностика заболеваний нервной системы / А. В. Триумфов. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 277 с.
72. Moore's Law — Raising the Bar // Режим доступа до ресурсу : http://download.intel.com/museum/Moores_Law/Printed_Materials/Moores_Law_Background.pdf.
73. Ruffin M. The microprocessor and medicine / M. Ruffin // *Physician Executive*. — 1997. — № 23 (3). — P. 36—40.
74. A smartphone based respiratory biofeedback system / Zh. Zhang, H. Wu, W. Wang [et al.] // *Biomedical Engineering*. — 2010. — Vol. 2. — P. 717—720.
75. Development of Android application for therapeutic exercise biofeedback system on Smartphone-tablet platform // Режим доступа до ресурсу : <http://www.clarity-centre.org/content/development-android-application-therapeutic-exercise-biofeedback-system-smartphone-tablet-pl>.
76. Biofeedback and smartphones // Режим доступа до ресурсу : <http://brianshall.com/content/biofeedback-and-smartphones>.
77. Biofeedback improvement of lower esophageal sphincter pressures and reflux symptoms / A. Gordon, E. Gordon, M. Berelowitz [et al.] // *J Clin Gastroenterol*. — 1983. — № 5 (3). — P. 235—7.
78. Influence of breathing pattern on the esophagogastric junction pressure and esophageal transit / R. K. Mittal, H. A. Shaffer, S. Parollisi [et al.] // *Am J Physiol*. — 1995. — № 269 (4 Pt 1). — P. 577—83.
79. Electrogastrographic biofeedback : a technique for enhancing normal gastric activity / R. M. Stern, K. Vitellaro, M. Thomas [et al.] // *Neurogastroenterol Motil*. — 2004. — № 16 (6). — P. 753—7.
80. Eckardt V. F. Is biofeedback therapy an effective treatment for patients with constipation? / V. F. Eckardt // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. — 2006. — № 3 (4). — P. 198—9.
81. Neurofeedback in ADHD : a single-blind randomized controlled trial / R. Bakhshayesh, S. Hansch, A. Wyschkon [et al.] // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. — 2011. — Aug 13. — [Epub ahead of print].
82. Neurofeedback in autism spectrum disorders / M. Holtmann, S. Steiner, S. Hohmann [et al.] // *Dev Med Child Neurol*. — 2011. — Jul 14. — [Epub ahead of print].
83. Effectiveness of biofeedback for dysfunctional elimination syndrome in pediatrics: a systematic review / D. J. Desantis, M. P. Leonard, M. A. Preston [et al.] // *J Pediatr Urol*. — 2011. — № 7 (3). — P. 342—8.
84. Feedback or biofeedback to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women / R. Herderschee, E. J. Hay-Smith, G. P. Herbison // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2011 — № 7. — CD009252.
85. Combination therapy of biofeedback with electrical stimulation for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / Z. S. Yang, X. B. Zu, L. Qi // *Zhonghua Nan Ke Xue*. — 2011. — № 17 (7). — P. 611—4.
86. Evaluation of a biofeedback-assisted meditation program as a stress management tool for hospital nurses : a pilot study / S. M. Cutshall, L. J. Wentworth, D. L. Wahner-Roedler [et al.] // *Explore*. — 2011. — № 7 (2). — P. 110—2.
87. Kranitz L. Biofeedback applications in the treatment of cardiovascular diseases / L. Kranitz, P. Lehrer // *Cardiol Rev*. — 2004. — № 12 (3). — P. 177—81.
88. The sympathetic nervous system in heart failure / F. Triposkiadis, G. Karayannis, G. Giamouzis [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 2009. — № 54. — P. 1747—1762.
89. Floras J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure / J. S. Floras // *J Am Coll Cardiol*. — 2009. — № 54. — P. 375—385.
90. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure : demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure / P. F. Binkley, E. Nunziata, G. J. Haas [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. — 1991. — № 18. — P. 464—472.
91. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats / M. Li, C. Zheng, T. Sato [et al.] // *Circulation*. — 2004. — № 109. — P. 120—124.
92. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure : first experience in man / P. J. Schwartz, G. M. DeFerrari, A. Sanzo [et al.] // *Eur J Heart Failure*. — 2008. — № 10. — P. 884—891.
93. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levine, J. Kalman, L. Mayer [et al.] // *N Engl J Med*. — 1990. — № 323. — P. 236—241.
94. Mann D. L. Inflammatory mediators and the failing heart : past, present and the foreseeable future / D. L. Mann // *Circ Res*. — 2002. — № 91. — P. 988—998.

95. Parish R. C. Inflammation in chronic heart failure / R. C. Parish, J. D. Evans // *Ann Pharmacother.* — 2008. — № 42. — P. 1002—1016.
96. Tracey K. J. The inflammatory reflex / K. J. Tracey // *Nature.* — 2002. — № 420. — P. 853—859.
97. Tracey K. J. Reflex control of immunity / K. J. Tracey // *Nat Rev Immunol.* — 2009. — № 9. — P. 418—428.
98. Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure-pathophysiological links / E. A. Jankowska, P. Ponikowski, M. F. Piepoli [et al.] // *Cardiovasc Res.* — 2006. — № 70. — P. 434—445.
99. McKee M. G. Biofeedback in the treatment of heart failure / M. G. McKee, C. S. Moravec // *Cleve Clin J Med.* — 2010. — № 77, Suppl 3. — P. 56—9.
100. Perceived control reduces emotional stress in patients with heart failure / K. Dracup, C. Westlake, V. S. Erickson [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* — 2003. — № 22. — P. 90—93.
101. Lifestyle changes and clinical profile in coronary heart disease patients with an ejection fraction of < or = 40 % or > 40 % in the Multicenter Lifestyle Demonstration Project / C. R. Pischke, G. Weidner, M. Elliott-Eller [et al.] // *Eur J Heart Failure.* — 2007. — № 9. — P. 928—934.
102. A relaxation response randomized trial on patients with chronic heart failure / B. H. Chang, A. Henricks, Y. Zhao [et al.] // *J Cardiopulm Rehab.* — 2005. — № 25. — P. 149—157.
103. Yu D. S. F. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older Chinese patients with heart failure / D. S. F. Yu, D. T. F. Lee, J. Woo // *Psychosom Res.* — 2007. — № 62. — P. 427—437.
104. Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure : a prospective randomized study / J. A. Curiati, E. Bocchi, J. O. Freire [et al.] // *J Altern Complement Med.* — 2005. — № 11. — P. 465—472.
105. The support, education and research in chronic heart failure study (SEARCH) : a mindfulness-based psychoeducational intervention improves depression and clinical symptoms in patients with chronic heart failure / M. J. Sullivan, L. Wood, J. Terry [et al.] // *Am Heart J.* — 2009. — № 157. — P. 84—90.
106. The effect of specific inspiratory muscle training on the sensation of dyspnea and exercise tolerance in patients with congestive heart failure / P. Weiner, J. Waizman, R. Magadle [et al.] // *Clin Cardiol.* — 1999. — № 22. — P. 727—732.
107. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure / L. Bernardi, C. Porta, L. Spicuzza [et al.] // *Circulation.* — 2002. — № 105. — P. 143—145.
108. Altered baroreflex gain during voluntary breathing in chronic heart failure / L. Mangin, A. Monti, C. Medigue [et al.] // *Eur J Heart Fail.* — 2001. — № 3. — P. 189—195.
109. Voluntary control of vascular tone by using skin-temperature biofeedback-relaxation in patients with advanced heart failure / D. K. Moser, K. Dracup, M. A. Woo [et al.] // *Altern Ther Health Med.* — 1997. — № 3. — P. 51—60.
110. A controlled pilot study of stress management training of elderly patients with congestive heart failure / F. Luskin, M. Reitz, K. Newell [et al.] // *Prev Cardiol.* — 2002. — № 5. — P. 168—172.
111. The effect of biofeedback on function in patients with heart failure / K. S. Swanson, R. N. Gevirtz, M. Brown [et al.] // *Appl Psychophysiol Biofeedback.* — 2009. — № 34. — P. 71—91.

Лекції

УДК: 616.36:615.031/.036

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ГЕПАТОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. Ю. Бычкова¹, В. Н. Савченко¹, Е. Е. Томина¹, А. Ю. Картвелишвили²

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

² Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

Освещена клиническая фармакология гепатотропных препаратов в рамках международной системы классификации лекарственных средств АТХ (анатомо-терапевтическо-химической). Представлены классификация, особенности фармакокинетики и фармакодинамики, показания и принципы использования в терапевтической клинике препаратов данной группы. Рассмотрены противопоказания, побочные эффекты и взаимодействие с другими лекарственными средствами гепатотропных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, гепатопротекторы

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ ГЕПАТОТРОПНИХ ПРЕПАРАТІВ

О. Ю. Бичкова¹, В. М. Савченко¹, О. Є. Томіна¹, Г. Ю. Картвелішвілі²

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

² Державний лікувально-профілактичний заклад «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків, Україна

Висвітлена клінічна фармакологія гепатотропних препаратів у рамках міжнародної системи класифікації лікарських засобів АТХ (анатомо-терапевтично-хімічної). Представлені класифікація, особливості фармакокінетики та фармакодинаміки, показання та принципи використання в терапевтичній клініці препаратів даної групи. Розглянуті протипоказання, побічні ефекти та взаємодія з іншими лікарськими засобами гепатотропних препаратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, гепатопротектори

THE CLINICAL PHARMACOLOGY OF HEPATOTROPIC DRUGS

O. Yu. Bychkova¹, V. M. Savchenko¹, O. E. Tomina¹, A. Yu. Kartvelishvili²

¹ V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

² State Treatment and Preventive Institution «Central Clinical Hospital of Ukrzaliznitsia», Kharkov, Ukraine

Clinical pharmacology of hepatotropic drug in the international system of ATC (anatomic-therapeutic-chemical) drugs classification is described. The classification, pharmacokinetics and pharmacodynamics characteristics, indications and principles of using drugs from this group in a therapeutic clinic are represented. Are considered Contraindications, side effects and interactions with other hepatotropic drugs are considered.

KEY WORDS: clinical pharmacology, hepatoprotectors

Гепатотропные препараты или гепатопротекторы (ГП) способствуют сохранению и восстановлению структуры и функции гепатобилиарной системы [1, 2]. Центральное место среди них занимают препараты растительного происхождения, содержащие флавоноиды растропши пятнистой (*Silybum*

marianum), о полезных свойствах которой знали еще римляне, используя в лечении заболеваний печени [3–5]. Всемирная организация здравоохранения включила растропшу в «Монографию лекарственных растений». С 1969 г. для лечения больных с хроническими заболеваниями печени стали

применять препараты из расторопши пятнистой, содержащие изомерные флавоноидные соединения (силибин, силикристин, силидианин) [4, 6, 7]. Одним из первых ГП появился силибинин, позже — эссенциале, затем лив-52. Многолетний опыт применения подтвердил эффективность и переносимость ГП.

Классификации гепатотропных препаратов

АТС классификация

А: ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

A05 Средства, применяемые при заболеваниях печени и желчевыводящих путей

A05B Препараты, применяемые при заболеваниях печени, липотропные вещества

A05BA Гепатотропные препараты

A05BA03 Силимарин

Дарсил

Легалон

Силегон

Карсил

Лепротек

Таблетки силибора 0,04 г, покрытые оболочкой

A05BA06 Орнитин оксоглурат

Гепа-Мерц гранулят

Гепа-Мерц концентрат для инфузий

A05BA08 Антраль

A05BA09 Тиотриазолин

A05BA50 Различные препараты

Галстена

Эссенциале Н/форте

Апкосул

Вигератин

Ви Тогеп

Гепар композитум

Гепатофальк Планта

Лецитин

Лив-52

Лива

Ливомин

Сирепар

Таблетки «Ливолек»

Хепель

Цитраргинин

A05BA53 Силимарин, комбинации

Гепабене

Симепар

Классификация в зависимости от химической структуры и происхождения

В клинической практике ГП разделены на группы в зависимости от химической структуры и происхождения:

– растительного происхождения;

- животного происхождения;
- содержащие эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- содержащие аминокислоты;
- синтетического происхождения (антраль, тиотриазолин);

Фармакокинетика

Фармакокинетика ГП на сегодня недостаточно изучена. Их принимают как перорально, так и парентерально. Легалон, силибор, гепабене свободно всасываются из желудочно-кишечного тракта (период полуабсорбции — 2,2 ч.). Они метаболизируются в печени путем конъюгации, затем реабсорбируются и включаются в энтерогепатическую циркуляцию. В связи с этим их концентрация в плазме невысокая. Главный компонент силибинин выводится преимущественно (80 %) с желчью в виде глюкуронидов и сульфатов. Период полувыведения — 6,3 ч. ГП не кумулируются в организме, хорошо всасываются при приеме внутрь, метаболизируются в печени, метаболиты выводятся из организма с мочой и калом.

Фармакодинамика

Действие ГП направлено на восстановление гомеостаза печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. Группа ГП гетерогенна и включает вещества различных химических групп с разнонаправленным воздействием на метаболические процессы.

К общим фармакологическим свойствам ГП относят:

- усиление обезвреживающей функции гепатоцитов в результате увеличения запасов глутатиона, таурина, сульфатов или повышения активности ферментов, участвующих в окислении ксенобиотиков;
- торможение реакций избыточного перекисного окисления липидов (ПОЛ), связывание продуктов ПОЛ (перекисей водорода, свободных ионов O^{++} и H^+ и др.);
- стабилизация и репарация структур клеточных мембран (лидирующую роль здесь играют ЭФЛ).

Помимо этого, ГП оказывают противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, блокируют фиброгенез за счет купирования некрозов гепатоцитов; препятствуют поступлению антигенов из желудочно-кишечного тракта в результате транслокации кишечных бактерий и их токсинов, являющихся активаторами клеток Купфера;

стимулюють активність колагеназ в печені і блокують ферменти, що беруть участь в синтезі компонентів зв'язуючої тканини.

ГП рослинного походження містять в своєму складі екстракт (смієш флавоноїдів) расторопши п'ятнистої, основним компонентом якого є силімарин.

Силімарин є сумішшю трьох основних ізомерних сполучень — силібініну, силікрістину і силідианіну (в легалоні, наприклад, їх співвідношення 3:1:1). Всі ізомери мають фенілхроманову структуру (флаволігнани).

Силібінін є основним компонентом не тільки за вмістом, але і за клінічному ефекту. Крім основних фармакологічних ефектів, які притаманні всім ГП, він блокує відповідні місця зв'язування ряду токсичних речовин і їх транспортні системи (при отруєнні одним з токсинів блідної поганки — альфа-аманітоном). Їх похідні цілеспрямовано застосовують при захворюваннях печені з клінічними і біохімічними ознаками активності.

Карсил і легалон призначають при гострих і хронічних гепатитах, циррозах печені, токсико-метаболических ураженнях печені, в тому числі ксенобіотиками. В склад гепатофальк-планта крім екстракту расторопши п'ятнистої входять екстракти трави і корня чистотела і кореневища турмерика яванського (куркуми), в силу чого крім гепатопротекторних властивостей він має холестеринні, спазмолітичні і антибактеріальні дії, знижує насиченість жовчі холестерином. Застосовують препарати при гострих і хронічних гепатитах, жировій гепатозі, циррозі печені.

Близьким за властивостями є препарат гепабене, який складається з екстрактів расторопши п'ятнистої і дим'янки аптечної. Остання має спазмолітичний ефект. Гепабене має ще слабительні і діуретичні ефекти. Застосовують при хронічних гепатитах і циррозах печені, жировій дистрофії органу, токсико-метаболических ураженнях печені, в тому числі ксенобіотиками.

Лив-52 містить лікарські рослини, широко застосовують в народній індійській медицині (порошок капурсових колючих, цикорія звичайного, паслена чорного, сінні західної, терміналії аржуні, тисячелистника звичайного, тамарикса галльського, заліза оксид). Лив-52 захищає паренхіму печені від токсичних агентів (за рахунок індукції цитохрома P450 і ацетальдегіддегідрогенази), має антиоксидантні властивості (в результаті збільше-

ння рівня клітинних токоферолів), нормалізує активність Na^+/K^+ -АТФазы і відновлює співвідношення окремих фосfolіпідних фракцій в мембранах гепатоцитів (в частині зменшує кількість гепатотоксичного лізольєцину). Препарат застосовують при хронічних і гострих (в період реконвалесценції) гепатитах різної етіології, циррозах печені, жировій дистрофії печені, дискинезії жовчовивідних шляхів, холециститі, анорексії. Лив-52 застосовують також для профілактики токсичних уражень печені, викликаних антибіотиками, протитуберкульозними препаратами, жаропонижуючими засобами.

ГП тваринного походження (сірепар) є гідролізати екстракту печені великого рогатого скоту, які містять ціанокобаламін, амінокислоти, низькомолекулярні метаболіти і, можливо, фрагменти ростових факторів печені. Їх рекомендують призначає при хронічних гепатитах і циррозах печені, токсичних і лікарських ураженнях паренхіми печені. Однак достовірних досліджень, які підтверджують їх клінічну ефективність, немає, а прийом потенційно небезпечний з ряду причин. Їх не слід призначати хворим з активними формами гепатита, так як можуть нарости явища цитолітичного, мезенхімально-визапалитичного і імуніпатологічного синдромів. Через високий алергогенний потенціал обов'язково слід проводити визначення чутливості до препарату. Крім того, застосування гідролізатів печені великого рогатого скоту різко збільшує ймовірність зараження пацієнта прионовією інфекцією, викликає таке фатальне нейродегенеративне захворювання, як губчаста енцефалопатія (хвороба Крейтцфельда-Якоба). В зв'язі з недовіданою ефективністю і великою потенційною небезпечністю для організму препарати даної групи в клінічній практиці краще не застосовувати.

Препарати, які містять ЕФЛ (есенціалі, лецитин) відновлюють структуру і функції клітинних мембран і забезпечують затримку процесів деструкції кліток, що обумовлює патогенетичну обґрунтованість їх застосування при захворюваннях печені. Мембраностабілізуючий і гепатопротективний ефект досягається за рахунок безпосереднього встраювання молекул ЕФЛ в фосfolіпідний бішлой мембран пошкоджених гепатоцитів, що призводить до відновлення його бар'єрної функції. Субстанція ЕФЛ є високочистим екстрактом з бобів сої

и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. Наличие двух эссенциальных (необходимых) жирных кислот обуславливает превосходство этой специальной формы фосфолипидов в сравнении с эндогенными фосфолипидами. В отличие от других ГП в отношении эффективности ЭФЛ имеется достаточная доказательная база. ЭФЛ повышают вероятность ответа на альфа-интерферон, особенно при лечении хронического вирусного гепатита С, снижают частоту рецидивов после прекращения терапии альфа-интерфероном и хорошо переносятся больными. Действие препаратов направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. ЭФЛ назначают при острых и хронических гепатитах, циррозе печени, алкогольной, наркотической интоксикации и других формах отравлений, радиационном синдроме, псориазе.

К препаратам, содержащим аминокислоты, относят орнитин. Это ГП с гипоазотемическими свойствами, который утилизирует аммонийные группы в синтезе мочевины (орнитиновый цикл), снижает концентрацию аммиака в плазме, способствует нормализации кислотно-основного равновесия организма, синтезу инсулина и соматотропного гормона. Действие основано на участии в орнитиновом цикле мочевинообразования (образование мочевины из аммиака). В кишечнике препарат диссоциирует на составляющие компоненты — аминокислоты орнитин и аспартат, которые участвуют в дальнейших биохимических процессах. Орнитин включается в цикл мочевины в качестве субстрата (на этапе синтеза цитруллина), он является стимулятором карбамоилфосфатсинтетазы I (первого фермента цикла мочевины). Аспартат также включается в цикл мочевины (на этапе синтеза аргининсукцината) и служит субстратом для синтеза глутамина, участвуя в связывании аммиака в перивенозных гепатоцитах, мозге и других тканях.

Орнитин усиливает метаболизм аммиака в печени и в головном мозге. Он положительно влияет на гипераммониемию и динамику энцефалопатии у больных циррозом печени. Применяется при жировой дистрофии, гепатитах, циррозах, при поражениях печени в результате употребления алкоголя и наркотиков, для лечения нарушений со стороны головного мозга, возникающих в результате нарушения деятельности печени.

Препараты синтетического происхождения — относительно новая группа гепатотропных средств. Наиболее известен среди них антраль, синтезированный на основе координационного соединения алюминия с N-(2,3-диметил)-фенилантраниловой кислотой. Антраль является универсальным ГП. Наряду с гепатозащитным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим, антитоксическим, противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим эффектами он обладает анальгезирующим и ангиопротекторным действиями. Фармакодинамика обеспечивается универсальностью механизма действия, включающего в себя нормализующее влияние практически на все основные звенья поражения гепатоцитов. Анальгезирующий эффект связан с угнетением синтеза и активности брадикинина, простагландинов и других нейроактивных веществ, повышающих чувствительность болевых рецепторов. Ангиопротекторная активность связана с восстановлением капиллярной гемоперфузии, исчезновением аваскулярных зон и закрытием артерио-венулярных шунтов, нормализацией калибра и формы микрососудов. Антраль используется для лечения и профилактики острых и хронических гепатитов различного генеза, в том числе, токсической, алкогольной, криптогенной и вирусной этиологии, циррозов печени.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основные показания:

- токсические поражения печени;
- острый и хронический гепатиты различной этиологии;
- поражение печени лекарственными препаратами;
- хронические воспалительные заболевания печени;
- циррозы печени различной этиологии;
- жировая дистрофия печени различной этиологии;
- печеночная энцефалопатия;
- печеночная кома;
- отравление гепатотропными ядами;
- радиационный синдром;
- псориаз (в качестве вспомогательной терапии);
- лептоспироз (при гипераммонемии).

Наиболее часто ГП используются в терапевтической (гастроэнтерологической) практике. При выборе ГП необходимо учитывать следующие *требования*:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или

- предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

При вирусных поражениях печени ГП идут в дополнение к этиотропной терапии.

Выбор и дозировка ГП

Выбор и дозировка ГП определяются следующими основными факторами:

- этиологией заболевания печени;
- наличием холестаза;
- степенью активности патологического процесса;
- необходимостью проведения длительной антифибротической терапии;
- включением в патогенез некроза гепатоцитов аутоиммунных реакций.

Терапию ГП необходимо проводить дифференцированно с учетом механизма развития заболевания. Каждый препарат имеет свою особенность действия, выделяющую его среди других.

Производные силимарина целесообразно применять при заболеваниях печени с клиническими и биохимическими признаками активности. Осторожность следует соблюдать у больных с холестазом (под воздействием препарата холестаз может усиливаться). Силимарин препятствует проникновению в клетки печени гепатотоксических веществ. Выпускается раствор силимарина для внутривенных инфузий, используемый для лечения острых экзогенных интоксикаций, в том числе при отравлениях бледной поганкой — дигидросукцинатом натриевой соли (легалон-сил). Дозировка препаратов устанавливается индивидуально, в зависимости от тяжести течения заболевания. Таблетки, драже и капсулы следует принимать не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Длительность курса терапии производными силимарина не должна превышать 4–6 недель, после этого при необходимости продолжения лечения целесообразно сменить препарат, например, назначить ЭФЛ.

В клинической практике препараты, содержащие ЭФЛ, используются по 3 основным направлениям: при заболеваниях печени и ее токсических поражениях; при патологии внутренних органов, осложненной повреждением печени; как метод «медикаментозного прикрытия» при назначении ле-

карственных препаратов, вызывающих поражение печени (тетрациклина, рифампицина, парацетамола, индометацина и др.). Их назначают при хронических гепатитах, циррозе печени, жировой дистрофии, печеночной коме. Также применяют при радиационном синдроме и токсикозе беременных, для профилактики рецидивов желчнокаменной болезни, предоперационной подготовки и послеоперационного лечения больных, особенно в случаях хирургических вмешательств на печени и желчных путях. Применение эссенциале при активных гепатитах может способствовать усилению холестаза и воспалительной активности. Рекомендованная схема назначения ЭФЛ предусматривает проведение курса 10 внутривенных инъекций по 10–20 мл (2–4 ампулы), предварительно разведенных кровью пациента. По окончании курса препарат назначается перорально по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 3 месяцев. Препарат может применяться во время беременности. При острых поражениях печени длительность приема препарата можно ограничить двумя неделями. За это время достигается устойчивое купирование субъективных жалоб больного и практическая нормализация биохимических показателей крови.

Орнитин в основном используется для коррекции проявлений печеночной энцефалопатии. Препарат назначается внутривенно 20–40 г (4–8 ампул) или внутрь по 1 пакету гранулята, растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки, короткими или длительными курсами. Возможно использование в качестве дополнительного источника метаболического азота у пациентов, страдающих белковой недостаточностью.

Побочное действие

ГП характеризуются низкой токсичностью, поэтому даже длительное применение в терапевтических дозах является безопасным. В отдельных случаях возможны усиление диуреза, аллергические реакции (кожный зуд, кожная сыпь), тошнота, рвота, диарея, повышенная чувствительность к препарату.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препаратов.
- Почечная недостаточность (орнитин).
- Нарушение функции эндокринных желез.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

ГП совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залюбовська О. І. Клінічна фармакологія : Підручник / О. І. Залюбовська, С. М. Коваль, О. М. Литвинова. — Х. : Видавничий дім «НЖЕК», 2003. — 688 с.
2. Звягинцева Т. Д. Лечение хронических диффузных заболеваний печени: какие возможности открывает перед нами применение гепатопротекторов? / Т. Д. Звягинцева // Здоров'я України. — 2009. — № 12/1. — С. 32—33.
3. Клиническая фармакология : Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2006. — 944 с.
4. Козачок М. М. Возможно ли защитить печень от лекарственных поражений? / М. М. Козачок, М. Н. Селюк, С. А. Бычкова, Е. И. Валигура // Новости медицины и фармации. — 2009. — № 279. — С. 15—18.
5. Ткач С. М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С. М. Ткач // Здоров'я України. — 2009. — № 6/1. — С. 7—10.
6. Frascini F. Pharmacology of Silymarin / F. Frascini, G. Demartini, D. Esposti // Clin Drug Invest. — 2002. — № 22 (1). — P. 51—65.
7. Pulok K. M. Lead finding from medicinal plants with hepatoprotective potentials / K. M. Pulok, K. S. Atish, N. Nisha, N. K. Satheesh, S. Ponnusankar // Expert Opinion on Drug Discovery. — 2009. — № 5 (4). — P. 545—576.

Медичне право

УДК: (34+614.2):616-089.843

ПРАВОВІ АСПЕКТИ РЕГУЛЮВАННЯ ТРАСПЛАНТОЛОГІЇ В СУЧАСНІЙ СВІТОВІЙ ПРАКТИЦІ

О. Волкова

Інститут міжнародних відносин Київського національного університету імені Тараса Шевченка,
Україна

У статті розглядаються актуальні проблеми міжнародно-правового регулювання питань трансплантології, а також практика міжнародного співтовариства і України, зокрема, у сфері реалізації медичної діяльності у сфері трансплантології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: трансплантологія, Всесвітня організація охорони здоров'я, міжнародно-правове регулювання клінічної трансплантації

ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ТРАСПЛАНТОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОЙ МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ

А. Волкова

Інститут міжнародних відносин Київського національного університету імені Тараса Шевченка, Україна

В статті розглядаються актуальні проблеми міжнародно-правового регулювання питань трансплантології, а також практика міжнародного співтовариства і України, в частині, в сфері реалізації медичної діяльності в сфері трансплантології.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансплантологія, Всесвітня організація охорони здоров'я, міжнародно-правове регулювання клінічної трансплантації

LEGAL ASPECTS OF TRANSPLANTATION IN MODERN WORLD PRACTICE

A. Volkova

Institute for International Relations of Kyiv National Taras Shevchenko University, Ukraine

The article deals with topical issues of international legal regulation of transplantation, as well as the practice of the international community and Ukraine, in particular the implementation of health activities in the field of transplantation.

KEY WORDS: transplantation, World Health Organization, international legal regulation of clinical transplantation

З самого виникнення трансплантології як науки в суспільстві постала ціла низка питань морального характеру щодо пересадки органів як від людини до людини, так і від тварин людині. Ці етичні проблеми, як результат цивілізаційного розвитку людства та сучасного погляду на права та свободу кожної особистості, відображають суть морального конфлікту на теренах трансплантології як галузі медичної науки. З точки зору загальної системи цінностей, що склалася в сучасному суспільстві, право повинно відповідати вимогам моралі [1]. Отже, гострота цих

морально-етичних проблем зумовлює необхідність правового регулювання сфери донорства у трансплантології органів та тканин.

Л. Б. Ляуш [2] виділяє наступні *чотири блоки* етичних проблем трансплантології:

перший блок етичних проблем пов'язаний з комерціалізацією трансплантології;

другий блок — проблеми, пов'язані з констатацією смерті людини за критерієм смерті мозку;

третій блок — експлантація (вилучення) органів і (або) тканин у трупа або живого донора;

четвертий блок пов'язаний з питанням розподілу вже наявних донорських органів або тканин реципієнта.

Саме в колі цих чотирьох груп моральних проблем розгортається законотворча діяльність більшості країн світу щодо регламентування та контролю донорства у трансплантології. Існуючі культурні та суспільні відмінності між країнами світу зумовлюють відповідні юридичні наслідки у законодавстві, на яких буде сконцентровано увагу в даному дослідженні.

Відомо, що купівля-продаж донорських органів заборонені і міжнародним, і українським законодавством. Так, в «Декларації про трансплантацію людських органів», що була прийнята 39-ою Всесвітньою Медичною Асамблеєю ще у жовтні 1987 р., проголошується: «Купівля-продаж людських органів строго засуджується», в Україні цей же принцип закріплений в статті 18 Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» (1999 р.) [3] і звучить так: «Укладання угод, що передбачають купівлю-продаж органів або інших анатомічних матеріалів людини, за винятком кісткового мозку, забороняється». Якщо в джерелах говориться про вартість пересадки, наприклад, серця, то йдеться не про вартість органу, а про оплату праці хірурга, витрат на ліки і тому подібне.

Порядок застосування трансплантації як методу лікування визначається Законом України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» та нормативно-правовими актами Міністерства охорони здоров'я України. Недотримання особою, яка здійснила пересадку реципієнту органів або тканин, будь-якої із зазначених умов правомірності проведення трансплантації є порушенням встановленого законом порядку трансплантації, що є кримінально караним діянням (ч. 1 ст. 143 КК України) [4].

У Російській Федерації (РФ) правове регулювання умов трансплантології здійснюється Основами законодавства РФ «Про охорону здоров'я громадян», Законами «Про трансплантацію органів і (або) тканин людини» від 22 грудня 1992 року, «Про донорство крові і її компонентів» від 9 червня 1993 р., «Про поховання і похоронну справу» від 12 січня 1996 року, Інструкцією про констатацію смерті людини на підставі діагнозу смерті мозку від 20 грудня 2001 р. і іншими нормативними актами Міністерства охорони здоров'я та медичної промисловості РФ.

§ 18 Закону Федеративної Республіки Німеччина про трансплантацію 1997 р. — «Торгівля органами» — встановлює крими-

нальну відповідальність за торгівлю органами, а § 19 «Подальших кримінально-правових розпоряджень» — за трансплантацію без згоди донора або з іншим порушенням існуючого порядку трансплантації, а також за незаконне поширення, переробку або використання особової інформації у зв'язку з трансплантацією в протиріччі з розпорядженнями, встановленими в цьому законі. Таким чином, в німецькій юридичній літературі висловлена загальна думка про те, що комерційне використання органів має бути кримінально караним.

У статті 3 Закону Республіки Білорусь «Про трансплантацію органів і тканин людини» міститься схоже положення про те, що органи і тканини людини не можуть бути об'єктом цивільно-правових операцій, за винятком операцій, що носять безвідплатний характер. Здійснення відшкодувальних операцій, а також рекламування потреб в органах і тканинах людини з метою пропозиції винагороди за їх здобуття тягне за собою кримінальну відповідальність відповідно до законодавства Республіки Білорусь. Стаття 5 цього ж Закону говорить про те, що «примус будь-якою особою донора до згоди на забір у нього органів і тканин спричиняє за собою кримінальну відповідальність відповідно до законодавства Республіки Білорусь [5].

Заборона на комерційне використання донорських органів діє в більшості країн світу. Проте комерційні стосунки в трансплантології існують. Це пояснюється тим, що медична установа, що здійснює вилучення, перетворюється на власника трупного трансплантаційного матеріалу з очікуваними для неї (медичної установи) наслідками і діями як суб'єкта всього комплексу стосунків, що виникають при поводженні з донорськими органами і тканинами. В умовах ринкових стосунків статус установи-власника трансформує органи і тканини, відокремлені і відчужені від людини, у об'єкти із статусом речей.

Надання відокремленим від організму органам і тканинам людини статусу речей має своїм логічним наслідком визнання можливості їх купівлі-продажу, стираючи при цьому відмінність між річчю і існуванням людини як особистості. Неважко визначити міру суспільної небезпеки, можливої у разі ігнорування етичних цінностей як фундаментальних підстав соціального життя.

Слід зазначити, що за рік у світі відкривається більше п'ятдесяти кримінальних справ про незаконний продаж людських органів. З них лише двадцять відсотків піддається розкриттю і покаранню, оскільки законодавча база в цій сфері у багатьох країнах до цих пір не має чітких контурів [6].

Як відомо, дія більшості законодавчих актів країн світу щодо пересадки людських органів та тканин розповсюджується лише на територію самих держав, що робить можливим таке явище як «трансплантологічний туризм», а реципієнтів робить співучасниками злочину з незаконного вилучення органів.

Згідно «Звіту про розслідування вилучення органів послідовників Фалуьнгун в Китаї» проведеного Девідом Мейтасом та Девідом Кілгуром [7] у Китаї, починаючи з 1999 р., існує практика вилучення органів в якості трансплантатів у засуджених. Трансплантологія у Китаї розвивається дуже швидко. Ціни на операції значно нижчі за світові, а черга на необхідний орган не перевищує тижня. У Китаї відсутня організована система пожертвування органів [8]. Згідно Звіту, «дії китайських лікарів в сфері трансплантації окрім законів, що визначають їх діяльність, не регулюються якими-небудь етичними обмеженнями». Більш того, до 1 липня 2006 р. продаж органів у Китаї був законним. Цього дня набрав чинності закон, що забороняє їх продаж.

Методи, якими китайська медицина здійснює трансплантацію, є незаконними у всьому світі. Проте, якщо іноземець з будь-якої країни приїде до Китаю, проведе операцію з пересадки органу, яка вважалася б незаконною у нього в країні, а потім повернеться додому, в цьому не буде нічого незаконного. Зарубіжне законодавство у сфері трансплантації повсюдно діє лише на території своєї країни. Воно не поширюється на проведення трансплантації за межами своєї країни. З цього приводу були окремі законодавчі ініціативи. Наприклад, бельгійський сенатор Патрік Ванкрукельсвен висував на розгляд закон, що поширюється на територію інших держав, який передбачав кримінальну відповідальність туристів, що купують органи за кордоном, де у якості донорів виступають ув'язнені або люди, що зникли без вісті. Але ці законодавчі ініціативи знаходяться лише на початковій стадії.

Враховуючи постійний дефіцит донорських органів, а також той факт, що до 90 % пересадок здійснюються з використанням трупних трансплантатів, стає очевидним, що як медичним працівникам, так і юристам, необхідно чітко уявляти правові основи вилучення органів і тканин із тіла померлої людини. При цьому існує певна кількість невирішених у правовому аспекті питань, що обумовлює важливість розробки зваженої позиції стосовно критеріїв правомірності посмертного донорства [9]. Із цими питаннями пов'язанні морально-етичні проблеми другого та третього блоку.

Зараз існує дві основні юридичні моделі правомірності вилучення (експлантації) органів померлих людей для трансплантації:

- презумпція згоди на вилучення органів;
- презумпція незгоди на вилучення органів.

Перша презумпція передбачає прижиттєву згоду більшості членів суспільства на забір органів після смерті, але у разі категоричної відмови людина може написати письмову відмову. Друга, «презумпція незгоди» (презумпція інформованої згоди) — це прижиттєва незгода на забір органів. Презумпція згоди діє у Фінляндії, Португалії, Австрії, Швеції, Іспанії, Італії, Греції, Бельгії, Франції. Презумпція незгоди — у США, Латинській Америці, Великобританії, Ірландії, Данії.

До недоліків моделі, заснованої на принципі «презумпції незгоди», яка наразі діє в Україні, відносять те, що для родичів вирішення такої проблеми, як трансплантація органів померлого у момент раптової смерті близької людини, є надмірним навантаженням і не дає їм можливості повно і ясно розглянути проблему. Для усунення цього недоліку трансплантологи Німеччини і скандинавських країн пропонують наступне рішення, яке ще називають «принцип інформаційної моделі». Відповідно до нього, родичі не повинні відразу приймати рішення про дозвіл на вилучення органів. Після інформування їх про можливість трансплантації (вилучення) органів, вони протягом встановленого часу можуть виразити свою згоду або незгоду. При цьому у бесіді з родичами також підкреслюється, що якщо протягом встановленого терміну незгода не буде виражена, то трансплантація буде здійснена.

Згідно даних Міністерства охорони здоров'я України, щорічна потреба у трансплантації органів в Україні складає: щодо трансплантації нирки — 2500, щодо трансплантації серця — 1500 і щодо трансплантації печінки — 1500 одиниць. При цьому за останніх тридцять років в країні, за інформацією Асоціації хірургів, виконано лише чотири пересадки серця, п'ятдесят вісім пересадок печінки і менше двох тисяч операцій по трансплантації нирки. Діюча модель «презумпції незгоди» та вкрай негативне ставлення громадян України до можливого донорства створили високий дефіцит органів та практично звели нанівець українську трансплантологію.

Саме у зв'язку з цим В. Ф. Саєнко і А. А. Костенко [10] пропонують змінити положення статті 16 Закону «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів

людині» і ввести в Україні «презумпцію згоди». На їх думку, цю норму слід викласти в наступній редакції:

«Кожна повнолітня дієздатна особа може наперед заявити (нотаріально) про незгоду стати донором анатомічних матеріалів в разі своєї смерті. Така заява у письмовій формі подається до найближчої медичної установи і впродовж одного місяця передається в Координаційний центр трансплантації органів і кліток МОЗ України, де вноситься до реєстру. За відсутності у реєстрі інформації про відмову особи від донорства на момент смерті, її анатомічні матеріали можуть бути взяті для трансплантації. У випадках, коли особа померлого не встановлена, рішення про можливість вилучення у неї анатомічних матеріалів для трансплантації приймає консиліум лікарів».

Ще складнішим виявляється питання про визначення моменту смерті у зв'язку з можливостями зловживань в цій галузі. Щодо майбутнього донора колишні критерії визначення моменту смерті — відсутність серцебиття, припинення дихання, загибель мозку — виявляються вже недостатніми. Їх реєстрація можлива різними способами, що не завжди гарантують точність і це призводить до вельми суперечливих вирішень судів, що віддають все більшу перевагу критерію загибелі мозку.

Професор І. В. Сілуянова констатує, що формування поняття «смерті мозку» відбувається під впливом цілей і завдань трансплантології [11]. П. Д. Тіщенко відзначає, що введення нового критерію обумовлене як необхідністю зробити можливим припинення безглузкого лікування пацієнтів після «смерті мозку», так і появою медичних, юридичних і моральних підстав забору органів, використовуваних у трансплантології [12]. Критерій «смерті мозку» формувався поступово. Як відзначає відомий лікар-реаніматолог А. М. Гурвіч, застосовуючи смерть мозку як критерій смерті людини, суспільство зіткнулося з трьома визначеннями смерті мозку:

- згідно з першим визначенням смерть мозку — це загибель всього мозку, включаючи його ствол, з необоротним несвідомим станом, припиненням самостійного дихання і зникненням всіх ствольових рефлексів;
- друге визначення смерті мозку — це загибель ствола мозку (при цьому можуть зберігатися ознаки життєздатності мозку, зокрема його електрична активність);
- третє визначення смерті мозку — це загибель відділів мозку, відповідаль-

них за свідомість, мислення, тобто за збереження людини як особи [13].

У США укладачі рекомендованої законодавцям моделі «Одноманітного акту про пересадку анатомічних органів», детально регламентуючого багато питань трансплантації, відмовилися сформулювати правила визначення моменту смерті майбутнього донора, надавши рішення цього питання медичній науці. Акцент в «Одноманітному акті» зроблений на нормах, покликаних попередити зловживання, які можуть виникати при широкому поширенні пересадок органів. Наприклад, лікарю, що констатував смерть майбутнього донора, забороняється брати участь в операціях по трансплантації і тому подібне [14].

Таким чином, можна констатувати, що у світі діють різноманітні моделі вирішення проблем правового регулювання медичної діяльності у галузі трансплантології. Не існує певних загальноприйнятих юридичних моделей вирішення моральних проблем, пов'язаних з донорством та трансплантацією взагалі. Тому важливо виділити деякі загальні принципи, згідно яких повинне відбуватися як законотворення в кожній окремій країні, так і творення норм міжнародного права.

Наразі існують міжнародні організації, діяльність яких направлена на розроблення загальних принципів та рекомендацій щодо трансплантологічної діяльності та її юридичного регулювання.

Порядок трансплантації органів і тканин регламентують офіційні документи Всесвітньої медичної асоціації (ВМА): по-перше, Заява ВМА про торгівлю живими органами (1985 р.), де було засуджено купівлю-продаж людських органів для трансплантації, а уряди всіх країн покликані приймати заходи для запобігання цьому; по-друге, Декларація ВМА про трансплантацію органів (Декларація ВОЗ 40.13, 1987 р.) [15], де визначено, що жодний лікар не може узяти на себе відповідальність за проведення операції по пересадці органу до тих пір, поки не буде забезпечено дотримання прав і донора, і реципієнта [16]. У резолюції ВОЗ 57.18 уряди країн світу закликають приймати заходи по захисту бідних і уразливих груп від «трансплантаційного туризму» та продажу тканин і органів, у тому числі приділяти увагу ширшій проблемі міжнародної незаконної торгівлі тканинами і органами людини [17].

Діяльність Всесвітньої медичної асоціації направлена на вироблення певних принципів, згідно з якими необхідно розвивати світову трансплантологію та її юридичне регулювання задля запобігання порушення прав людини.

24 січня 2002 р. у Страсбурзі ухвалили 186-й Додатковий протокол до Конвенції з прав людини та біомедицині відносно трансплантації органів і тканин людини. У частині 6 статті 21 говориться про заборону отримання фінансової вигоди від трансплантації: «Тіло людини і його частини не повинні використовуватися для отримання фінансової вигоди або здобуття порівняльних переваг. Оголошення про необхідність або доступність органів або тканин з метою пропозиції або здобуття фінансової вигоди і порівняльних переваг заборонені». Положення статті 22 встановлює, що «торгівля органами і тканинами заборонена» [18].

На думку Сальнікова В. та Стеценко С. — «...право повинне своїми методами сприяти прогресу трансплантології...» [19].

Слід зауважити, що наполеглива необхідність по можливості повного і всеосяжного вирішення проблем юридичного характеру в сфері трансплантації органів і тканин визнається вченими всіх держав [20]. Непрямим підтвердженням цього є факт більш вагомих успіхів трансплантологів тих країн, де правовому регулюванню пересадок органів і тканин приділяється більша увага. Як особливий вид медичної діяльності, трансплантація повинна регулюватися як загальними нормами права, характерними для загальномедичних дисциплін, так і особливими, які відображали б специфіку саме пересадки трансплантатів. Безумовно, мають рацію Я. Дргонец і П. Холлендер, стверджуючи, що «усвідомлення всієї серйозності соціальних наслідків, пов'язаних з результатами медичної діяльності, висунуло вимоги належного регулювання в цій сфері» [21]. Це положення повинно стати орієнтиром при розробці норм, направлених на правову регламентацію будь-якої лікарської галузі. Солідарний в цьому питанні з попередніми авторами і академік О. П. Щепін, який стверджує, що «ухвалення законів, що регламентують медичну діяльність, є важливою справою, оскільки такі закони містять юридичні норми, обов'язкові для всіх» [22].

Сальніков В. та Стеценко С. виділяють основні принципи права, які повинні відігравати роль своєрідного каркаса законодавчих актів, втілюються у життя за рахунок попереднього визначення принципів правового регулювання.

Професор І. І. Горелік в основу правового регулювання операцій з пересадки органів і тканин поклав принципи оптимальної турботи про інтереси донора і колегіальності. Перший з них відображає пріоритет інтересів донора при спірних питаннях трансплантації, згідно з другим — найбільш складні

питання, пов'язані з процедурою встановлення діагнозу хвороби, способів лікування, вирішуються консилиумом лікарів [23].

Сальніков В. та Стеценко С. додають до цих важливих принципів як керівні ідеї по правовому регулюванню трансплантації органів і тканин наступні напрями:

– принцип пошани і дотримання прав пацієнта. Цей принцип може вважатися одним з основних і базується на первинних правах пацієнта: праві на життя, праві на отримання кваліфікованої медичної допомоги, на гідне відношення до себе з боку медичного персоналу;

– принцип дотримання черги згідно «аркуша очікування». Як зазначив академік В. І. Шумаков, «в світлі принципів справедливого і рівноправного розподілу органів-трансплантатів слід забезпечити їх доступність для пацієнтів лише за медичними показаннями, а не на основі фінансових чи інших міркувань» [24];

– принцип декомерціалізації пересадок органів і (або) тканин. Цей принцип наразі визнається більшістю держав світу. Перш за все шлях платного донорства є аморальним, оскільки органи можуть отримати лише ті, хто в змозі заплатити за них великі гроші. Плата за орган підриває систему донорства, засновану на альтруїзмі і гуманізмі [25];

– принцип інтеграції в міжнародні трансплантологічні співтовариства. Проблеми трансплантації, подібно до питань охорони довкілля або захисту від радіоактивних відходів при експлуатації атомних станцій, виходять за межі однієї держави [26]. Дуже важливо поширювати міжнародне співробітництво як у правовій сфері, так і у сфері підбору та обміну трансплантатами. Задача підбору відповідного медичним вимогам органу дуже складна та багаторівнева. У зв'язку з цим вірогідність здобуття такого органу або тканини, безумовно, набагато вища при нагоді використання міжнародних баз даних.

Найбільше поширення в даний час набула трансплантаційна система «Євротрансплант». Ця система виникла в 1967 р., коли багато трансплантологів Європи дійшли висновку, що підбір пар донора і реципієнта з найкращою гістосумісністю може бути здійснений швидко і точно за наявності великого пулу реципієнтів, що очікують трансплантацію нирки, знаходячись на лікуванні діалізом, і зареєстрованих в спеціальному листі очікування [27].

Підсумовуючи вищесказане, необхідність правового регулювання діяльності з пересадки органів, тканин та клітин людини тісно пов'язана з морально-етичними проблемами такої діяльності та захистом прав людини.

Розгляд основних юридичних моделей вирішення цих проблем виявив відсутність загальносвітового підходу з цього приводу.

На думку автора, основою для гармонізації законодавства країн світу в сфері донорства та трансплантології може стати розробка

основних універсальних принципів права, що повинні бути прийняті світовою спільнотою. Такі універсальні принципи права можуть слугувати основою для розробки норм міжнародного права з пересадки органів, тканин та клітин людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Туманов В. А. Правовой нигилизм в историко-идеологическом ракурсе / В. А. Туманов // Гос-во и право. — 1993. — № 3. — С. 86.
2. Этические проблемы трансплантации органов и тканей человека. Этические проблемы ксенотрансплантации [Электронный ресурс] // Режим доступа до ресурсу : http://old.rsmu.ru/deps/caf_bioet/lect/111.htm.
3. Закон Украины «О трансплантации органов и других анатомических материалов человеку» от 16.07.1999 г. // Официальный вестник Украины. — 1999. — № 32. — Ст. 1651.
4. Гушесова Т. Г. Кримінально-правові проблеми трансплантації органів і тканин людини / Т. Г. Гушесова // Трансплантологія. — 2004. — Т. 7, № 3. — С. 52—57.
5. Закон Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека» от 4 марта 1997 г. № 28-3 // Режим доступа до ресурсу : <http://www.med.by/Normativ/N28.htm>.
6. Бахтигареев Р. Золотые органы : Казахстан догоняет Украину и Молдову по незаконной продаже человеческих «запчастей» / Р. Бахтигареев // Режим доступа до ресурсу : <http://www.kompromat.kz/print.asp?id=9975&rb=218&pers=True>.
7. Обновленный отчет о расследовании утверждений об изъятии органов последователей Фалуныгун в Китае / Дэвид Мэйтас, Дэвид Килгур // Режим доступа до ресурсу : <http://www.faluninfo.ru/content/view/2442/84/>
8. Газета China Daily, 5 травня 2006 р. // Режим доступа до ресурсу : <http://europe.chinadaily.com.cn/>
9. Пищита А. Н. Согласие на медицинское вмешательство : Медико-правовой анализ. Юридические Стандарты. Практика реализации / А. Н. Пищита; Российская медицинская академия последипломного образования. — М : Центральная клиническая больница РАН, 2006. — 210 с.
10. Саенко В. Ф. Трансплантация органов : проблемы и перспективы / В. Ф. Саенко, А. А. Костенко // Трансплантология. — 2004. — № 1. — С. 4—7.
11. Силуянова И. В. Современная медицина и православие / И. В. Силуянова. — М. : Изд-во Московского подворья Свято-Троицкой Сергиевой лавры, 1998. — 292 с.
12. Введение в биоэтику. Учебное пособие / Под ред. Б. Г. Юдина, П. Д. Тищенко. — Москва : Прогресс-Традиция, 1998. — 384 с.
13. Биомедицинская этика / Ред. В. И. Покровский. — М. : Медицина, 1997. — 224 с.
14. Фабрика Т. А. Ответственность за незаконную трансплантацию человеческих органов и (или) тканей в зарубежном и российском законодательствах / Т. А. Фабрика // Вестник Челябинского университета. Сер. 9, Право. — 2005. — № 1. — С. 130—139. — Научная библиотека Челябинского государственного университета. Режим доступа до ресурсу : http://www.lib.csu.ru/vch/9/2005_01/028.pdf.
15. Резолюция 40 Ассамблеи Всемирной организации здравоохранения [Электронне джерело] // Режим доступа до ресурсу : <http://www.who.int/transplantation/en/WHA40.13.pdf>.
16. Акопов В. И. Право в медицине / В. И. Акопов, Е. Н. Маслов. — М. : Книга-сервис, 2002. — С. 82.
17. Резолюция 40 Ассамблеи Всемирной организации здравоохранения [Электронне джерело] // Режим доступа до ресурсу : http://www.who.int/transplantation/en/A57_R18-ru.pdf.
18. 186-й Дополнительный протокол к Конвенции по правам человека и биомедицине относительно трансплантации органов и тканей человека, Страсбург, 24 янв. 2002 г. [Электронне джерело] // Режим доступа до ресурсу : http://www.librarian.ru/article_1341.htm.
19. Сальников В. П. Общие принципы правового регулирования трансплантации органов и тканей человека / В. П. Сальников, С. Г. Стеценко // Юрист. — 2000. — № 6. — С. 38.
20. Сергеев Ю. Д. Профессия врача : юридические основы / Ю. Д. Сергеев. — Киев, 1988. — С. 88.
21. Дргонец Я. Современная медицина и право / Я. Дргонец, П. Холлендер. — М., 1991. — С. 7.
22. Правовые основы регулирования медицинской деятельности / Под ред. акад. РАМН О. П. Щепина. — М., 1995. — С. 151.
23. Горелик И. И. Правовые аспекты пересадки органов и тканей / И. И. Горелик. — Минск, 1971. — С. 20—21.
24. Трансплантология. Руководство / Под ред. акад. В.И. Шумакова. — М., 1995. — С. 11.
25. Розенталь Р. Л. Донорство в трансплантации органов / Р. Л. Розенталь, В. В. Соболев, А. А. Сондоре. — Рига, 1987. — С. 162.
26. Дргонец Я., Холлендер П. Указ. соч. / Я. Дргонец, П. Холлендер. — С. 156.
27. Юдин А. А. Организационные аспекты системы «Евротрансплант» / А. А. Юдин, А. П. Савицкая, Л. А. Кузнецова // Вопросы трансплантологии и искусственных органов. — М., 1989. — С. 8.

Наукове видання

Вісник

Харківського національного університету
імені В. Н. Каразіна

№ 975/2011
серія: МЕДИЦИНА
Випуск 22

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання *Федоренко Н. О.*
Технічний редактор *Лисенко Н. В.*

Підп. до друку 11.11.2011 р. Формат 60×84/8
Папір офсетний. Друк ризографічний.
Ум. друк. арк. 12,06. Обл.-вид. арк. 14,02.
Тираж 100 пр. Ціна договірна

61022, м. Харків, пл. Свободи, 4
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна
61022, м. Харків, пл. Свободи, 4
Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.