

Міністерство освіти і науки,  
молоді та спорту України

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна

**№ 1024**

2012

ISSN 2074-5397

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ,  
МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ

# ВІСНИК

Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна

№ 1024  
серія «МЕДИЦИНА»  
Випуск 24

Започаткована у 2000 р.

ХАРКІВ  
2012

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

Затверджено до друку рішенням Вченої ради  
Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна  
(протокол № 11 від 29.10.2012 р.)

#### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

#### ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

#### РЕДАКЦІЙНА РАДА

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

*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)

*В. М. Савченко*, проф.

*М. І. Хвисяк*, 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)

*А. Вольфганг*, проф. (Німеччина)

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

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

*І. А. Зупанець*, д-р мед. наук, проф.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*В. Г. Пасинок*, д-р. пед. наук, проф.

*М. М. Попов*, д-р мед. наук, проф.

*В. М. Сокрут*, д-р мед. наук, проф.

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

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

Адреса редакційної колегії: 61077, м. Харків, майдан. 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](mailto:ffm@univer.kharkov.ua)

Всі статті прорецензовано.

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

## ЗМІСТ

<b>Фундаментальні дослідження</b>	
<i>Сіренко О. В., Жуков В. І., Кучеренко Е. О.</i> ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ГЛІКОЛІВ НА ОКСИДАНТНУ ТА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ БЛИХ ЩУРІВ	7
<b>Клінічні дослідження</b>	
<i>Белал С. А. С., Кулик О. Л., Мартиненко О. В., Яблучанський М. І.</i> ЯКІСТЬ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ В КОНТУРІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ ПІД КОНТРОЛЕМ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ РІЗНОЇ РАСОВОЇ ПРИНАЛЕЖНОСТІ	13
<i>Деміхова Н. В., Власенко М. А.</i> ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК	18
<i>Копиця М. П., Титаренко Н. В., Біла Н. В., Опарін О. Л.</i> ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ	23
<i>Пасієшвілі Л. М., Андруша А. Б., Резуненко О. В.</i> СТАН КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БЕЗКАМ'ЯНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ	32
<i>Пасієшвілі Т. М.</i> ЛІПІДНИЙ ТА ЦИТОКІНОВИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ	38
<i>Сотнікова-Мелешкіна Ж. В.</i> «АДАПТАЦІЙНИЙ ПРОФІЛЬ» СТАРШОКЛАСНИКІВ ІЗ РІЗНИМ ХАРАКТЕРОМ ПРОФЕСІЙНОЇ ГОТОВНОСТІ	42
<i>Томіна О. Є., Бичкова О. Ю., Фомич Г. М., Івлева О. О., Охрямкіна О. О., Усань Н. Ю.</i> ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА КОМОРБІДНУ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, З УРАХУВАННЯМ ДОБОВИХ ПРОФІЛІВ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ	52
<i>Шевченко Н. С., Лебець І. С., Матвієнко О. В., Неліна І. М., Кашкалда Д. А.</i> ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ ТА КРИТЕРІЇ ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ	63
<i>Шевчук М. І., Яблучанський М. І.</i> ТРИВАЛІСТЬ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ	69
<b>Огляди</b>	
<i>Ватутін М. Т., Калінкіна Н. В., Смирнова Г. С., Кашанська О. К., Мільнер І. А.</i> РОЛЬ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ	74
<i>Лисенко Н. В., Картвелішвілі Г. Ю.</i> ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ	81
<i>Попов М. М., Зайцева В. О., Лядова Т. І., Волобуєва О. В.</i> СТРУКТУРА УСКЛАДНЕНЬ VZV ІНФЕКЦІЇ У ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ГЕНОТИПАМИ ВІРУСУ ВІТРИАНОЇ ВІСПИ ТА ОПЕРІЗУЮЧОГО ЛИШАЯ	91

<b>Чучула М. В., Чучула О. М.</b> МІСЦЕВА АНЕСТЕЗІЯ У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ РИЗИКУ	99
<b>Клінічна практика</b>	
<b>Гаврилюк О. В., Яцюк О. В., Бокатуєва В. В., Бичкова О. Ю.</b> КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С	105
<b>Попов М. М., Савво О. М., Піонтковська О. В., Тімохіна Н. І., Д'яченко О. О.</b> ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГІПОГАМАГЛОБУЛІНЕМІЮ	109
<b>Організація охорони здоров'я</b>	
<b>Старенький В. П.</b> ІНТЕГРАТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ НА ПРИКЛАДІ ДОСВІДУ ОРГАНІЗАЦІЇ РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ДУ «ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМЕНІ С. П. ГРИГОР'ЄВА НАМН УКРАЇНИ»	113
<b>Лекції</b>	
<b>Ремінська Х. І., Мартим'янова Л. О.</b> ТИРЕОЇДНІ ГОРМОНИ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ	121

## CONTENTS

<b>Fundamental researches</b>	
<i>Sirenko E. V., Zykov V. I., Kycherenko E. A.</i> INFLUENCE OF SUBTOXIC DOSES OF COMPLEX ORGANIC MIXTURES, BASED ON GLYCOLS, ON OKSIDATION AND ANTIOKSIDATION SYSTEMS OF WHITE RATS ORGANISM	7
<b>Clinical researches</b>	
<i>Belal S. A. S., Kulik A. L., Martynenko A. V., Yabluchanskiy M. I.</i> BIOFEEDBACK QUALITY IN THE LOOP OF PACED BREATHING AND HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN HEALTHY VOLUNTEERS OF DIFFERENT RACE	13
<i>Demikhova N. V., Vlasenko M. A.</i> THE REMODELING OF LEFT VENTRICULAR IN PATIENTS WITH RENOPARENCHIMATOUSE ARTERIAL HYPERTENSION WITH PRESERVED RENAL FUNCTION	18
<i>Kopytsya M. P., Tytarenko N. V., Bila N. V., Oparin O. L.</i> PROGNOSTIC MODEL TO DETECT COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME	23
<i>Pasiyeshvili L. M., Andrusha A. B., Rezenenko O. V.</i> THE STATE OF BONE METABOLISM AT NON-CALCULOUS CHRONIC CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION	32
<i>Pasieshvili T. M.</i> LIPID AND CYTOKINE SPECTRUM LEVELS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND OBESITY	38
<i>Sotnikova-Meleshkina Zh. V.</i> «ADAPTATION PROFILE» HIGH SCHOOL STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF PROFESSIONAL READINESS	42
<i>Tomina O. E., Bichkova O. Yu., Fomych G. M., Ivleva O. O., Ohriamkina O. O., Usan N. Yu.</i> HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, COMORBID WITH PEPTIC ULCER DISEASE, TAKING INTO ACCOUNT CIRCADIAN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE	52
<i>Shevchenko N. S., Lebets I. S., Matvienko O. V., Nelina I. M., Kashkalda D. A.</i> TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN ADOLESCENTS AND CRITERIA OF ITS EFFICIENCY	63
<i>Shevchuk M. I., Yabluchansky N. I.</i> RELATIONSHIP BETWEEN THE QRS COMPLEX DURATION AND CLINICAL MANIFESTATION OF ARTERIAL HYPERTENSION	69
<b>Reviews</b>	
<i>Vatutin M. T., Kalinkina N. V., Smyrnova G. S., Kashanska O. K., Milner I. A.</i> THE ROLE OF IRON IN THE HUMAN ORGANISM	74
<i>Lysenko N. V., Kartvelishvili A. Y.</i> BIOLOGICAL AGENTS IN MEDICAL THERAPY	81
<i>Popov N. N., Zaytseva V. A., Lyadova T. I., Volobueva O. V.</i> THE COMPOSITION OF VZV INFECTION COMPLICATIONS IN ADULTS AND CHILDREN AND ITS RELATION WITH VZV GENOTYPES	91

<i>Chuchula N. V., Chuchula E. N.</i> LOCAL ANESTHESIA IN DENTAL PATIENTS AT RISK	99
<b>Clinical practice</b>	
<i>Gavrilyuk E. V., Yatsyuk E. V., Bokatueva V. V., Bychkova O. Yu.</i> CLINICAL CASE OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS C	105
<i>Popov N. N., Savvo A. N., Piontkovsky O. V., Timokhina N. I., Dyachenko E. A.</i> THE EXPERIENCE OF HYPOGAMMAGLOBULINEMIA TREATMENT IN CHILDREN	109
<b>Health Organization</b>	
<i>Starenkiy V. P.</i> INTEGRATIVE TECHNOLOGIES OF TREATMENT PROCESS OPTIMIZATION SUR EXERSICE ORGANISATION WORK OF DEPARNAMENT RADIOTHERAPIE STATE ESTABLISHMENT «KHARKIV S. P. GRIGORIEV FOR MEDICAL RADIOLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»	113
<b>Lectures</b>	
<i>Reminskaya K. I., Martymianova L. O.</i> THYROID HORMONS IN THE THERAPEUTIC PRACTICE	121

**Фундаментальні дослідження**

УДК: 616-091.18-008.9:661.177

**ВПЛИВ СУБТОКСИЧНИХ ДОЗ СКЛАДНИХ  
ОРГАНІЧНИХ СУМІШЕЙ НА ОСНОВІ ГЛІКОЛІВ  
НА ОКСИДАНТНУ ТА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМИ  
ОРГАНІЗМУ БІЛИХ ЩУРІВ**

*О. В. Сіренко<sup>1</sup>, В. І. Жуков<sup>2</sup>, Е. О. Кучеренко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, Україна

Вивчено стан оксидантної та антиоксидантної систем організму білих щурів, які в умовах підгострого експерименту отримували субтоксичні дози складних органічних сумішей на основі гліколів. Встановлено, що дія органічних речовин призводить до накоплення дієнових кон'югатів (ДК), малонного діальдегіду (МДА) у сироватці крові, зниження активності мембраноспецифічних ліпідзалежних ферментів, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонпероксидази, рівнів SH-груп у крові на тлі підвищення вмісту вітаміну С у надирниках та глутатіону у крові щурів. Отримані дані свідчать про здатність досліджуваних речовин активувати оксидантну систему, що у подальшому може призводити до виснаження антиоксидантної та ушкодження клітинної мембрани активними формами кисню.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гліколі, оксидантна, антиоксидантна система, гомеостаз, адаптація

**ВЛИЯНИЕ СУБТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ СЛОЖНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ  
НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛЕЙ НА ОКСИДАНТНУЮ И АНТИОКСИДАНТНУЮ  
СИСТЕМУ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ КРЫС**

*Е. В. Сиренко<sup>1</sup>, В. И. Жуков<sup>2</sup>, Э. А. Кучеренко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучено состояние оксидантной и антиоксидантной систем организма белых крыс, которые в условиях подострого эксперимента получали субтоксические дозы сложных органических смесей на основе гликолей. Установлено, что действие органических веществ приводит к накоплению диеновых конъюгатов (ДК), малонного диальдегида (МДА) в сыворотке крови, снижению активности мембраноспецифических липидзависимых ферментов, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, SH-групп в крови, повышению содержания витамина С в надпочечниках и глутатиона в крови крыс. Полученные данные свидетельствуют о способности исследуемых веществ стимулировать оксидантную систему, что в дальнейшем может приводить к истощению антиоксидантной и повреждению клеточной мембраны активными формами кислорода.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гликоли, оксидантная, антиоксидантная система, гомеостаз, адаптация

**INFLUENCE OF SUBTOXIC DOSES OF COMPLEX ORGANIC MIXTURES,  
BASED ON GLYCOLS, ON OXSIDATION AND ANTIOKSIDATION SYSTEMS  
OF WHITE RATS ORGANISM**

*E. V. Sirenko<sup>1</sup>, V. I. Zikov<sup>2</sup>, E. A. Kucherenko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkov national medical university, Ukraine

The state of the oxygenation and antioxygenation systems of white rats organism, which got the subtoxic doses of complex organic mixtures, based on the glycols, were investigated in subacute experiment. It was demonstrated, that the action of the organic substances causes the accumulation the diene conjugates (DC),



malondialdehyde (MDA) in the blood serum, decreases the activity of the membrane-specific lipid enzymes, glucose-6-phosphatdehydrogenase, glutathione peroxidase, SH-groups of the blood, increases the vitamin C contents in the adrenal glands and the glutathione in the blood of rats. It was shown the ability of the investigated substances to stimulate the oxidation system, that can cause to the exhaustion of antioxidant system and damage the cellular membrane by the active forms of the oxygen.

**KEY WORDS:** glycols, oxidation, antioxidant system, adaptation

Своєчасне визначення патофізіологічних механізмів порушення гомеостазу при дії великої кількості ксенобіотиків оточуючого середовища є однією з актуальних задач сучасної профілактичної медицини. Вплив токсикантів на окислювально-відновлювальні процеси призводить до змін накоплення клітиною енергії у вигляді АТФ та включення кисню у різноманітні біологічні субстрати, у тому числі, метаболіти біотрансформації ксенобіотиків [1]. Визначення взаємозв'язку окислювально-відновлювальних та вільнорадикальних процесів у адаптації організму до навантаження ксенобіотиками важливе у дослідженні гомеостатичних механізмів саморегуляції і привертає увагу багатьох науковців [1, 2].

Дані літератури свідчать, що найчастішою причиною метаболічно обумовлених патологічних станів є порушення окислювально-відновлювальних процесів, в основі розвитку яких лежить активація вільнорадикальних реакцій (ВРО), які індують перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) і ушкодження клітинних мембран [3, 4]. Активація окислювальної системи факторами збудження супроводжується індукцією антиоксидантної системи і формує механізми адаптації для забезпечення гомеостатичної функції організму [4, 5]. Через потужний або тривалий у часі вплив на прооксидантну систему відбуваються зміни системно-антисистемних взаємодій і виникає дефіцит антиоксидантної системи, внаслідок чого порушуються захисно-приспосовні механізми [5]. Окислювально-антиоксидантна система є однією з найчутливіших і динамічніших у реакції на зміни у навколишньому середовищі, саме це обумовило доцільність її дослідження для визначення первинних змін, які відбуваються в організмі на електронному і молекулярному рівнях при навантаженні ксенобіотиками, задовго до розвитку порушень в інших системах [6].

Вивчення впливу вперше синтезованих найменш складних органічних сумішей на основі гліколів виконували у рамках пріоритетної науково-технічної теми

«Наукове обґрунтування біохімічної моделі структурно-метаболічних зрушень в організмі внаслідок впливу шкідливих чинників, як прогностичної основи донозологічних станів» (№ Держреєстрації 0199U001763).

**Метою** дослідження було визначення стану окислювальної та антиоксидантної систем організму білих щурів при дії субтоксичних доз багатоконпонентних органічних сумішей на основі гліколей.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

Підгострий експеримент тривалістю 60 днів проведено на 84 щурах популяції Вістар (самці і самиці), які щоденно отримували внутрішньошлунково 1/100 DL<sub>50</sub> охолоджувальної рідини 40 (ОР-40), охолоджувальної рідини 65 (ОР-65), гальмівної рідини «Роса» (ГР) та гідравлічної рідини (ГДР), що дорівнює 0,184 г/кг (ОР-40), 0,191 г/кг (ОР-65), 0,160 г/кг (ГР) та 0,117 г/кг (ГДР) маси тіла відповідно.

Контрольна група (11 щурів) складалася з інтактних тварин, які отримували по 2 мл водопровідної води. Дослідження виконували згідно з загальними етичними вимогами до експериментів, що проводять на хребетних тваринах [7].

Стан окислювальної та антиоксидантної систем оцінювали за вмістом первинних і вторинних продуктів активації ВРО — дієнових кон'югатів (ДК) та малонного діальдегіду (МДА) у сироватці крові щурів [8], сульфгідрильних груп за методом амперометричного титрування Асатіані (1969), вітаміну С у наднирниках за методом F. W. Birch et al., глутатіону та глутатіон-пероксидази [8]. У сироватці крові щурів визначали активність мембраноспецифічних ферментів — малатдегідрогенази (МДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) за загальноприйнятими методами [9]. У тканині печінки визначали вміст аланінової та аспарагінової амінотрансфераз (АлТ, АсТ) [8]. Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) реєстрували спектрофотометрично [8]. У сироватці крові досліджували активність креатинфосфокінази (КФК), лужної фосфатази (ЛФ) за кількістю

неорганічного фосфату ортофосфорної кислоти, вивільненого ферментативним гідролізом  $\beta$ -гліцерофосфату [9].

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням програми Statistica 4.5, результати визначали у вигляді середніх арифметичних та їх стандартних помилок, вірогідність різниці між величинами, що порівнювали, визначали за t-критерієм Ст'юдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Рівні ДК і МДА у сироватці крові щурів у підгострому експерименті досліджували з

метою визначення впливу складних органічних сумішей на процеси ВРО (табл. 1). Первинним наслідком активації ВРО є утворення у поліненасичених жирних кислотах подвійних зв'язків — ДК, зростання рівнів яких супроводжує виникнення структурно-метаболических порушень у ліпідному шарі клітинної мембрани. Вторинним продуктом активації ПОЛ є МДА, здатність якого суттєво ушкоджувати клітинну мембрану обумовлена взаємодією з білками, амінокислотами, ліпідами і нуклеотидами, що призводить до руйнування гідрофобного шару мембрани [10].

Таблиця 1

Рівні продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів під впливом 1/100 DL<sub>50</sub> складних органічних сумішей, (M ± m)

Органічні суміші	Дієнові кон'югати	Малоновий діальдегід
ГдР	4,81 ± 0,33*	1,93 ± 0,23*
ГР	5,25 ± 0,17*	2,73 ± 0,34*
ОР-40	4,52 ± 0,21*	1,56 ± 0,23*
ОР-65	5,05 ± 0,23*	2,39 ± 0,29*
Контроль	2,55 ± 0,16	0,83 ± 0,21

Примітка:

\* — різниця показників вірогідна, (p < 0,05).

В усіх випадках вплив 1/100 DL<sub>50</sub> органічних сумішей призводив до суттєвого перевищення показників активації ВРО, порівняно з контрольною групою тварин, що дозволяє припустити надмірну стимуляцію утворення АФК, наслідком якої є незворотні метаболическі порушення, що призводять до структурної дезорганізації клітинних мембран і виснаження компенсаторних механізмів. Особливо прогностично несприятливим було визначене підвищення концентрації МДА (максимально у 3,2 рази, p < 0,05), молекули якого здатні руйнувати цитоплазматичні мембрани, вміст ДК також підвищувався — максимально у 2,0 рази (p < 0,05).

Непрямо про стан клітинних плазматичних мембран свідчать рівні мембраноспецифічних ліпідзалежних ферментів, активність яких змінюється відповідно з накопленням перекисів у мембранах. У табл. 2 наведені результати дослідження динаміки активності ЛДГ, МДГ, КФК, АлТ, АсТ, ЛФ, яка дозволяє непрямо оцінити стабільність клітинних мембран в умовах навантаження органічними сумішами.

Вплив субтоксичних доз органічних сумішей обумовлював зниження активності ЛДГ, МДГ і КФК, що може свідчити про надмірне напруження процесів відновлення та виснаження системи дегідрогеназ. Віро-

Таблиця 2

Динаміка активності ліпідзалежних мембраноспецифічних ферментів у сироватці крові білих щурів під впливом 1/100 DL<sub>50</sub> складних органічних сумішей, (M ± m)

Речовини	Біохімічні показники, (мкат/мл)						
	ЛДГ	МДГ	КФК	АлТ	АсТ	ЛФ	Г-6-ФДГ, (мкат/л)
ГдР	44,3 ± 1,8	11,7 ± 0,9*	66,1 ± 2,3	0,75 ± 0,03	0,87 ± 0,01*	6,0 ± 0,05	34,7 ± 1,2*
ГР	27,2 ± 1,9*	15,4 ± 1,7	48,3 ± 3,6*	1,0 ± 0,02	1,4 ± 0,03*	8,8 ± 0,02*	30,9 ± 1,5*
ОР-40	33,8 ± 2,16*	16,8 ± 2,4	42,4 ± 3,3*	0,83 ± 0,06*	2,47 ± 0,03*	5,1 ± 0,6	32,5 ± 1,5*
ОР-65	35,4 ± 2,0*	13,2 ± 1,6*	43,1 ± 2,6*	0,78 ± 0,04*	0,44 ± 0,3	5,2 ± 0,2	29,8 ± 0,9*
Контроль	43,2 ± 1,8	17,4 ± 2,3	65,4 ± 2,7	0,67 ± 0,1	0,46 ± 0,1	5,4 ± 0,01	42,4 ± 0,8

Примітка:

\* — різниця показників вірогідна, (p < 0,05).

гідне підвищення рівнів АлТ і АсТ дозволяє припустити неврівноважений стан анаболічних і катаболічних процесів в організмі експериментальних тварин, активацію трансфераз, що каталізують кон'югацію ксенобіотиків та їх метаболітів у печінці.

Значний дисбаланс окислювально-відновлювальних процесів викликав зареєстроване зниження у сироватці крові щурів рівнів Г-6-ФДГ, яка є ключовим ферментом гліколізу і відновлювальних синтезів, а її показники мають досить постійні значення у крові та тканинах. Існують дані щодо адаптаційних змін в утилізації кисню при тканинній гіпоксії, до яких відносять напруження процесів безкисневого вивільнення енергії через гліколіз, що добре співвідноситься з отриманим в експерименті зниженням концентрації Г-6-ФДГ під впливом складних органічних сумішей [6, 10]. Від активності Г-6-ФДГ також залежить відновлення глутатіону, необхідного компоненту глутатіонзалежних ферментних систем, які забезпечують антиоксидантний захист — глутатіонпероксида-

зи, глутатіонредуктази, тому визначене експериментально зниження активності Г-6-ФДГ може бути наслідком незворотного алкілювання тіолових груп ферменту метаболітами органічних сумішей.

Динаміка біохімічних показників свідчила про надмірну активацію оксидантної системи, що обумовило доцільність дослідження стану антиоксидантного захисту у білих щурів, які отримували складні органічні суміші. Найбільш важливими є біологічні антиоксиданти, які у нормі виробляються у клітині, інколи потенціюють ефекти одного та локалізуються здебільшого у гідрофобних або гідрофільних компартментах клітин. Динамічна гомеостатична внутрішньоклітинна рівновага залежить від однакової швидкості утворення і зв'язування вільних радикалів [5].

У табл. 3 наведені результати дослідження вмісту SH-груп, глутатіону та глутатіонпероксидази у крові, вітаміну С у корі наднирників щурів, які отримували субтоксичні дози складних органічних сумішей (табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив 1/100 DL<sub>50</sub> складних органічних сумішей на рівні показників антиоксидантної системи білих щурів, (M ± m).**

Показники	Контроль	ГдР	ГР	ОР-40	ОР-65
Кров: SH — групи (мг %)	67,7 ± 1,7	46,1 ± 1,79*	46,5 ± 2,0*	51,5 ± 1,30*	43,8 ± 1,72*
Глутатіон, (мг %)	4,9 ± 1,2	5,8 ± 0,31*	8,3 ± 0,5*	7,9 ± 1,18*	6,5 ± 0,9*
Глутатіон-пероксидаза (м.м.Г SH в 1 хв/л Э.М.)	43,1 ± 1,7	28,9 ± 0,35*	29,6 ± 0,4*	40,6 ± 1,37	30,4 ± 0,7*
Наднирники: Вітамін С, (мг %)	20,1 ± 0,7	61,07 ± 2,12*	49,6 ± 1,1*	25,9 ± 0,47	38,2 ± 0,51*

Примітка:

\* — різниця показників вірогідна, (p < 0,05).

Відома роль внутрішньоклітинних резервів глутатіону як у неферментативному антиоксидантному захисті, так і у складі глутатіонпероксидаз, які відновлюють перекиси та гідроперекиси до менш агресивних сполук і води [12]. Відзначають, що особливого значення у процесі адаптації набуває глутатіон, який є найбільш поширеним тіолом в організмі, при чому гама-глутамільна частина молекули цього трипептиду забезпечує внутрішньоклітинну структурну стабільність, а SH-група — функціональну [11, 12]. Печінка є провідним органом синтезу глутатіону, де після утворення у гепатоцитах, вільний трипептид дифундує крізь плазматичну мембрану у кров'яне русло, а

деяка його частина після кон'югації з ксенобіотиками і продуктами їх біотрансформації у складі жовчі екскретує з організму. Зареєстроване у підгострому експерименті підвищення рівнів глутатіону може бути сполучене з активацією його синтезу у відповідь на виниклу внаслідок дії органічних сумішей активацію ВРО. Але при тривалому надходженні до організму ксенобіотиків глутатіон використовується у процесах кон'югації з речовинами та їх метаболітами, трансформується в окиснену форму внаслідок детоксикації АФК та перекисів, що може призводити до незворотного вичерпання його резервів. Саме порушення у системі глутатіону призводять до зниження актив-

ності Г-6-ФДГ та глутатіонпероксидази, зареєстроване зменшення концентрації яких у крові білих щурів дозволяє припустити підвищення рівнів гідроксил-радикалів, які пригнічують активність ферментів. Вміст вітаміну С у тканинах непрямо віддзеркалює агресивність ксенобіотику — незначна стимуляція обумовлює прискорення біосинтезу і зростання концентрації вітаміну С, а зниження його рівнів свідчить про виснаження компенсаторних механізмів в умовах надмірного токсичного навантаження. Визначене вірогідне зростання концентрації вітаміну С у наднирниках щурів можна оцінити як компенсаційне напруження адаптаційних механізмів при навантаженні субтоксичними дозами органічних речовин, прояви активації біосинтетичних процесів, стимуляцію регенеративних і відновлювальних синтезів у відповідь на підвищену потребу у цьому антиоксиданті.

Процеси окислювального радикалоутворення і антиоксидантна активність є єдиною взаємозалежною динамічною оксидантно-антиоксидантною системою, вивчення якої дозволяє на молекулярному рівні оцінити структурно-функціональний стан клітини і цілісного організму, що обґрунтовує доцільність використання принципу системно-антисистемної взаємодії для оцінки гомеостатичної функції в умовах антропогенного навантаження.

Таким чином, отримані в експерименті дані свідчать, що тривалий вплив субтоксичних доз складних органічних сумішей на організм білих щурів призводив до різноспрямованих змін показників антиоксидантної системи і суттєвої активації оксидантної, у той же час відомо, що інгібіція антиоксидантної системи на тлі підвищення оксидативного стресу призводить до зриву захисно-приспосовних механізмів і форму-

вання патології, яка не має зворотного розвитку, закінчується гіпоксією і загибеллю клітинних структур [13, 14]. Процеси окислювального радикалоутворення і антиоксидантна активність є єдиною взаємозалежною динамічною оксидантно-антиоксидантною системою, вивчення якої дозволяє на молекулярному рівні оцінити структурно-функціональний стан клітини і цілісного організму, що обґрунтовує доцільність використання принципу системно-антисистемної взаємодії для оцінки гомеостатичної функції в умовах антропогенного навантаження.

## ВИСНОВКИ

1. Вплив 1/100 DL<sub>50</sub> складних органічних сумішей на основі гліколів призводить до суттєвої активації оксидантної системи організму, що супроводжується вірогідним підвищенням рівнів ДК, МДА, АлТ, АсТ, ЛФ на тлі зменшення концентрації ЛДГ, МДГ, КФК та Г-6-ФДГ у сироватці крові білих щурів.

2. Дія субтоксичних доз органічних сумішей обумовлює виникнення різноспрямованих змін показників стану антиоксидантної системи організму щурів: вміст глутатіону у крові та вітаміну С у наднирниках підвищується на тлі вірогідного зниження рівнів глутатіонпероксидази та SH-груп у крові.

3. Тривалий вплив 1/100 DL<sub>50</sub> складних органічних сумішей на основі гліколів призводить до активації як оксидантної, так і антиоксидантної систем, стимулює процеси ВРО та ПОЛ.

Перспективою подальших пошуків у даному напрямку є поглиблене вивчення ролі інтегративних координуючих систем гомеостазу (нейромедіаторної, гуморальної) у формуванні механізмів адаптації організму до навантаження токсичними органічними речовинами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Щербань М. Г. Методичні аспекти використання методології оцінки ризику здоров'ю населення при впливі факторів навколишнього середовища в Україні та Росії / М. Г. Щербань, В. В. М'ясоєдов, О. О. Шевченко, В. М. Савченко // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна, серія: «Медицина», 2010. — № 898, Вип. 19. — С. 97—104.
2. Іскра Р. Я. Інтенсивність перекисних процесів і активність антиоксидантних ензимів у тканинах щурів за підвищеного рівня хрому в раціоні / Р. Я. Іскра, В. Г. Янович // Укр. біохім. журнал. — 2011. — Т. 83, № 3. — С. 91—98.
3. Бабанин А. А. Биохимические маркеры оксидантного стресса при эндотоксиновом поражении печени / А. А. Бабанин, А. Н. Захарова, Е. Л. ТОВАЖИЛЬСКАЯ [и др.] // Экспериментальная и клиническая медицина. — № 1 (54). — 2012. — С. 44—48.

4. Цодікова О. А. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз у дітей залежно від рівня резистентності та типу адаптаційних реакцій / О. А. Цодікова, Ю. В. Нікітченко // Медицина сьогодні і завтра. — № 3. — 2005. — С. 100—105.
5. Katsoulis K. Total antioxidant status and severity of community-acquired pneumonia: are they correlated? / K. Katsoulis // *Respiration*. — 2005. — V. 72, № 4. — P. 381—387.
6. Губский Ю. И. Влияние тиотриазолина, глицина, магния и их комбинации на ответ генома и показатели антиоксидантной системы в коре головного мозга крыс с церебральной ишемией / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев, Е. Л. Левицкий [и др.] // *Сучасні проблеми токсикології*. — 2007. — № 3. — С. 25—31.
7. Резников О. Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Г. Резников // *Ендокринологія*. — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142—145.
8. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: [методические рекомендации] / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина; под ред. проф. В. Х. Хавинсона. — СПб: ИПК «Фолиант», 2000. — 104 с.
9. Ивахненко А. К. Методические указания к проведению анализа показателей ПОЛ у лабораторных животных / А. К. Ивахненко. — Харьков, 1998. — 7 с.
10. Nielsen F. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors / F. Nielsen, Bo. B. Mikkelsen, J. Nielsen [et al.] // *Clin. Chem.* — 1997. — Vol. 43, № 7. — P. 1209—14.
11. Гиранович А. В. Метаболическая активность гликолиза в сыворотке крови больных раком молочной железы / А. В. Гиранович // *Новости хирургии*. — 2008. — № 1. — С. 25—29.
12. Жаворонок Т. В. Участие системы глутатиона в редокс-регуляции нейтрофилов при внебольничной пневмонии и окислительном стрессе *in vitro* / Т. В. Жаворонок, Г. В. Петина, Ю. В. Стариков [и др.] // *Вятский медицинский вестник*. — 2007. — № 4. — С. 98—99.
13. Guengerich F. P. Cytochrome P450 and chemical toxicology / F. P. Guengerich // *Chem. Res. Toxicol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 70—83.
14. Griffiths H. R. Antioxidants and protein oxidation / H. R. Griffiths // *Free Radic. Res.* — 2000. — Vol. 33, Suppl. 5. — P. 48—57.

## Клінічні дослідження

УДК: 612.213

### КАЧЕСТВО БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ В КОНТУРЕ МЕТРОНОМИЗИРОВАННОГО ДЫХАНИЯ ПОД КОНТРОЛЕМ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ РАЗНОЙ РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

*С. А. С. Белал, А. Л. Кулик, А. В. Мартыненко, Н. И. Яблучанский*  
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

На 14 здоровых добровольцах (6 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 21 до 27 лет изучили эффективность биологической обратной связи (биофидбека) в контуре метрономизированного дыхания и параметров вариабельности сердечного ритма (ВСР) в зависимости от расовой принадлежности. Всех испытуемых разделили на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1 — представители южноевропеоидной расы, 2 — представители среднеевропеоидной расы; каждому провели 7 сеансов биофидбека в исследуемом контуре. Было установлено, что в изученных выборках у представителей южноевропеоидной расы исходное значение индекса качества биофидбека оказалось ниже, чем у среднеевропеоидной, притом, что в обеих из них оно находилось в субоптимальной зоне. Биофидбек в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСР позволил одинаково вывести индекс качества биофидбека в сторону оптимальных значений у представителей обеих рас, что позволяет рекомендовать его для коррекции состояния баланса регуляции в каждой из них.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** биологическая обратная связь, метрономизированное дыхание, вариабельность сердечного ритма, регуляторные системы, расовая принадлежность

### ЯКІСТЬ БІОЛОГІЧНОГО ЗВОРОТНЬОГО ЗВ'ЯЗКУ В КОНТУРІ МЕТРОНОМІЗОВАНОГО ДИХАННЯ ПІД КОНТРОЛЕМ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ РІЗНОЇ РАСОВОЇ ПРИНАЛЕЖНОСТІ

*С. А. С. Белал, О. Л. Кулик, О. В. Мартиненко, М. І. Яблучанський*  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

На 14 здорових добровольцях (6 чоловіків і 8 жінок) віком від 21 до 27 років вивчили ефективність біологічного зворотнього зв'язку (біофідбека) в контурі метрономізованого дихання та параметрів варіабельності серцевого ритму (ВСР) залежно від расової приналежності. Усіх випробовуваних поділили на 2 групи, які співставлені за віком та статтю: 1 — представники південноєвропейської раси, 2 — представники середньоевропейської раси; кожному провели 7 сеансів біофідбека в досліджуваному контурі. Було встановлено, що у вивчених вибірках у представників південноєвропейської раси початкове значення індексу якості біофідбека виявилось нижчим, ніж у середньоевропейської, притому, що в обох із них воно перебувало в субоптимальній зоні. Біофідбек в контурі метрономізованого дихання під контролем параметрів ВСР дозволив однаково вивести індекс якості біофідбека у бік оптимальних значень у представників обох рас, що дозволяє рекомендувати його для корекції стану балансу регуляції у кожній з них.

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

## **BIOFEEDBACK QUALITY IN THE LOOP OF PACED BREATHING AND HEART RATE VARIABILITY PARAMETERS IN HEALTHY VOLUNTEERS OF DIFFERENT RACE**

*S. A. S. Belal, A. L. Kulik, A. V. Martynenko, M. I. Yabluchanskiy*

*V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine*

On 14 healthy volunteers (6 men and 8 women) aged from 21 to 27 years the effectiveness of biofeedback in the loop of paced breathing and heart rate variability (HRV) parameters in different race groups was examined. All volunteers were divided into 2 groups comparable in age and sex: 1 — representatives of the South Europeoid race, 2 — representatives of the Medium Europeoid race. Each volunteer underwent 7 biofeedback sessions in the studied loop. It was found that in the beginning in representatives of the South Europeoid race biofeedback quality index was lower than that in representatives of the Medium Europeoid race, but both of them was located in the suboptimal zone. Biofeedback in the loop of paced breathing and HRV parameters has the same positive effect on the representatives of both races, that allows to recommend it for correction of regulation balance in each of them.

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

В медицине последних десятилетий отдается предпочтение неинвазивным технологиям для диагностики различных состояний организма человека [1–2]. Среди уже предложенных особое место занимает биологическая обратная связь (биофидбек) как эффективное средство контроля и управления состоянием регуляторных систем организма [3–6].

Основная задача биофидбека — обучение пациентов приемам достижения оптимальных параметров саморегуляции с последующим их использованием в повседневной жизни для поддержания и/или повышения уровня здоровья и качества своей жизни [7].

В предыдущих работах [8–9] мы подтвердили высокую эффективность биофидбека в замкнутом контуре метрономизированного дыхания и параметров variability сердечного ритма (ВСР), а в [9] установили, что лучшей его реализацией является алгоритм поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания, стартующий со свободного дыхания.

В работах R. Bathula [10], Z. Li [11], J. V. Choi [12] было продемонстрировано, что распределение спектра ВСР, а следовательно и состояние баланса регуляции, имеет расовые особенности, что не может не найти отражения в биофидбеке. В виду отсутствия в литературе данных об эффективности биофидбека у представителей разных рас выполнена данная работа.

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

**Цель** исследования — изучить эффективность биофидбека в контуре метрономизи-

рованного дыхания при старте со свободного дыхания под контролем параметров ВСР у здоровых добровольцев в группах различной расовой принадлежности.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

14 здоровым добровольцам в возрасте от 21 до 27 лет (6 мужчин и 8 женщин) провели 7 сеансов биофидбека в контуре метрономизированного дыхания. Контроль параметров ВСР осуществлялся с помощью компьютерного диагностического комплекса «Cardio-Lab 2009» («ХАИ-Медика») на основании записи ЭКГ в I стандартном отведении длительностью 7 минут, частота дискретизации сигнала составляла 1 кГц, продолжительность скользящего буфера — 1 минуту [13–14]. Частота дыхания задавалась, а затем корректировалась встроенным визуально-звуковым программным модулем «Biofeedback» с использованием алгоритма поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания со стартом со свободного дыхания.

В соответствии с целью исследования все испытуемые по классификации А. И. Дубова [15] были разделены на две группы: 1-ю группу составили представители южно-европеоидной расы (3 мужчин и 4 женщины), 2-ю группу — представители среднеевропеоидной расы (3 мужчин и 4 женщины).

С помощью быстрого преобразования Фурье все полученные записи были поделены на одномоментные интервалы, в которых оценивалась мощность медленных (V) частот в диапазоне 0,0033–0,05 Гц, что соответствует метаболической и гуморальной регуляции, мощность средних (L) частот в диапазоне 0,05–0,15 Гц, преимущественно связанных с симпатическим и парасимпати-

ческим звеньями регуляции и мощность быстрых (Н) частот в диапазоне 0,15–0,40 Гц, преимущественно связанных с парасимпатическим звеном вегетативной нервной регуляции [13–14]. Полученные данные преобразовывались в двумерную координатную плоскость с осями L/Н и V/(L+H), которые соответствовали симпатовагальному и нейрогуморальному балансам регуляции. В начало отсчета помещались значения физиологической нормы указанных балансов каждого испытуемого в соответствии с [13], что позволяло оценивать расстояние D между текущим и оптимальными значениями параметров ВСР человека. Алгоритм оптимального управления частотой дыхания автоматически искал наименьшие значения D в пространстве регуляций на заданных дискретных частотах дыхания и, в соответствии с этим, перемещал дыхательный пик в лучшую область аттракции.

Качество биофидбека оценивалось на основании предложенных в [8] параметров

оптимальности (О), чувствительности (S), эффективности (Е) и интегрального показателя ВQI, расчет которых велся с помощью программы MathCAD 15.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе «Microsoft Excel 2003». В таблицы заносились данные средних значений (М) и стандартных отклонений (sd) параметров О, S, Е для показателей D, L/Н и V/(L+H) по всем записям каждого испытуемого и выделенным группам сравнения. Достоверность различий по индексу ВQI между группами определялась с помощью U-критерия Манна-Уитни, между сеансами в группах — Т-критерия Уилкоксона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения ВQI на протяжении 7 сеансов биофидбека в группах здоровых добровольцев южноевропеоидной (группа 1) и среднеевропейской (группа 2) расы представлены на рис. 1.

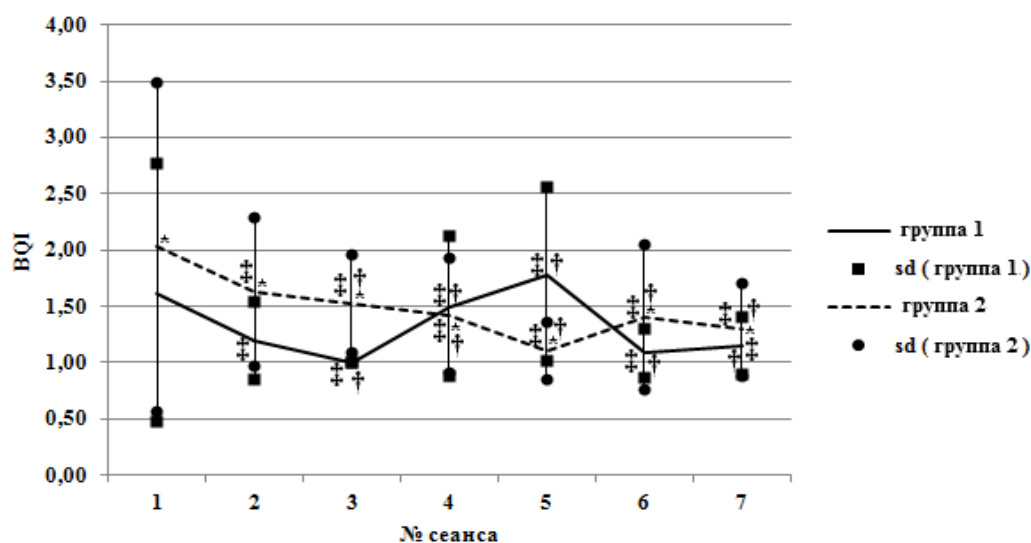


Рис. 1. Изменения ВQI по всем испытуемым на 7 сеансах биофидбека в группах южноевропеоидной (группа 1) и среднеевропейской (группа 2) расы

Примечание:

† —  $p > 0,05$  на сеансах в группах против исходных значений;

‡ —  $p > 0,05$  на соседних сеансах внутри групп;

\* —  $p > 0,05$  между группами на текущем сеансе.

В группе 1 состояние баланса регуляции изначально находилось в субоптимальной зоне и было более оптимальным, чем в группе 2. Значение отражающего баланс регуляции индекса ВQI снижалось на сеансах 1–3, и, после некоторого уклонения в сеансах 4–5 в сторону больших значений, возвращалось на достигнутый на сеансе 3 уровень. В группе 2 состояние баланса регуляции также

находилось в субоптимальной зоне, но было менее оптимальным, чем в группе 1. С сеанса 1 индекс ВQI планомерно смещался в зону оптимума при незначительных колебаниях.

В табл. 1 представлены средние значения (М) и их стандартные отклонения (sd) О, S, Е для D, L/Н и V/(L+H) по группам южноевропеоидной (группа 1) и среднеевропейской (группа 2) рас.



Средние значения O, S, E показателей D, L/H и V/(L+H) в группах здоровых добровольцев южноевропеоидной (группа 1) и среднеевропеоидной (группа 2) расы, (M ± sd)

Группы	Показатели								
	D			L/H			V/(L+H)		
	O	S	E	O	S	E	O	S	E
1 группа	-2,62 ± 9,31	0,97 ± 0,47	0,11 ± 0,19	-28,25 ± 26,95	6,28 ± 1,71	0,95 ± 0,15	-2,00 ± 1,04	0,60 ± 0,85	0,15 ± 0,22
2 группа	-2,06 ± 4,26	0,87 ± 0,49	0,18 ± 0,24	-7,36 ± 25,34	5,85 ± 1,45	0,88 ± 0,25	-1,97 ± 0,97	0,45 ± 0,47	0,17 ± 0,23

В группах 1 и 2 значения  $O^D$  практически соответствовали друг другу ( $-2,62 \pm 9,31$  против  $-2,06 \pm 4,26$ ) при значительно более низких значениях  $O^{L/H}$  в группе 1  $-28,25 \pm 26,95$  против  $-7,36 \pm 25,34$  в группе 2) и одинаковых значениях  $O^{V/(L+H)}$  ( $-2,00 \pm 1,04$  против  $-1,97 \pm 0,97$ ) в обеих группах.

Несколько более высокие значения  $S^D$  отмечались в группе 1 ( $0,97 \pm 0,47$ ) против таковых в группе 2 ( $0,87 \pm 0,49$ ), что объясняется более высокими значениями и  $S^{L/H}$  ( $6,28 \pm 1,71$  против  $5,85 \pm 1,45$ ), и  $S^{V/(L+H)}$  ( $0,60 \pm 0,85$  против  $0,45 \pm 0,47$ ) этой группы.

Значения  $E^D$  групп 1 и 2 практически соответствовали друг другу ( $0,11 \pm 0,19$  против  $0,18 \pm 0,24$ ) при несколько более высоких значениях  $E^{L/H}$  ( $0,95 \pm 0,15$  против  $0,88 \pm 0,25$ ) в группе 2 и практически одинаковых значениях  $E^{V/(L+H)}$  ( $0,15 \pm 0,22$  против  $0,17 \pm 0,23$ ) в обеих группах.

Представления об устойчивых различиях в значениях показателей ВСП у представителей разных рас [1–3] подтверждены нашим исследованием и нашли отражение в показателях исходного состояния регуляторных систем изученных представителей сравниваемых рас: у представителей южноевропеоидной расы исходные значения индекса BQI были ниже, чем среднеевропеоидной, притом, что в обеих из них они были выше значений оптимума. Также в группе южноевропеоидной расы отмечалась удаленность L/H при оптимальном состоянии системы по D и V/(L+H). У представителей среднеевропеоидной расы оптимальными оказались показатели состояния регуляции как в целом, так и каждой из её ветвей, что может быть связано с более высокими адаптационными способностями их организмов. Однако, данные выводы ограничиваются только изученной выборкой, которая представлена 7-ю здоровыми добровольцами.

Биофидбек в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров

ВСП через колебания изменял индекс BQI в сторону оптимальных значений с последующим их достижением в обеих группах здоровых добровольцев южноевропеоидной и среднеевропеоидной рас, что следует расценивать как наличие эффекта тренировки системы и высокую эффективность предложенной методики у всех испытуемых.

Одинаково положительная динамика BQI в биофидбеке у представителей среднеевропеоидной и южноевропеоидной рас позволяет рекомендовать предложенную методику для коррекции состояния баланса регуляции в обеих расах без ограничений.

## ВЫВОДЫ

1. Расовая принадлежность оказывает влияние на исходное состояние регуляторных систем организма человека: в изученных выборках у представителей южноевропеоидной расы исходное значение индекса качества биологической обратной связи оказалось ниже, чем у среднеевропеоидной, притом, что в обеих из них оно соответствовало субоптимальной зоне.

2. Биофидбек в контуре метрономизированного дыхания под контролем параметров ВСП позволяет одинаково вывести индекс биологической обратной связи в сторону оптимальных значений у представителей южноевропеоидной или среднеевропеоидной рас.

3. Одинаково положительная динамика BQI в биофидбеке у представителей среднеевропеоидной и южноевропеоидной рас позволяет рекомендовать предложенную методику для коррекции состояния баланса регуляции в обеих из них.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представляет интерес установить эффективность биофидбека в контуре метрономизированного дыхания и параметров ВСП у представителей негроидной, монголоидной и др. рас.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dittmar A. New concepts and technologies in home care and ambulatory monitoring / A. Dittmar, F. Axisa, G. Delhomme [et al.] // *Stud Health Technol Inform.* — 2004. — № 108. — P. 9—35.
2. Shimokawa H. Development of next generation of non-invasive medicine / H. Shimokawa // *Fukuoka Igaku Zasshi.* — 2004. — № 95 (10). — P. 265—8.
3. Frank D. L. Biofeedback in medicine: who, when, why and how? / D. L. Frank, L. Khorshid, J. F. Kiffer [et al.] // *Ment Health Fam Med.* — 2010. — № 7 (2). — P. 85—91.
4. Handbook of Mind-Body Medicine for Primary Care / [D. Moss, A. McGrady, T. C. Davies, I. Wickramasekera]. — London : Sage Publications, 2003. — 576 p.
5. Lehrer P. M. Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow / P. M. Lehrer, E. Vaschillo, B. Vaschillo [et al.] // *Psychosomatic Medicine.* — 2003. — Vol. 65, № 5. — P. 796—805.
6. McKee M. G. Biofeedback: an overview in the context of heart-brain medicine / M. G. McKee // *Cleve Clin J Med.* — 2008. — № 75 (suppl 2). — P. 31—34.
7. Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback. What is biofeedback? [Електроний ресурс]. — Режим доступу до ресурсу : <http://www.aapb.org/>
8. 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 [и др.] // *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія : «Медицина».* — 2011. — № 938, Вип. 21. — С. 29—37.
9. Белал С. А. С. Сравнение алгоритмов поиска оптимальной частоты метрономизированного дыхания при старте с физиологической нормы и со свободного дыхания у здоровых добровольцев на основании оценки качества биологической обратной связи / С. А. С. Белал, К. И. Линская, А. Л. Кулик [и др.] // *Вариабельность сердечного ритма : Теоретические аспекты и практическое применение : материалы V всеросс. симп. / отв. ред. Р. М. Баевский, Н. И. Шлык.* — Ижевск : Изд-во «Удмуртский университет», 2011. — С. 25—30.
10. Bathula R. Indian Asians have poorer cardiovascular autonomic function than Europeans: this is due to greater hyperglycaemia and may contribute to their greater risk of heart disease / R. Bathula, A. D. Hughes, R. Panerai [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — № 53 (10). — P. 2120—8.
11. Li Z. A longitudinal study in youth of heart rate variability at rest and in response to stress / Z. Li, H. Snieder, S. Su [et al.] // *Int J Psychophysiol.* — 2009. — № 73 (3). — P. 212—7.
12. Choi J. B. Age and ethnicity differences in short-term heart-rate variability / J. B. Choi, S. Hong, R. Nelesen [et al.] // *Psychosom Med.* — 2006. — № 68 (3). — P. 421—6.
13. 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>.*
14. Yabluchansky N. The heart rate variability (HRV) Point: Counterpoint discussion raises a whole range of questions, and our attention has also been attracted by the topic / N. Yabluchansky, A. Kulik, A. Martynenko // *J Appl Physiol.* — 2007. — № 102. — P. 1715.
15. Дубов А. И. К вопросу о классификации человеческих рас / А. И. Дубов. — *Горизонты антропологии: Труды международной научной конференции памяти академика В. П. Алексеева.* — М. : Наука, 2003. — С. 108—114.

УДК: 616.12: 616.61

## ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С СОХРАНЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

*Н. В. Демихова<sup>1</sup>, М. А. Власенко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Сумский государственный университет, Украина

<sup>2</sup> Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

---

Обследовано 124 больных артериальной гипертензией при хронической болезни почек с сохраненной функцией почек, при этом выявлен нормальный тип диастолического наполнения (24,2 %), псевдонормальный (13,7 %) и рестриктивный (12,9 %). При эксцентрической гипертрофии сохранялся тип нарушенной релаксации (58,1 %), псевдонормальный тип кровотока (29,0 %) и рестриктивный (12,9 %). Диастолическая дисфункция у больных артериальной гипертензией при хронической болезни почек представляет наиболее ранний признак при сохраненной функции почек, проявляется нарушением релаксации и снижением скорости наполнения левого желудочка.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ремоделирование левого желудочка, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек

## ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ НИРОК

*Н. В. Деміхова<sup>1</sup>, М. А. Власенко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Сумський державний університет, Україна

<sup>2</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

---

Обстежено 124 хворих на артеріальну гіпертензію при хронічній хворобі нирок зі збереженою функцією нирок, при цьому виявлено нормальний тип діастолічного наповнення (24,2 %), псевдонормальний (13,7 %) та рестриктивний (12,9 %). При ексцентричній гіпертрофії зберігався тип порушеної релаксації (58,1 %), псевдонормальний тип кровотоку (29,0 %) та рестриктивний (12,9 %). Діастолічна дисфункція у хворих на артеріальну гіпертензію при хронічній хворобі нирок є найбільш ранньою ознакою при збереженій функції нирок, проявляється порушенням релаксації та зниженням швидкості наповнення лівого шлуночку.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ремоделювання лівого шлуночка, артеріальна гіпертензія, хронічна хвороба нирок

## THE REMODELING OF LEFT VENTRICULAR IN PATIENTS WITH RENOPARENCHIMATOUSE ARTERIAL HYPERTENSION WITH PRESERVED RENAL FUNCTION

*N. V. Demikhova<sup>1</sup>, M. A. Vlasenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Sumy State University, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

---

Remodeling of left ventricular myocardium was studied in 124 hypertensive patients with chronic kidney disease with preserved renal function, revealed: normal type of diastolic filling (24,2 %), pseudonormal (13,7 %) and restrictive (12,9 %). In patients with the eccentric hypertrophy: impaired relaxation (58,1 %), pseudonormal type of blood flow (29,0 %) and restrictive (12,9 %). Diastolic dysfunction in hypertensive patients with chronic kidney disease is the earliest sign in patients with preserved renal function, shows impaired relaxation and decreased rate of left ventricular filling.

**KEY WORDS:** remodeling of left ventricular, arterial hypertension, chronic kidney disease

Хроническая болезнь почек (ХБП), в частности хронический пиелонефрит и гломерулонефрит с сохраненной функцией почек, сопровождается развитием артериальной гипертензии (АГ) примерно у 60 % больных. У остальных больных АГ имеет переходящий характер или не выявляется совсем [1]. Гипертрофия левого желудочка сердца отмечается у 52 % больных и зависит от морфологической формы гломерулонефрита, а также тяжести хронического пиелонефрита. У больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом гипертензия отмечается у 16–25 % случаев. При мембранозном гломерулонефрите с сохраненной функцией почек АГ встречается в 30–50 % случаев [2].

Изменение структурно-морфологических и функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) имеет сочетанный характер и определяется, как ремоделирование миокарда, и в первую очередь приводит к усилению жесткости миокарда. Жесткость увеличивается при фиброзе миокарда, инфильтрации, нарушении структуры мышечных волокон. Диастолическое наполнение зависит от структурно-морфологических свойств ЛЖ, характера его предыдущего сокращения, энергетической обеспеченности и многих других факторов [3, 4].

Хроническая перегрузка ЛЖ при артериальной гипертензии приводит к возникновению структурно-морфологической перестройки миокарда, объединенной понятием «ремоделирования», для которого характерно наличие гипертрофии, дилатации и изменения геометрии полостей сердца и миокарда в целом, а также ультраструктуры миокарда. Ремоделирование миокарда является тем неотъемлемым субстратом, определяющим возникновение и прогрессирование сердечной недостаточности [5]. Поэтому актуальными остаются вопросы изучения ремоделирования миокарда у больных с АГ, в частности при хронических заболеваниях почек.

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

**Целью** настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования

миокарда левого желудочка у больных ренопаренхиматозной артериальной гипертензией с сохраненной функцией почек.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 124 больных АГ при ХБП с сохраненной функцией почек: (мужчин 78 и женщин 36 в возрасте от 20 до 69 лет, средний возраст  $38,4 \pm 8,6$  лет, повышение артериального давления имело место у всех больных. Средний уровень систолического АД составил  $183,3 \pm 17,3$  мм рт. ст. и диастолического  $109,7 \pm 8,6$  мм рт. ст., количество эритроцитов  $4,3 \pm 0,5 \cdot 10^{12}/л$ , уровень Hb —  $138,1 \pm 11,2$  г/л. В разовых порциях микроальбуминемия (от 30 до 300 мк г/л) обнаружилось у 34 больных (27 %), протеинурия до 1 г/л — у 56 больных (45,2 %), от 1 до 3 г/л — у 24 больных (19,4 %) и более 3,0 г/л — остальных 10 больных (8,1 %).

Сократительную способность миокарда и показатели гемодинамики изучали с помощью ультразвуковой эхокардиографии в М- и В режимах на аппарате «Ultramark-9 ATL» (USA) и «ТИ 628 А» (Украина) до и после лечения. Структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ включали следующие объемно-морфологические показатели: конечно-систолический объем (КСО, см), конечно-диастолический объем (КДО, см<sup>2</sup>); толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородке в диастолу и систолу, относительную толщину стенок левого желудочка (ОТСЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup> ударный индекс (УИМ л/м<sup>2</sup>), фракцию выброса (ФВ, %), степень циркулярного ускорения размеров левого желудочка (S, %).

Диастолическая функция левого желудочка изучалась по определению скорости раннего (Е) и предсердного (А) потока диастолического наполнения (Е) и их соотношения (Е/А), времени изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT, с) и ДТ (с) — времени замедления раннего диастолического наполнения.

Массу миокарда рассчитывали по методу R. Devereux et al. (1986). Гипертрофия левого желудочка устанавливалась при наличии ИММЛЖ более 110 г/м<sup>2</sup> у женщин и 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин. На основании величин ОТСЛЖ и ИММЛЖ определяем характер ремоделирования левого желудочка. Выделяли концентрическое ремоделирование ЛЖ (ОТС более 0,45 и ИММЛЖ 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 110 г/м<sup>2</sup>

у женщин), концентрическую гипертрофию (ОТС > 0,45 и ИММЛЖ более 134 и 110 г/м<sup>2</sup> в зависимости от пола) и эксцентрическую гипертрофию (ОТС < 0,45 и ИММЛЖ более 134 и 110 г/м<sup>2</sup> в зависимости от пола).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные приведены в виде медианы 25 % и 75 % квартилей (Me[Me(н)-Me(в)]). Для оценки межгрупповых различий параметров с пра-

вильным распределением применяли параметрический t-критерий, с непараметрическим распределением — критерий Манна-Уитни. Для установления корреляционной связи определяли коэффициент корреляции по Пирсону и ранговый по Спирмену [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ структурно-функциональных особенностей миокарда ЛЖ у больных с АГ при ХБП показал следующее (табл. 1).

Таблица 1

**Клинико-гемодинамическая характеристика больных с АГ при ХБП с сохраненной функцией почек**

Показатели	Обследованные лица		P
	Контрольная группа	Больные ХБП	
n (пациентов)	25 (100 %)	124 (100 %)	—
м/ж	1 8/7 (72/28 %)	44/18 (71/29 %)	—
ЧСС (уд/мин)	74 ± 3,2	78 ± 8,9	—
АД, (мм рт. ст.)			
систолическое	123,0 ± 8,9	183,3 ± 17,8 <sup>x</sup>	< 0,05
диастолическое	82,0 ± 4,2	109,7 ± 8,6 <sup>x</sup>	< 0,05
Клубочковая фильтрация (мл/мин)	118,4 ± 18,4	104,0 ± 15,5	—
Канальцевая реабсорбция (%)	98,6 ± 10,4	98,1 ± 11,2	—
КДО, (мл)	106,0 ± 16,14	124,9 ± 2 1,62	0,01
КСО, (мл)	38,0 ± 12,18	50,8 ± 1 6,83	0,01
ОТСЛЖ, (см)	0,39 ± 12,18	0,49 ± 0,13	< 0,01
ИММЛЖ, (г/м <sup>2</sup> )	93,1 ± 8,43	180,9 ± 16,8	< 0,0001
УИ, (см <sup>2</sup> )	57,6 ± 9,40	47,8 ± 2 1,4	-0,01
СИ, (л•мин г/м)	4,1 ± 0,90	3,4 ± 0,90	-0,01
S, (%)	38,6 ± 7,40	35,5 ± 7,10	Нд
ФВ, (%)	6 1,2 ± 10,40	62,4 ± 8,60	Нд
E, (см/с)	72,4 ± 13,46	64,5 ± 10,6	0,05
A (см/с)	56,6 ± 12,10	58,5 ± 36,3	Нд
E/A	1,3 ± 0,34	1,1 ± 0,43	< 0,01
IVRT (с)	0,1 02 ± 0,0 13	0,098 ± 0,03 1	Нд
ДТ	0,206 ± 0,0 18	0,229 ± 0,044	< 0,05

В группе с ХБП по сравнению с контролем имело место достоверное увеличение систолического (на 32,5 %) и диастолического (на 22,8 %) артериального давления, конечно-систолического и конечно-диастолического объема на 17,8 % и 33,6 % соответственно, увеличение относительной толщины левого желудочка на 25,6 % (p < 0,001) при незначительном уменьшении ударного и систолического индексов на 17,1 % и 8,3 % соответственно. Особенно существенным было увеличение индекса массы миокарда левого желудочка — на 93,4 % (p < 0,001) при отсутствии достоверных изменений фракции выброса. Изменение диастолической функции выражалось в уменьшении скорости раннего

потока диастолического наполнения (E) на 10,9 % (p < 0,05) и увеличении скорости предсердного потока (A) на 3,4 % (p < 0,05), что имело свое отражение в увеличении E/A на 15,4 % (p < 0,01). Кроме того имело место увеличение ДТ на 11,2 % (p < 0,05).

Хроническая перегрузка сердца давлением и/или объемом приводит к развитию в нём структурных изменений, одним из которых является гипертрофия ЛЖ. На определенном этапе гипертрофия ЛЖ имеет приспособительное значение, направленное, с одной стороны, на снижение интенсивности миокардиального стресса за счёт увеличения толщины стенки ЛЖ, с другой, на сохранение возможности развивать достаточное внутри-

желудочковое давление в систолу. Вместе с тем прогрессирующее увеличение массы ЛЖ приводит к снижению диастолического расслабления миокарда в результате увеличения относительной массы миокарда ЛЖ. В условиях хронической перегрузки миокарда изменяются электрофизиологические и сократительные свойства кардиомиоцитов, нарушаются процессы расслабления миокарда, усиливаются процессы апоптоза. Это характеризует начальный этап ремоделирования левого желудочка, под которым подразумевается совокупность изменений его формы и функционирования, возникающих в ответ на неадекватные гемодинамические условия или патологический процесс в нём [7–9].

Умеренная гипертрофия левого желудочка установлена у 22 больных (17,7 %) при ИММЛЖ 134–140 г/м<sup>2</sup> и выраженная — у 102 больных (82,3 %). Концентрическая гипертрофия левого желудочка установлена у 57 больных (46,0 %), эксцентрическая — у 34 (25,0 %), концентрическое ремоделирование — у 18 (14,5 %) больных и нормальная геометрия — у 18 больных (14,5 %).

Следовательно, у больных артериальной гипертензией при ХБП наиболее характерные изменения структурно-функциональных свойств миокарда левого желудочка проявлялись в первую очередь увеличение массы миокарда. Величина ИММ левого желудочка положительно коррелировала с уровнем систолического артериального давления ( $r = +0,38$ ;  $(p < 0,05)$ ), в то время как между другими показателями корреляция была слабой.

В ремоделированных гипертрофированных клетках миокарда увеличивается количество лизосомальных структур. Высокая лизосомальная и фагоцитарная активность лейкоцитов, наблюдавшаяся в поражённых кардиомиоцитах и миокарде, свидетельствует о защите процесса цитоплазматической дегенерации, под управлением самоконтролируемого запрограммированного аутолиза. В образцах эксцентрично гипертрофированного миокарда найдено большее количество кардиомиоцитов, содержащих деградированную ДНК, чем в образцах концентрически гипертрофированного миокарда. Это может быть причиной и свидетельствовать о появлении сердечной недостаточности, обычно выраженной и фатальной при эксцентрической гипертрофии [10]. Таким образом, гипертрофированный миокард является тем необходимым условием, в котором исподволь проте-

кают процессы, приводящие впоследствии к развитию сердечной недостаточности.

Среди больных с сохраненной функцией почек были выявлены все четыре типа диастолического наполнения. Нормальный тип диастолического наполнения имел место у 30 больных (24,2%), нарушенной релаксацией у 61 (49,0 %), псевдонормальный тип у 17 (13,7 %) и рестриктивный у 16 (12,9 %) больных гипертрофией у 32 (56,2 %) больных наблюдался тип нарушений релаксации, псевдонормальной — у 21 (36,8 %) и рестриктивный у 4 больных (7 %). При эксцентрической гипертрофии у 18 (58,1 %) сохранялся тип нарушенной релаксации, 9 (29,0 %) псевдонормальный тип кровотока и рестриктивный у 4 (12,9 %) (табл. 2).

Таблица 2

**Частота и характер ремоделирования у больных с АГ при ХБП с сохраненной функцией почек**

	Показатели	
	n	%
Всего	124	100
Гипертрофия левого желудочка:		
Умеренная	22	17,7
(ИММЛЖ 134–140 г/м <sup>2</sup> )		
выраженная	102	82,3
Тип ремоделирования ЛЖ:	124	100
нормальная геометрия	18	14,5
Концентрическое ремоделирование	18	14,5
Концентрическая гипертрофия	57	46,0
Эксцентрическая гипертрофия	31	25,0
Диастолическое наполнение:	124	100
нормальный тип	30	24,2
нарушение релаксации	61	49,2
псевдонормальный тип	17	13,7
рестриктивный тип	16	12,9

Полученные результаты соответствуют современным представлениям. Анализируя последовательность развития диастолической и систолической дисфункции миокарда, изменения структуры и сократительных свойств миокарда, следует обратить внимание, что диастолическая дисфункция у больных АГ представляет наиболее ранний признак при сохраненной функции почек. Он проявляет нарушение релаксации и снижение скорости наполнения левого желудочка. Дальнейшее прогрессирование гипертрофии ЛЖ, концентрическая гипертрофия, сопровождается наряду с нарушением релаксации, появлением псевдонормального типа диа-

столической дисфункции за счет уменьшения вклада в желудочковое наполнение предсердного компонента, т. е. «псевдонормализацией» диастолической дисфункции, а также появлением рестриктивного типа наполнения, возможно, связанный с развитием фиброза левого желудочка [11, 12]. Эксцентрическая гипертрофия характеризуется уже существенным увеличением как рестриктивного так и псевдонормального типа диастолической дисфункции, что и характеризует нарушение систолической функции.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных с артериальной гипертензией при ХБП наиболее характерные изменения структурно-функциональных свойств миокарда ЛЖ проявлялись в первую очередь увеличением массы миокарда. Величина ИММ левого желудочка положительно коррелировала с уровнем систолического АД ( $r = +0,38$ ; ( $p < 0,05$ ).

2. Среди больных с АГ при ХБП с сохраненной функцией почек были выявлены: нормальный тип диастолического наполнения (24,2%), псевдонормальный тип (13,7%), рестриктивный (12,9%). При эксцентрической гипертрофии у 18 (58,1%) сохранялся тип нарушенной релаксации, у 9 (29,0%) псевдонормальный тип кровотока и рестриктивный у 4 (12,9%).

3. Диастолическая дисфункция у больных артериальной гипертензией при ХБП представляет наиболее ранний признак при сохраненной функции почек, проявляется нарушением релаксации и снижением скорости наполнения ЛЖ.

«Псевдонормализация» диастолической дисфункции, а также появление рестриктивного типа наполнения, возможно, связаны с развитием фиброза ЛЖ, что является перспективным направлением дальнейших исследований.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Nobria A. Cardioresenal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nobria, V. Hosselblad, A. Stebbins [et al.] // *J. A. Coll. Cardiol.* — 2008. — V. 51. — P. 1264—1268.
2. Coll B. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — V. 20. — P. 3017—3025.
3. Zile M. R. Left ventricular end diastolic volume is normal in patients with heart failure and a normal ejection fraction: a renewed consensus in diastolic heart failure / M. R. Zile, M. M. LeWinter // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — № 49 (9). — P. 982—985.
4. Shammass R. L. Diastolic heart failure and left ventricular diastolic dysfunction: what we know, and what we don't know! / R. L. Shammass, N. U. Khan, R. Nekkanti, A. Movahed // *Int. J. Cardiol.* — 2007. — № 115 (3). — P. 284—292.
5. Davenport A. ADQI 7th: the clinical management of the cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / A. Davenport, S. D. Anver, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol Dial Transplant.* — 2010. — V. 25. — P. 2094—2106.
6. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — 2-е изд. — К.: Морион, 2001. — 408 с.
7. Wright J. T. Effect of blood pressure lowering and anti-hypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK Trial / J. T. Wright, G. Bakris, T. Greene [et al.] for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group // *JAMA.* — 2002. — V. 288. — P. 2421—2431.
8. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1101—1187.
9. Fagard R. H. Prognostic significance of various characteristics of out- of-the-office of blood pressure / R. H. Fagard, H. Celis // *J. Hypertens.* — 2004. — V. 22. — P. 1663—1666.
10. Масляева Л. В. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа / Л. В. Масляева, Л. А. Резник, С. Н. Коваль [и др.] // *Укр. терапевт. журн.* — 2005. — № 3. — С. 62—66.
11. McCullough P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective / P. A. McCullough // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* — 2004. — V. 13 (6). — P. 591—600.
12. Sarnav M. J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnav, A. S. Levey, Schoolwerth [et al.] // *Circulation.* — 2003. — V. 108. — P. 2154—2169.

УДК: 616.127-005.8-037

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЫЯВЛЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

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

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

---

Целью исследования было изучение прогностической ценности N-терминального фрагмента промозгового натрийуретического пептида (НТпроМНП), других биохимических и клинических маркеров и построение многофакторной модели риска развития летального исхода, нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, инсульта, необходимости в реваскуляризации через год после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС). Для анализа были взяты параметры, имевшие достоверные различия у пациентов с осложнениями и без них: возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень гемоглобина и НТ-проМНП в первые сутки. Были построены кривые чувствительности и специфичности методом ROC анализа и выбраны пороговые значения для каждого параметра. Была дана бальная оценка каждому параметру относительно порогового значения и была предложена шкала для расчета суммарного диагностического коэффициента (ДК) по методу Гублера. Многофакторная модель, включавшая уровни НТ-проМНП и гемоглобина, ЧСС и возраст пациента и расчет ДК позволяет прогнозировать осложнения у тех пациентов с ОКС на протяжении 1 года, у которых значение диагностического коэффициента было ниже 0 (чувствительность 87,5 % и специфичность 75,6 %).

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

## ПРОГНОСТИЧНА МОДЕЛЬ ВИЗНАЧЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

*М. П. Копиця, Н. В. Титаренко, Н. В. Біла, О. Л. Опарін*

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

---

Метою дослідження було вивчення прогностичної цінності N-термінального фрагменту промозкового натрийуретичного пептиду (НТ-проМНП), інших біохімічних та клінічних маркерів та побудова багатофакторної моделі ризику розвитку летального результату, нестабільної стенокардії, повторного інфаркту міокарду, інсульту, необхідності в реваскуляризації через рік після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС). Для аналізу були взяті параметри які мали достовірну різницю у хворих з ускладненнями та без них: вік, частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні гемоглобіну і НТ-проМНП в першу добу. Було побудовано криві чутливості і специфічності методом ROC аналізу та обрані порогові значення для кожного параметра. Була дана бальна оцінка кожному параметру щодо граничного значення та була запропонована шкала для розрахунку сумарного діагностичного коефіцієнта (ДК) за методом Гублера. Багатофакторна модель, що включала рівні НТ-проМНП і гемоглобіну, ЧСС та вік пацієнта і розрахунок ДК дозволяє прогнозувати ускладнення результат у тих пацієнтів з ГКС протягом 1 року, у яких значення діагностичного коефіцієнта було нижче 0 (чутливість 87,5 % і специфічність 75,6 %).

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

## PROGNOSTIC MODEL TO DETECT COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

*M. P. Kopytsya, N. V. Tytarenko, N. V. Bila, O. L. Oparin*

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

---

The aim of this study was to define the utility of the measurement N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) and other clinical and biochemical markers to predict adverse events (death, stroke, unstable



angina, re-infarction, or necessity of revascularization at 1 year in patients with acute coronary syndrome (ACS). Parameters with significant differences in patients with and without complications were taken for analysis: age, heart rate (HR) at admission, levels of hemoglobin and NTproBNP. Curves of sensitivity and specificity were used based on the method of ROC analysis and cut-off values were chosen for each variable. Ball scoring was performed for each parameter regard to the cut-off value and a scale for calculating the summarized diagnostic coefficient (DC) by the method of Gubler was offered. A multimarker approach included on NTproBNP, hemoglobin, HR at admission and age and the summation of balls based on offered scale and calculating DC provides information in terms of ACS prognosis at 1 year, with a worse outcome for those with diagnostic coefficient has negative value (sensitivity 87,5 % and specificity 75,6 %).

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

Несмотря на прогресс, достигнутый в последние годы в области терапии острого коронарного синдрома (ОКС), он по-прежнему является основной причиной инвалидизации и смертности населения в развитых странах мира. Ежегодно в Европе регистрируется около 22 миллионов госпитализаций по поводу ОКС [1]. При этом 30–40 % всех больных с ОКС приходятся на инфаркт миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST и 60–70 % — на нестабильную стенокардию (НС) и ИМ без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Как показывают результаты проспективных наблюдений, больные с ОКС представляют гетерогенную по прогнозу заболевания группу: у одних он может быть благоприятным, а у других показатели смертности в течение полугода могут достигать 19,2 %, при кардиогенном шоке внутригоспитальная летальность составляет 57 % [2]. В связи с этим большое значение имеет стратификация риска у данной категории больных. Общеизвестным предикторами неблагоприятного прогноза у таких больных являются передняя локализация при инфаркте миокарда, нарушение сократительной способности миокарда (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40 %), низкая вариабельность ритма сердца, поражение ствола левой коронарной артерии, наличие резидуальных стенозов и многососудистое поражение по данным коронароангиографии. Однако, ранними предикторами летального исхода и осложнений при ОКС служат уровни биохимических маркеров. В настоящее время в мире наблюдается повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли мозгового натрийуретического пептида (МНП) в определении прогноза у больных с ОКС. МНП — единственный нейрогормон, который продуцируется кардиомиоцитами желудочков сердца в ответ на нагрузку объемом и давлением и может служить диагностическим маркером сердечной недостаточности, а так-

же по мнению некоторых ученых — маркером распространенности ишемии, которая приводит к нарушению подвижности миокарда и повышению напряжения стенки миокарда, что вызывает в свою очередь, быструю, в течение нескольких часов, активацию гена МНП [3]. В связи с чем, можно предположить, что уровень МНП может служить как диагностическим (для установления диагноза сердечной недостаточности и наличия ишемии) маркером, так и фактором прогноза у больных с ОКС.

**Целью** нашего исследования было изучение прогностической ценности N-терминального фрагмента проМНП (НТ-проМНП), других биохимических и клинических маркеров и построение многофакторной модели риска развития летального исхода, нестабильной стенокардии, повторного инфаркта миокарда, инсульта, необходимости в реваскуляризации через год после перенесенного ОКС.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

Показатель сократительной способности — ФВЛЖ отличался у пациентов с различными формами ОКС —  $50,16 \pm 8,5$  % у пациентов в среднем по группе,  $52,37 \pm \pm 9,4$  % у пациентов с НС,  $46,46 \pm 7,17$  % — у пациентов с Q-ИМ и  $51,83 \pm 7,22$  % в группе

пациентов с не-Q-ИМ. Самые низкие значения ФВ ЛЖ отмечены в группе пациентов с Q-ИМ, что обусловлено объемом некроза миокарда, значения ФВ ЛЖ при НС и не-Q-ИМ достоверно не отличались.

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

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

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

Таблица 1

Корреляционные связи уровня NT-проМНП с другими исследуемыми показателями

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

Примечание:

\* —  $p < 0,05$ ;

ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, см;

ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, см.

Для выявления связи уровня NT-проМНП в первые сутки и прогнозом осложнений через 1 год после ОКС была построена характеристическая кривая (ROC кривая) и определена чувствительность и специфичность NT-проМНП в прогнозе развития осложнений. В качестве порогового значения по данным ROC кривой было получено значение NT-проМНП  $> 1270,3$  пг/мл, которое в первые сутки с чувствительностью — 25 % и максимальной специфичностью 97,6% позволяет прогнозировать осложнения через 1 год после ОКС. Чувствительность NT-проМНП в нашей выборке пациентов с ОКС оказалась недостаточной для выявления пациентов, который имеют высокий риск осложнений через 1 год после ОКС (рис. 1).

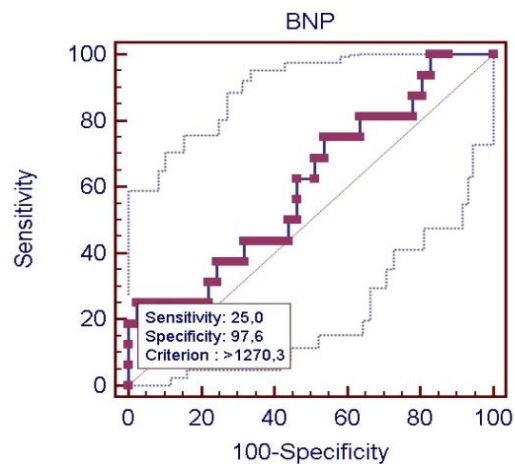


Рис. 1. Чувствительность и специфичность NT-проМНП в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение  $> 1270,3$  пг/мл)

Однако, в связи с недостаточной чувствительностью НТ-проМНП (25 %) в предсказании осложнений была проведена попытка выявить другие чувствительные маркеры неблагоприятного прогноза или возможно, их сумму и построение математической модели, позволяющей в первые сутки производить прогноз неблагоприятного исхода ОКС. Для прогнозирования осложнений использовали клиничко-инструментальные и биохимические показатели, имеющие достоверные статистические различия в группах пациентов с осложнениями и без за годичный период наблюдения. Так, например, в группе пациентов, у которых в течение года наступили летальный исход, повторный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, или была необходимость в проведении реваскуляризаационных процедур в течение 1 года, уровень НТ-проМНП в первые сутки заболевания был в 2,8 раза выше, чем у пациентов без осложнений ( $p < 0,05$ ).

Выделение группы повышенного риска приносили с помощью линейного дискриминантного анализа и последовательного анализа Вальда [4].

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

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

$$\begin{aligned} \text{«Исход»} &= 0,037 * \text{ЧСС} - 0,044 * \\ &* \text{Hb} + 0,001 * \text{НТ-проМНП} - 1,705 \end{aligned}$$

При положительном значении переменной «Исход» с вероятностью 50 % прогнозируется летальный исход, в случае значение переменной ниже нуля предполагают отсутствие осложнений пациента с вероятностью 95 %.

Эффективность модели оценивается статистическими критериями, представленными в табл. 2.

Следует учесть, что используемый дискриминантный анализ учитывает только линейную часть взаимосвязи показателей с исходом. Увеличить эффективность прогноза (его чувствительность и специфичность) можно, оценив вероятность исходов на различных интервалах изменения исследуемых показателей. В простейшем случае разбивают диапазон изменения показателей на 2 интервала.

Таблица 2

**Характеристика эффективности предсказательной математической модели летального исхода у больных ОКС**

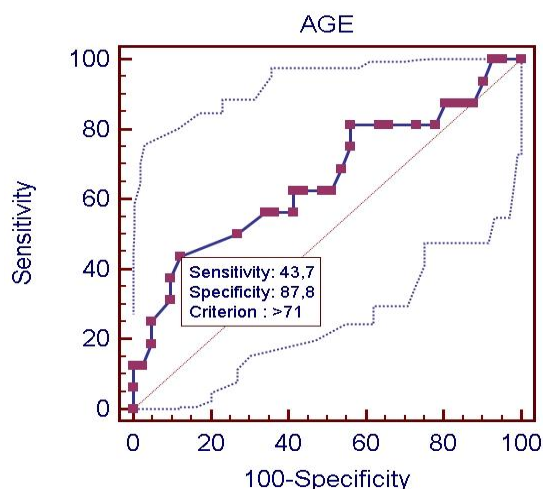
Чувствительность	0,5
Специфичность	0,951
Прогностическая ценность положительного результата	0,80
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,83

*Примечание:*

Прогностическая ценность положительного результата (positive predictive value) — вероятность осложнений при результате теста выше 0.

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

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



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

Таблица 3  
Характеристика эффективности показателя  
возраст в предсказании осложнений  
у больных ОКС

Чувствительность	0,438
Специфичность	0,878
Прогностическая ценность положительного результата	0,58
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,80
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,655

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

Таблица 4  
Характеристика эффективности показателя  
НТ-проМНП в предсказании осложнений  
исхода у больных ОКС

Чувствительность	0,250
Специфичность	0,976
Прогностическая ценность положительного результата	0,80
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,77
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,608

Таблица 5  
Характеристика эффективности показателя  
ЧСС в предсказании летального исхода у  
больных ОКС

Чувствительность	0,438
Специфичность	0,878
Прогностическая ценность положительного результата	0,58
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,80
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,665

Таблица 6  
Характеристика эффективности показателя  
гемоглобин в предсказании осложнений  
у больных ОКС

Чувствительность	0,625
Специфичность	0,805
Прогностическая ценность положительного результата	0,56
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,85
Площадь под ROC кривой (AUC)	0,662

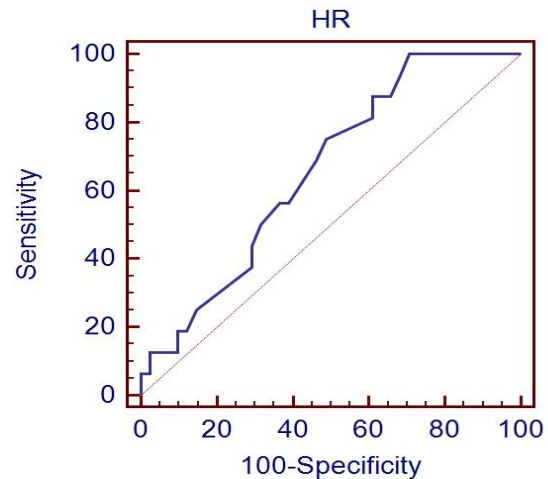


Рис. 3. Чувствительность и специфичность показателя ЧСС в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 65 в 1 мин)

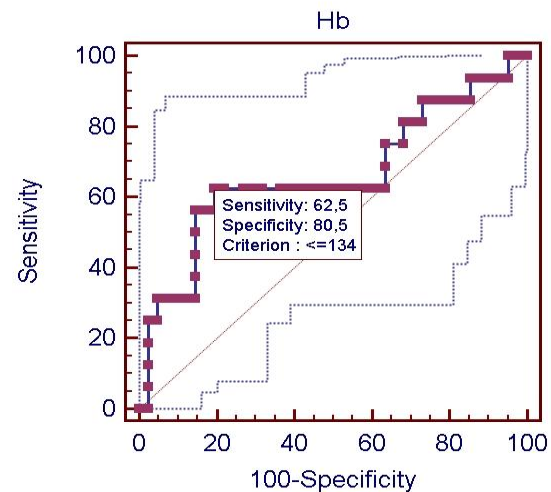


Рис. 4. Чувствительность и специфичность показателя уровня гемоглобина в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС (пороговое значение > 134 г/л)

Следующим шагом было вычисление диагностических коэффициентов (ДК) на каждом интервале изменения показателей по формуле согласно [5]:

$$ДК = 100 \log (P^A/P^B), \text{ где}$$

$P^A$  — частота (вероятность) попадания наблюдений в данный диапазон взятого признака при состоянии А (осложнения);

$P^B$  — то же для состояния В (отсутствие осложнений).

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

Таблица 7  
Значения диагностических коэффициентов и присвоенные им баллы

	Баллы
ЧСС > 65 в 1 мин	14
ЧСС ≤ 65 в 1 мин	-71
НЬ < 134 г/л	51
НЬ ≥ 134 г/л	-33
НТ проМНП > 1270 пг/мл	101
НТ проМНП ≤ 1270 пг/мл	-11
Возраст > 71	55
Возраст ≤ 71	-19

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

Таблица 8  
Риск осложнений пациента с ОКС в зависимости от значения ДК

Значение ДК	Риск осложнений
ДК > 0	Есть осложнения
ДК < 0	Нет осложнений

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

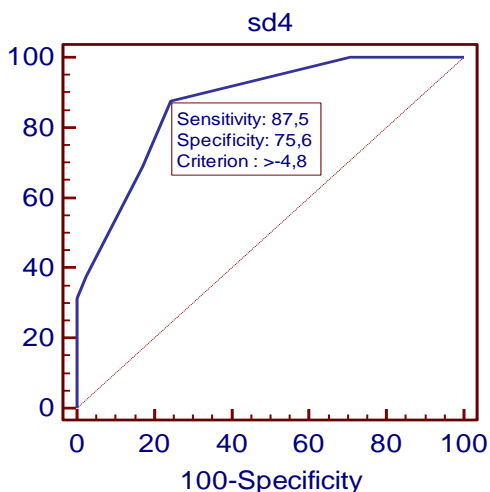


Рис. 5. Чувствительность и специфичность ДК в прогнозе осложнений через 1 год у пациентов с ОКС

Прогностическая значимость показателя ДК следующая табл. 9.

Таблица 9  
Характеристика эффективности показателя ДК в предсказании осложнений у больных ОКС

Чувствительность	0,875
Специфичность	0,756
Прогностическая ценность положительного результата	0,58
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,94
Площадь под кривой	0,87

Таким образом, прогностические возможности второй модели превышают дискриминантную модель, в первую очередь, по чувствительности. В модели правильно распознаются около 90 процентов летального исхода (87,5 %) с сохранением специфичности прогноза — 75,6 %, с незначительными ошибками гипердиагностики у пациентов без осложнений.

Целесообразность использования биохимических маркеров некроза кардиомиоцитов — тропонина Т (ТнТ) и I (ТнI), маркеров воспаления — С-реактивного протеина с целью стратификации риска у больных с ОКС была убедительно доказана во многих крупных рандомизированных исследованиях [6–7]. В последние годы время на основании ряда исследований для стратификации риска больных с ОКС предложен маркер нейрогормональной активации — мозговой натрийуретический пептид. Его роль хорошо изучена в патогенезе развития сердечной недостаточности. В настоящее время определение уровня МНП входит в качестве стандартной методики при выявлении больных с сердечной недостаточностью.

В ходе целого ряда исследований также удалось подтвердить первоначальные предположения о роли НТ-проМНП в качестве независимого прогностического признака в отношении выживаемости и вероятности развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [8–9].

Первые результаты о роли МНП как прогностического маркера были получены в исследовании FAST (Fast Assessment in Thoracic Pain, n = 407) [10]. Критериями включения были острая ангинозная боль и отсутствие подъемов сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ). В ходе исследования

удалось установить, что повышение НТ-проМНП явилось независимым предиктором низкой выживаемости больных, как в ближайший, так и в долгосрочный периоды наблюдения. Сравнение групп с различным содержанием НТ-проМНП выявило, что при повышении его уровня выше 1654 нг/л, риск смерти пациентов возрастал на 95 %.

De Lemos и соавторы продемонстрировали в исследовании, целью которого было выяснение того, насколько определение циркулирующего уровня МНП позволяет прогнозировать исход у пациентов с ОКС, не сопровождающимся подъемом сегмента ST [11]. У 1698 участников испытания OPUS-TIMI-16 спустя  $40 \pm 20$  ч с момента начала ОКС определялось содержание МНП плазмы. Было показано, что исходный уровень МНП коррелировал с риском летального исхода, развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда как через 30 дней, так и спустя 10 мес. после ОКС. Более того, связь между отсроченным риском смерти и уровнем МНП не зависела от изменений, выявляемых на ЭКГ, а также от таких факторов, как уровень ТнТ, функционирование почек и наличие клинических признаков застойной сердечной недостаточности.

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

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

T. Sun и соавт. изучали прогностическую ценность повышения МНП у 106 больных с ОКС [12]. В ходе многофакторного анализа,

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

В ряде небольших исследований было показано, что уровень НТ-проМНП выше у пациентов с НС, нежели у больных со стабильным течением ИБС и у здоровых людей [13]. В одном из этих исследований величина подъема концентрации НТ-проМНП коррелировала с эхокардиографическими данными о наличии локальных нарушений сократимости. После медикаментозной стабилизации нарушения подвижности стенки левого желудочка регрессировали, а уровень НТ-проМНП существенно снизился. Показано, что связанное с ишемией нарушение подвижности и повышение напряжения стенки миокарда приводит к быстрой, в течение нескольких часов, активации гена МНП, а также повышению уровня интерлейкина-6 и ТнI [3].

Все эти данные говорят о том, что ишемия миокарда повышает синтез и высвобождение НТ-проМНП, даже в отсутствии некроза миокарда и без предшествующей дисфункции левого желудочка. Обратимая ишемия может вызвать временное состояние избыточного напряжения в стенке ЛЖ, что, вероятно, является достаточным для повышения уровня НТ-проМНП [14].

В недавнем исследовании Ogawa A. сравнивали прогностическую значимость НТ-проМНП и тропонина у пациентов с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST и без элевации сегмента [15]. Пациентов с сердечной недостаточностью выше II ФК по классификации Killip не включали в исследование, чтобы оценить влияние ишемии миокарда на высвобождение кардиальных маркеров. Биомаркеры измеряли при поступлении в стационар и анализировали в зависимости от времени поступления. Традиционный цитозольный маркер МВ-КФК и миофибрильный маркер тропонин Т были выше у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, в то время как НТ-проМНП был выше у пациентов без элевации сегмента ST, особенно через 3 ч от начала симптомов, подтверждая наличие большой ишемической зоны, несмотря на небольшой объем некроза у этих пациентов. Кроме того, не зафиксировано значительной корреляции между уровнем НТ-проМНП и ФВЛЖ при проведении

эхокардиографии в ранние часы. Таким образом, исследователи сделали вывод, что НТ-проМНП является ранним чувствительным маркером ишемии миокарда, который возрастает в ранние сроки инфаркта миокарда.

Jernberg и соавторы в исследовании FRISC II с участием 2019 пациентов сравнивали инвазивную и неинвазивную тактики лечения больных с ОКС. В исследовании изучались такие прогностические факторы, как повышение уровня ТнТ, С-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина, а также ФВЛЖ. В результате было показано, что НТ-проМНП является независимым предиктором смертности пациентов в кратковременный и долгосрочный периоды наблюдения. В ходе этих исследований обозначилась перспектива практического использования НТ-проМНП для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода; авторам удалось также показать преимущества ранней антитромбоцитарной терапии (GUSTO IV), а также инвазивной стратегии перед традиционной медикаментозной в исследовании FRISC II [16–18].

На основании анализа вышеприведенных исследований можно сделать вывод о том, что мозговой натрийуретический пептид может служить не только маркером для диагностики сердечной недостаточности у боль-

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

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

## **ВЫВОДЫ**

Таким образом, построение математической модели с учетом суммы признаков — уровня НТ-проМНП и гемоглобина в первые сутки, возраста, и частоты сердечных сокращений при поступлении больного в стационар позволяет прогнозировать осложнения у больных ОКС в течение года с чувствительностью 87,59 % и специфичностью 75,6 %.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Improving Survival Rate In Patients With An Acute Coronary Syndrome. European Society of Cardiology [Электронный ресурс] / Celine Colas // European Society of Cardiology. — 18 Oct 2010. — Режим доступа до ресурсу : <http://www.medicalnewstoday.com/articles/204886.php>.
2. Ruiz-Bailén M. Cardiogenic shock in acute coronary syndrome / M. Ruiz-Bailén, L. Rucabado-Aguilar, M. Expósito-Ruiz [et al.] // Med Sci Monit. — 2009. — Vol. 15, № 3 — P. 57—66.
3. Hama N. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / N. Hama, H. Itoh, G. Shirakami [et al.] // Circulation. — 1995. — Vol. 92. — P. 1558—1564.
4. Вальд А. Последовательный анализ / А. Вальд. — М. : Физматгиз, 1960. — 132 с.
5. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — М. : Медицина, 1978. — 242 с.
6. Brügger-Andersen T. B-type natriuretic peptide is a long-term predictor of all-cause mortality, whereas high-sensitive C-reactive protein predicts recurrent short-term troponin T positive cardiac events in chest pain patients: a prognostic study / T. Brügger-Andersen, V. Pönitz, H. Staines [et al.] // BMC. — Cardiovasc Disord. — 2008. — Vol. 25, № 8. — P. 34.
7. Верткин А. Л. Мозговой натрийуретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST [Электронный ресурс] / А. Л. Верткин, Д. Б. Сапрыгин, В. А. Мошина // Артериальная гипертензия. — 2005. — Том 11, № 2. — Режим доступа к журналу : <http://www.consilium-medicum.com/magazines/cm/medicum/article/11286>
8. Джаиани Н. А. Мозговой натрийуретический пептид у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST прогностическое значение / [Н. А. Джаиани, А. Г. Кочетов, И. В. Косицына, А. В. Голубев, Т. М. Ускач, С. Н. Терещенко] // Терапевтический архив. — 2006. — № 4. — С. 21—26.

9. James S. K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S. K. James, B. Lindahl, A. Siegbahn [et al.] // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 275—281.
10. De Lemos J. A. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / [J. A. De Lemos, D. A. Morrow, J. H. Bentley, T. Omland, M. S. Sabatine, C. H. McCabe, C. Hall, C. P. Cannon, E. Braunwald] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 4, № 345 (14). — P. 1014—1021.
11. Omland T. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide / T. Omland, A. Aakvaag, V. Bonarjee [et al.] // *Circulation*. — 1996. — Vol. 11 (93). — P. 1963—1969.
12. Sun T. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndrome / T. Sun, L. Wang, Y. Zhang // *Arch Med Res*. — 2006. — Vol. 37. — P. 502—505.
13. Godkar D. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP: role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders / D. Godkar, K. Bachu, B. Dave [et al.] // *Am J Ther.* — 2008. — Vol. 15. — P. 150—156.
14. Sarullo F. M. Usefulness of NT-pro-BNP in predicting residual myocardial ischemia in patients with ST elevation acute myocardial infarction / F. M. Sarullo, T. Gristina, I. Brusca [et al.] // *Minerva Cardioangiol.* — 2007. — Vol. 55. — P. 149—155.
15. Ogawa A. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome / A. Ogawa, Y. Seino, T. Yamashita [et al.] // *Circ J.* — 2006. — Vol. 70. — P. 1372—1378.
16. Jernberg T. NT-proBNP in unstable coronary artery disease-experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials / [T. Jernberg, S. James, B. Lindahl, M. Stridsberg, P. Venge, L. Wallentin] // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2004. — Vol. 15, № 6 (3). — P. 319—325.
17. Benamer H. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris / H. Benamer, P. G. Steg, J. Benessiano [et al.] // *Am. J. Cardiol.* — 1998. — Vol. 1, № 82 (7). — P. 845—850.
18. Jernberg T. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation / [T. Jernberg, M. Stridsberg, P. Venge, B. Lindahl] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 7, № 40 (3). — P. 437—445.



УДК: 616.12-008.331.1+616.366-002-036.12]-018.4-008.9

## **СТАН КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ БЕЗКАМ'ЯНОМУ ХОЛЕЦИСТИТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ**

*Л. М. Пасієшвілі, А. Б. Андруша, О. В. Резуненко*

Харківський національний медичний університет, Україна

---

Стан кісткової тканини у хворих на хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) та артеріальну гіпертензію (АГ) оцінювали за біохімічними маркерами кісткового ремоделювання. Було встановлено, що при даному коморбідному стані відмічається зниження кісткового ізоферменту лужної фосфатази (у 36,6 %) — маркера утворення кістки на фоні збільшення тартатрезистентної кислоти фосфатази — ізофермент, який використовується для оцінки резорбтивних процесів в кістці. При чому дані зміни корелювали із тривалістю анамнезу ХБХ, типом дискінезії жовчного міхура, статтю та стадією АГ.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, хронічний холецистит, кістковий метаболізм, остеопороз

## **СОСТОЯНИЕ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БЕСКАМЕННОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

*Л. М. Пасиешвили, А. Б. Андруша, О. В. Резуненко*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

---

Состояние костной ткани у больных хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и артериальной гипертензией (АГ) оценивали по биохимическим маркерам костного ремоделирования. Было установлено, что при данном коморбидном состоянии отмечается снижение костного изофермента щелочной фосфатазы (у 36,6 %) — маркера образования кости на фоне увеличения тартратрезистентной кислоты фосфатаза — изофермента, используемого для оценки резорбтивных процессов в кости. Причем данные изменения коррелировали с длительностью анамнеза ХБХ, типом дискинезии желчного пузыря, полом и стадией АГ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертоническая болезнь, хронический холецистит, костный метаболізм, остеопороз

## **THE STATE OF BONE METABOLISM AT NON-CALCULOUS CHRONIC CHOLECYSTITIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION**

*L. M. Pasiyeshvili, A. B. Andrusha, O. V. Rezunenko*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

---

The state of the bone tissue in patients with chronic noncalculous cholecystitis (CNC) and arterial hypertension (AH) was assessed by biochemical markers of bone remodeling. It was established that in this comorbidity notices a reduction of bone isoenzyme of alkaline phosphatase (at 36,6 %) — a marker of bone formation against the background of increasing of tartrate acid phosphatase — isoenzyme, which used to assess of bone resorptive processes. Moreover, these changes were associated with a duration of CNC, with the type of gallbladder dyskinesia, sex and stage of AH.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, chronic cholecystitis, bone metabolism, osteoporosis

Останніми роками визначено неухильне зростання ускладнень, які виникають внаслідок поєднання хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів. Обтяжливий вплив кожного із захворювань, які мають ко-

морбідний перебіг, спонукає дослідників до поглибленого вивчення їх спільних механізмів розвитку [1, 2]. Серед таких захворювань доволі часто визначають хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ) та гіпертонічну хворобу (ГХ).

В структурі гастроентерологічних захворювань хронічний безкам'яний холецистит та патологія жовчних шляхів займають перше місце і становлять приблизно третину [2, 3]. В той же час гіпертонічна хвороба (ГХ) поряд з ІХС визначають структуру захворюваності та смертності в більшості економічно розвинутих країнах світу. Велика розповсюдженість захворювань, хронічний характер перебігу, його стадійність (чергування активного процесу та ремісії), молодий контингент хворих, частий розвиток ускладнень, які обумовлені як цими захворюваннями, так й можливістю їх поєднання з іншими хворобами внутрішніх органів, надає даним захворюванням медичного та соціального статусу.

Хронічні захворювання жовчного міхура вірогідно асоціюються з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини [1, 4]. Негативний вплив остеопенічних станів на якість та тривалість життя, значні економічні витрати на лікування та соціальну адаптацію пацієнтів роблять цю проблему актуальною для лікарів різних спеціальностей [5, 6].

Головне, що відзначає остеопороз від інших захворювань опорно-рухового апарату — це пізні прояви клінічної симптоматики або повна їх відсутність аж до появи переломів кісток без відповідного фізичного навантаження [4, 7, 8]. Тому в діагностиці остеопорозу чи його початкової стадії — остеопенії, важливе своєчасне доклінічне виявлення цієї патології. Діагностика остеопорозу може здійснюватись на підставі лабораторних та інструментальних (рентгенографія, УЗ денситометрія, ДЕКСА) досліджень. Саме лабораторні методи доповнюють неінвазивні методи діагностики та допомагають встановити механізм розвитку остеопорозу чи остеопенії. До того ж маркери кісткового метаболізму швидше реагують на вплив різних чинників на кісткову тканину в порівнянні з інструментальними методами дослідження [7, 9]. Тож визначення біохімічних маркерів кісткового метаболізму має перевагу перед іншими методами дослідження, а саме для контролю за змінами показників, як при прогресуванні хвороби, так і під час лікування.

Ремоделювання кістки — це процес, при якому стара кістка руйнується та замінюється новою. В нормі процес ремоделювання здійснюється в тісному взаємозв'язку між

резорбцією та кісткоутворення. При деяких патологічних станах це співвідношення порушується, що призводить до втрати кісткової маси та підвищення ламкості кістки [1, 5].

Стан кісткової тканини залежить від балансу між процесами резорбції та кісткового формування. Маркерами, які характеризують кісткоутворення, є остеокальцин сироватки крові, лужна фосфатаза, а саме її кістковий ізофермент, карбокси- та пропептиди проколагену I типу [2, 6]. Одним з найінформативніших маркерів утворення кістки на теперішній час вважається кістковий ізофермент лужної фосфатази (КІЛФ). Враховуючи особливості метаболізму цього маркера (відсутність метаболізму в печінці, виведення з крові нирками, час напівжиття складає 1–2 доби) та той факт, що цей ізофермент локалізується на мембрані остеобластів та потрапляє до крові в процесі їх життєдіяльності, КІЛФ наближається до ідеальних маркерів активності остеобластів [2, 10].

Тартратрезистентна кислота фосфатаза (ТРКФ) — один із шести ізоферментів кислоти фосфатази, що знаходиться у великій кількості в остеобластах та секретується ними під час резорбції в момент, коли остеобласти прикріплюються своїми краями до кісткової поверхні та виділяють декілька лізосомальних ферментів, що розчиняють кістку. Є дані, які підтверджують кореляцію між активністю ТРКФ та результатами гістоморфометрії, тому цей маркер використовується для оцінки резорбтивних процесів у скелеті [2, 3].

Робота виконана у відповідності з тематичним планом Харківського національного медичного університету МОЗ України і є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб «Патогенетичні варіанти порушень фосфорно-кальцієвого обміну та кісткового метаболізму у хворих різного віку з патологією системи травлення та методи їх корекції» (№ держреєстрації 0106U001859).

**Метою** роботи було визначення змін в показниках кісткового ремоделювання у хворих з поєднаним перебігом хронічного безкам'яного холециститу та артеріальної гіпертензії.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 71 особу на ХБХ; з них поєднану патологію (ХБХ та ГХ) мали 52 пацієн-

ти (основна група) та 19 пацієнтів були з ізольованим перебігом ХБХ (група порівняння). Середній вік обстежених склав  $43,7 \pm 8,2$  років; більшість склали чоловіки (48 — 61,6 %). Хворі основної групи та групи порівняння були репрезентативні за статтю, віком та тривалістю анамнезу з ХБХ. До груп хворих не включали пацієнтів з захворюваннями внутрішніх органів, які могли впливати на показники, що вивчали.

Контрольна група була представлена 20 практично здоровими особами аналогічного віку та статі, що дозволило отримати показники норми.

Вміст КІЛФ досліджували оптимізованим кінетичним методом за допомогою набору реактивів «Філісит-Діагностика» (м. Дніпропетровськ). Активність ТРКФ сироватки крові визначали уніфікованим методом «кінцевої крапки» за допомогою набору реактивів «Вітал Diagnostикс, СПб» (Росія).

Статистичні дані обробляли з використанням програм «Microsoft Excel», «Stadia. 6.1 proof.», «Statistica» на персональному комп'ютері. Була використана описова статистика (обчислення середніх величин (M), стандартної помилки середньої величини (m), критерію достовірності Ст'юдента (t) для залежних і незалежних вибірок, розбіж-

ності між показниками вважали достовірними при  $p < 0,05$ . Перевірку наявності зв'язку між досліджуваними показниками проводили за допомогою кореляційного аналізу з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Для опису якісної варіації традиційно використовували частоту зустрічальності ознаки. Для визначення відмінностей між групами також застосовувалися методи непараметричної статистики.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При визначенні стану кісткової резорбції за вмістом ТРКФ у всіх хворих, що були обстежені, спостерігалось збільшення даного показника порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 1). Причому найбільш активними були резорбтивні процеси в основній групі хворих (підвищення показника у 3,8 рази) порівняно із групою порівняння (кратність збільшення показника — 2,9). Зіставлення показників по групах хворих вказує на негативний вплив кожного із захворювань: зміни в інтенсивності кісткової резорбції спостерігаються при одноосібному перебігу хронічного захворювання жовчного міхура, а приєднання гіпертонічної хвороби поглиблює існуючі патологічні процеси.

Таблиця 1

Показник кісткової резорбції у обстежених пацієнтів, (M ± m)

Показники, що вивчали	Особі, що були обстежені		
	Здорові (n = 20)	Основна група (n = 52)	Група порівняння (n = 19)
ТРФ, одиниці Боданського	$0,92 \pm 0,14$	$3,50 \pm 0,16^{*}***$	$2,71 \pm 0,19^*$

Примітка:

\* — відмінності достовірні ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками осіб контрольної групи;

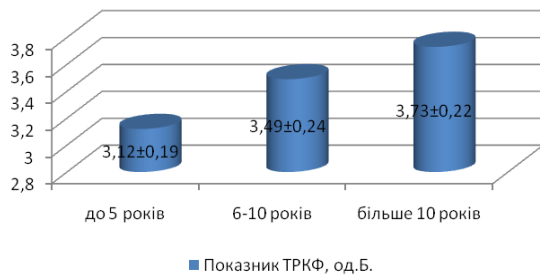
\*\* — відмінності достовірні ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками осіб групи порівняння.

При вивченні активності кісткового формування за його маркером кістковим ізоферментом лужної фосфатази (КІЛФ) було визначено, що у хворих на поєднану патологію мають місце різноспрямовані зміни цього показника. Нормальне значення КІЛФ спостерігалось у 27 пацієнтів, збільшення показника виявлено у 6 осіб, зниження — у 19 відповідно. Найменшим було середнє значення КІЛФ в групі хворих з поєднаною патологією  $45,9 \pm 3,9$  % (при значенні у групі здорових осіб  $65,2 \pm 5,1$  %); в групі порівняння активність кісткового утворення в середньому була дещо вищою —  $59,1 \pm 5,0$  %.

Нами досліджено вплив тривалості існування основного захворювання на показники кісткового метаболізму. З цією метою ми розподілили пацієнтів основної групи на 3 підгрупи: з тривалістю анамнезу до 5 років (n = 16), 6–10 років (n = 13) та понад 10 років (n = 21). Найвищим виявився маркер кісткової резорбції в групі хворих із найтривалішим існуванням хвороби (рис. 1). Відмінності були вірогідні ( $P < 0,05$ ) при порівнянні показника ТРКФ в підгрупах хворих з найбільшим та найменшим анамнезом. Аналізуючи зміни кісткової резорбції, можна зазначити, що ТРКФ достеменно збільшувався з роками існування патологічного процесу.

Щодо показника кісткового формування, ми визначили протилежні зміни: в I підгрупі хворих КІЛФ зменшувався на 21,3 %, в II — на 30,1 %, в третій — на 33,7 %. Зміни показника кісткового формування були менш динамічними, статистично достовірної різниці в показниках підгруп ми не виявили, але простежується стійка тенденція до при-

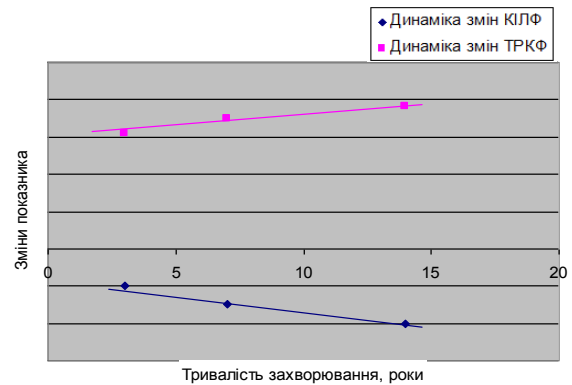
### Показник ТРКФ в залежності від тривалості захворювання



**Рис. 1.** Активність кісткової резорбції при різній тривалості існування основного захворювання

Наступним етапом нашої роботи було дослідження швидкості процесів кісткового ремоделювання в залежності від скорочувальної функції жовчного міхура (ЖМ), його кінетики та стану сфінктерного апарату жовчовивідної системи. Ми виділили 4 підгрупи хворих: гіпокінетично-гіпертонічний, гіперкінетично-гіпотонічний, гіперкінетично-гіпертонічний, гіпокінетично-гіпотонічний та варіант порушень. Найбільш показовими були результати в двох перших підгрупах хворих: I підгрупа — з гіпотонією ЖМ та гіпертонусом ЖШ та II підгрупа — з гіпертонусом ЖМ та гіпотонією жовчних шляхів (ЖШ) Вищою була активність кісткової резорбції в I підгрупі хворих — показник ТРКФ в цій групі був підвищений у 4,2 рази, а у II групі — у 3,2 рази. В той час, як суттєвих відмінностей в стані кісткового формування в обраних групах ми не виявили (рис. 3). Отримані дані свідчать про підвищення активності метаболічних процесів у кістках в обраних групах за рахунок значної активації кісткової резорбції, але зазначені зміни більш суттєві при гіпотонічних змінах. Можливим механізмом посилення кісткової резорбції, на нашу думку, може бути наступний ланцюг патогенетичних змін. При поєднанні гіпомоторного типу ДЖМ із гіпертонусом сфінктера Одді значно зменшується надходження жовчі у кишечник, виникає нестача жовчних кислот та ін-

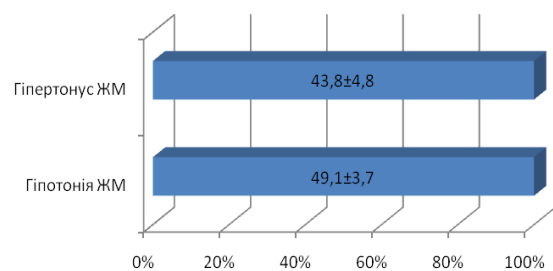
гнічення активності даного процесу з часом існування захворювання. Одночасний аналіз і співставлення показників кісткової резорбції та кісткового утворення свідчить про поглиблення розбалансованості цих основних процесів кісткового ремоделювання із часом існування основної патології, що і лежить в основі патогенезу остеопорозу.



**Рис. 2.** Динаміка змін кісткової резорбції та кісткового формування в залежності від тривалості перебігу захворювання

ших сполук, які підвищують розчинність солей кальцію, і, як наслідок, погіршується всмоктування кальцію. Цей механізм може призвести до гіпокальціємії, яка, в свою чергу, є тригерним фактором активації резорбтивних процесів (в даному випадку кісткова резорбція є компенсаторною реакцією, спрямованою на підвищення концентрації сироваткового кальцію за рахунок вимивання його із кісткового депо).

### Показник кісткового формування, КІЛФ, %



**Рис. 3.** Активність кісткового формування у хворих в залежності від типу дискінезії ЖМ та ЖШ

Для визначення залежності стану кісткового метаболізму від віку хворих ми розподілили пацієнтів основної групи на 3 підгрупи за віком: у першу групу увійшли 7 осіб віком до 29 років, у другу — 19 хворий віком від 30 до 39 років, у третю — 26 осіб віком 40–49 років. В усіх сформованих групах

виявлено підвищення активності кісткової резорбції. Різниця в показниках кісткової резорбції в групі практично здорових осіб та першій групі пацієнтів не була статистично достовірною (що можна розглядати як тенденцію до збільшення), в той час як в другій та третій групах хворих досліджуваний показник підвищився відповідно в 3,4 та 3,9 рази порівняно з групою практично здорових осіб (табл. 2).

Активність кісткового формування мала певні особливості в зазначених групах пацієнтів. В першій групі хворих ми спостерігали підсилення процесів утворення кісткової тканини, в другій групі пацієнтів показники не відрізнялись від контрольних значень у практично здорових осіб, в той час як в третій групі була виявлена недостатня активність остеобластів, які відповідають за процеси кісткоутворення. Отримані дані дали змогу визначити достеменно різницю в показниках КІЛФ між групами хворих ( $P < 0,05$ ) та зазначити, що мінімальний рівень кісткового формування відзначається

віком від 40 до 49 років (табл. 2). Співставляючи два основних процеси кісткового ремоделювання у вікових групах, можна визнати, що в кожній групі хворих має місце розбалансованість процесів кісткового метаболізму, чи то за рахунок значного підсилення кісткової резорбції на тлі зниженого кісткового формування (ІІІ група хворих), чи за рахунок підсилення кісткової резорбції на тлі незміненого кісткового утворення (ІІ група), або внаслідок недостатнього підсилення активності процесів формування кісткової маси в поєднанні з незначною активацією резорбтивних процесів (І група) (табл. 2).

Досліджено показники кісткового ремоделювання в залежності від статі хворих. Доведено, що не існує гендерних відмінностей в показниках кісткової резорбції: середні значення ТРКФ суттєво не відрізнялись у чоловіків та жінок. В той же час ми зафіксували достеменно різницю в показниках КІЛФ: активність кісткоутворення була більшою у чоловіків, ніж у жінок (табл. 3).

Таблиця 2

Показники кісткового метаболізму в підгрупах хворих в залежності від віку, ( $M \pm m$ )

Показник	Підгрупи хворих за віком			Здорові (n = 20)
	І група	ІІ група	ІІІ група	
ТРКФ, од. Б.	1,2 ± 0,11**	3,17 ± 0,21*	3,56 ± 0,20*	0,92 ± 0,14
КІЛФ, %	79,1 ± 3,4***	58,2 ± 4,7	31,3 ± 3,2*	65,2 ± 5,1

Примітка:

\* — відмінності вірогідні ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками здорових осіб;

\*\* — відмінності вірогідні ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками осіб ІІ та ІІІ групи.

Таблиця 3

Гендерні особливості показників кісткового ремоделювання у хворих на ХБХ в поєднанні з ГХ, ( $M \pm m$ )

Показники, що вивчали	Групи пацієнтів за статтю	
	Жінки	Чоловіки
КІЛФ, %	39,1 ± 4,8*	53,9 ± 5,2
ТРКФ, од. Б.	3,62 ± 0,15	3,44 ± 0,18

Примітка:

\* — відмінності вірогідні ( $P < 0,05$ ) порівняно з показниками у чоловіків.

## ВИСНОВКИ

Одночасний перебіг ХБХ та ГХ характеризується порушенням кісткового ремоделювання: виникає розбалансованість між швидкістю резорбтивних процесів та формуванням нової кістки. Загалом зміни полягають в підсиленні руйнівних процесів в кістках на тлі зниженої активності кісткового

формування. На виразність показників кісткового ремоделювання безпосередньо впливає тривалість анамнезу щодо формування захворювань, тип дискінетичних порушень в діяльності жовчного міхура та жовчних шляхів, вік хворих. Чим більше існує хронічна патологія жовчного міхура та ГХ, тим повільніше перебігають процеси кісткового формування та збільшується кісткова резорбція,

що підсилює дисбаланс кісткового метаболізму. Гіпотонічна дисфункція жовчного міхура та жовчних шляхів супроводжується більшою активацією кісткової резорбції, в той час, як не зафіксовано значного впливу на показник кісткового формування. Вік хворих виступає додатковим фактором негативного впливу на метаболічні процеси у кістковій тканині: з віком підсилюється активність кісткової резорбції та в водночас суттє-

во уповільнюються регенеративна здатність кісток. Не існує гендерних відмінностей у показниках кісткової резорбції та навпаки, процеси формування нової кістки більш жваво перебігають у чоловіків.

Визначення показників кісткового метаболізму дозволить на ранніх етапах визначити формування остеопенічних станів та розробити адекватні схеми терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Казимирко В. К. Остеопороз: патогенез, клиника, профилактика и лечение / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. — 3-е изд., стереотип. — К. : Морион, 2009. — 160 с.
2. Філіпов Ю. Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та їх шляхи вирішення / Ю. Ю. Філіпов, І. Ю. Скірда // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. — 2009. — Вип. 46. — С. 19—27.
3. Петречук Л. М. Дослідження епідеміології органів травлення та деякі питання диспансеризації у міській поліклініці / Л. М. Петречук // Гастроентерологія: Міжвідомчий збірник. — 2010. — Вип. 26. — С. 47—52.
4. Беневоленская Л. Е., Лесняк О. М. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Л. Е. Беневоленская, О. М. Лесняк. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 176 с.
5. Андруша А. Б. Роль кальцієвого гомеостазу в перебігу синдрому подразненої кишки на тлі остеохондрозу хребта / А. Б. Андруша // Медицина третього тисячоліття: Матеріали міжвузівської конференції молодих вчених 16–17 січня 2007 р. — Х., 2007. — С. 33—34.
6. Карташова К. М. Стан кісткової тканини у хворих на хронічний безкам'яний холецистит в поєднанні з ожирінням / К. М. Карташова // Міжвідомчий збірник. Гастроентерологія. — 2011. — Вип. 44. — С. 24—28.
7. Пасиешвили Л. М. Возможные механизмы костной резорбции при сочетанном течении заболеланий кишечника и остеохондроза / Л. М. Пасиешвили, А. Б. Андруша, М. О. Бабак // Укр. терапевт. журнал. — 2006. — № 2. — С. 47—49.
8. Arabi A. Bone mineral density by age, gender, pubertal stages and socioeconomic status in healthy children and adolescents / A. Arabi, J. Maalouf, M. Choucair. — 2010. — Vol. 35. — P. 1169—1179.
9. Bernstein C. N. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases / C. N. Bernstein, W. D. Leslie, M. S. Leboff // Gastroenterol. — 2011. — № 114. — P. 679—711.
10. Carole L. Banka. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women: 2007 Update / Carole L. Banka // Emelia J Circulation. — 2007. — Vol. 115 (11). — P. 1481—1501.

## **ЛІПІДНИЙ ТА ЦИТОКІНОВИЙ СПЕКТР КРОВІ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ, ЩО ПЕРЕБИГАЄ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ**

*Т. М. Пасієшвілі*

Харківський національний медичний університет, Україна

---

У хворих з поєднаним перебігом бронхіальної астми (БА) та ожирінням (Ож) проведено вивчення показників прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 та ліпідного спектра крові. Показано, що активний запальний процес у бронхо-легеневій системі призводить до достовірного збільшення ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, що обумовлено не тільки запаленням, але й їх додатковим виробленням жирової тканини. Ліпідний спектр крові таких хворих характеризується формуванням найбільш атерогенних гласов ліпопротеїдів, що розглядається як несприятливий фактор формування метаболічних порушень.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бронхіальна астма, ожиріння, цитокіни, ліпіди, патогенез

## **ЛИПИДНЫЙ И ЦИТОКИНОВЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ**

*Т. М. Пасиешвили*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

---

У больных с сочетанным течением бронхиальной астмы (БА) и ожирением (Ож) проведено изучение показателей провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и липидного спектра крови. Показано, что активный воспалительный процесс в бронхо-легочной системе приводит к достоверному увеличению ФНП- $\alpha$  и ИЛ-6, что обусловлено не только воспалением, но и их дополнительной выработкой жировой тканью. Липидный спектр крови таких больных характеризуется формированием наиболее атерогенных гласов липопротеидов, что рассматривается как неблагоприятный фактор формирования метаболіческих нарушений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бронхиальная астма, ожирение, цитокины, липиды, патогенез

## **LIPID AND CYTOKINE SPECTRUM LEVELS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND OBESITY**

*T. M. Pasiashvili*

Kharkiv National Medical University, Ukraine

---

In patients with asthma and obesity studied the performance of proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 and lipid profile. It is shown that the active inflammatory process in the broncho-pulmonary system leads to a significant increase of the TNF- $\alpha$  and IL-6, which is due not only inflammation, but also the additional generation of adipose tissue. Lipid profile of these patients is characterized by the formation of the most atherogenic lipoproteins voices, which is considered as an adverse factor in the formation of metabolic disorders.

**KEY WORDS:** asthma, obesity, cytokines, lipids and pathogenesis

Характерною ознакою сучасної клініки внутрішніх хвороб є наявність поєднаної патології. Значна розповсюдженість коморбідних станів створює труднощі в їх діагностиці, визначенні передуючої хвороби та розробці методів лікування, які б не сприяли поліпрагмазії. Поєднання хвороб доволі часто є збігом найбільш поширених захворю-

вань внутрішніх органів, хоча висловлюється думка, що доволі часто цей збіг є спадковим та генетично обумовленим.

Серед таких захворювань, розповсюдженість яких досягає значного рівня ще з дитинства, а поєднання з іншими нозологічними формами в такому разі відбувається завжди є бронхіальна астма (БА). За крите-

ріями розповсюдженості, тяжкості перебігу, складності діагностики, терапії та реабілітації, соціальним й економічним проблемам БА займає провідне місце серед «хвороб сторіччя» й не дарма має назву «парадокс ХХ віку» [1]. Це обумовлено цілою низкою обставин, серед яких передують найбільш суттєві: неухильне зростання захворюваності і смертності, раній початок захворювання, гіподіагностика та пізні встановлення діагнозу, особливо у дітей та підлітків, складність діагностики на ранніх етапах, багатofакторність етіопатогенезу тощо [2, 3].

Особливістю перебігу БА на сучасному етапі є зростання питомої ваги тяжких форм, у тому числі серед молоді, з чим пов'язують високу інвалідність і летальність [4]. Такий момент перш за все пояснюють наявністю коморбідних станів, до яких входять так звані «соціально-значущі захворювання», серед яких артеріальна гіпертензія, ІХС, цукровий діабет і ожиріння.

Так, визначено, що при поєднанні БА та ожиріння спостерігається більш тяжкий перебіг астми, погіршення контролю захворювання та неадекватна відповідь пацієнтів на лікування [5, 6]. Механізмами впливу ожиріння на формування БА є бронхіальна гіперреактивність, порушення функції зовнішнього дихання, гастроєзофагеальний рефлюкс та імунологічні зсуви, що базуються на біологічній активності жирової тканини [7].

Одним із патогенетичних механізмів, що сприяє розвитку ускладнень ожиріння, в т.ч. і обтяжує перебіг БА, є продукція жировою тканиною багатьох речовин. Так є доведеним, що вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним органом, що продукує ангіотензин, естрогени, лептин, інгібітор активатора плазміногена-1, прозапальні цитокіни. Причому, індекс маси тіла (ІМТ) має прямий кореляційний зв'язок з рівнем лептину ( $r = 0,82$ ), гострофазовими протеїнами, розчинними рецепторами фактору некрозу пухлини (ФНП) й ІЛ-6 [8–10]. Це стає запорукою імунних, метаболічних, ендокринних та гемостатичних зрушень. Таким чином, виникає нова категорія хворих, яку можна віднести до групи з підвищеним ризиком формування ускладнень — пацієнти з ожирінням та БА.

**Метою** нашої роботи було встановлення змін в показниках ліпідного спектру крові та прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у

хворих з бронхіальною астмою, що перебігає в поєднанні з ожирінням.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Нами були проаналізовані показники ліпідного обміну та прозапальної цитокінової ланки імунітету в 32 хворих на бронхіальну астму з ожирінням (основна група), 19 осіб з БА та нормальною вагою та 21 хворого з ізольованим ожирінням (групи порівняння). Середній вік хворих основної групи становив  $42,3 \pm 4,6$  років, групи порівняння —  $41,7 \pm 5,2$  та  $44,1 \pm 3,4$  років відповідно. В усіх групах переважали жінки — 59,4 %, 57,9 % та 57,1 % відповідно. Тривалість анамнезу з БА коливалась від 3 до 17 років та хворі були розподілені наступним чином: з анамнезом до 5 років спостерігалось 21,3 % та 21,1 % відповідно, від 6 до 10 років — 55,3 % та 52,6 % та 21,3 % й 26,63 % осіб відповідно.

З урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) 23 хворих (71,9 %) основної групи мали ожиріння І ступеню та 9 осіб (28,1 %) — II ст. В групі порівняння такий розподіл склав 76,2 % та 23,8 % відповідно.

До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб, які за основними параметрами відповідали групам хворих.

Оцінку ліпідного спектру крові проводили за вмістом загального холестерину (ЗХ) сироватки крові, тригліцеридів (Тг), ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ) та високої густини (ЛПВГ) — дослідження проводилося на біохімічному аналізаторі з використанням наборів біотестів «Lachema» (Чеська республіка).

Цитокінову ланку імунітету досліджували за результатами визначення концентрацій інтерлейкіну-6 та ФНП- $\alpha$  — набір реагентів ProCon ООО «Протеїновий контур» С.-Пб., Росія.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою одно- та багатofакторного дисперсійного аналізу (пакет ліцензійних програм «Microsoft Excel», «Stadia.6.prof», «Statistica»).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Хворі на БА знаходилися на стаціонарному лікуванні в алергологічному відділенні обласної клінічної лікарні; їх перебування в клініці було обумовлено загостренням патологічного процесу в бронхо-легеневій системі, що було підставою до визначення вмісту



прозапальних цитокінів. Так, рівень ФНП- $\alpha$ , який характеризує ранню гострофазову відповідь організму у хворих основної групи перевищував показник норми в 3,7 рази, проти групи співставлення — з ізольованою БА, де цей показник був кратним 2,6 рази (табл. 1). Вміст ІЛ-6, який є показником пізньої гострофазової відповіді, також був підвищеним, хоча в меншому ступеню по відношенню до норми ( $42,5 \pm 3,5$  ммоль/л) та в основній групі становив  $79,5 \pm \pm 5,7$  ммоль/л. Тобто, сукупний перебіг БА та ожиріння супроводжувався достовірним підвищенням вмісту ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6. І хоча підвищення останнього було декілька за меншим в основній групі хворих (в 1,9 рази), ніж ФНП- $\alpha$ , даний результат можна пояснити функцією даного цитокіну в організмі: його підвищення відбувається не раніше, ніж через 48 годин після виникнення запалення; він завершує активний запальний процес та індукує виробку протизапальних цитокінів. В такому разі можна припустити, що у хворих основної групи та при ізольованому перебігу БА прикінцева стадія запалення ще не встановилася.

Таблиця 1  
Вміст прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у обстежених групах хворих, (М  $\pm$  m)

Групи обстежених	ФНП- $\alpha$ , ммоль/л	ІЛ-6, ммоль/л
Здорові (n = 20)	$24,2 \pm 3,2$	$42,5 \pm 3,6$
З ізольованою БА (n = 19)	$63,5 \pm 4,8^*$	$61,3 \pm 4,3^*$
З ожирінням (n = 21)	$42,3 \pm 2,9^*$	$58,4 \pm 3,2^*$
БА + ожиріння (n = 32)	$89,3 \pm 5,7^*$	$79,5 \pm 4,8^*$

Примітка:

\* —  $P < 0,05$  при порівнянні аналогічних показників з контролем.

У хворих з ожирінням також спостерігали підвищення вмісту ФНП- $\alpha$  (в 1,7 рази) та ІЛ-6 (в 1,4 рази). В такому разі підвищення прозапальних цитокінів можна пояснити місцем їх виробки — адіпоцити жирової тканини. ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 розглядають як медіатори жирової тканини, які володіють багатьма функціями, серед яких вплив на інсулінорезистентність, активація виробки ліптину тощо [10].

Одночасно проведено вивчення вмісту показників ліпідного спектру крові та визначено, що при наявності ожирінні відзначається збільшення показників загального холестерину крові. Так, легка форма гіперхолестеринемії (ГХС) з коливанням вмісту ХС від 5,2 до 6,5 ммоль/л реєструвалась у 12 пацієнтів (37,5 %); помірна ГХС — ХС від 6,5 до 7,8 ммоль/л — у 15 (46,9 %) та тяжка ГХС (ХС вище за 7,8 ммоль/л) — у 5 осіб (15,6 %).

У пацієнтів на БА з нормальною вагою здебільшого відмічалась нормоліпідемія (12 пацієнтів — 63,2 %) або легкий ступінь ГХС (7 пацієнтів — 36,8 %). Ізольована форма ожиріння також супроводжувалася коливанням вмісту холестерину та його зміни призвели до наступних показників: легка ступінь ГХС — у 33,3 % випадків, помірна — у 47,6 % та тяжка — у 19,1 % хворих. Тобто, як основна група, так і група порівняння з ізольованим ожирінням мала майже однаковий розподіл хворих за формами гіперхолестеринемії.

Крім того, вірогідно були збільшені показники тригліцеридів та ЛПНГ при зниженні кількості в крові ЛПВГ. Ці зміни свідчили про підвищений ризик розвитку атеросклерозу та розвитку стеатогепатиту [10]. Таким зрушенням також відповідало підвищення індексу атерогенності в обстежених хворих на БА з ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною вагою (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ліпідного обміну у хворих, що були обстежені, (М  $\pm$  m)

Показники, ммоль/л	Групи, що були обстежені			
	Норма (n = 20)	Ож (n = 21)	БА + Ож (n = 32)	БА (n = 19)
Загальний холестерин	$4,3 \pm 0,9$	$7,3 \pm 1,1^*$	$8,1 \pm 1,2^*$	$6,2 \pm 1,8^*$
Тригліцериди	$1,26 \pm 0,21$	$1,89 \pm 0,1^*$	$2,13 \pm 0,19^*$	$1,72 \pm 0,22$
ЛПНГ	$1,89 \pm 0,16$	$4,0 \pm 1,1^*$	$4,54 \pm 0,3^*$	$3,3 \pm 0,21^*$
ЛПВГ	$1,3 \pm 0,10$	$0,97 \pm 0,07^*$	$0,83 \pm 0,09^*$	$1,1 \pm 0,17$
Індекс атерогенності	$3,12 \pm 0,74$	$3,89 \pm 0,23$	$4,9 \pm 0,28^*$	$3,10 \pm 0,41$

Примітка:

\* — різниця між показниками вірогідна ( $p < 0,05$ ).

В групах пацієнтів на БА була проаналізована частота різних видів дисліпопротеїнемій, для чого були використані критерії, викладені в рекомендаціях Об'єднаної робочої групи експертів Європейських товариств 1998 р. Так, нормоліпідемія була виявлена у 57,9 % (11) осіб на БА без ожиріння та у 21,9 % (7) хворих на БА та ожиріння. Ізольована гіперхолестеринемія (Іа тип ДЛП за класифікацією Фрідеріксона) була притаманна 28,1 % (9) хворим на БА та ожиріння та 31,6 % (6) пацієнтам на БА з нормальною вагою. Комбінована гіперліпідемія (ІІ б тип ДЛП) зустрічалась у 43,8 % (14) хворих основної групи та у 10,5 % (2) пацієнтів контрольної групи. Ізольована гіпертригліцеридемія (ІV тип ДЛП) була виявлена тільки в групі пацієнтів з ожирінням — 6,3 % випадків.

Таким чином, наявність абдомінального ожиріння у хворих на БА найчастіше ( $p < 0,05$ ) було пов'язано з комбінованою гіперліпідемією, яка має цілий ряд атерогенних характеристик [1, 8]. Це, зокрема, висока концентрація холестерину, ЛПНГ та

тригліцеридів при низькому вмісту ЛПВГ, що можна розглядати як один із предикторів формування метаболічного синдрому [3, 4].

## ВИСНОВКИ

Стадія загострення у хворих на бронхіальну астму характеризується підвищенням вмісту прозапальних цитокінів, що характеризує активну імунну відповідь на надходження збудника до організму. При приєднанні до БА ожиріння вміст даних показників вірогідно збільшується, що обумовлено додатковим синтезом ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 адипоцитами вісцеральної жирової тканини.

Перебіг БА на тлі ожиріння супроводжується негативними змінами в показниках ліпідного обміну з формуванням найбільш атерогенних типів дисліпідемії за Фрідеріксоном. Дана обставина може сприяти розвитку атеросклерозу та стеатогепатиту, а прогресування гіперліпідемії — формуванню метаболічного синдрому.

В подальшому припускається визначення стану функції ендотелію у хворих з поєднанням бронхіальної астми та ожиріння.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Уманец Т. Р. // Успехи и нерешенные задачи отечественной аллергологической службы / Т. Р. Уманец, Б. М. Пухлик, Е. М. Дитятковская [и др.] // Здоров'я України. — 2010. — № 10 (239). — С. 16—17.
2. Berkenbosch J. The Effect of Obesity on ICU Course in Pediatric Patients With Status Asthmaticus / J. Berkenbosch // Chest. — 2010. — V. 138, № 4. — P. 315A.
3. Kier C. Childhood Overweight and Obesity and Their Association With Asthma / C. Kier [et al.] // Journal of Asthma & Allergy Educators. — 2011. — V. 2, № 3. — P. 119—125.
4. Gershon A. Burden of comorbidity in individuals with asthma / A. Gershon, C. Wang, J. Guan [et al.] // Thorax. — 2010. — № 65 (7). — P. 612—618.
5. Dixon A. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma / A. Dixon [et al.] // The Proceedings of the American Thoracic Society. — 2010. — № 7. — P. 325—335.
6. Sood A. Lean mass predicts asthma better than fat mass among females / A. Sood [et al.] // European Respiratory Journal. — 2011. — № 1 (37). — P. 65—71.
7. Yeh K. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma / K. Yeh [et al.] // J Asthma. — 2011. — № 48 (6). — P. 546—52.
8. Кармен Н. Б. Окислительный стресс в формировании гипоксии при тяжелой бронхиальной астме / Н. Б. Кармен, М. А. Абдуллаева, Л. В. Токарева // Пульмонология. — 2011. — Т. 12. — С. 665—678.
9. Лаврентьева О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / [О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева] // Успехи современного естествознания. — 2009. — № 4. — С. 44—45.
10. Nguyen M. JNK and tumor necrosis factor- $\alpha$  mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes / M. Nguyen, H. Satoh, S. Favelyukis [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 2005. — № 280 (42). — P. 35361—35371.

УДК: 612.172.2

## **«АДАПТАЦІЙНИЙ ПРОФІЛЬ» СТАРШОКЛАСНИКІВ ІЗ РІЗНИМ ХАРАКТЕРОМ ПРОФЕСІЙНОЇ ГОТОВНОСТІ**

**Ж. В. Сотнікова-Мелешкіна**

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

В ході дослідження проведено оцінку функціональних адаптаційних можливостей 69-ти старшокласників з різним рівнем професійної готовності. Простежено динаміку показників ВСР та гемодинамічних показників протягом навчального року у стані спокою та після виконання Гарвардського степ-тесту (ГСТ), рівень фізичної працездатності, проаналізовано показники фізичної підготовленості. Доведено залежність адаптаційно-приспосувальних механізмів від характеру професійної готовності. За результатами досліджень складено адаптаційні профілі учнів з різних груп професійної готовності (ГПГ).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** група професійної готовності, старшокласники, адаптаційний профіль, адаптація, ВСР, фізична працездатність

## **«АДАПТАЦИОННЫЙ ПРОФИЛЬ» СТАРШЕКЛАССНИКОВ С РАЗНЫМ ХАРАКТЕРОМ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГОТОВНОСТИ**

**Ж. В. Сотникова-Мелешкина**

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

В ходе исследования проведена оценка функциональных адаптационных возможностей 69-ти старшеклассников с разным уровнем профессиональной готовности. Прослежена динамика показателей ВСР и гемодинамических показателей в течение учебного года в состоянии покоя и после выполнения Гарвардского степ-теста (ГСТ), уровень физической работоспособности, проанализированы показатели физической подготовленности. Доказана зависимость адаптационно-приспособительных механизмов от характера профессиональной готовности. По результатам исследований составлены адаптационные профили учащихся из разных групп профессиональной готовности (ГПГ).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** группа профессиональной готовности, старшеклассники, адаптационный профиль, адаптация, ВСР, физическая работоспособность

## **«ADAPTATION PROFILE» HIGH SCHOOL STUDENTS WITH DIFFERENT TYPES OF PROFESSIONAL READINESS**

**Zh. V. Sotnikova-Melezhkina**

V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

---

Is studied assessed the functional adaptability of 69 high school students with different levels of professional readiness. Were investigated the dynamics of HRV and hemodynamic indices at rest and after the Harvard step test (HST) during the school year, the level of physical performance, were analyzed indicators of physical fitness. Is proved the dependence between adaptive mechanisms and nature of professional readiness. According to research is compiled adaptation profiles of high school students from different groups of professional readiness (GPR).

**KEYWORDS:** group of professional readiness, high school students, an adaptation profile, adaptation, HRV, physical performance

Процес пристосування організму до умов довкілля і, відповідно, стан здоров'я, є динамічними процесами, що визначаються відповідністю процесів росту та розвитку віко-

вим закономірностям, соціальним вимогам і особливостям середовища перебування. Багатофакторний вплив несприятливих чинників шкільного, навколишнього та мікросо-

ціального середовища веде до змін функціонального статусу та виникнення синдрому шкільної дезадаптації із формуванням донозологічних станів та подальшим їх переходом у хронічну патологію [1–8]. У підлітковому віці відбувається остаточне формування людини на рівні його особистості та фізіологічних характеристик, розвивається та завершується низка морфологічних, функціональних та психологічних процесів, відбувається перебудова життєво важливих функціональних систем організму, встановлюються принципово нові взаємозв'язки між ними, що обумовлює підвищену чутливість старшого школяра до різноманітних чинників життєдіяльності. Крім того, становлення адаптаційних механізмів відбувається на тлі несприятливих екологічних та соціально-економічних умов, середовищних факторів, підвищеної чутливості до впливу соціальних факторів, що спричиняє порушення соціально-психологічної адаптації учнів [2, 5, 9, 10].

У теперішній час провідною концепцією щодо визначення «рівня здоров'я» індивідуума, груп та популяцій, у т. ч. дитячо-підліткових, вважається оцінка здоров'я ступенем адаптованості організму до умов навколишнього середовища. Фізіологічна адаптація, яка є основою всіх адаптаційних процесів, незалежно від рівня їх здійснення визначається як процес підтримання функціонального стану гомеостатичних систем та організму в цілому, що забезпечує його збереження, розвиток, працездатність та максимальну тривалість життя у неадекватних умовах життя [2, 4, 11].

Адаптаційні можливості дітей та підлітків і процеси формування нейрогормональних механізмів адаптації характеризуються низкою особливостей та великою варіабельністю, чим значно відрізняються від показників дорослих. Це більша вразливість щодо зовнішніх впливів внаслідок незавершеності морфофункціонального розвитку, функціональної незрілості гормональної та вегетативної ланок регуляції гомеостазу, які взаємопов'язані із порушеннями стану здоров'я підлітків та призводять до зниження адаптаційних можливостей. Особливо сприйнятливі діти у пубертатний період, коли відбувається фізіологічне коливання продукції гормонів, ендокринні та вегетативні ланки регуляції ще знаходяться у стадії формування, а параметри функцій

серцево-судинної системи та фізичного розвитку характеризуються значною лабільністю. Тому нейроендокринна регуляція функцій дитячого організму та його адаптація до фізичних і розумових навантажень відрізняється відносною незрілістю та функціональною нестійкістю [11, 12].

У якості своєрідного індикатору компенсаторно-приспосувальної діяльності організму у сучасних дослідженнях використовують визначення динаміки параметрів серцево-судинної та дихальної систем, що дозволяє оцінювати вихідний функціональний рівень та адаптивні можливості організму. Крім того одним з критеріїв здоров'я розглядається рівень фізичної працездатності, що оцінюється за допомогою функціональних проб [12–14].

Дослідження проведено в межах Міжгалузевої комплексної програми «Здоров'я нації»: «Скринінг-оцінка, прогнозування та рання профілактика порушень здоров'я у дітей шкільного віку» (№ держреєстрації 0103U003540) та «Розробити технологію впровадження оздоровчих заходів у загальноосвітніх навчальних закладах з різним рівнем сформованості здоров'язберігаючої поведінки школярів» (№ держреєстрації 0106U001177).

**Метою** проведеного дослідження було визначення особливостей адаптаційних механізмів старшокласників із різним рівнем професійної готовності.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідженні прийняли участь 69 хлопців-старшокласників. Рівень професійної готовності було визначено за допомогою діагностичної методики А. П. Чернявської «Професійна готовність» за показниками автономності, інформованості про світ професій, вмінням приймати ефективні рішення і планувати своє професійне життя, емоційним відношенням до ситуації вибору професії [15]. На підставі проведеного кластерного та дисперсійного аналізу було виділено 4 групи старшокласників, які відрізнялися за рівнем сформованості професійних компетенцій. До 1-ої групи увійшли старшокласники, які визначились зі своїм професійним майбутнім, і професійний вибір роблять свідомо, самостійно, відповідально, емоційно знебарвлено. Школярі 2-ої групи недостатньо визначились зі своїм професійним майбутнім, але професійний вибір роблять

свідомо, відповідально, емоційно забарвлено. До 3-ої групи віднесено найбільш інформованих в світі професій підлітків, які завжди планують свою діяльність, але їх професійний вибір переважно інтуїтивний, сформований під впливом оточення. 4-а група складалася з учнів, які не усвідомили свій професійний вибір та не інформовані в світі професій.

За результатами спектрального аналізу п'ятихвилинних записів ЕКГ у другому стандартному відведенні з використанням електрокардіографа «Cardiolab+» визначено загальну потужність спектру (TP), симпатовагальний баланс (LF/HF), індекс централізації регуляторних процесів (IC), а також розподіл загальної потужності енергетичного спектру нейрогуморальної регуляції у зонах ультранизких (ULF, %), дуже низьких (VLF, %), низьких (LF, %) та високих частот (HF, %). Також було використано статистичні показники динамічного ряду кардіоінтервалів (mRR, SDNN, RMSSD, pNN50) та варіаційної пульсометрії (Mo, AMo, MxDMn, IVR, VPR, PAPR). Індекс централізації (IC) використано у якості показника рівня регуляції, SI — для відображення ступеню напруження регуляторних механізмів адаптивних процесів судинної та вегетативної нервової системи, що виступають у якості основних інтегративних систем організму [16–19].

Рівень фізичної працездатності оцінювався за допомогою функціональної проби — Гарвардського степ-тесту (ГСТ) (степ-енергометрії) з одним навантаженням за адаптованою методикою, що була розроблена Абросимовою Л. І. та співав [20]. Систолічний (СОК, мл) та хвилинний об'єм крові (ХОК, мл) було розраховано за формулами [14]. Функціональні можливості серцево-судинної системи визначались за показником якості реакції (ПЯР), індексом функціональних змін за Берсеневою (ІФЗ), індексом Гарвардського степ-тесту (ІГСТ) та індексом Руф'є [14, 18]. Рівень фізичної підготовленості визначався за показниками витривалості (біг на 1500 м), сили (піднімання тулуба всід за 1 хв.) та швидкості (біг на 60 м).

Статистична обробка результатів дослідження була здійснена за допомогою ліцензованих комп'ютерних програм Microsoft Excel та професійного програмного пакета SPSS 17 та включала: розрахунок параметрів

описової статистики — середнього арифметичного та стандартної помилки середньої величини. Достовірність відмінностей між середніми значеннями показників у різних групах виявлялася за допомогою t-критерію Ст'юдента. Різниця між сукупностями порівнюваних даних визнавалася істотною за рівнем статистичної значимості (p) меншим за 0,05. Для розподілу старшокласників на групи використано дисперсійний та кластерний аналіз методом k-середніх.

## **РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

На підставі аналізу типу вегетативної регуляції серцевого ритму [19] було встановлено, що для більшості учнів із різним характером професійної готовності було характерно помірне переважання симпатичної або парасимпатичної регуляції упродовж навчального року, окрім учнів 3-ої групи професійної готовності (ГПГ) на початку профільного навчання, серед яких  $54,5 \pm 15,7\%$  мали виражені ознаки дизрегуляторних процесів (виражене переважання симпатичної або парасимпатичної регуляції), що істотно більше, ніж у 4-ій ГПГ ( $p < 0,05$ ).

Серед учнів 3-ої ГПГ найменше зустрічався найсприятливіший тип регуляції серцевого ритму — помірне переважання автономної регуляції на початку року ( $18,2 \pm 12,2\%$ ), особливо при порівнянні із учнями 2-ої ГПГ ( $66,7 \pm 12,6\%$ ) та 4-ої ГПГ ( $75,0 \pm 16,4\%$ ;  $p < 0,05$ ). Проте протягом року кількість підлітків 3-ої ГПГ із помірним переважанням автономної регуляції істотно зростала, а після виконання функціональної проби була максимальною ( $72,7 \pm 14,1\%$ ), особливо при порівнянні із 1-ою ГПГ ( $31,3 \pm 12,0\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Тобто для школярів 3-ої ГПГ визначалась достатня кількість функціональних резервів, але вже більш високого, стратегічного призначення.

Зміна рівня функціонування системи кровообігу старшокласників більшою мірою була обумовлена централізацією управління у 2-ій ГПГ і активізацією симпатичного відділу нервової системи у 3-ій ГПГ. Для 1-ої ГПГ було характерно включення надсегментарного центру управління серцевим ритмом, що свідчило про мобілізацію енергетичних та метаболічних резервів. У старшокласників 4-ої ГПГ відбувалось лише зростання симпатовагального впливу, що є фізіологічною реакцією на фізичне наванта-

ження. Наприкінці навчального року вираженість фізіологічної відповіді на виконання функціональної проби відрізнялась від такої на початку року. Для 1-ої, 2-ої та 3-ої груп зростання впливу симпатичної нервової системи, а також центрального контуру регулювання серцевого ритму не було суттєвим, а зниження  $MxDMn$  було істотним тільки для учнів 2-ої ГПГ ( $p < 0,05$ ). Для старшокласників 4-ої ГПГ була характерна незмінність показників ВСР після фізичного навантаження, що могло свідчити про відповідність навантаження функціональним резервам.

У старшокласників 2-ої та 3-ої груп реєструвався незмінний рівень напруження регуляторних систем, про що свідчили результати дослідження ВСР на початку та наприкінці навчального року. У школярів 3-ої ГПГ реєструвалось тільки зростання показника  $Mo$  ( $p < 0,05$ ), що говорило про зміну рівня функціонування серцево-судинної системи.

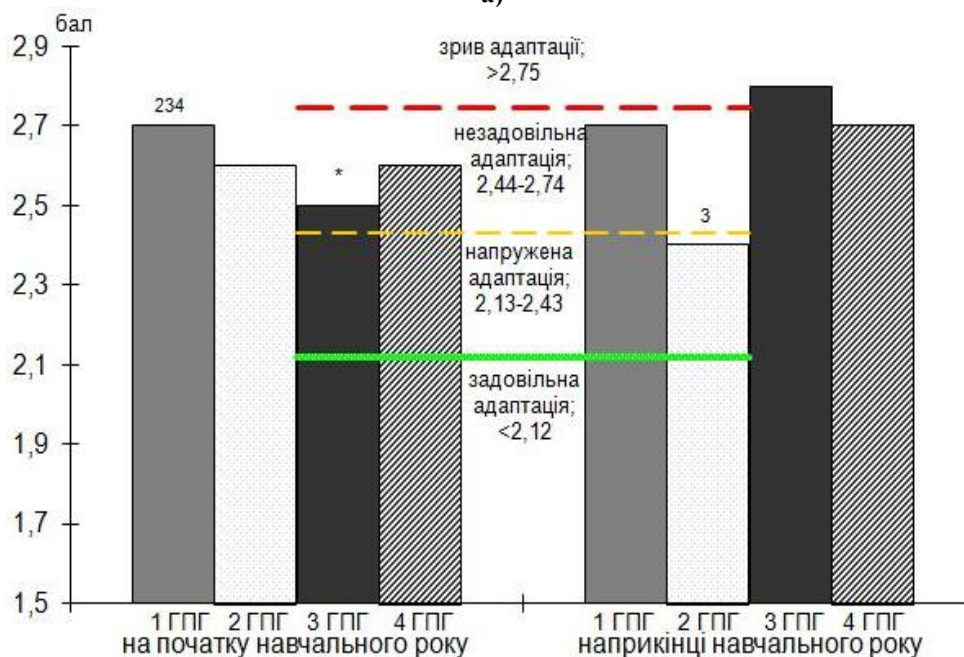
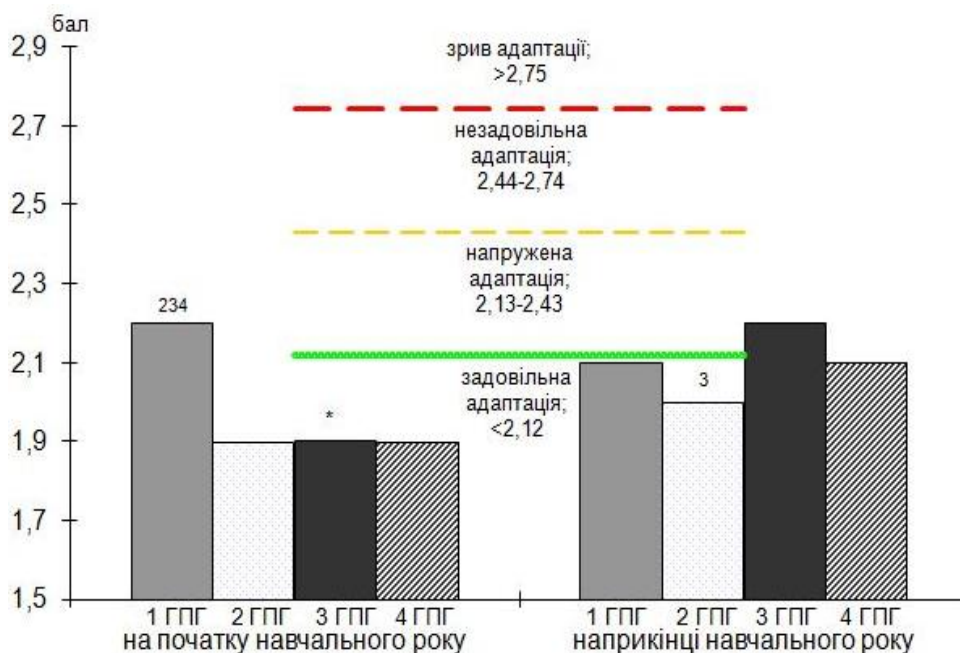
У старшокласників 1-ої та 4-ої ГПГ протягом навчального року відбувався перерозподіл впливу регуляторних систем на рівні вегетативної нервової системи у бік переважання симпатичної регуляції без увімкнення надсегментарних центрів регулювання ( $p < 0,05$ ). При цьому у школярів 4-ої ГПГ визначався мінімальний у порівнянні з іншими ГПГ вплив парасимпатичної нервової системи на серцевий ритм за показниками  $mRR$ ,  $HF$  (%), ЧСС ( $p < 0,05-0,01$ ) та тлі зниження питомої ваги високочастотної складової та зростанні низькочастотного компоненту спектру ВСР, але річна динаміка абсолютних показників потужності була односпрямованою, що, можливо свідчило про неузгоджений вплив симпатичної та парасимпатичної регуляції ( $p > 0,05$ ). Зсув симпатовагального балансу у бік переважання симпатичної системи серед учнів вказаних груп визначався і як відповідь на фізичне навантаження, і як реакція на вплив навчального процесу, що визначалось за зростанням значення показника  $LF/HF$  у 1-й ГПГ з  $1,7 \pm 0,21$  до  $2,7 \pm 0,33$  і в 4-й ГПГ з  $1,7 \pm 0,35$  до  $3,5 \pm 0,77$  і, відповідно, з  $2,6 \pm 0,30$  та  $3,5 \pm 0,77$  ( $p < 0,05$ ) протягом навчального року.

На початку профільного навчання реакція на фізичне навантаження супроводжувалась активізацією симпатичної нервової системи та посиленням централізації управління сер-

цевим ритмом. При цьому для учнів кожної з груп були характерні певні складові адаптаційного механізму, які реалізовувались при фізичному навантаженні. У старшокласників усіх ГПГ після виконання степ-тесту знижувались показники загальної потужності ВСР ( $TP$ ,  $mc^2$ ), а також усіх компонентів спектру ритму серця. При цьому істотно лише серед учнів 1-ої ГПГ зменшувались  $TP$  та абсолютне значення  $VLF$  і відносний вкладу  $LF$  (%), а для 2-ої ГПГ —  $TP$  та  $HF$  ( $mc^2$ ;  $p < 0,05-0,01$ ). Для учнів 3-ої та 4-ої ГПГ ці показники знижувались неістотно. Наприкінці навчального року виконання навантажувальної проби не викликало істотних змін показників ВСР.

За результатами геометричного та статистичного аналізу ВСР також було встановлено зростання симпатикотонії у школярів 2-ої за суттєвим зростанням  $AMo$ , а  $IVR$  та  $VPR$ . Зниження  $MxDMn$ ,  $mRR$ ,  $SDNN$ ,  $RMSSD$ ,  $pNN50$  та зростання  $SI$  у старшокласників 2-ої ГПГ свідчили про зміщення рівня управління у бік центрального контуру і, відповідно про залучення функціональних резервів стратегічного призначення із включенням механізмів довгострокової адаптації. Збільшення  $PAPR$  у старшокласників 3-ої ГПГ розцінювалось як ознака більш вираженого переважання активності симпатичного відділу вегетативної системи над провідним рівнем функціонування СА-вузла, при фізичному навантаженні ніж у стані спокою.

Порівняння ІФЗ учнів із різних ГПГ дозволило виявити для кожної групи характерний рівень адаптації (рис. 1) [21]. Так, у стані спокою, що характеризував рівень функціонування системи кровообігу, на початку року лише серед учнів 1-ої ГПГ реєструвалось напруження адаптації, а ІФЗ був істотно вищим ніж у інших ГПГ ( $p < 0,05$ ). Протягом навчального року ІФЗ у школярів цієї ГПГ дещо знижувався, а у 3-ій ГПГ істотно зростав і відповідав напруженню адаптації, при задовільній адаптації у 1-ій, 2-ій та 4-ій ГПГ ( $p < 0,05$ ). Виконання Гарвардського степ-тесту виявило не тільки різний рівень фізичної працездатності, а й різний ступінь виснаження функціональних резервів у школярів. Так, на початку профільного навчання визначалась незадовільна адаптація незалежно від характеру профготовності, але при аналізі складу груп лише у 4-ій ГПГ не виявлено жодного учня із зривом адаптації, а для більшості підлітків була



**Рис. 1. Індекс функціональних змін старшокласників із різних груп професійної готовності протягом навчального року:**  
**а) у стані спокою;**  
**б) після виконання функціональної проби**

*Примітки:*

<sup>1234</sup> — істотна різниця між учнями при порівнянні груп,  $p < 0,05$ ;

\* — істотна різниця протягом року,  $p < 0,05$ .

характерною задовільна адаптація ( $28,6 \pm \pm 18,4$  %) або її напруження ( $57,1 \pm 20,2$  %).

Найбільш сприятливий стан функціональних резервів за ІФЗ наприкінці навчального року визначався у 2-ій ГПГ, де середній рівень цього показника не перевищував межі напруженої адаптації, а кількість учнів зі

зривом адаптації була мінімальною і складала  $9,1 \pm 9,1$  %, що істотно нижче у порівнянні з 1-ою ( $53,8 \pm 14,4$  %), 3-ою ( $66,7 \pm \pm 16,7$  %) та 4-ою ( $57,1 \pm 20,2$  %) ГПГ ( $p < 0,05-0,01$ ).

Найчастіше виявлення випадків зриву адаптації серед школярів 3-ої ГПГ ( $p < 0,05-$

–0,01), розцінювалось як більший ступінь виснаження функціональних резервів. Функціональні зміни у діяльності серцево-судинної системи реєструвались також за частотою пульсу, артеріальному тиску, СОК та ХОК, окрім учнів 1-ої ГПГ, для яких показники гемодинаміки (за винятком ХОК) були стабільними упродовж навчального року. Так, зростання СДТ протягом року відбувалось у старшокласників 2-ої (з  $79,7 \pm 2,00$  мм рт. ст. до  $87,7 \pm 1,97$  мм рт. ст.), 3-ої (з  $86,2 \pm 2,69$  мм рт. ст. до  $93,0 \pm 1,29$  мм рт. ст.) та 4-ої (з  $80,6 \pm 2,90$  мм рт. ст. до  $91,5 \pm 2,89$  мм рт. ст.) ГПГ ( $p < 0,05-0,01$ ), що свідчило про нестабільність циклічних змін стану кровоносних судів. Для учнів 2-ої ГПГ це було пов'язано із зниженням ХОК з  $65,9 \pm 1,60$  мл до  $60,3 \pm 1,97$  мл при зростанні САТ і ДАТ, але більшою мірою ДАТ ( $p < 0,05-0,01$ ). У школярів 3-ої ГПГ зростав САТ на 8,4 %, а у 4-ій ГПГ — ДАТ на 5,7 % ( $p < 0,05-0,01$ ).

Фізична працездатність визначається як потенціальна здатність до проявлення максимального зусилля в динамічній, статичній чи змішаній роботі та залежить від кардіореспіраторної продуктивності, що і обумовило найвищі індекси ГСТ та Руф'є у 2-ій ГПГ при порівнянні із 1-ою та 4-ою ГПГ упродовж всього року ( $p < 0,05-0,01$ ). В свою чергу, низький рівень фізичної працездатності не забезпечував необхідної стійкості організму до високих специфічних навантажень, а також достатнього розвитку основних фізичних якостей, що підтверджувалось результатами проведення тестів фізичної підготовленості (рис. 2).

Так, було встановлено, що для учнів 1-ої та 4-ої груп визначалась істотно нижча витривалість, сила, швидкість ( $p < 0,05-0,01$ ). Загальний рівень фізичної підготовленості оцінювався як добрий, але також був суттєво вищим у школярів 2-ої ГПГ ( $41,9 \pm 1,47$  балу) при  $37,0 \pm 1,29$  балу у старшокласників 1-ої ГПГ та  $35,7 \pm 1,78$  балу — у 4-ій ГПГ ( $p < 0,05$ ).

На підставі одержаних даних аналізу гемодинамічних показників, а також варіабельності серцевого ритму було побудовано «адаптаційні профілі» старшокласників із різних ГПГ.

1-а ГПГ характеризувалась включенням реакцій екстреної мобілізації як на фізичне навантаження, що реєструвалось за зростанням вагосимпатичного впливу на початку ро-

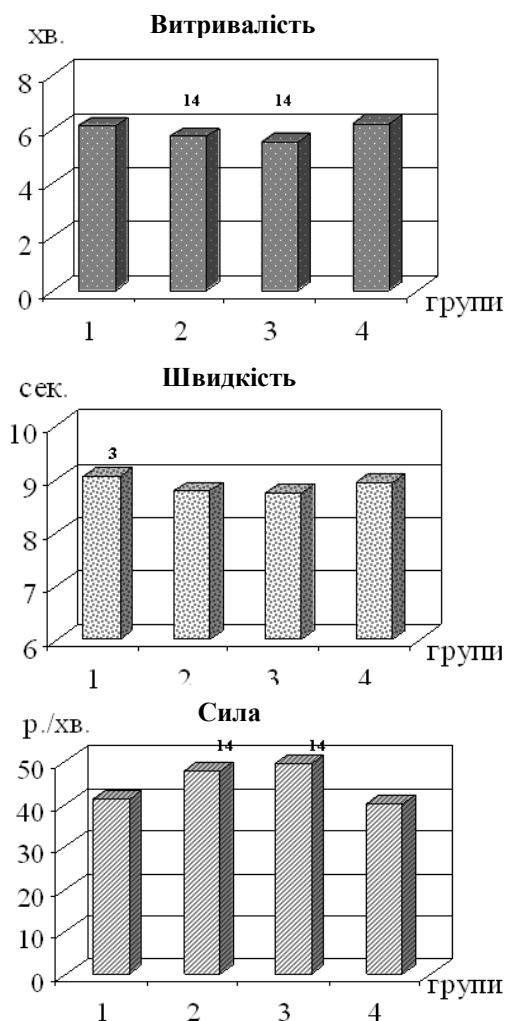


Рис. 2. Показники фізичної підготовленості старшокласників із різним характером професійної готовності

Примітки:

<sup>1234</sup> — істотна різниця між учнями при порівнянні відповідно із 1-ою, 3-ою, 4-ою ГПГ,  $p < 0,05$ .

ку після виконання функціональної проби, так і на навчальний процес, що визначалось зростанням впливу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, а також надсегментарних центрів на судинний тонус наприкінці навчального року при несприятливому вихідному рівні адаптації (її напруження). Низький рівень функціонування системи кровообігу відображався і на рівні фізичної працездатності за ІГСТ та індексом Руф'є (найбільша енергоємність процесу пристосування) та фізичної підготовленості, що визначалась за низьким у порівнянні з іншими учнями показниками витривалості, сили та швидкості, а також індексами силовим та витривалості.

Учні 2-ої ГПГ характеризувались найсприятливішим типом реагування серцево-



судинної системи на розумове та фізичне навантаження. Високий рівень функціонування зберігався протягом всього року і відповідав задовільному ступеню адаптації. Вже на початку року відбувалось включення не тільки механізмів короткочасної адаптації, що забезпечувалось автономними регуляторними механізмами (симпатичним відділом вегетативної нервової системи), а й довгострокової — мобілізація стратегічних функціональних резервів центральними регуляторними системами. Функціональні резерви наприкінці року відновлювались і, в результаті, виконання навантажувальної проби практично не визивало зриву адаптації, а відповідало лише її напруженню. Для цих учнів визначалась найвища фізична працездатність за індексами Руф'є та ПГСТ, а також фізична підготовленість за всіма показниками, що тестувались (витривалість, сила, швидкість, а також індекси силовий та витривалості).

Серед учнів 3-ої ГПП на початку профільного навчання най частіше визначались дизрегуляторні процеси за типами регуляції серцевого ритму: виражене переважання центральної або автономної регуляції, що потребувало віднести їх до групи ризику. Включення більш високого рівня управління СР на тлі вихідного дизрегуляторного стану призвело до зниження не тільки рівня функціонування системи кровообігу (істотне зниження ІФЗ упродовж навчального року до найнижчого серед усіх учнів рівня, що відповідає напруженню адаптації), а й виснаження функціональних резервів, які здатні забезпечувати лише низький рівень функціонування із зривом адаптації. Результати дослідження ВСР свідчили лише про зміну рівня функціонування системи кровообігу і не виявляли напруження регуляторних систем. Проте недостатня врівноваженість процесів мобілізації резервів та їх відновлення не вплинула на рівень фізичної підготовленості (висока витривалість, сила, швидкість, індекси силовий та витривалості), що можливо пов'язано із некритичним напруженням регуляторних систем із можливістю підтримання енергометаболічного гомеостазу організму за рахунок мобілізації додаткових (стратегічних) ресурсів. Тобто досягнення високого рівня фізичної працездатності відбувалось за рахунок більшої фізіологічної «ціни».

Для учнів 4-ої ГПП характерна активізація симпатичної нервової системи при фі-

зичному навантаженні на початку року, а також на навчальний процес, але при високому вихідному рівні функціонування системи кровообігу, що відповідав задовільній адаптації і зберігався протягом всього навчального року та за відсутністю учнів із зривом адаптації у відповідь на фізичне навантаження на початку року. Для учнів цієї ГПП визначався низький рівень фізичної працездатності (за індексом Руф'є та ПГСТ) та фізичної підготовленості (витривалість, сила, швидкість, індекс витривалості).

Доведено, що навчальна діяльність школярів має певну фізіологічну «ціну», яку можна визначити через загальну суму всіх фізіологічних та психічних затрат організму, що забезпечують належний рівень опанування знань, вмінь та навичок. Фізіологічна «вартість» навчальної діяльності при традиційній системі освіти різко відрізняється від такої за новітніми технологіями. Педагогічні інновації характеризуються підвищеним навантаженням внаслідок ускладнення освітніх програм, зростанням обсягу та якості інформації, що треба засвоїти, та вимагають високої швидкості психологічних процесів, уваги, високоефективної розумової діяльності й супроводжується напругою серцево-судинної системи в результаті надмірних навантажень [8, 22–27].

Отримані нами результати узгоджуються з раніш проведеними дослідженнями, щодо несприятливого впливу надмірного навчального навантаження на серцево-судинну систему дитячого організму. Так, Е. А. Володиною [22] виявлено дезорганізацію внутрішньо- і міжсистемних взаємодій, напруження систем регуляції серцевого ритму, переважно за рахунок розузгодження впливів обох відділів вегетативної нервової системи, який супроводжується надмірним вегетативним забезпеченням і, відповідно, призводить до зниження адаптаційних резервів організму.

Проведений Стариковою А. Е. [26] порівняльний аналіз змін параметрів серцевого ритму школярів, що навчаються у різних типах загальноосвітніх закладів виявив напруженість регуляторних механізмів серцевого ритму протягом адаптаційного періоду, який характеризується високим рівнем симпатичних впливів. Встановлено, що адаптаційний профіль при навчанні у закладах нового типу відрізняється від фонового (при традиційній системі навчання), що вказує на значну роль в адаптаційному процесі особли-

востей впливу навчальної діяльності на організм учнів. Оцінка ступеню кореляції функціональних ознак, що відображають системну організацію фізіологічних процесів, виявила основні етапи функціональних перебувань, властивих процесу адаптації організму школярів.

Оцінка рівня фізичної працездатності за індексом Руф'є та показником якості реакції серед учнів традиційної середньої школи продемонстрував більш сприятливу динаміку працездатності із формуванням високих резервів при порівнянні з гімназистами (Жуковская И. В.) [28].

Таким чином визначено характер та рівень впливу навчальної діяльності на функціональний стан організму школяра у залежності від її інтенсивності, проте дотепер не проводились дослідження щодо визначення фізичної складової шкільної адаптації у залежності від психологічних особливостей та професійних намірів підлітків, а саме рівня професійної зрілості. В ході проведеного дослідження встановлено системний вплив професійної готовності адаптацію підлітків до навчальної діяльності. Так, учні 1-ої ГПП (визначились зі своїм професійним майбутнім, професійний вибір роблять самостійно, емоційно знебарвлено) характеризувались включенням реакцій екстреної мобілізації при напруженні адаптації на початку року, мали низький рівень фізичної працездатності та фізичної підготовленості. Для школярів 2-ої ГПП (недостатньо визначилися зі своїм професійним майбутнім, але професійний вибір роблять відповідально, емоційно забарвлено) характерним був найсприятливіший тип реагування серцево-судинної системи на розумове та фізичне навантаження, найвища фізична працездатність і фізична підготовленість. Серед старшокласників 3-ої ГПП (найбільш інформовані в світі професій, але професійний вибір переважно інтуїтивний, сформований під впливом оточення) найчастіше визначались дизрегуляторні процеси у серцевому ритмі, що визначало їх як групу ризику, а досягнення високого рівня фізичної працездатності відбувалось за рахунок більшої фізіологічної «ціни» із підвищенням рівня управління серцевим ритмом. У підлітків 4-ої ГПП (не усвідомили свій

професійний вибір) при високому рівні функціонування системи кровообігу визначався низький рівень фізичної працездатності та фізичної підготовленості.

## ВИСНОВКИ

1. Динаміка показників варіабельності серцевого ритму та гемодинаміки старшокласників протягом навчального року свідчила про значне напруження функціональних систем організму, що забезпечувало певний рівень адаптації школяра до навчальних навантажень. Адаптаційний потенціал особистості був пов'язаний із характером професійної готовності, що визначалась як здатність підлітка до самостійного обґрунтованого професійного вибору, який був обумовлений певним рівнем автономності, інформованості про світ професій, вмінням приймати ефективні рішення і планувати своє професійне життя, а також емоційним відношенням до ситуації вибору професії.

2. Певний комплекс показників, які характеризують рівень функціонування системи кровообігу, вегетативне забезпечення навчальної діяльності, рівень фізичної працездатності та підготовленості підлітка із визначенням «адаптаційного профілю» дозволяє не тільки оцінити характер функціональних змін, що пов'язані з впливом навчального навантаження, а й спрогнозувати можливість виникнення синдрому «шкільної дезадаптації».

3. Найбільш несприятливим «адаптаційним профілем» із ризиком виникнення синдрому шкільної дезадаптації характеризувались підлітки, які завжди планують свою діяльність, мають стійкі погляди на своє професійне майбутнє, достатньо обізнані про виробничі умови та обов'язки, професійний вибір здійснюють відповідально, емоційно забарвлено, проте переважно інтуїтивно під впливом оточення; невпевнені, не готові бути самостійними, активними та ініціативними у професійній самореалізації.

Розподіл учнів старших класів в залежності від характеру професійної готовності дозволяє визначити пріоритетні напрямки диференційованих медико-профілактичних заходів щодо профілактики шкільної дезадаптації.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Берзін В. І. Чинники навколишнього середовища та здоров'я дітей і підлітків / В. І. Берзін, В. П. Стельмахівська // *Biomedical and Biosocial Anthropology*. — 2009. — № 13. — С. 10—12.

2. Сухарев А. Г. Формирование адаптационных возможностей организма детей и подростков / А. Г. Сухарев // Вестник РАМН. — 2006. — № 8. — С. 15—18.
3. Коренев М. М. Здоров'я дітей шкільного віку: проблеми і шляхи їх вирішення / М. М. Коренев, Г. М. Даниленко // Журн. АМН України. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 526—532.
4. Адаптационное состояние детского организма как индикатор неблагоприятного влияния окружающей среды / Н. А. Мешков, С. И. Иванов, Е. А. Вальцева [и др.] // Гигиена и санитария. — 2007. — № 5. — С. 52—53.
5. Role of school schedule, age, and parental socioeconomic status on sleep duration and sleepiness of Parisian children / N. Guerin, A. Reinberg, F. Testu [et al.] // Chronobiology International. — 2001. — Vol. 18, № 6. — P. 1005—1017.
6. Konu A. Theory-based survey analysis of well-being in secondary schools in Finland / A. Konu, T. Lintonen // Health Promotion International. — 2005. — Vol. 21, № 1. — P. 27—36.
7. The health effects of education: a meta-analysis / C. A. Furnée, W. Groot, H. M. van den Brink // European Journal of Public Health. — 2008. — Vol. 18, № 4. — P. 417—421.
8. Classroom discourse analysis and educational outcomes in the era of education reform [Електронний ресурс] / S. F. Lam, Y. K. Law, M. S. Shum // Br J Educ Psychol. — 2009. — Vol. 79 (4). — P. 617—41. — Режим доступу до журн. : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19486551>.
9. Романова Т. А. Роль медико-социальных факторов в формировании здоровья детей подросткового возраста и пути совершенствования профилактической помощи : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение»; 14.00.09 «Педиатрия» / Т. А. Романова. — Москва, 2008. — 53 с.
10. Сухарева Л. М., Звезда И. В., Рапопорт И. К. Состояние здоровья учащихся выпускных классов // Гигиенические проблемы школьных инноваций / Под ред. В. Р. Кучмы, Л. М. Сухаревой, М. И. Степановой. — М. : Науч. центр здоровья детей, 2009. — Гл. 3. — 240 с. : ил.
11. Крукович Е. В. Рисковые периоды формирования здоровья детей и подростков / Е. В. Крукович, Л. А. Жданова, В. Н. Лучанинова // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 2. — С. 103—106.
12. Проблемы адаптации и учение о здоровье: Учеб. пособие / Н. А. Агаджанян, Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М. : Изд-во РУДН, 2006. — 284 с.
13. Бардов В. Г. Перспективи використання рівня фізичної працездатності як кількісного показника здоров'я дітей та підлітків / В. Г. Бардов, І. В. Сергета // Довкілля та здоров'я. — 1998. — № 1. — С. 14—17.
14. Детская спортивная медицина. Руководство для врачей / Под ред. С. Б. Тихвинского, С. В. Хрущева. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Медицина. — 1991. — 560 с.
15. Чернявская А. П. Психологическое консультирование по профессиональной ориентации / А. П. Чернявская. — М. : Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2001. — 96 с.
16. Баевский Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. — М. : Медицина, 1997. — 235 с.
17. Михайлов В. М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — Иваново, 2000. — 200 с.
18. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева. — Х. : Основа, 2000. — 88 с.
19. Шлык Н. И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов: монография / Н. И. Шлык. — Ижевск : Изд-во «Удмуртский университет», 2009. — 255 с.
20. Сухарев А. Г. Здоровье и физическое воспитание детей и подростков / А. Г. Сухарев. — М. : Медицина, 1991. — 272 с.
21. Агапова Л. А., Звезда И. В. Адаптационные возможности организма подростков в динамике обучения / Л. А. Агапова, И. В. Звезда // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием 26–27 мая 2009 г., Москва : тезисы докладов. — М. : Научный центр здоровья детей РАМН, 2009. — С. 20—21.
22. Володина Е. А. Особенности адаптационных резервов организма младших школьников в условиях образовательного пространства : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.07 «Гигиена» / Е. А. Володина. — Оренбург, 2008. — 23 с.
23. Полька Н. С. Фізіолого-гігієнічна оцінка фізичного та психічного здоров'я старшокласників інноваційного навчального закладу (семестрово-цикло-блочна система викладання) / Н. С. Полька, Н. В. Лебединець // Довкілля та здоров'я. — 2010. — № 2. — С. 38—42.
24. Гребняк Н. П. Адаптация старшеклассников к обучению / Н. П. Гребняк, С. А. Щудро // Гигиена и санитария. — 2008. — № 1. — С. 55—58.

25. Вахмистрова А. В. Гигиеническая оценка комплексного влияния факторов среды обитания на физиологический статус и качество жизни сельских подростков : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.00.07 «Гигиена» / А. В. Вахмистрова. — Оренбург, 2009. — 22 с.
26. Старикова А. Е. Физиологические аспекты адаптации одаренных детей к обучению в школах нового типа : автореф. дис.... канд. биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / А. Е. Старикова. — Тюмень, 2007. — 16 с.
27. Сафронова А. И. Гигиеническая характеристика факторов школьной и окружающей среды и их роль в развитии дисрегуляции у школьников и гимназистов : автореф. дис.... канд. мед. наук : спец. 14.00.07 «Гигиена» / А. И. Сафронова. — Оренбург, 2009. — 20 с.
28. Жуковская И. В. Адаптация к учебной нагрузке учащихся общеобразовательных учреждений разного типа на второй ступени обучения // Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с международным участием 26–27 мая 2009 г., Москва : тезисы докладов. — М. : Научный центр здоровья детей РАМН, 2009. — С. 159–161.

## ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ НА КОМОРБУДНУ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, З УРАХУВАННЯМ ДОБОВИХ ПРОФІЛІВ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

О. Є. Томіна<sup>1</sup>, О. Ю. Бичкова<sup>1</sup>, Г. М. Фомич<sup>1</sup>, О. О. Івлева<sup>2</sup>, О. О. Охрямкіна<sup>2</sup>, Н. Ю. Усань<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків, Україна

В амбулаторних умовах обстежені пацієнти (n = 141), з них основну групу склали пацієнти з артеріальною гіпертензією (АГ), коморбідною з виразковою хворобою (ВХ) (n = 41); в групу порівняння 1 увійшли пацієнти з ізольованою АГ (n = 58), в групу порівняння 2 — з ізольованою ВХ (n = 42). Вивчено частотний розподіл типів добових профілів (ДП) систолічного артеріального тиску (САТ) і показники варіабельності серцевого ритму (ВСР), у тому числі з урахуванням різних типів ДП САТ. Для АГ, коморбідної з ВХ, характерні три типи ДП САТ (диппер, нон-диппер, найт-пікер) з переважанням патологічних ДП (45 % нон-диппер, 15 % найт-пікер). Характерна низька загальна потужність (ТР ВСР) ( $1203 \text{ мс}^2 \pm 852$ ) з найменшими значеннями в підгрупі з ДП САТ за типом найт-пікер ( $839 \text{ мс}^2 \pm 462$ ) і відзначається значний зсув симпатовагального балансу (LF/HF) у бік симпатикотонії ( $3,3 \pm 2,6$ ) за рахунок підгрупи з ДП САТ за типом нон-диппер ( $5,3 \pm 2,6$ ). Порушення реакції на ортостаз відзначається з боку ТР ВСР (підвищення на 44,8 %) в підгрупі диппер, а на тест з модульованим диханням (зниження на 47,2 %) — з боку LF/HF в підгрупі нон-диппер.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки, добовий профіль систолічного артеріального тиску, варіабельність серцевого ритму

## ВАРІАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, С УЧЕТОМ СУТОЧНЫХ ПРОФИЛЕЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Е. Е. Томина<sup>1</sup>, О. Ю. Бычкова<sup>1</sup>, А. Н. Фомич<sup>1</sup>, О. А. Ивлева<sup>2</sup>, Е. А. Охрямкина<sup>2</sup>, Н. Ю. Усань<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

<sup>2</sup> ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

В амбулаторных условиях обследованы пациенты (n = 141), из них основную группу составили пациенты с артериальной гипертензией (АГ), коморбидной с язвенной болезнью (ЯБ) (n = 41); в группу сравнения 1 вошли пациенты с изолированной АГ (n = 58), в группу сравнения 2 — с изолированной ЯБ (n = 42). Изучено частотное распределение типов суточных профилей (СП) систолического артериального давления (САД) и показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), в том числе с учетом разных типов СП САД. Для АГ, коморбидной с ЯБ, характерны три типа СП САД (диппер, нон-диппер, найт-пікер) с преобладанием патологических СП (45 % нон-диппер, 15 % найт-пікер). Характерна низкая общая мощность (ТР ВСР) ( $1203 \text{ мс}^2 \pm 852$ ) с наименьшими значениями в подгруппе с СП САД по типу найт-пікер ( $839 \text{ мс}^2 \pm 462$ ) и отмечается значительный сдвиг симпатовагального баланса (LF/HF) в сторону симпатикотонии ( $3,3 \pm 2,6$ ) за счет подгруппы с СП САД по типу нон-диппер ( $5,3 \pm 2,6$ ). Нарушение реакции на ортостаз отмечается со стороны ТР ВСР (повышение на 44,8 %) в подгруппе диппер, а на тест с модулированным дыханием (снижение на 47,2 %) со стороны LF/HF в подгруппе нон-диппер.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, суточный профиль систолического артериального давления, вариабельность сердечного ритма

## HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, COMORBID WITH PEPTIC ULCER DISEASE, TAKING INTO ACCOUNT CIRCADIAN SYSTOLIC BLOOD PRESSURE

*O. E. Tomina<sup>1</sup>, O. Yu. Bichkova<sup>1</sup>, G. M. Fomych<sup>1</sup>, O. O. Ivleva<sup>2</sup>, O. O. Ohriamkina<sup>2</sup>, N. Yu. Usan<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup> STPI «Ukrzaliznytsya Central Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

In out-patient conditions patients with hypertension were investigated (n = 141): of which the core group consisted of 41 patients with hypertension (H) comorbid with peptic ulcer (PU); the comparison group 1 consisted of 58 patients with isolated H and comparison group 2 consisted of 42 patients with isolated PU. The frequency of circadian rhythm (CR) of systolic blood pressure (SBP) and heart rate variability (HRV) were studied, including taking into account the different types of CR SBP. Three types of CR SBP (dipper, non-dipper, knight-peacker) with a prevalence of pathological (45 % of non-dipper, 15 % of knight-peacker) CR SBP are characterized. Low Total Power (TP HRV) ( $1203 \text{ ms}^2 \pm 852$ ) with the lowest values in the group with knight-peacker CR SBP ( $839 \pm 462 \text{ ms}^2$ ), and there is a significant removal of simpatovagalnogo balance (LF/HF) in the sympathetic direction ( $3,3 \pm 2,6$ ) due to the non-dipper CR SBP ( $5,3 \pm 2,6$ ). Violation of orthostatic reactions is observed from the side of TP HRV (increase on 44,8 %) in the dipper CR SBP, and the test with modulated breath (decrease on 47,2 %) from the side of the LF/HF in the non-dipper CR SBP.

**KEY WORDS:** hypertension, peptic ulcer disease, circadian rhythm of systolic blood pressure, heart rate variability

Вегетативна нервова система (ВНС) має вплив на розвиток багатьох захворювань, не є виключенням і такі розповсюджені, як артеріальна гіпертензія (АГ) та виразкова хвороба (ВХ) [1–3]. АГ є одним з найпоширеніших хронічних захворювань (30 % дорослого населення України), яке збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень і смертності [4–6]. Поміж супутніх АГ захворювань друга за частотою виникнення (41,4 %) є патологія органів травлення (9,60 % населення України), в структурі якої на долю на ВХ шлунку та дванадцятипалої кишки приходить 12,83 % [7–9]. На ВХ шлунку та дванадцятипалої кишки в структурі поширеності захворювань органів травлення припадає 12,83 % [9]. Частота сумісного перебігу АГ з ВХ коливається в широких межах і сягає 15,2 % [10].

Оцінити стан ВНС можна, досліджуючи варіабельність серцевого ритму (ВСР), та добові профілі (ДП) артеріального тиску (АТ). Найбільш інформативним, сучасним та неінвазивним методом оцінки вегетативного статусу є аналіз ВСР, який широко застосовується при дослідженні нейровегетативної регуляції при захворюваннях серцево-судинної системи [11, 12], в тому числі при АГ [3, 13–15]. Зниження загальної міцності ВСР, що має місце при АГ, свідчить про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності і є несприятливим фактором прогнозу захворювання [16]. Аналіз ВСР у хворих на ВХ виявляє підвищення активності парасимпатичної складової ВНС та

зниження — симпатичної [17–20]. Дослідження ВСР при поєднанні АГ та ВХ поодинокі [21], свідчать про виражену симпатикотонію.

Циркадіанна функціональна активність органів і систем є універсальним діагностичним критерієм загального стану організму [22, 23]. Маніфестація багатьох небезпечних станів (інфаркт міокарда, інсульт, раптова смерть та ін.) тісно асоційована з добовою періодикою [22, 24].

Вивчення вегетативної регуляції у хворих на АГ, коморбідну з ВХ, за даними ВСР, ОР і ДП АТ може стати ключем до розуміння клінічних особливостей їх сумісного перебігу та поліпшити ефективність контролю АГ в залежності від цих показників.

Роботу виконано у рамках науково-дослідної роботи «Розробка і дослідження системи автоматичного управління варіабельністю серцевого ритму», номер державної реєстрації 0109U000622, що входить до координаційного плану пріоритетних напрямків наукових досліджень, затверджених МОН України.

**Мета** роботи — встановлення особливостей ВСР у хворих на АГ, що коморбідна з ВХ, з різними типами ДП систолічного АТ (САТ) для розробки та впровадження в практику індивідуальних підходів діагностики та лікування хворих на коморбідну патологію.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У проведені дослідження були включені пацієнти (n = 141), які перебували на амбу-

латорному лікуванні. Пацієнти були розділені на три групи: основну (АГ + ВХ), порівняння 1 (АГ), порівняння 2 (ВХ). Основну групу склав 41 хворий на АГ, коморбідну з ВХ, з них 17 чоловіків (41 %) і 24 жінки (59 %), середній вік  $56,5 \pm 10,3$  років ( $M \pm sd$ ). До групи порівняння 1 увійшли 58 хворих на ізольовану АГ, з них 22 чоловіка (37 %) і 36 жінок (63 %), середній вік  $62,8 \pm 10,1$  років. До групи порівняння 2 увійшли 42 хворих на ізольовану ВХ, з них 14 чоловіків (33 %) і 28 жінок (67 %), середній вік  $44,7 \pm 12,7$  років. У дослідженні також взяли участь 38 здорових добровольців, з них 15 чоловіків (39 %) та 23 жінки (61 %), середній вік  $50,5 \pm 9,6$  років. В основній групі АГ 1-го ступеня діагностовано у 36 % хворих, 2-го ступеня — у 54 % і 3-го ступеня — у 10 %; I стадію АГ встановлено у 10 % хворих, II стадію — у 58 % і III стадію — у 32 %; серцеву недостатність (СН) 0 стадії — у 29 % випадків, СН I стадії — у 49 % і СН ІА стадії — у 22 %; СН I функціонального класу (ФК) — у 44 % і II ФК — у 27 % хворих. У групі порівняння 1 АГ 1-го ступеня було встановлено у 28 % хворих, 2-го ступеня — у 53 % і 3-го ступеня — у 19 %; I стадія АГ була у 15 %, II стадія — у 55 % та III стадія — у 30 % хворих; СН 0 стадії було виявлено у 43 %, I стадії — у 37 % і ІА стадії — у 20 %; СН I ФК була у 29 % і II ФК — у 28 % хворих.

У дослідження не включали хворих з гострим коронарним синдром, гострим порушенням мозкового кровообігу, хронічною СН ІІВ–ІІІ стадії, ІІІ–ІV ФК за NYHA, нирковою недостатністю, хронічними обструктивними захворюваннями легень, бронхіальною астмою, цукровим діабетом 1 і 2 типів, органічними та функціональними порушеннями з боку щитоподібної залози, виразковою хворобою, що ускладнилась кровотечею, перфорацією, пенетрацією, малігнізацією.

Дослідження проводилось вранці ( $9^{\circ\circ}$ – $12^{\circ\circ}$ ) натщесерце після 10 хвилин адаптації пацієнта. За добу до візиту пацієнти не приймали каву, міцний чай, алкогольні напої та медичні препарати, за 30 хвилин до проведення обстеження обмежувалась фізична активність.

АТ вимірювали за методом Короткова відповідно до вимог ВООЗ за допомогою ртутного сфігмоманометра Microlife BP AG1-40 у положенні сидячи після 5 хвилин

відпочинку пацієнта. Ступінь АГ визначалась згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2007), стадія — Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародного товариства гіпертензії (МТГ) (1999), які узагальнені і викладені в рекомендаціях Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008) [25]. Стадію та ФК СН встановлювали на основі рекомендацій Української асоціації кардіологів з класифікації, діагностики та лікування кардіологічних хворих (2007) [25]. Для верифікації ВХ, згідно «Протоколу надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або дванадцятипалої кишки» (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005) [26], проводилася фіброезофагогастроуденоскопія («АОНУА–XS–30», АОНУА, Китай), щипцева біопсія (2–4 шматочки) слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки. Відповідно до рекомендацій Маастрихтських угод (2005) [27] у пацієнтів з ВХ визначалася наявність Н. Pylori за допомогою швидкого уреазного тесту («UREHr-тест», PLIVA-Lachema, Чехія) та гістологічного методу.

Для встановлення ДП САТ проводилося добове моніторування АТ з використанням системи «Кардіосенс» (Харківський авіаційний інститут, Україна). АТ вимірювався з інтервалом в 15 хвилин у денні години і 30 хвилин — у нічні, реєстрація ЕКГ здійснювалась протягом усього запису. Оцінювали ступінь нічного зниження (СНЗ) АТ у відсотках за різницею між середніми величинами АТ за період дня і ночі, віднесеної до середньоденної величини АТ. Поділ доби на період день та ніч проводилося за даними щоденників пацієнтів. У залежності від СНЗ АТ виділяли наступні підгрупи пацієнтів: з оптимальним зниженням АТ ( $10 \% < \text{СНЗ АТ} < 20 \%$ ) — ДП САТ за типом *dipper*, з недостатнім зниженням ( $\text{СНЗ АТ} < 10\%$ ) — ДП САТ за типом *non-dipper*, з надмірним зниженням ( $\text{СНЗ АТ} > 20\%$ ) — ДП САТ за типом *over-dipper* та з надмірним підвищенням АТ в нічні години ( $\text{СНЗ АТ} < 0\%$ ) — ДП САТ за типом *night-peaker* [23, 28, 29].

Аналіз ВСР проводили згідно рекомендацій Європейського товариства кардіології і Північноамериканського електрофізіологічного суспільства (1996 р.) [30] за допомогою

апаратно-програмного комплексу з використанням сертифікованої комп'ютерної діагностичної системи «Кардіолаб» (Харківський авіаційний інститут, Україна). Дослідження проводили у положенні лежачи на спині при спокійному диханні (фонова проба), в умовах активної ортостатичної проби та тесті з метрономізованим диханням (3 секунди вдих: 4 секунди видих, 8,5 дихальних рухів у хвилину). Тривалість запису ЕКГ у кліностазі та ортостазі становила 7 хвилин, проби з метрономізованим диханням — 3 хвилини. З аналізу виключали відрізок ритмокардіограми тривалістю у одну хвилину після зміни положення тіла в силу нестаціонарності процесів. Вивчали спектральні показники ВСР на основі швидкого перетворення Фур'є: загальну потужність спектра (Total power — TP,  $\text{мс}^2$ ) та співвідношення низько- і височастотних доменів (Low Frequency/High Frequency — LF/HF, безроз.) Де TP (в діапазоні від 0 до 0,40 Гц на  $\text{мс}^2$ ) — це інтегральний показник, що характеризує ВСР в цілому; LF — потужність області низькочастотних коливань (у діапазоні від 0,05 до 0,15 Гц на  $\text{мс}^2$ ), що відображає, в основному, вплив симпатичної ланки ВНС; HF — потужність області височастотних коливань (у діапазоні від 0,15 до 0,40 Гц на  $\text{мс}^2$ ) свідчить, в основному, про парасимпатичну складову вегетативної регуляції; LF/HF — міра симпатовагального балансу.

Терапія АГ проводилася згідно рекомендацій Української Асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2008 р.) [31]. Усім пацієнтам надавали рекомендації щодо дієти та модифікації образу життя. Терапія АГ включала: тiazидний діуретик (гідрохлортiazид, 12,5 мг/добу) та/або інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (лізиноприл, 5–20 мг/добу). За показаннями додавався дигідропіридиновий антагоніст кальцію тривалої дії (амлодипін, 5 мг/добу).

Терапія ВХ включала: у випадку Н. pylori позитивної ВХ — ерадикаційна терапія [27], що складалась з інгібітору протонного насосу (омепразол, 40 мг/добу), кларитроміцину (1 000 мг/добу), амоксициліну (2 000 мг/добу) протягом 14 діб; у випадку Н. pylori негативної ВХ [32] — антисекреторна терапія, що складалась з омепразолу 40 мг/добу або блокатору  $\text{H}_2$ -рецепторів (фамотидін, 40 мг/добу) протягом 14 діб, підтримуюча терапія, незалежно від наявності Н. pylori,

включала омепразол чи фамотидін 20 мг/добу впродовж 4–6 тижнів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері за допомогою програм «Microsoft Office Excel 2007» та «Mathcad 14.0». Оцінювали середні значення (M) та стандартне відхилення (sd) за допомогою критеріїв t-Ст'юдента та  $\chi^2$ -Пірсона і достовірність статистичних показників із встановленням їх прогностичної значущості методом дискримінантного аналізу. Частоту досліджуваних ознак вказували у відсотках та розраховували середню помилку відсотка (Sp). Статистично значимі відмінності визначали при рівні  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У хворих основної групи (АГ + ВХ) переважав ДП САТ за типом non-dipper (45 %), наступним за частотою був ДП САТ за типом dipper (40 %) і рідше за інші — ДП САТ за типом night-peaker (15 %), тоді як ДП САТ за типом over-dipper не спостерігався. У хворих групи спостереження 1 (АГ) найчастішим також був ДП САТ за типом non-dipper (53 %), наступним за частотою був ДП САТ за типом dipper (37 %) і рідше за інші зустрічались ДП САТ за типами night-peaker (6,6 %) та over-dipper (3,4 %). У групі спостереження 2 (ВХ), аналогічно основній групі і групі спостереження 1, найбільш часто зустрічався ДП САТ за типом non-dipper (43 %), наступними за частотою були ДП САТ за типами dipper (40 %) і night-peaker (28 %), тоді як ДП САТ за типом over-dipper не спостерігався (табл. 1).

Дані спектрального аналізу ВСР в кліностазі свідчать, що в основній групі загальна потужність спектра (TP) низька (від 300 до 1500  $\text{мс}^2$ ) та найменша проти груп порівняння. У групі порівняння 1 TP ВСР також була низька, тоді як у групі порівняння 2 TP ВСР була вищою за значення основної групи і групи порівняння 1 та відповідала помірній потужності (від 1 500 до 3 000  $\text{мс}^2$ ). TP ВСР у кліностазі в основній групі була у межах помірної потужності в підгрупах з ДП САТ за типами dipper та non-dipper, та була низькою у підгрупі з ДП САТ за типом night-peaker. У групі порівняння 1 у кліностазі TP ВСР була низькою в підгрупах з ДП САТ за типами non-dipper і night-peaker та мала помірну міцність в підгрупах з ДП САТ за типами dipper та over-dipper. У групі порівнян-



ня 2 ТР ВСР у кліностазі була найвищою і відповідала високій міцності ( $> 3000 \text{ мс}^2$ ) у підгрупі з ДП САТ за типом dipper, тоді як у

підгрупах з ДП САТ за типами non-dipper і night-peaker була у межах помірною потужності (табл. 2).

Таблиця 1

Частота виникнення ДП САТ при коморбідних та ізолюваних АГ та ВХ, (%  $\pm$  Sp)

ДП САТ	АГ + ВХ	АГ	ВХ
Dipper	40 $\pm$ 11,0	37 $\pm$ 8,8	29 $\pm$ 17
Non-dipper	45 $\pm$ 11,1	53 $\pm$ 9,1	43 $\pm$ 18
Over-dipper	—	3,4 $\pm$ 3,0 <sup>#</sup>	—
Night-peaker	15 $\pm$ 8,0	6,6 $\pm$ 4,5 <sup>*#</sup>	28 $\pm$ 17 <sup>*</sup>

Примітки:

\* — достовірність відмінностей у порівнянні з основною групою ( $p < 0,05$ );

# — достовірність відмінностей всередині групи між підгрупами ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

ТР ВСР ( $\text{мс}^2$ ) в основній групі та групах порівняння 1 і 2 в підгрупах з ДП САТ за типом dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker, (M  $\pm$  sd)

ВСР	Група в цілому	Добові профілі САТ			
		Dipper	Non-dipper	Over-dipper	Night-peaker
<i>Основна група (АГ + ВХ)</i>					
Кліностаз	1203 $\pm$ 852	1352 $\pm$ 646	1670 $\pm$ 986	—	839 $\pm$ 462 <sup>*</sup>
Ортостаз	1588 $\pm$ 1050	2453 $\pm$ 1725	1799 $\pm$ 1078	—	533 $\pm$ 173
Дихання	1864 $\pm$ 921	2164 $\pm$ 1337	2132 $\pm$ 1386	—	1948 $\pm$ 1151
<i>Група порівняння 1 (АГ)</i>					
Кліностаз	1421 $\pm$ 714	1699 $\pm$ 1026	1005 $\pm$ 615 <sup>*</sup>	1729 $\pm$ 1055	654 $\pm$ 241 <sup>*</sup>
Ортостаз	1340 $\pm$ 979	1379 $\pm$ 860	941 $\pm$ 466	952 $\pm$ 463	570 $\pm$ 311
Дихання	2528 $\pm$ 1917 <sup>+</sup>	3422 $\pm$ 1294	2411 $\pm$ 1557 <sup>+</sup>	4003 $\pm$ 1123 <sup>+</sup>	1291 $\pm$ 609 <sup>+</sup>
<i>Група порівняння 2 (ВХ)</i>					
Кліностаз	2185 $\pm$ 1427 <sup>*</sup>	3235 $\pm$ 1040	1542 $\pm$ 845	—	1890 $\pm$ 906
Ортостаз	1658 $\pm$ 1112	1226 $\pm$ 942	1877 $\pm$ 1267	—	1920 $\pm$ 1114
Дихання	3446 $\pm$ 1256 <sup>+</sup>	7798 $\pm$ 645 <sup>+</sup>	4014 $\pm$ 1031 <sup>+</sup>	—	2181 $\pm$ 1034

Примітки:

\* — достовірність відмінностей у підгрупах в порівнянні з підгрупою з ДП за типом dipper ( $p < 0,05$ );

<sup>+</sup> — достовірність відмінностей показників у функціональних пробах в порівнянні з даними в ортостазі ( $p < 0,05$ ).

Реакція ТР ВСР на ортостатичний тест в основній групі була хибною (підвищувалась) в підгрупі з ДП САТ за типом dipper (на 44,8 %), тоді як в підгрупах з ДП САТ за типами non-dipper та night-peaker правильною — знижувалась (на 13,9 % і 36,3 % відповідно). У групі порівняння 1 правильна реакція ТР ВСР на ортостатичний тест спостерігалась у всіх підгрупах з максимальним зниженням в підгрупі з ДП САТ за типом over-dipper (на 44,9 %), проти підгруп з ДП САТ за типом dipper (на 18,8 %), night-peaker (на 12,8 %), мінімальні зміни спостерігались в підгрупі з ДП САТ за типом non-dipper (на 6,7 %). У групі порівняння 2 в умовах ортостатичного тесту правильна реакція ТР ВСР відзначалась в підгрупі з ДП САТ за типом dipper (зниження на 60,1 %), у підгрупах з

ДП САТ за типом non-dipper та night-peaker спостерігалась хибна реакція — підвищення (на 18,9 % і 3,5 %).

Реакція ТР ВСР на тест з метрономізованим диханням в основній групі у всіх підгрупах була правильною — підвищувалась, з найбільшим приростом у групі з ДП САТ за типом night-peaker (56,9 %). У групах порівняння 1 і 2 у всіх підгрупах, аналогічно основній групі, відмічалась правильна реакція ТР ВСР на модульоване дихання. Найбільший приріст ТР ВСР спостерігався у групі порівняння 2 в підгрупах з ДП САТ за типом dipper (на 59,6 %).

Значення співвідношення симпатичної та парасимпатичної ланок регуляції (LF/HF) найбільшим було в основній групі проти груп порівняння. А в групі порівняння 1

LF/HF було більшим, ніж у групі порівняння 2. Значення LF/HF в основній групі та групі порівняння 1 свідчать про зміщення співвідношення у бік низькочастотного домену (LF), яке було більше виражено в основній

групі, що відображає превалювання симпатичної ланки регуляції. У групі порівняння 2 значення LF/HF знаходились у межах нормального балансу регуляторних ланок (табл. 3).

Таблиця 3

**LF/HF в основній групі та групах порівняння 1 і 2 в підгрупах з ДП САТ за типом dipper, non-dipper, over-dipper, night-peaker, (M ± sd)**

Проби	Група в цілому	Добові профілі САТ			
		Dipper	Non-dipper	Over-dipper	Night-peaker
<i>Основна група (АГ + ВХ)</i>					
Кліностаз	3,3 ± 2,6	2,1 ± 1,2	5,3 ± 2,6	–	2,1 ± 0,4
Ортостаз	5,2 ± 3,9 <sup>+</sup>	2,9 ± 1,1	6,4 ± 4,0	–	2,5 ± 0,5
Дихання	3,1 ± 2,0	2,8 ± 1,7	2,8 ± 1,7 <sup>+</sup>	–	4,2 ± 2,6
<i>Група порівняння 1 (АГ)</i>					
Кліностаз	2,3 ± 1,5	2,3 ± 1,1	2,3 ± 1,4	0,7 ± 0,3 <sup>*</sup>	3,5 ± 1,7
Ортостаз	4,3 ± 3,3 <sup>+</sup>	4,6 ± 2,2 <sup>+</sup>	3,9 ± 2,2	1,8 ± 0,7	4,0 ± 0,9
Дихання	4,7 ± 3,4 <sup>+</sup>	3,4 ± 1,2	3,9 ± 2,0 <sup>+</sup>	7,3 ± 1,6 <sup>+</sup>	4,1 ± 1,0
<i>Група порівняння 2 (ВХ)</i>					
Кліностаз	1,7 ± 1,0 <sup>*</sup>	2,1 ± 1,4	1,9 ± 0,4	–	1,3 ± 0,7 <sup>*</sup>
Ортостаз	7,1 ± 5,4 <sup>+</sup>	6,8 ± 2,0 <sup>+</sup>	6,4 ± 0,8 <sup>+</sup>	–	3,6 ± 1,3
Дихання	4,7 ± 3,1 <sup>+</sup>	2,6 ± 1,0	5,1 ± 2,4	–	0,7 ± 0,2 <sup>+</sup>

*Примітки:*

- \* — достовірність відмінностей у підгрупах в порівнянні з підгрупою з ДП за типом dipper (p < 0,05);  
 + — достовірність відмінностей показників у функціональних пробах в порівнянні з даними в ортостазі (p < 0,05).

Значення LF/HF в основній групі у кліностазі було зміщено у бік низькочастотного домену (LF) в усіх підгрупах, найбільше в підгрупі з ДП САТ за типом non-dipper, та в однаковій мірі в підгрупах з ДП САТ за типом dipper та night-peaker (табл. 3). У групі порівняння 1 LF/HF було зміщено у бік низькочастотних коливань найбільше в підгрупі з ДП САТ за типом night-peaker, в меншій мірі в підгрупах з ДП САТ за типом dipper та non-dipper, та було зміщено у бік високочастотних коливань у підгрупі з ДП САТ за типом over-dipper. У групі порівняння 2 LF/HF знаходилось у межах нормального балансу регуляторних ланок (1,3–1,9) в підгрупах з ДП САТ за типом non-dipper і night-peaker, тоді як в підгрупі з ДП САТ за типом dipper було зміщено у бік низькочастотних коливань.

Реакція LF/HF на ортостатичний тест в основній групі була правильною у всіх підгрупах, максимально вираженою в підгрупі з ДП САТ за типом dipper (підвищення на 27,5%), проти підгруп з ДП САТ за типом non-dipper (на 17,2%) і night-peaker (на 16,0%). У групі порівняння 1 і 2 відповідь LF/HF на ортостатичний тест, аналогічно

основній групі, була правильною в усіх підгрупах — підвищувалась з найбільшим приростом у групі порівняння 2 в підгрупі з ДП САТ за типом dipper.

У відповідь на тест з метрономізованим диханням в основній групі спостерігалось зниження LF/HF у підгрупі з ДП САТ за типом non-dipper (на 47,2%), що є неправильною реакцією, та підвищення LF/HF в підгрупах з ДП САТ за типами dipper (на 24,4%) та night-peaker (на 48,8%). У групі порівняння 1 реакція LF/HF на модульоване дихання була правильною у всіх підгрупах, з найбільшим приростом у підгрупі з ДП САТ за типом over-dipper (на 94,5%). У групі порівняння 2 LF/HF у ході тесту з метрономізованим диханням знизилось, що є неправильною реакцією, у підгрупах з ДП САТ за типом dipper (на 16,1%) та night-peaker (на 38,5%) та підвищилось у підгрупі з ДП САТ за типом non-dipper (на 62,7%).

В літературі [13–15, 30, 33, 34] широко висвітлено дослідження ВСР при АГ. Вказується, що для пацієнтів з гіпертензією у порівнянні зі здоровими добровольцями є характерним зниження загальної потужності ВСР і збільшення симпатовагального ба-

лансу (2,3–3,0), за рахунок підвищення активності симпатичної частини ВНС і/або — пригніченням парасимпатичної. Є також дані [33, 35], які свідчать про зниження потужності обох ланок регуляторної системи, оскільки зниження парасимпатичного відділу є більш істотним, це призводить до відносної симпатикотонії. Ці дані в частині зниження загальної потужності і збільшення симпатовагального балансу збігаються з результатами нашого дослідження ВСР у пацієнтів з АГ. У публікаціях останніх років [17–20, 36] зустрічаються дослідження, присвячені аналізу ВСР у хворих на ВХ. За даними авторів [18, 37] в більшості випадків (61–66 %) мало місце переважання тону парасимпатичної нервової системи, рідше (14–21 %) — симпатичної. Інші [17] відзначають підвищення активності парасимпатичної складової та зниження симпатичної. У нашій роботі у пацієнтів з ВХ на дисбаланс симпатичного і парасимпатичного відділів ВНС з переважанням парасимпатикотонії вказує достовірно зниження LF/HF. Згадувань у цих роботах на загальну потужність ВСР немає, але можна припустити, що спостерігалось переважання парасимпатикотонії, і отже, була посилена вегетативна регуляція серця, там загальна потужність була вищою і навпаки. Так, в нашій роботі для ВХ в порівнянні з контрольною групою спостерігалось менше LF/HF і більше TP. Таким чином отримані нами дані ВСР у пацієнтів з ізольованими АГ і ВХ підтверджують раніше наявні уявлення про значення симпатичної частини нервової системи в патогенезі АГ і парасимпатичної — у розвитку ВХ. Публікації, присвячені вивченню ВСР при поєднанні даних нозологій, поодинокі [21]. У них автори вказують на збільшення симпатичної активності при наявності АГ, незалежно від коморбідності з ВХ (що підтверджується нашими даними) і на розширення парасимпатичного впливу при АГ, коморбідній з ВХ (не знайшло підтвердження в нашому дослідженні). У наведених роботах авторами не вивчалася загальна потужність спектру і не проводилося порівняння з ізольованою ВХ. У той час, як у великій кількості досліджень [38, 39] проводився глибокий аналіз показників ВСР при ВХ, коморбідній з ІХС. Результати нашого дослідження відповідають даним цих робіт. Так, для ізольованої ВХ характерне посилення парасимпатичного впливу (LF/HF —

1,7), для ізольованої АГ — симпатичного (LF/HF — 2,3), при їх коморбідності спостерігалось посилення вегетативної дисфункції і подальше посилення активності симпатичної ВНС (LF/HF — 3,3). Загальна потужність спектру при АГ, коморбідній з ВХ, мала однаково менші значення з ізольованою АГ (1203 і 1421  $\text{ms}^2$  відповідно) порівняно з ВХ (2185  $\text{ms}^2$ ), що може бути пов'язано з порушенням відповіді серця на зниження парасимпатичного вегетативного тону.

Дослідження функції ВНС включає проведення тестів при дії різних збуджуючих факторів на гемодинаміку — гострі фармакологічні проби, ортостатичні реакції, тести з метрономізованим диханням. Фізіологічність реакцій — важлива характеристика загального стану регуляторних систем [3, 29]. За даними Баєвського Р. М. (1979) за умови нормальної вегетативної регуляції у людини при переході з горизонтального у вертикальне положення підвищується тону симпатичної нервової системи близько 30 % від початкового значення [12]. За нашими даними при АГ, коморбідній з ВХ, загальна потужність ВСР у результаті ортостатичного тесту підвищувалася, що є неправильною реакцією [3] і свідчить про порушення вегетативного забезпечення ортостатичних реакцій. У групах з ізольованими АГ і ВХ спостерігалось зниження TP ВСР (правильна реакція) [40], яке було найбільш виражене при ВХ. Реакція TP на тест з модульованим диханням була правильною у всіх групах — TP підвищилася, з максимальним приростом у групі з ізольованою ВХ. Реакція LF/HF на ортостатичний тест була правильною (підвищилася) в усіх групах, на тест з метрономізованим диханням — правильною в групах з ізольованими АГ і ВХ, неправильною — при коморбідній з ВХ АГ. Це є свідченням того, що при ізольованих АГ і ВХ хоча і є вегетативний дисбаланс, але ще зберігається вегетативний контроль над перехідними процесами, особливо там, де виражена парасимпатикотонія. Тоді як при коморбідних АГ і ВХ дані ВСР в провокаційних тестах свідчать про порушення вегетативного контролю та про виснаження їх адаптивних резервів. Наші дані про зміну TP ВСР і LF/HF у результаті ортостатичного тесту у пацієнтів з ізольованою АГ відповідають роботам [41–44]. Відомості про зміну спектральних показників ВСР у пацієнтів з поєднаною патологією при ортостатичних

пробах і модульованому диханні нами знайдено не було.

Результати вивчення СНЗ АТ здорових добровольців і пацієнтів з АГ свідчать про зниження в більшій мірі ДАТ, ніж САТ [45–47], що було характерно і для нашої роботи. Дослідження ДП у хворих на АГ свідчать, що для більшості пацієнтів притаманний ДП САТ за типом non-dipper (до 60 %), наступний за частотою появи ДП САТ за типом night-peaker (біля 12 %) та найрідший ДП САТ за типом over-dipper (до 8 %), що знайшло відображення і у нашій роботі у хворих на ізольовану АГ. Дослідження ВСР з урахуванням типів ДП АТ у хворих на АГ [47] свідчать про підвищення активності симпатичного відділу автономної нервової системи у хворих з ДП за типом non-dipper як в цілому протягом доби, так і вночі, і порушенні циркадного ритму активності автономної нервової системи. Наші дані перегинаються з цими результатами щодо підвищення значення симпатовагального балансу в підгрупі з ДП САТ за типом non-dipper (2,2), але для нашої виборки найбільший дістрес у бік симпатикотонії був притаманний підгрупі з ДП САТ за типом night-peaker (3,3). Нами не було знайдено робіт, присвячених вивченню циркадіанної регуляції АТ при АГ, коморбідній з ВХ.

Таким чином, результати дослідження підтверджують порушення вегетативного балансу у пацієнтів з АГ, коморбідній з ВХ, що проявляється зниженням загальної потужності регуляції і збільшенням показника симпатовагального балансу у ще більшому ступені, ніж при ізольованій АГ. Вегетативне порушення забезпечення ОР при коморбідності АГ і ВХ у вигляді недостатнього приросту симпатичної активності проявлялося у підвищенні загальної потужності, що є прогностично несприятливим та свідчить про виснаження адаптивних резервів вегетативної регуляції при коморбідності АГ і ВХ.

Для поліпшення ефективності контролю АГ, окрім досягнення цільових цифр АТ, необхідно прагнути підвищення загальної потужності ВСР, зниження надмірної симпатикотонії, утримання ДП САТ у межах благоприємних типів, шляхом призначення антигіпертензивної терапії, яка буде враховувати ці аспекти.

## ВИСНОВКИ

1. При артеріальній гіпертензії, коморбідній з виразковою хворобою, як і при

ізольованій виразковій хворобі спостерігаються три типи добових профілів систолічного артеріального тиску (dipper, non-dipper, night-peaker) з переважанням патологічних добових профілів (45 % і 43 % non-dipper, 15 % і 28 % night-peaker). При ізольованій артеріальній гіпертензії наявні всі чотири типи добових профілів систолічного артеріального тиску, також з превалюванням патологічних (53 % non-dipper; 3,4 % over-dipper; 6,6 % night-peaker).

2. При артеріальній гіпертензії, коморбідній з виразковою хворобою, спостерігається низька ТР ВСР ( $1203 \text{ мс}^2 \pm 852$ ) з найменшими значеннями у підгрупах добового профілю систолічного артеріального тиску night-peaker ( $839 \text{ мс}^2 \pm 462$ ), як і при ізольованій артеріальній гіпертензії ( $1421 \text{ мс}^2 \pm 714$ ), але за рахунок не лише non-dipper ( $1005 \text{ мс}^2 \pm 615$ ), а й night-peaker ( $654 \text{ мс}^2 \pm 241$ ). Тоді як при ізольованій виразковій хворобі ТР ВСР помірної потужності ( $2185 \text{ мс}^2 \pm 1427$ ), без суттєвих відмінностей між підгрупами.

3. При артеріальній гіпертензії, коморбідній з виразковою хворобою, відмічається більший зсув симпатовагального балансу у бік симпатикотонії ( $3,3 \pm 2,6$ ) за рахунок підгрупи з добовим профілем систолічного артеріального тиску non-dipper ( $5,3 \pm 2,6$ ), ніж при ізольованій артеріальній гіпертензії ( $2,3 \pm 1,5$ ) з найбільшим значенням у підгрупі night-peaker ( $3,5 \pm 1,7$ ). Тоді як при ізольованій виразковій хворобі LF/HF є у межах фізіологічно-вікових норм ( $1,7 \pm 1,0$ ), без суттєвих відмінностей між підгрупами.

4. При артеріальній гіпертензії, коморбідній з виразковою хворобою, хибна реакція ТР ВСР на ортостатичний тест спостерігається в підгрупі з добовим профілем систолічного артеріального тиску dipper (підвищення на 44,8 %), тоді як при ізольованій виразковій — за типами non-dipper та night-peaker (підвищення на 18,9 % і 3,5 %). Реакція ТР ВСР на ортостатичний тест збережена у групі ізольованої артеріальної гіпертензії, а на модульоване дихання — в усіх групах.

5. При артеріальній гіпертензії, коморбідній з виразковою хворобою, хибна реакція LF/HF спостерігається у пробі з модульованим диханням в підгрупі non-dipper (зниження на 47,2 %) та при ізольованій виразковій хворобі в підгрупі night-peaker (на 38,5 %), при збереженні правильної реакції при

ізолюваної артеріальної гіпертензії. Також збережена правильна реакція LF/HF на ортостатичний тест в усіх групах і підгрупах.

Отримані дані свідчать про необхідність подальшого детального дослідження варіабельності серцевого ритму у хворих на ко-

морбідні артеріальну гіпертензію та виразкову хворобу, в тому числі з урахуванням добових профілів систолічного артеріального тиску, за для індивідуалізації і, як наслідок, оптимізації лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Руководство по гастроэнтерологии / [Ф. И. Комаров, А. Л. Гребенев, В. В. Серов и др.]; под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева. — М.: «Медицина», 1995. — С. 456—457.
2. Свищенко Е. П. Гипертоническая болезнь, вторичные гипертензии / Е. П. Свищенко, Н. В. Коваленко. — К.: «Либідь». — 2002. — С. 12—52.
3. Исследуем регуляторные процессы / Н. И. Яблчанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева [и др.]. — Донецк: ЧП Бугасова, 2005. — 196 с.
4. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості / [Т. С. Манойленко, А. Г. Кириченко, І. Л. Ревенько]; під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К.: Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска, 2012. — С. 68—103. — (Аналітично-статистичний посібник).
5. Свищенко Е. П. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко. — К.: Либідь, 2002. — 504 с.
6. Сіренко Ю. М. Різниця у частоті досягнення цільового артеріального тиску між окремими регіонами України / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, І. М. Марцовенко // Артериальная гипертензия. — 2009. — № 5 (7). — С. 20—22.
7. Хвороби системи кровообігу: динаміка і аналіз / [Т. С. Манойленко, О. І. Прокопишин, І. Л. Ревенько]; під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К.: Інститут кардіології ім. М. Д. Стражеска, 2008. — С. 38—47. — (Аналітично-статистичний посібник).
8. Філіппов Ю. О. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби / Ю. О. Філіппов, З. М. Шмігель // Гастроентерологія. — 2003. — № 34. — С. 3—12.
9. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». — К.: МОЗ України, 2011. — 104 с.
10. Свінцицький А. С. Особливості лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією, супутнім гастродуоденітом та виразковою хворобою / А. С. Свінцицький, Н. І. Хомченкова, І. О. Тертишний // Укр. кардіол. журн. — 1999. — № 2. — С. 52—54.
11. Анализ вариабельности сердечного ритма в клинической практике. Возрастные аспекты / О. В. Коркушко, А. В. Писарук, В. Б. Шатило [и др.]. — К.: Алкон, 2002. — 191 с.
12. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р. М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина — 2004. — № 1. — С. 51—64.
13. Guzzetti S. Alterret pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension / S. Guzzetti, S. Dassi, M. Pecic // J. Hypertens. — 1991. — № 9. — P. 831—838.
14. Langewitz W. Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress / W. Langewitz, H. Ruddle, H. Schachinger // Am. Heart J. — 1994. — № 127. — P. 122—128.
15. Бильченко А. В. Гипертензивные кризы и вариабельность сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / А. В. Бильченко // Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия: «Медицина». — 2004. — № 6 (39). — С. 12—16.
16. Калакутский Л. И. Мониторинг параметров вариабельности сердечного ритма в медицине критических состояний / Л. И. Калакутский, Э. С. Манелис // Медицина, фармация. — 2001. — № 14. — С. 28.
17. Lucini D. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients insights from spectral analysis of heart rate variability / D. Lucini, M. Cerchiello, G. Basilisco // Auton. Neuroscience. — 2000. — № 84 (3). — P. 122—129.
18. Kosyn'skyi O. V. Application of spectral analysis of the heart rhythm variability for estimation of the autonomic nervous system state in patients with ulcer disease / O. V. Kosyn'skyi // Klin Khir. — 2006. — № 2. — P. 8—10.

19. Nada T. Autonomic nervous function in patients with peptic ulcer studied by spectral analysis of heart rate variability / T. Nada, M. Nomura, A. Iga // *J. Med.* — 2001. — № 32 (5—6). — P. 333—347.
20. Nomura M. Is autonomic dysfunction a necessary condition for chronic peptic ulcer formation? / [M. Nomura, M. Yukinaka, H. Miyajima, T. Nada, Y. Kondo, T. Okahisa, H. Shibata, S. Okamura, H. Honda, I. Shimizu, K. Saito, T. Oki, Y. Nakaya, S. Ito] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2000. — № 14 (1). — P. 82—86.
21. Yukinaka M. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer / [M. Yukinaka, M. Nomura, T. Saijyo, T. Nada, H. Miyajima, Y. Kondo, K. Saito, Y. Nakaya, S. Ito] // *J Gastroenterol Hepatol.* — 2000. — № 15 (1). — P. 40—44.
22. Halberg F. Chronomics // [F. Halberg, G. Cornélissen, K. Otsuka, O. Schwartzkopff, J. Halberg] // *Biomed & Pharmacother.* — 2001. — № 55. — P. 153—190.
23. Баевский Р. М. Суточная динамика артериального давления человека в условиях невесомости / Р. М. Баевский, И. И. Фунтова, Ж. Куш // *Вестник аритмологии.* — 2002. — № 26. — С. 61—66
24. Maemura K. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases / K. Maemura, N. Takeda, R. Nagai // *J Pharmacol Sci.* — 2007. — № 103. — P. 134—138.
25. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (Робоча група з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів): посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії / [Є. П. Свіщенко, А. Є. Баргій, Л. М. Єна та ін.]. — К. : Інститут кардіології АМН України, 2004. — 86 с.
26. Наказ МОЗ України № 271 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на неускладнену виразкову хворобу та інші пептичні виразки шлунку та/або 12-палої кишки» від 13.06.2005 р. [Електронний ресурс] / Міністерство охорони здоров'я України. — Режим доступу до наказу : <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=4145>.
27. Malfertheiner P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht III consensus report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'morain, F. Bazzoli [et al.] // *Gut.* — 2007. — № 56 (6). — P. 772—781.
28. Сіренко Ю. М. Використання сучасних технологій вимірювання артеріального тиску для оцінки ураження судин / Ю. М. Сіренко, С. А. Поліщук, Г. Д. Радченко // *Практична ангіологія.* — 2007. — № 1. — С. 78—81.
29. Яблучанский Н. И. Основы практического применения технологии вариабельности кровообращения / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко, А. С. Исаева. — Х. : Основа, 2000. — 88 с.
30. Heart rate variability. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // *Eur. Heart J.* — 1996. — № 17. — P. 354—381.
31. Наказ МОЗ України № 436 «Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою (есенціальною артеріальною гіпертензією) I—II стадії» від 03.07.2006 р. / Міністерство охорони здоров'я України // *Ліки України.* — 2009. — № 4. — С. 5—6.
32. Харченко Н. В. Язва желудка и двенадцатиперстной кишки. Диагностические и лечебные алгоритмы (практическое пособие) / Н. В. Харченко, Ю. М. Степанов // *Здоров'я України.* — Тематичний номер, квітень. — 2010.
33. Тихонов П. П. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертензией с нарушением суточного профиля артериального давления / П. П. Тихонов, Л. А. Соколова // *Кардиология.* — 2007. — № 43 (1). — С. 16—21.
34. Galinier M. Left ventricular hypertrophy and sinus variability in arterial hypertension / M. Galinier, A. Pathak, J. Fourcade [et al.] // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* — 2001. — № 8. — P. 790—794.
35. Янкевич А. А. Вариабельность сердечного ритма при ортостатической пробе у больных гипертонической болезнью и лиц с «гипертензией белого халата» / А. А. Янкевич // *Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна.* — 2003. — № 581. — С. 94.
36. Katoh K. Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer / K. Katoh, M. Nomura, Y. Nakaya, A. Iga, T. Nada [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* — 2002. — № 16 (2). — P. 180—186.
37. Эффективность скэнar-терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и механизмы ее лечебного действия / Я. С. Циммерман, И. А. Кочурова, Е. В. Владимирский // *Клиническая медицина.* — 2007. — № 7. — С. 35—41.
38. Линник С. А. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на вариабельность ритма сердца и адренореактивность у больных ишемической болезнью сердца, сочетанной с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / С. А. Линник, Е. Н. Наурбиева, Е. П. Пономарева // *Кардиология.* — 2007. — № 4. — С. 41—44.

39. Кравцова Т. Ю. Суточное мониторирование электрокардиограммы, артериального давления и психовегетативные расстройства в острый период язвенного гастродуоденального кровотечения при гипертонической болезни / Т. Ю. Кравцова, В. В. Щекотов, Н. Г. Алеева // Клиническая медицина. — 2009. — № 5. — С. 47—51.
40. Takagi T. Evaluation of morning blood pressure elevation and autonomic nervous activity in hypertensive patients using wavelet transform of heart rate variability / [T. Takagi, M. Ohishi, N. Ito, M. Kaibe, Y. Tatara, M. Terai, A. Shiota, N. Hayashi, H. Rakugi, T. Ogihara] // Hypertens. Res. — 2006. — № 29 (12). — P. 977—987.
41. Подпалов В. П. Прогностическое значение параметров variability ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В. П. Подпалов, А. Д. Деев, В. П. Сиваков, Л. А. Розум // Кардиология. — 2006. — № 1. — С. 39—42.
42. Явелов К. С. Variability ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста / И. С. Явелов // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2006. — № 1 (5). — С. 18—23.
43. Амосова Е. Н. Лечение «мягкой» артериальной гипертензии: не только антигипертензивные препараты / Е. Н. Амосова // Український терапевтичний журнал. — 2010. — № 1. — С. 84—87.
44. Молчанов Д. Комбинируванна антигипертензивна терапія як основний аргумент в боротьбі за роки життя / Д. Молчанов // Здоров'я України. — 2007. — № 7. — С. 16—18.
45. Maniccia G. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study / G. Maniccia, R. Sega, C. Bravi et al. // J. Hypertens. — 1995. — № 13. — P. 1377—1390.
46. Parati G. Neural cardiovascular regulation and 24-hour blood pressure and heart rate variability / G. Parati, M. D. Rienzo, G. Mancia // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1996. — № 783. — P. 47—63.
47. Halberg F. Chronobioengineering toward cost-effective quality health care / F. Halberg, K. Tamura, G. Cornelissen // Frontiers Med. Biol. Engeng. — 1994. — № 6. — P. 83—102.

УДК: 616.72-002.77-08-053.6

## ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ В ПІДЛІТКІВ ТА КРИТЕРІЙ ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

*Н. С. Шевченко, І. С. Лебець, О. В. Матвієнко, І. М. Неліна, Д. А. Кашкалда*

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

---

У статті представлені результати дослідження щодо лікування початкових стадій остеоартрозу (ОА) у хворих підліткового віку. Розроблено диференційовані терапевтичні комплекси лікування даної патології в підлітковому віці, яке включає комплексне використання хондропротекторів, протизапальних засобів та препаратів для покращання мікроциркуляторних порушень. Проведено аналіз ефективності проведеного лікування 59 підлітків із ОА 12–18 років, серед яких осіб жіночої статі було 32 (54,23 %), чоловічого – 27 (45,76 %). Захворювання розвивалося на тлі гіпермобільного синдрому (ГМС) у 18, на тлі перенесеного реактивного артрити (РеА) — у 16 осіб. Наведено ефективність запропонованих методів на трьох етапах спостереження: закінчення першого перебування хворих підлітків в стаціонарі, через 1 рік та через 2–3 роки. Встановлено, що позитивний результат застосування наведених комплексів лікування складає 56,2 %.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** остеоартроз, підлітки, лікування, ефективність

### ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА У ПОДРОСТКОВ И КРИТЕРИИ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

*Н. С. Шевченко, И. С. Лебец, О. В. Матвиенко, И. Н. Нелина, Д. А. Кашкалда*

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

---

В статье представлены результаты исследования лечения начальных стадий остеоартроза (ОА) у больных подросткового возраста. Разработаны дифференцированные терапевтические комплексы лечения данной патологии в подростковом возрасте, которое предусматривает комплексное использование хондропротекторов, противовоспалительных средств и препаратов для улучшения микроциркуляторных нарушений. Проведен анализ эффективности проведенного лечения у 59 подростков с ОА 12–18 лет, среди которых лиц женского пола было 32 (54,23 %), мужского — 27 (45,76 %). Заболевание развивалось на фоне гипермобильного синдрома (ГМС) у 18, на фоне перенесенного реактивного артрита (РеА) — у 16 человек. Показана эффективность предложенных методов на трех этапах наблюдения: окончание пребывания больных подростков в стационаре, через 1 год и через 2–3 года. Установлено, что положительный результат применения приведенных комплексов лечения составляет 56,2 %.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, подростки, лечение, эффективность

### TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS IN ADOLESCENTS AND CRITERIA OF ITS EFFICIENCY

*N. S. Shevchenko, I. S. Lebets, O. V. Matvienko, I. M. Nelina, D. A. Kashkald*

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

---

The article presents the results of research on the treatment of the initial stages of osteoarthritis (OA) in adolescence. There has been developed therapeutic complexes of differential treatment of this disease in adolescence. It provides complex use of chondroprotective, anti-inflammatory agents and drugs to improve microcirculatory disorders. The analysis of the effectiveness of the treatment in 59 adolescents with OA aged 12–18 years, of which females were 32 (54,23 %), male — 27 (45,76 %) has been conducted. The disease developed on the background of hypermobility syndrome (HMS) in 18, on the background of reactive arthritis (ReA) — in 16 people. The efficiency of the proposed methods was estimated at three levels of observation: the end of the first period in the hospital, at 1 year and 2–3 years. It has been established that positive result of the above complexes of treatment is 56,2 %.

**KEY WORDS:** osteoarthritis, adolescents, treatment, efficiency



У вирішенні проблеми остеоартрозу (ОА), яка залишається однією з найактуальніших у сучасній ревматології, центральне місце займають питання терапії та профілактики цього захворювання [1, 2]. Відомо, що лікування пацієнтів із розгорнутими стадіями хвороби, в осіб похилого віку є важким завданням внаслідок обмеження можливостей та низької ефективності консервативних методів лікування, необхідності проведення оперативних втручань [3]. Тому, в останні роки акцент досліджень зміщується у бік пацієнтів молодого або середнього віку з ранніми стадіями захворювання з перспективно більш ефективним результатом лікування і менш коштовними затратами. Ураховуючи хронічний прогресуючий характер перебігу, частий розвиток супутнього синовіту, особливого значення набуває розробка засобів первинної і вторинної профілактики ОА [4]. Сучасні рекомендації щодо лікування даної хвороби у дорослих [5–9] та особистий досвід спостереження підлітків із ОА [10, 11] визначають основні завдання у терапії цього захворювання: зменшення вираженості клінічних симптомів, у тому числі синовіту; покращання функції суглобів і функціональної активності хворого; сповільнення прогресування дегенеративного процесу у хрящі.

Досвід клініцистів, які займаються проблемою лікування хворих із даною патологією в різних стадіях перебігу процесу, вказує на те, що відсутність патогенетично обґрунтованого, диференційованого терапевтичного втручання суттєво утруднює досягнення позитивного результату [1, 3]. На підставі вивчення пріоритетних механізмів розвитку формування артрозу, визначення його причинних факторів, встановлення чітких клінічних проявів на ранніх стадіях в підлітковому віці авторами були розроблені показання до призначення і склад схем лікування і профілактики [12]. Приймались до уваги існуючі клінічні рекомендації щодо лікування ОА у дорослих, результати світових досліджень щодо ефективності та безпеки застосування різних груп препаратів.

**Метою** даного дослідження стало вивчення ефективності запропонованих методів із визначенням її критеріїв.

## **МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

У відділенні кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

НАМН України» проведено комплексне обстеження та лікування 59 осіб 12–18 років із ОА. Серед них захворювання у 18 осіб розвинулося на тлі гіпермобільного синдрому (ГМС) і системної сполучнотканинної дисплазії (СДСТ), на тлі перенесеного РеА — у 16 хворих. Осіб жіночої статі було 32 (54,23 %), чоловічої — 27 (45,76 %).

Для оцінки ефективності запропонованих методів лікування зміни у суглобовому апараті оцінювались порівняльно у двох групах хворих: перша — при регулярному лікуванні (76,27 %), друга — епізодичному (23,73 % хворих). За регулярне лікування приймалося дотримання комплексу терапії. Враховувались результати щорічного перебування в стаціонарі, амбулаторного нагляду не менш двох разів на рік.

Ефективність запропонованих методів оцінювалась у три етапи: у момент закінчення першого перебування хворих підлітків в стаціонарі, а також через 1 рік та 2–3 роки при повторних госпіталізаціях. У всіх хворих вивчалась клінічна симптоматика з ретельним обстеженням опорно-рухового апарату, яке включало огляд, пальпацію суглобів, оцінку їх функціональної спроможності, визначення ступеня та стадії розвитку запального процесу. Для оцінки динаміки суглобових змін використовувались результати повторних рентгенологічних та сонографічних досліджень суглобів. Оцінювалось накопичення рентгенологічних ознак ОА (звуження суглобових щілин, подовження міжвиросткових підвишень, ущільнення суглобових поверхонь, остеофіти, склероз, нерівномірність суглобових поверхонь), а також погіршення стану суглобових структур за даними УЗД (зниження висоти суглобового хряща, нерівномірність хрящової поверхні, зменшення розмірів суглобової щілини, синовіт, зміни ехогенної якості хряща та субхондральної кістки). Оцінювалась динаміка патогенетично значущих щодо розвитку та прогресування ОА показників: сумарні ГАГ та їх фракції, ХС, активність кислоти (КФ) та лужної фосфатази (ЛФ), екскреція оксипроліну (ОП) та уронових кислот, активність колагенази та еластази, рівень інгібіторів еластази, інтегральний показник стану еластолізу — коефіцієнт співвідношення антиеластази /еластази у сироватці крові. Також вивчались показники клітинної ( $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$ ,  $CD^{8+}$ ,  $CD^{19+}$ ), гуморальної (рівень сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G, кон-

центрація циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), вміст комплементу), фагоцитарної (фагоцитарна та метаболічна активність лейкоцитів крові за допомогою визначення фагоцитарного числа (Фч), фагоцитарного індексу (Фі), спонтанного (НСТс) та індукованого (НСТі) НСТ-тесту) ланок імунітету, вміст цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ).

Критерії ефективності запропонованих методів лікування отримано методом неоднорідної послідовної процедури Вальда з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака. Інтегральна оцінка ефективності проводилась через 2–3 роки наглядю. Ефект оцінювався як добрий за умов позитивної динаміки стосовно клінічної симптоматики, УЗ-ознак, відсутності прогресування клінічних проявів і за даними інструментального обстеження; задовільний — при збереженні або появі клінічних ознак загострення, присутності запалення, але без ознак прогресування змін; незадовільний — при наявності ознак прогресування ОА.

Статистична обробка отриманих результатів проведена із використанням пакетів програм Microsoft Office, Statgraphics Plus 3.0, табличні процесори «SPSS Statistics 17,0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Найбільш ефективною стосовно зменшення клінічних проявів ОА у підлітків та попередження темпів його прогресування є комбінована терапія. В підлітковому віці, як і у дорослих, вона повинна включати медикаментозні та немедикаментозні засоби, бути регулярною, плануватися для кожного хворого окремо із урахуванням значущості факторів ризику прогресування дегенеративного процесу, ступеня дегенеративних змін у суглобах, вираженості та стійкості синовіту, функціональних можливостей уражених суглобів.

Науковцями відділення кардіоревматології ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України» встановлено, що при розвитку ОА у підлітків спостерігаються клініко-інструментальні прояви ураження суглобів (больовий синдром, рентгенологічні та сонографічні зміни), порушення в метаболізмі колагену та протеогліканова недостатність (перерозподіл фракційного складу ГАГ, підвищення I та зниження II і III фракцій ГАГ, підвищення в сироватці

крові ХС, збільшення екскреції оксипроліну, показників кислої, лужної фосфатази), що супроводжується активацією ферментів катаболізму основних білків сполучної тканини при зниженні їх інгібіторів. Отримано дані про участь запалення у розвитку ОА, що підтверджується появою транзиторного синовіту, мікроциркуляторними зсувами, змінами в імунологічному гомеостазі (гіперпродукція прозапальних цитокінів, активація В-ланки імунітету на тлі депресії фагоцитарної системи та Т-ланки імунітету).

На підставі оцінки проявів ОА та його еволюції в підлітковому віці визначено критерії ризику прогресування захворювання. Доведено, що до найбільш інформативних ознак стосовно розвитку подальших деструктивних змін у хрящі відносяться: вік появи перших його симптомів у 15–18 років, чоловіча стать, підвищена вага тіла, стійкість синовіту (понад двох тижнів), реактивний артрит в анамнезі, а також порушення в метаболізмі колагену та протеогліканів, які не супроводжуються активацією інгібіторів ферментів катаболізму основних білків сполучної тканини. Серед показників імунної системи важливими у прогресуванні захворювання є рівень цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ).

З урахуванням клінічних проявів і визначених ознак ризику подальшого прогресування хвороби авторами були розроблені наступні терапевтичні комплекси лікування даного захворювання у підлітків.

Перший. При ОА з проявами синовіту і ознаками ризику або проявами прогресування хвороби: нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) 2–3 тижні (моваліс або диклофенак), потім зинаксин (3–4 місяці) та одночасно препарати хондроїтину з глікозаміном протягом двох місяців. В подальшому лікування хондропротекторами проводилося курсами по 2 місяці двічі протягом року, щорічно при відсутності ознак синовіту. У разі загострення процесу (розвиток синовіту) комплекс повторювався спочатку.

Другий. При ОА без проявів синовіту, але з ознаками ризику або з проявами прогресування процесу — препарати хондроїтину з глікозаміном протягом 2 місяців, два рази на рік, щорічно.

Третій. При ОА без проявів синовіту і ознак ризику прогресування захворювання призначалися ліки хондропротекторної дії, зокрема препарати хондроїтину з глікозамі-

ном курсом по 2 місяці двічі на рік 2 роки підряд або алфлутоп курсами 2–3 рази на рік протягом 2 років при пильному контролі за ознаками прогресування (клінічними, рентгенологічними, ультразвуковими).

Важливо акцентувати, що кожний терапевтичний комплекс також містив немедикаментозні засоби. Вони включали освіту хворих, в тому числі питання професійної орієнтації, корекцію фізичних навантажень та харчування. Призначались лікувальна фізкультура, ортопедичні засоби (стілки, супінатори, наколінники та інші), що зменшують навантаження на уражені суглоби. Обов'язковим компонентом при лікуванні ОА в підлітків були масаж та фізіотерапевтичні заходи, що дозволяли посилити дію медикаментозної терапії, справити позитивний вплив на обмінні процеси у хрящі, мікроциркуляцію у кістках, синовіальній оболонці, навколосуглобових тканинах, стимулювати регенеративні процеси.

Згідно Рекомендаціям EULAR (European League Against Rheumatism — Європейська антиревматична ліга) щодо лікування ОА колінних суглобів та суглобів кисті [7] критеріями якості лікування є: 1) покращання показників ультразвукового дослідження і магнітно-резонансної томографії, відсутність або істотне зменшення вираженості проявів суглобового синдрому, відсутність рецидивів синовіту; 2) поліпшення якості життя пацієнта; 3) уповільнення рентгенологічного прогресування процесу, деструктивних змін суглобових хрящів. Саме ці показники оцінювались у підлітків, що отримували лікування. Зсуви у метаболічних процесах, на нашу думку, відображали уповільнення патологічного процесу відносно деструкції суглобових структур.

В результаті динамічного спостереження протягом трьох років встановлено, що на першому році лікування хворих, яке проводилося як на стаціонарному, так і на поліклінічному етапах, відбувалося переважно зменшення клінічних і сонографічних проявів хвороби та деякі позитивні зсуви стосовно показників метаболізму сполучної тканини. Найбільш високу інформативність мали такі ознаки: зменшення хрускоту в суглобі та частоти артралгій після фізичного навантаження та при спусканні зі сходів, стартового, вечірнього, щоденного характеру артралгій, проявів синовіту за даними УЗД суглобів, інтенсивності артралгій,

зсувів у показниках еластази, інгібіторів еластази.

На другому-третьому роках лікування на тлі поліпшення якісних характеристик структури хряща спостерігалось накопичення позитивних змін щодо порушень метаболізму протеогліканів, колагену, активності ферментів їх катаболізму, відхилень в імунному гомеостазі. Це проявлялося нормалізацією першої фракції ГАГ та ХС, зменшенням екскреції уронових кислот, оксипролінурії, активності колагенази, інгібіторів еластази, нормалізацією співвідношення клітин у Т-ланці імунітету, вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6.

Для розробки критеріїв ефективності лікування ОА у підлітків на тлі ГМС і після перенесеного РеА було використано методу послідовної процедури Вальда-Генкіна з визначенням інформативності ознак за допомогою критерію Кульбака, який дозволяє виразити діагностичну значущість кожного показника. При розробці критеріїв за допустиму помилку в діагностиці ознак було прийнято 0,5 %. Діагностичний поріг визначено сумою балів довірчих коефіцієнтів (ДК), що дорівнює –23. Складено таблицю оцінки ефективності, що дозволяло використати, насамперед, найбільш значущі. Табл. 1 подана так, що ознаки, які змінювались у бік зменшення подані із знаком «←». Внаслідок оцінка ефективності проведеного лікування захворювання у конкретного хворого при наявності у нього певних симптомів та показників параклінічного обстеження зводилася до алгебраїчного підсумовування ДК. При доборі порогової суми коефіцієнтів лікування вважалось ефективним. Потрібно відзначити, що величина показника інформативності могла не відповідати вираженості ознаки у відносному обсязі, тобто найбільш виражена ознака не завжди була самою інформативною, і навпаки.

Встановлено, що критеріями ефективності проведеного лікування у підлітків стали наступні показники: клінічні — зменшення вираженості хрусту в суглобах, артралгій після фізичного навантаження, болі стартового характеру та у вечірній час, при спусканні зі сходів, біль при пальпації, зменшення щоденного ритму больового синдрому; імунологічні — зниження вмісту СД3+, СД8+, СД 22+, ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ; біохімічні — зменшення показників підвищеної фосфатази, ХС крові, загальних та першої фракції

ГАГ, екскреції уронових кислот, зменшених величин інгібіторів еластази; нормалізація

розмірів суглобової щілини та її рівномірності за даними УЗД суглобів (табл. 1).

Таблиця 1

## Критерії оцінки ефективності проведеного лікування остеоартрозу в підлітків

Ознаки	Градації	ДК	Інформативність	Ознаки	Градації	ДК	Інформативність
Хруско-тіння	є	+19,81	15,86	ХС	підвищення	+4,29	5,99
	зменшення	-13,67			норма	-15,19	
СД <sup>3+</sup>	зниження	+19,59	13,47	Інгібітори еластази	зниження	+17,11	5,08
	норма	-10,37			норма	-3,09	
Артралгії після фізичного навантаження	є	+19,51	12,90	СД <sup>22+</sup>	підвищення	+16,79	4,57
	зменшення	-9,62			норма	-2,77	
СД <sup>8+</sup>	підвищення	+18,88	9,64	Уронові кислоти	зниження	+16,64	4,35
	зниження	-6,39			норма	-2,64	
Артралгії стартові	є	+18,84	9,45	ІЛ-6	підвищення	+5,56	3,97
	зменшення	-6,26			зниження	-7,27	
Кисла фосфатаза	підвищення	+18,40	8,01	І фракція ГАГ	підвищення	+3,74	2,62
	норма	-5,08			норма	-6,76	
ФНП-α	підвищення	+18,32	7,76	Біль при пальпації суглобів	є	+15,04	2,58
	зменшення	-4,89			зменшення	-1,63	
Артралгії надвечір	є	+17,90	6,69	Артралгії щоденні	є	+5,23	1,95
	зменшення	-4,12			зменшення	-3,49	
Артралгії при спусканні зі сходів	є	+17,90	6,69	Загальні ГАГ	зниження	+2,91	1,92
	зменшення	-4,12			норма	-6,17	

В цілому, комплексна оцінка проведеного лікування показала, що позитивний результат застосування наведених комплексів лікування складав 56,2 %: хороший результат (за умов відсутності загострень та ознак прогресування) був у 44,6 % пацієнтів, умовно задовільний (коли є загострення, але немає прогресування) — у 11,6 %. Незадовільний результат (при наявності ознак прогресування) отриманий у 43,8 % пацієнтів.

Встановлені дані ефективності розроблених заходів дещо перевищували наведені результати консервативного лікування серед дорослих, де позитивні зміни відмічались від 23 % до 43 % пацієнтів [1, 6] і залежали від стадії хвороби. Безумовно, найбільш ефективним застосування комплексної терапії є у хворих з I–II стадією ОА [13], до яких і відносяться підлітки із означеною патологією. Недостатня ефективність лікування свідчить про необхідність вдосконалення терапевтичних схем та заходів щодо нагляду за підлітками із ОА. На нашу думку, незважаючи на вік пацієнтів, вони як і у дорослих хворих [14], повинні включати раннє виявлення змін у суглобах, що призводять до ри-

зику виникнення ОА в подальшому, розширення медикаментозної терапії із застосуванням засобів, що поліпшують обмінні та мікроциркуляторні процеси, більш широке використання фізіотерапевтичного арсеналу, включення санаторно-курортного етапу лікування.

Багатокомпонентна оцінка особливостей ураження суглобового апарату, наявності зсувів біохімічних та імунологічних показників при дистрофічних захворюваннях суглобів, ознак ризику подальшого прогресування та визначення їх динаміки при лікуванні, а також вдосконалення терапевтичних заходів щодо прогресування патологічних змін у суглобах, будуть сприяти подальшій профілактиці ОА не тільки у осіб молодого віку, а й в більш старшій віковій групі.

## ВИСНОВКИ

Ураховуючи характер деструктивних змін у хрящі, які часто супроводжують запальний процес, вікові особливості становлення метаболізму компонентів матриксу хряща, лікувальна тактика при ОА в підлітків передбачає диференційоване комплексне ви-

користання хондропротекторів, протизапальних заходів та препаратів для покращання мікроциркуляторних порушень. Стратегічна спрямованість лікування полягає у зниженні темпів прогресування захворювання і включає наполегливу корекцію запальних процесів у суглобовому апараті при їх наявності й планове індивідуальне за тривалістю та кратністю призначення повторних курсів хондропротекторів.

Ефективність лікування підлітків із ОА запропонованими диференційованими терапевтичними комплексами полягає в позитив-

ній динаміці як клінічних, так і параклінічних параметрів і залежить від тривалості застосування медикаментозних засобів та наявності факторів ризику щодо прогресування патологічного процесу.

За комплексною оцінкою лікування підлітків із ОА позитивний результат складає лише 56,2 %, що потребує подальшого, очевидно, більш тривалого проведення терапії та його корекції, включення санаторно-курортного етапу реабілітації, вдосконалення диспансерного нагляду.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. М., Борткевич О. П. Остеоартроз. Практична настанова / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич. — К. : МОРІОН, 2010. — 608 с.
2. Павлова В. Н. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / [В. Н. Павлова, Г. Г. Павлов, Н. А. Шостак, Л. И. Слуцкий]. — М. : «Медицинское информационное агентство», 2011. — 552 с.
3. Казимирко В. К. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз / В. К. Казимирко, В. Н. Коваленко, В. И. Мальцев. — К. : МОРІОН, 2006. — 176 с.
4. Сіменач Б. І. Спадково схильні захворювання суглобів: побудова лікувально-діагностичної тактики (на моделі колінного суглоба) / Б. І. Сіменач. — Х. : Основа, 1999. — 393 с.
5. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под общей ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. — М. : Литтера, 2010. — 448 с.
6. Остеоартроз: консервативная терапия / Под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. — Х. : Золотые страницы, 2007. — 424 с.
7. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of the knee osteoarthritis: Report or a Task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISI) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 2003. — Vol. 62, № 12. — P. 1145—55.
8. Ли́ла А. М. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) / [А. М. Ли́ла, В. И. Мазуров, О. В. Шидловская, М. С. Шостак] // *РМЖ*. — 2005. — Т. 13, № 24. — С. 1618—1622.
9. Zhang W. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis / W. Zhang, R. W. Moskovitz, G. Nuki [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2008. — № 16. — P. 137—162.
10. Лебець І. С. Провідні механізми формування остеоартрозу в підлітків та обґрунтування їх лікування / [І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко, Д. А. Кашкалда, І. М. Неліна, Г. В. Летяго] // *Современная педиатрия*. — 2008. — № 2. — С. 130—134.
11. Шевченко Н. С. Патогенетическая значимость воспаления при остеоартрозе у подростков с инициальными стадиями заболевания / [Н. С. Шевченко, И. С. Лебец, И. Н. Нелина, Д. А. Кашкалда, Е. В. Матвиенко, А. В. Летяго] // *Укр. ревматол. журн.* — 2010. — № 1 (39). — С. 50—54.
12. Лебець І. С. Оцінка ефективності лікування підлітків, хворих на остеоартроз колінних суглобів / [І. С. Лебець, Н. С. Шевченко, О. В. Матвієнко, Г. В. Летяго, Д. А. Кашкалда, І. М. Неліна] // *Таврический мед.-биол. вест.* — 2010. — № 2. — С. 55—57.
13. Алексеева Л. И. Перспективы хондропротекторной терапии остеоартроза / Л. И. Алексеева // *Науч.-практ. ревматология*. — 2003. — № 4. — С. 84—86.
14. Денисюк В. І., Денисюк О. В. Остеоартроз: стандарти діагностики та лікування за результатами доказової медицини / В. І. Денисюк, О. В. Денисюк // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 1 (87), I/II. — С. 91—95.

УДК: 616.12 – 008.331.1 – 008.318 – 073.7:615.22

## ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

*М. И. Шевчук, Н. И. Яблучанский*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

Целью работы было изучить взаимосвязь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и клиническими проявлениями артериальной гипертензии (АГ). Обследовано 130 пациентов с АГ (53 мужчин и 77 женщин) 1–3 степени и I–III стадий в возрасте  $50 \pm 26$  лет. Оценивались пол, возраст, давность АГ, уровень артериального давления (АД), класс ЧСС, степень тяжести СН, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), острый инфаркт миокарда в анамнезе (ОИМ), инсульт в анамнезе. Регистрация комплекса QRS проводилась на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+». Выделены пять групп продолжительности QRS: 60–99 мс, 100–119 мс, 120–139 мс, 140–159 мс, более 160 мс. Для оценки результатов использовались методы параметрической статистики. Комплекс QRS  $> 120$  мс был у 35 % пациентов. Распределение продолжительности QRS было ассиметричным со сдвигом в сторону к меньшим значениям. Продолжительность QRS у пациентов с АГ увеличивалась с ее давностью, уровнем АД, классом ЧСС, тяжестью СН, степенью снижения ФВ ЛЖ. Установлена важная роль продолжительности комплекса QRS ЭКГ при клинических проявлениях АГ. Степень изменения продолжительности комплекса QRS на ЭКГ должна использоваться в качестве маркера эффективности гипотензивной терапии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** продолжительность комплекса QRS ЭКГ, артериальная гипертензия, клинические проявления, удлинённый комплекс QRS ЭКГ, укороченный комплекс QRS ЭКГ

## ТРИВАЛІСТЬ КОМПЛЕКСУ QRS ЕКГ ТА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

*М. І. Шевчук, М. І. Яблучанський*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

Метою статті було вивчити зв'язок між тривалістю комплексу QRS ЕКГ та клінічними проявами артеріальної гіпертензії (АГ). Досліджено 130 пацієнтів з АГ (53 чоловіків та 77 жінок) 1–3 ступеню та I–III стадії віком  $50 \pm 26$  років. Оцінювалися стать, вік, тривалість АГ, рівень артеріального тиску (АТ), клас ЧСС, ступінь тяжкості СН, фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ), гострий інфаркт міокарда в анамнезі (ГІМ), інсульт в анамнезі. Реєстрація комплексу QRS проводилася на комп'ютерному електрокардіографі «Cardiolab+». Виділено п'ять груп тривалості QRS: 60–99 мс, 100–119 мс, 120–139 мс, 140–159 мс, більше 160 мс. Для оцінки результатів використовували методи параметричної статистики. Комплекс QRS  $> 120$  мс мали 35 % пацієнтів. Розподіл тривалості QRS був асиметричним зі зміщенням до менших показників. Подовження тривалості QRS у пацієнтів з АГ було зв'язано з давністю АГ, рівнем артеріального тиску, класом ЧСС, тяжкістю СН, ступенем зниження ФВ ЛШ. Встановлена важлива роль тривалості комплексу QRS ЕКГ при клінічних проявах АГ. Ступінь зміни тривалості комплексу QRS на ЕКГ повинна використовуватися в якості маркера ефективності гіпотензивної терапії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тривалість комплексу QRS ЕКГ, артеріальна гіпертензія, клінічні прояви, подовжений комплекс QRS ЕКГ, укорочений комплекс QRS ЕКГ

## RELATIONSHIP BETWEEN THE QRS COMPLEX DURATION AND CLINICAL MANIFESTATION OF ARTERIAL HYPERTENSION

*M. I. Shevchuk, N. I. Yabluchansky*

V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

This article was to examine the relationship between of the QRS complex duration and clinical manifestations of arterial hypertension (AH). Relationship between the QRS complex duration (QRS D) and clinical

manifestation of disease was studied in 130 patients (53 males and 77 females) mean age  $65 \pm 10$  years with AH 1–3 degrees, and I–III stages. Estimated age, sex, prescription of hypertension, blood pressure (BP), heart rate class, the severity of heart failure, left ventricular ejection fraction (LVEF), acute myocardial infarction in the anamnesis (AMI), stroke in the anamnesis. Registration of the QRS complex was carried out on a computer electrocardiograph «Cardiolab+». In study population the range of QRSD was on five groups: 60–99 ms, 100–119 ms, 120–139 ms, 140–159 ms, > 160 ms. Evaluation of results by methods of parametric statistics. Of these patients, 54 % had QRS complexes > 120 ms, shortened QRS complexes were absent. Distribution of QRSD was asymmetric with a shift toward smaller values. Relationship QRSD in patients with AH was with its remoteness, the level of blood pressure, heart rate class, the severity of heart failure, reducing the degree of LVEF. Established the important role of the QRSD in clinical manifestations of hypertension. The degree of change in the QRSD should be used as a marker of the effectiveness of antihypertensive therapy.

**KEY WORDS:** QRS complex duration, arterial hypertension, prolonged QRS complex, shortened QRS complex

Артериальная гипертензия (АГ) — заболевание, занимающее одно из главных мест среди сердечнососудистой патологии, характеризующееся высоким риском поражения органов-мишеней и дальнейшим развитием серьезных осложнений [1–3]. АГ имеется почти у 32 % взрослого работоспособного населения Украины [4, 5]. АГ ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в 7 раз, сердечной недостаточности (СН) — в 6 раз, ИБС — в 4 раза и поражения периферических артерий — в 2 раза [6–8].

Изменение продолжительности QRS при АГ является важным ЭКГ маркером ранней диагностики гипертрофии миокарда, риска развития нарушений ритма, изменений картины ЭКГ при сочетании с сопутствующими заболеваниями и состояниями, фармакологической эффективности антигипертензивных препаратов и является независимым предиктором высокого риска кардиальной смертности [9, 10].

В настоящее время не проводились исследования, посвященные изучению связи продолжительности комплекса QRS ЭКГ и клинических проявлений АГ.

**Цель** работы — изучить взаимосвязь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и клиническими проявлениями АГ для разработки предложений по улучшению качества ее диагностики и лечения.

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма», № государственной регистрации 0109U000622.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

На базе городской поликлиники № 6 обследовано 130 пациентов с АГ (53 мужчин и 77 женщин) 1–3 степени и I–III стадий АГ в возрасте  $50 \pm 26$  лет.

Мягкая АГ была у 49 пациентов, умеренная АГ была у 59 пациентов, тяжелая АГ — у 22 пациентов. Инсульт в анамнезе был у 13 пациентов. Сопутствующие хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) отмечалась у 56, постинфарктный кардиосклероз — у 14, диффузный кардиосклероз — у 22, сахарный диабет 2 типа — у 10, язвенная болезнь желудка — у 12, остеоартроз — у 23 пациентов. Стабильная стенокардия напряжения I ФК была у 32, II ФК — у 22 и III ФК — у 2 пациентов. У 57 пациентов были симптомы СН II ФК, у 65 пациентом симптомы СН I ФК и у 8 пациентов — III ФК. У 18 пациентов был ОИМ в анамнезе.

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

Оценивались пол, возраст, давность АГ, уровень артериального давления (АД): нормальное АД (систолическое АД (САД) — меньше 140 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) — меньше 90 мм рт. ст.), мягкая АГ (САД — 140–159 мм рт. ст., ДАД — 90–99 мм рт. ст.), умеренная АГ (САД — 160–179 мм рт. ст., ДАД — 100–109 мм рт. ст.), тяжелая АГ (САД — 180 мм рт. ст. и более, ДАД — 110 мм рт. ст. и более); класс ЧСС (брадисистолия — менее 60 уд. в минуту, нормосистолия — 60–90 уд. в минуту и тахисистолия — более 90 уд. в минуту); степень тяжести СН, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), острый инфаркт миокарда (ОИМ) в анамнезе, инсульт в анамнезе.

Регистрация продолжительности комплекса QRS ЭКГ проводилась на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+». Длительность комплекса QRS на ЭКГ измерялась в отведениях II, V<sub>1</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> (три последовательных комплекса) с выбором максимального

значения для отведения и зарегистрированных комплексов. ФВ ЛЖ исследовалась эхокардиографом «SIM 5000 plus». САД и ДАД измерялись методом Короткова тонометром «Microlife BP AG1-20».

Продолжительность комплекса QRS была разделена на пять групп: 60–99 мс, 100–119 мс, 120–139 мс, 140–159 мс, более 160 мс. Выделены классы продолжительности комплекса QRS ЭКГ: квалифицированный укороченный (менее 60 мс), нормальный (60–120 мс) и квалифицированный удлиненный (более 120 мс).

Данные обработаны при помощи программы Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии (среднее значение — М и

стандартное отклонение — sd), качественные изменения описаны относительными показателями (%) и их отклонения —  $\delta$ ). Оценивали частотное отношение (р).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В изученной популяции пациентов продолжительность комплекса QRS была от 62 до 160 мс. Квалифицированный удлиненный комплекс QRS выявлен у 35 % пациентов. Квалифицированный укороченный комплекс QRS выявлен не был. Распределение продолжительности комплекса оказалось ассиметричным со сдвигом в сторону меньших значений (рис. 1). Ассиметрия распределения продолжительности QRS на ЭКГ составила 1,16, эксцесс — 1,23.

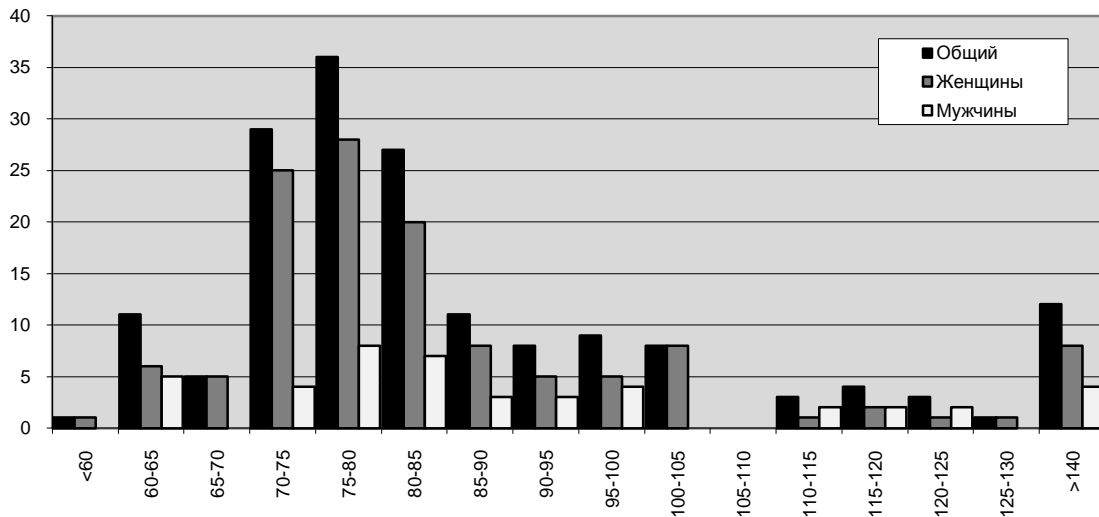


Рис. 1. Распределение продолжительности комплекса QRS на ЭКГ в изученной популяции пациентов

Результаты исследования клинических признаков АГ в зависимости от продолжительности комплекса QRS на ЭКГ приведены в табл. 1. Продолжительность комплекса QRS

у пациентов с АГ увеличивалась с возрастом, давностью АГ, уровнем АД, классом ЧСС. Укорочение продолжительности комплекса ассоциировалось с увеличением ФВ ЛЖ.

Таблица 1

Клинические признаки артериальной гипертензии в зависимости от продолжительности комплекса QRS на ЭКГ, (М ± sd)

Показатель	Диапазон продолжительности комплекса QRS, мс (базальные условия)			
	60–99	100–119	120–139	140–159
Количество пациентов, n	104	18	10	7
Возраст, лет	60 ± 6	63 ± 13	69 ± 15	77 ± 18
САД, мм рт. ст.	145 ± 12	162 ± 16	177 ± 18	182 ± 22
ДАД, мм рт. ст.	95 ± 10	96 ± 22	103 ± 20	105 ± 17
ЧСС, уд./мин	70 ± 14	70 ± 14	72 ± 13	86 ± 22
ФВ ЛЖ, %	59 ± 13	56 ± 15	57 ± 19	46 ± 19
Давность АГ, лет	5 ± 2	7 ± 3	10 ± 6	15 ± 10

Примечание: р\* 0,05 ≤ р ≤ 0,01; р\*\* 0,05 ≤ р ≤ 0,01; р\*\*\* 0,05 ≤ р ≤ 0,01.



В табл. 2 приведены частотные клинические признаки АГ в зависимости от диапазонов продолжительности QRS на ЭКГ. Во всех диапазонах преобладали пациенты женского пола. В диапазоне 60–99 мс преобладали пациенты с мягкой АГ, в диапазоне

100–119 мс — с умеренной АГ, а в диапазоне 140–159 мс — с тяжелой АГ. С удлинением продолжительности комплекса QRS возрастал ФК СН, частота встречаемости ОИМ и инсульта в анамнезе.

Таблица 2

**Частотные клинические признаки АГ в зависимости от диапазона продолжительности комплекса QRS на ЭКГ, (р (%))**

Показатель		Диапазон продолжительности комплекса QRS, мс (базальные условия)			
		60–99	100–119	120–139	140–159
Пол	мужской	30	11	11	10
	женский	25	7	4	2
Уровень АД	мягкая АГ	20	11	2	2
	умеренная АГ	4	17	9	8
	тяжелая АГ	2	6	6	8
Класс ЧСС	брадисистолия	0	6	7	4
	нормосистолия	16	26	11	5
	тахисистолия	6	15	3	1
ФК СН	I	4	15	6	2
	II	8	17	10	6
	III	5	5	9	13
ОИМ в анамнезе	есть	2	2	4	10
	нет	25	30	15	12
Инсульт в анамнезе	есть	1	4	2	6
	нет	21	35	25	6

Согласно большинству публикаций комплекс QRS более 120 мс считается удлиненным и является маркером межжелудочковой и/или внутрижелудочковой диссинхронизации [11, 12]. В нашем исследовании продолжительность QRS более 120 мс была выявлена у 16 % пациентов, что является меньше, чем по данным, полученным J. F. Beshai и S. A. Murphy с соавт. (37 % и 27 % пациентов соответственно) [13]. Такие отличия объясняются включением в исследования пациентов с более тяжелым ФК СН, что подтверждается выявленной нами связью между тяжестью СН и продолжительностью комплекса QRS.

Взаимосвязь продолжительности комплекса QRS и мужского пола, пожилого возраста, большего класса СН и сниженной ФВ ЛЖ соответствует данным [11, 12].

Снижение величины ЧСС при удлинении продолжительности комплекса объясняется наличием обратной связи между ЧСС и продолжительностью QRS, выявленной R. Childers и соавт. [10].

Данные о наличии связи между продолжительностью комплекса QRS и уровнем АД, давностью АГ, наличием ОИМ и ин-

сульта в анамнезе у пациентов с АГ являются новыми.

Таким образом, мы выявили взаимосвязь между продолжительностью комплекса QRS ЭКГ и возрастом пациентов, давностью и степенью АГ, классом ЧСС, ФК СН, уровнем АД, наличием ОИМ и инсульта в анамнезе. Эта связь не всегда однозначна.

## ВЫВОДЫ

1. В изученной популяции пациентов с АГ продолжительность комплекса QRS составила 62–160 мс. Квалифицированный удлиненный комплекс QRS выявлен у 35 % пациентов. Квалифицированный укороченный комплекс QRS выявлен не был. Распределение продолжительности комплекса QRS было ассиметричным со сдвигом в сторону к меньшим значениям.

2. Продолжительность комплекса QRS у пациентов с АГ увеличивалась с ее давностью, уровнем АД, классом ЧСС, тяжестью СН, степени снижения ФВ ЛЖ.

3. Установлена важная роль продолжительности комплекса QRS ЭКГ при клинических проявлениях АГ. Степень изменения продолжительности комплекса QRS на ЭКГ

должна использоваться в качестве маркера эффективности гипотензивной терапии.

Считается целесообразным дальнейшее изучение связи между продолжительно-

стью комплекса QRS ЭКГ, клиническими характеристиками и осложнениями АГ для улучшения диагностики и терапии заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дорогой А. П. Термін виконання «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» закінчився, проблеми залишилися. Що далі? / А. П. Дорогой // Артеріальна гіпертензія. — 2011. — № 3 (17). — С. 29—36.
2. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // Артеріальна гіпертензія. — 2008. — № 2. — С. 13—18.
3. Корнацький В. М. Проблеми здоров'я та подовження тривалості життя населення України / В. М. Корнацький // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 5. — С. 83—87.
4. Гогин Е. Е. Артеріальна гіпертонія і гіпертонічна хвороба (діагноз синдромний і діагноз нозологічний) / Е. Е. Гогин // Терапевт. арх. — 2010. — Т. 82, № 4. — С. 5—10.
5. Горбась І. М. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І. М. Горбась, О. О Смирнова, І. П. Кваша [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. — 2010. — № 6. — С. 51—67.
6. Тарасова К. В. Патогенез артеріальної гіпертензії: деякі сучасні уявлення / К. В. Тарасова, В. Г. Шевчук, І. С. Чекман [та ін.] // Біомедицинська і біосоціальна антропологія. — 2008. — № 10. — С. 304—311.
7. Коваленко В. М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В. М. Коваленко, Є. П. Свіщенко, Ю. М. Сіренко. — К. : МОРІОН, 2010. — С. 262—269.
8. Свіщенко Е. П., Безродная Л. В. Эссенциальная артериальная гипертензия // Руководство по кардиологии / Под ред. В. Н. Коваленко. — К. : МОРИОН, 2008. — С. 444—480.
9. Murphy S. A. Resynchronization therapy in patient with narrow QRS (RethinQ — Presented at AHA 2007) [Електронний ресурс] / S. A. Murphy // J Am Coll Cardiol. — 2007. — Режим доступу до ресурсу : [www.acc.org](http://www.acc.org).
10. Childers R. Features of an exceptionally narrow QRS data set / R. Childers, A. Holmes, M. Kocherginsky [et al.] // J. Electrocardiol. — 2008. — № 41. — P. 501—507.
11. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National Institute for Health and Clinical Excellence. Methods, evidence, and recommendations [Електронний ресурс] // Clinical guidelines, CG127. — London : Royal College of Physicians (UK), 2011. — Режим доступу до ресурсу : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
12. Коваленко В. М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В. М. Коваленко, М. І. Лугай, Ю. М. Сіренко. — К. : Бізнес Поліграф, 2007. — 128 с.
13. Beshai J. F. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complex [Електронний ресурс] / J. F. Beshai, R. A. Grimm, Sh. F. Nagueh [et al.] // NEJM. — 2007. — Режим доступу до ресурсу : [www.nejm.org](http://www.nejm.org).

## Огляди

УДК: 612.392.45

### РОЛЬ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

*Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, А. С. Смирнова, О. К. Кашанская, И. А. Мильнер*  
Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Украина

В обзоре представлены современные данные литературы о механизмах интестинальной абсорбции и регуляции обмена железа в организме человека. Отдельное внимание уделено факторам, приводящим как к дефициту этого микроэлемента, так и к его избытку. Описаны методы оптимальной фармакологической коррекции данных состояний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** обмен железа

### РОЛЬ ЗАЛІЗА В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

*М. Т. Ватутін, Н. В. Калінкіна, Г. С. Смирнова, О. К. Кашанська, І. А. Мільнер*  
Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

В огляді представлені сучасні дані літератури стосовно механізмів інтестинальної абсорбції та регуляції обміну заліза в організмі людини. Окрему увагу надано чинникам, що приводять як до дефіциту цього мікроелементу, так і до його надлишку. Описано методи оптимальної фармакологічної корекції даних станів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** обмін заліза

### THE ROLE OF IRON IN THE HUMAN ORGANISM

*M. T. Vatutin, N. V. Kalinkina, G. S. Smyrnova, O. K. Kashanska, I. A. Milner*  
Donetsk National Medical University named by M. Gorkiy, Ukraine

This review presents recent data of literature on the mechanisms of iron absorption in the human organism. Separately we marked factors that can lead to iron deficiency or overload. The methods of optimal pharmacological correction of these states were described.

**KEY WORDS:** iron metabolism

Железо является важнейшим микроэлементом, который входит в состав более 100 ферментов организма человека и принимает участие в дыхании, кроветворении, иммунобиологических процессах и окислительно-восстановительных реакциях. Концентрация его в плазме широко варьируется и у здорового человека составляет 10,8–28,8 мкмоль/л [1]. Ежедневная потеря железа чрезвычайно мала (около 1 мг/сут.). В основном она осуществляется за счет десквамация эпителиальных клеток кишечника и кожи, микрокровоотечений, выведения с желчью и мочой. Компенсация этих потерь имеет фундаментальное значение и происходит путем абсорбции железа из пищи [2].

Интестинальная абсорбция представляет главный этап этого процесса, который тщательно регулируется общим содержанием железа в организме, эритропоэтической активностью и выраженностью гипоксии. Однако механизмы интестинальной абсорбции и регуляции обмена железа в организме человека до сих пор изучены недостаточно.

#### **Обмен железа**

Как известно, в пищевых продуктах содержится 2 типа железа — гемовое (красное мясо) и негемовое или ионизированное (овощи, фрукты, зерновые культуры). При среднем поступлении с пищей 10–20 мг железа в сутки у здорового человека около 1–2 мг

абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [3]. Наиболее интенсивно этот процесс происходит в двенадцатиперстной и начальных отделах тощей кишки. Желудок играет лишь незначительную роль в усвоении железа, т.к. в нем абсорбируется не более 1–2 % от общего количества поступающего микроэлемента. В процессе прохождения железа через апикальную и базолатеральную мембраны абсорбирующих эпителиальных клеток участвуют 2 вида транспортеров [4]. Негемовое железо переносится интестинальным дивалентным катионом DMT1 (divalent metal transporter 1). При этом атомы трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ), поступившие с пищей, сначала редуцируются в атомы двухвалентного ( $Fe^{2+}$ ) ферриредуктазой, а затем захватываются DMT1 [5]. Вторым транспортером негемового железа внутрь энтероцита является комплекс мобильферрин-интегрин, механизм действия которого еще не совсем ясен. Считается [6], что внутриклеточная железосвязывающая молекула мобильферрина получает ионы железа от DMT1 и транспортирует микроэлемент в цитозоль. В базолатеральной мембране энтероцита присутствует другой транспортер — IREG1/ferroportin/MTP1 (iron regulated protein1/ferroportin/metal transporter protein1), который окисляет  $Fe^{2+}$  до  $Fe^{3+}$  и транспортирует его в кровь.

Механизм транспортировки гемового железа внутрь энтероцита также остается мало изученным. Считается [7], что гемовое железо освобождается от белковых цепей в ЖКТ и в виде металлопорфирина всасывается энтероцитами кишечника. Внутри клетки происходит расщепление гема гем-оксигеназой-1 с высвобождением  $Fe^{2+}$ . Далее, с помощью белковой транспортной системы IREG1/ferroportin/MTP1, ионы окисляются до  $Fe^{3+}$ , связываются с трансферрином и покидают энтероцит, выходя в ток крови [8].

Высвобождение абсорбированного железа в сторону общей циркуляции происходит с помощью трансмембранных белков ферропортина [9] и гепестина [10]. Последний является ферроксидазой и обеспечивает взаимопревращение  $Fe^{2+}$  и  $Fe^{3+}$ . Интенсивность поступления микроэлемента в кровь зависит от соотношения содержания в плазме свободного, моножелезистого и дижелезистого (насыщенного) трансферрина. Комплекс трансферрин-железо поступает главным образом в костный мозг (КМ), где

используется для эритропоэза, небольшая часть — в депо (преимущественно в печени) и еще меньшее количество ассимилируется тканями для образования миоглобина, некоторых ферментов тканевого дыхания, нестойких комплексов железа с аминокислотами и белками [11, 12]. В транспорте железа принимает участие и лактоферрин [13, 14] — железосвязывающий гликопротеин, который является эволюционно самым молодым представителем семейства трансферринов. Лактоферрин абсорбирует железо из интестинальных эпителиальных клеток, а затем также транспортирует его к печени и другим органам.

Депонирование железа осуществляется ферритином — белком, который преимущественно содержится в макрофагах КМ, печени и селезенке. В случае избытка железа в организме ферритин преобразуется в гемосидерин. Основную железодепонирующую функцию выполняет ферритин печени, тогда как в слизистой оболочке тонкого кишечника он отвечает за перенос железа, абсорбированного энтероцитами к трансферрину плазмы крови. Ферритин системы фагоцитирующих макрофагов абсорбирует железо, которое высвобождается после деструкции энтероцитов, для его реутилизации.

### **Регуляция гомеостаза железа**

Существует множество механизмов, участвующих в поддержании гомеостаза железа. Так, белки, регулирующие обмен железа IRP1 и IRP2 (Iron Regulatory Protein), позволяют каждой клетке определять его количество [15]. В том случае, когда содержание железа в клетке достаточное, IRP перенаправляет его к ферритину. В условиях железodefицита происходит связывание IRP с IRE (iron-responsive element) ферритина, что приводит к снижению уровня последнего и увеличению концентрации трансферрина.

Интенсивность всасывания железа из ЖКТ регулируется количеством этого микроэлемента, поступающего с пищей (алиментарный регулятор), его общим содержанием в организме (депо-регулятор или регулятор запасов железа), а также активностью эритропоэза в костном мозге (эритроидный регулятор).

В последние годы установлено [16], что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин — 25-аминокислотный пептид, синтезирующийся в печени, моноцитах и нейтро-

филах, а также в альвеолярных макрофагах. Отмечено [17], что под действием провоспалительных цитокинов происходит гиперпродукция гепсидина, который блокирует рецепторы ферропортина — белка, транспортирующего железо как из энтероцитов, так и макрофагов в кровь. Таким образом, с одной стороны, это может нарушать абсорбцию железа из кишечника, а с другой — приводить к его избыточному скоплению в макрофагах, что затрудняет его использование для построения гемоглобина.

Имеются данные [18], что в регуляции обмена железа также играет роль HFE (Human hemochromatosis protein) — протеин, который является своеобразным «информатором» потребности организма в железе. Кроме того, HFE, взаимодействуя с  $\beta_2$ -микроглобулином, может конкурировать с железом за связывание с рецепторами трансферрина 1-го типа (RTf1). Результаты ряда исследований [19] показали, что снижение уровня HFE приводит к уменьшению концентрации гепсидина и, соответственно, увеличению уровня сывороточного железа.

Еще одним регулирующим звеном гомеостаза железа является 2-й тип рецептора трансферрина (RTf2) [20]. Он также способен связывать трансферрин в зависимости от pH крови, но с аффинностью в 25 раз меньшей, чем у RTf1. Так, при pH крови 7,4 отмечается высокая способность связывания дижелезистого трансферрина с RTf2, которая существенно снижается с уменьшением pH. Предполагают [21], что RTf2 «информирует» гепатоциты о количестве сывороточного железа. Согласно этой гипотезе утрата функции RTf2 может привести к снижению захвата железа гепатоцитами и снижению выработки гепсидина, что вызовет увеличение интестинальной абсорбции железа и уменьшение его захвата макрофагами.

В обмене железа важную роль играют витамины и некоторые микроэлементы: витамин С принимает участие в восстановлении  $Fe^{3+}$  в  $Fe^{2+}$  и процессе высвобождения железа из депо; дефицит рибофлавина сопровождается увеличением экскреции железа с мочой; снижение уровня пиридоксина отражается на состоянии аминокислотного обмена (лизина, гистидина, метионина), участвующих в процессе всасывания железа в кишечнике; эргокальциферол участвует в переносе железа из депо в КМ. В настоящее время известно, что медь входит в состав множества фер-

ментов и белков, которые участвуют в окислении  $Fe^{2+}$  и его связывании с трансферрином.

### ***Изменение содержания железа в сыворотке крови***

Дефицит железа может быть обусловлен следующими причинами [22, 23]: хронической кровопотерей (геморрой, обильные меноррагии и т. п.), недостаточным поступлением железа с пищей (вегетарианство), усиленным его расходом (периоды интенсивного роста и развития, беременность и лактация), нарушением всасывания при патологии ЖКТ или избыточном употреблении фосфатов, оксалатов, кальция или танина, его конкурентным потреблением (глистные инвазии), а также гиповитаминозом.

Недостаток железа в крови часто наблюдается при системных, эндокринных заболеваниях и патологии печени. Так, S. Agrawal et al. [24] обследовали 214 пациентов, страдающих ревматоидным артритом (РА). Анемия была диагностирована в 71 % случаев, при этом железodefицитная анемия (ЖДА) развилась у 48 % больных. В другом исследовании [25] анемия была зарегистрирована у 85 % больных РА, 60 % из которых имели ЖДА.

Результаты нашего исследования [26] показали, что среди обследованных 65 больных РА анемия была диагностирована в 64,6 % случаев. При этом клиническими особенностями РА у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина являлись его более тяжелое и длительное течение, высокая степень активности и низкое качество жизни по сравнению с больными без анемии.

Известно, что при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ) происходит активация различных провоспалительных цитокинов (интерферон- $\gamma$ , интерлейкины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ ), действие которых может приводить к изменению метаболизма железа. При СЗСТ возникновение ЖДА также обусловлено снижением всасывания ионов железа в ЖКТ, прежде всего, в результате поражения его слизистой оболочки нестероидными [27] и стероидными противовоспалительными препаратами [28], метотрексатом [29], нарушением её трофики вследствие системного воспаления [30], развитием микронутриентной недостаточности [31]. Как известно, любой воспалительный процесс сопровождается интенсификацией свободно-радикального окисления. В ответ

на это происходит компенсаторная активация антиоксидантной системы, основными компонентами которой являются витамины (А, С и Е), микроэлементы (селен, медь, цинк и др.) и ферменты (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы и др.). Большинство из этих веществ принимает участие во всасывании, транспортировке и других процессах обмена железа в организме человека.

Эндокринные заболевания, такие как гипотиреоз и сахарный диабет (СД) также могут сопровождаться снижением уровня железа в сыворотке крови. ЖДА, развивающаяся у 30 % больных гипотиреозом, чаще обусловлена снижением всасывания железа в тонком кишечнике вследствие атрофии и отека его слизистой, отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз. Для гипотиреоза характерно также снижение агрегации тромбоцитов, что может усугубить кровоточивость и привести к развитию постгеморрагической ЖДА. Имеются данные [32], что заместительная терапия гипотиреоза может приводить к нормализации уровня железа в сыворотке крови и исчезновению симптомов ЖДА. Анемия со сниженным уровнем железа у больных СД наблюдается в 19–38 % случаев. Наиболее частыми причинами ее развития являются нарушение продукции эритропоэтина, всасывания железа и витаминов [33, 34]. Интересно, что эффективное лечение ЖДА у больных СД приводит к достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина [35].

ЖДА также часто сопровождает заболевания печени. Причинами её возникновения в этих случаях являются кровотечения из варикозно расширенных вен, а также нарушение гемостаза при возникновении тромбоцитопении или дефиците факторов свертываемости крови. Так, согласно данным Semba R. D. et al. [36], ЖДА была зарегистрирована у 46,7 % пациентов, страдающих вирусным гепатитом С. Авторы отметили, что развитие анемии ассоциировалось с увеличением тяжести гепатита и смертности больных. В другом исследовании [37], ЖДА была диагностирована у 25,7 % больных таким гепатитом. При этом, согласно данным многофакторного регрессионного анализа, проведенного авторами, параметром, предсказывающим вероятность возникновения ЖДА, является уровень RTf.

Анемия при злокачественных новообразованиях встречается в 65 % случаев, из которых ЖДА составляет 27 % [38]. В развитии анемии в этом случае, прежде всего, играет роль хроническая кровопотеря, замещение нормальных клеток КМ малигнизированными, а также миелотоксическое действие противоопухолевых препаратов. Так, у 21 % больных колоректальным раком была диагностирована ЖДА [39], при этом у пациентов, получавших химиотерапию, ЖДА развивалась чаще, по сравнению с теми, кто ее не получал. Интересно, что дефицит железа и анемия активируют оксидативный стресс и вызывают повреждение ДНК, что в свою очередь может увеличить риск канцерогенеза [40].

Причинами увеличения уровня железа в сыворотке крови могут быть его избыточное потребление (например, при повышенном его содержании в питьевой воде), а также неконтролируемый прием препаратов железа и оральных контрацептивов. Так [41], у 46 женщин, получавших препараты, содержащие эстроген на протяжении 2-х лет, было зарегистрировано достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение уровня сывороточного железа по сравнению с контрольной группой ( $132,7 \pm 47,6$  нг/дл;  $104,0 \pm 34,3$  нг/дл, соответственно). Как уже было сказано ранее, при избытке железа в организме происходит накопление гемосидерина, патологически высокое содержание которого в ретикулоэндотелиальных клетках паренхиматозных органов приводит к гемосидерозу. Симптоматический гемосидероз встречается при наследственных и приобретенных гемолитических анемиях, некоторых инфекционных болезнях (возвратном тифе, бруцеллезе, малярии) и циррозе печени. Первичный гемосидероз, к примеру, эссенциальный легочный или наследственный гемохроматоз, характеризуется преимущественно локальным накоплением железа (легкие, кожа).

### **Коррекция уровня железа**

Коррекция низкого уровня железа прежде всего заключается в устранении возможных его этиологических факторов. При наличии ЖДА больным назначают пероральные или парентеральные формы препаратов железа [42]. Последние применяют при плохой переносимости пероральных форм или ограниченной возможности их абсорбции в кишечнике (например, воспалительные изменения

ЖКТ). Для профилактики развития ЖДА рекомендуют употреблять в пищу продукты, содержащие большое количество железа и витамины, улучшающие его всасывание.

В настоящее время актуальным остается вопрос выбора препарата железа, пероральные формы которого могут быть представлены ионными солевыми препаратами  $Fe^{2+}$  или неионными — разработанными на основе гидроксид-полимальтозного комплекса (ГПК)  $Fe^{3+}$ . В метаболизме этих препаратов имеется принципиальное различие. Так, благодаря своей низкой молекулярной массе всасывание солевых препаратов  $Fe^{2+}$  является пассивным неконтролируемым процессом, что может привести к их передозировке. Одновременно с этим вследствие реакции окисления  $Fe^{2+}$  происходит образование свободных радикалов, которые могут повреждать слизистую оболочку ЖКТ, что в последующем может блокировать процессы всасывания многих микроэлементов, в том числе и железа.

Особенностями ГПК  $Fe^{3+}$  являются его высокая молекулярная масса, наличие ядра гидроокиси железа, окруженного полимальтозной оболочкой, что ограничивает его всасывание, в связи с чем их передозировка становится невозможной. При их применении отсутствует также и этап окисления с переходом  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$ , а соответственно и высвобождение свободных радикалов. Все это существенно снижает риск нежелательных реакций, характерных для солевых препаратов железа. Так, Jacobs P. et al. [43] сравнивали эффективность лечения ЖДА препаратами, содержащими сульфат железа (1-я группа) и ГПК (2-я группа). Результаты исследования показали, что достоверных различий в приросте уровня гемоглобина между группами не было (1-я группа —  $121 \pm 11$  г/л, 2-я —  $123 \pm 15$  г/л,  $p > 0,05$ ). Вместе с тем концентрация ферритина оказалась существенно ( $p < 0,05$ ) выше у пациентов 1-й группы ( $12,1 \pm 11,3$  нг/мл) по сравнению со 2-й ( $5,5 \pm 4,9$  нг/мл). Частота возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ также была достоверно ( $p < 0,05$ ) больше в 1-й группе (44,7 %), чем во 2-й (17,5 %).

В тоже время в исследовании Ворше А. et al. [44] обнаружили, что после лечения сульфатом железа у пациентов наблюдался более

высокий уровень железа в крови и меньшее количество побочных явлений по сравнению с теми, кто принимал ГПК. В другом исследовании [45], у пациентов, принимающих ГПК, не наблюдалось достоверного увеличения уровня гемоглобина после 12 нед. лечения, тогда как через 6 нед. после замены ГПК сульфатом железа зарегистрировано существенное (на 8–32 г/л) возрастание концентрации гемоглобина. Liu T. et al. [46] также отметили, что лечение ЖДА препаратами, содержащими  $Fe^{2+}$ , было более эффективно и безопасно, чем использование ГПК.

При повышенном содержании уровня железа в организме также следует исключить влияние факторов, которые могут привести к его избытку. Одним из методов уменьшения концентрации железа в сыворотке крови являются гемоэксфузии. При этом следует отметить, что с 500 мл крови выводится лишь 250 мг железа. Обычно кровопускания производят 1–2 раза в неделю до тех пор, пока уровни железа и ферритина в сыворотке, а также степень насыщения трансферрина железом не снизятся до нижней границы нормы. Согласно данным Bring P. et al. [47], средняя продолжительность жизни больных, которых лечили кровопусканиями, значительно больше (8,2 г), чем у больных, которым они не производились (4,9 г). У леченных также была меньше и летальность за 5 лет — 11 % и 67 %, соответственно.

Для лечения перегрузки железом можно использовать его хелаторы и эритроцитозферез. Так, при инфузии хелатора железа дефероксамина у 17 из 21 пациента (80,9 %) наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня ферритина [48]. В другом исследовании [49] отмечено снижение уровня ферритина в сыворотке крови с 886,8 нг/мл до 485,9 нг/мл при приеме перорального хелатора деферазирокса в течение 5 нед.

Таким образом, представленные данные показывают, что механизмы кишечной абсорбции и регуляции железа в организме человека весьма сложны. При этом к ухудшению качества жизни больных может приводить как дефицит железа, так и избыток. Вместе с тем, своевременное выявление и оптимальная коррекция дефицита и избытка железа существенно улучшают качество жизни и прогноз пациентов.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Cadet E. Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / [E. Cadet, M. Gadenne, D. Capront, J. Rochette] // *La revue de medecine interne.* — 2005. — Vol. 26. — P. 315—324.
2. Anderson G. Control of iron absorption / G. Anderson // *J Gastroenterol Hepatol.* — 1996. — Vol. 11. — P. 1030—1032.
3. Zhang A. Iron Homeostasis: Recently identified proteins provide insight into novel control mechanisms / A. Zhang, A. Caroline // *J Biol Chem.* — 2009. — Vol. 284. — P. 711—715.
4. Shayeghi M. Identification of an intestinal heme transporter / M. Shayeghi, G. Latunde-Dada, J. Oakhill // *Cell.* — 2005. — Vol. 122. — P. 789—801.
5. Conrad M. Umbreit J. Pathways of iron absorption / M. Conrad, J. Umbreit // *Blood Cells Mol Dis.* — 2002. — Vol. 29. — P. 336—55.
6. Umbreit J. The ferrireductase paraferitin contains divalent metal transporter as well as mobilferrin / J. Umbreit, M. Conrad, L. Hainsworth // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2002. — Vol. 282. — P. 534—539.
7. Anderson G. Mechanisms of haem and non-haem iron absorption: lessons from inherited disorders of iron metabolism / G. Anderson, D. Frazer, A. McKie // *Biometals.* — 2005. — Vol. 18. — P. 339—348.
8. Linder M. Vesicular transport of Fe and interaction with other metal ions in polarized Caco2 Cell monolayers / M. Linder, M. Moriya, A. Whon // *Biol. Res.* — 2006. — Vol. 39. — P. 143—156.
9. Donovan A. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis / A. Donovan, C. Lima, J. Pinkus [et al.] // *Cell Metab.* — 2005. — Vol. 1 (3). — P. 191—200.
10. Yeh K. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium / K. Yeh, M. Yeh, L. Mims // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2009. — Vol. 296. — P. 55—65.
11. Sipe D. Binding to cellular receptors results in increased iron release from transferrin at mildly acidic pH / D. Sipe, R. Murphy // *J Biol Chem.* — 1991. — Vol. 266. — P. 802—807.
12. Bali P. A new role for the transferrin receptor in the release of iron from transferrin / P. Bali, O. Zak, P. Aisen // *Biochemistry.* — 1991. — Vol. 30. — P. 324—328.
13. Adlerova L. Lactoferrin: a review / L. Adlerova, A. Bartoskova, M. Faldyna // *Veterinari Medicina.* — 2008. — Vol. 53. — P. 457—468.
14. Artym J. The role of lactoferrin in the iron metabolism. Part I. Effect of lactoferrin on intake, transport and iron storage / J. Artym // *Postepy Hig Med Dosw.* — 2008. — Vol. 62. — P. 599—612.
15. Pantopoulos K. Iron metabolism and the IRE/IRP regulatory system: an update / K. Pantopoulos // *Ann N Y Acad Sci.* — 2004. — Vol. 12. — P. 1—13.
16. Hudson D. Human hephaestin expression is not limited to enterocytes of the gastrointestinal tract but is also found in the antrum, the enteric nervous system, and pancreatic cells / D. Hudson, S. Curtis, V. Smith // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2010. — Vol. 298. — P. 425—432.
17. Yang F. Hecpudin expression and iron transport in alveolar macrophages / F. Yang // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* — 2006. — Vol. 291. — P. 417—425.
18. Nemeth E. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin / E. Nemeth, S. Rivera, V. J. Gabajan // *J. Clin. Inv.* — 2004. — Vol. 113 (9). — P. 1271—1276.
19. Лубянова И. Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога / И. Лубянова // *Актуальные проблемы транспортной медицины.* — 2010. — № 2. — С. 47—57.
20. Giannetti A. Mechanism for multiple ligand recognition by the human transferrin receptor / A. Giannetti, P. Snow, O. Zak // *PLoS Biol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 51.
21. Fleming R. Transferrin receptor 2: Continued expression in mouse liver in the face of iron overload and in hereditary hemochromatosis / R. Fleming, M. Migas, C. Holden // *PNAS.* — 2000. — Vol. 97. — P. 2214—2219.
22. Clark S. Iron Deficiency Anemia / S. Clark // *Nutr Clin Pract.* — 2008. — Vol. 23. — P. 128—141.
23. Новик А. А., Богданов А. Н. Анемии (от А до Я) руководство для врачей / Под ред. акад. Ю. Л. Шевченко. — СПб: Нева, 2004. — 320 с., ил.
24. Agrawal S. Anemia in rheumatoid arthritis: high prevalence of iron-deficiency anemia in Indian patients / S. Agrawal, R. Misra, A. Agrawal // *Rheumatol Int.* — 2006. — Vol. 26 (12). — P. 1091—1095.
25. Tandra M. Iron deficiency in rheumatoid arthritic patients especially with in the middle age / M. Tandra, A. Srivastava // *International Journal of Systems Biology.* — 2010. — Vol. 2, Is. 1. — P. 1—5.
26. Калинкина Н. В. Особенности течения ревматоидного артрита у пациентов со сниженным уровнем гемоглобина / Н. В. Калинкина, А. С. Смирнова, Н. Т. Ватутин // *Український ревматологічний журнал.* — 2010. — № 42. — С. 34—42.



27. Lai L. H. Nonsteroid anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal injury / L. H. Lai, F. K. Chan // *Curr Opin Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 25 (6). — P. 544—548.
28. Filaretova L. From gastroprotective to proulcerogenic action of glucocorticoids on the gastric mucosa / [L. Filaretova, O. Morozova, T. Bagaeva, T. Podvigina] // *J Physiol Pharmacol.* — 2009. — Suppl. 7. — P. 79—86.
29. Fijlstra M. Lactose maldigestion during methotrexate-induced gastrointestinal mucositis in a rat model / M. Fijlstra, E. Rings, H. Verkade [et al.] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 300 (2). — P. 283—291.
30. Parker B. A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease / B. Parker, C. Chattopadhyay // *Rheumatology.* — 2007. — Vol. 46. — P. 1737—1738.
31. Huang H. Multivitamin/mineral supplements and prevention of chronic disease: executive // H. Huang, B. Caballero, S. Chang // *Am J Clin Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 265—268.
32. Duntas L. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism / L. Duntas, L. Papanastasiou, E. Mantzou // *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* — 1999. — Vol. 107. — P. 356—360.
33. Маньковский Б. Необходимость коррекции анемии для управления сахарным диабетом / Б. Маньковский // *Здоров'я України.* — 2007. — № 10. — С. 29.
34. Thomas M. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia / M. Thomas, C. Tsalamandris, R. Macisaac // *Diabet Med.* — 2006. — Vol. 23. — P. 502—509.
35. Tarim O. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus / O. Tarim, A. Küçükerođan, U. Günay // *Pediatr Int.* — 1999. — Vol. 41. — P. 357—362.
36. Semba R. High prevalence of iron deficiency and anemia among female injection drug users with and without HIV infection / R. Semba, N. Shah, S. Strathdee, D. Vlahov // *J Acquir Immune Defic Syndr.* — 2002. — Vol. 29. — P. 142—144.
37. Salwa T. Role of Hepcidin in Anemia of Chronic Hepatitis C Patients / S. Toima, S. Abeya, M. Mona // *Journal of American Science.* — 2010. — Vol. 12. — P. 145—154.
38. Robertson K. Assessment of iron status and the role for iron-replacement therapy in anaemic cancer patients under the care of a specialist palliative care unit / K. Robertson, S. Hutchison // *Palliat Med.* — 2009. — Vol. 23. — P. 406—409.
39. Park S. Estimation of iron deficiency anemia prevalence in colorectal cancer patients / S. Park, K. Hicks, R. Nisenbaum [et al.] // *Gastrointestinal Cancers Symposium. General Poster Session.* — 2010. — Abstract 514.
40. Prá D. A possible link between iron deficiency and gastrointestinal carcinogenesis / D. Prá // *Nutr Cancer.* — 2009. — Vol. 61. — P. 415—426.
41. Frassinetti-Gunderson E. Iron stores in users of oral contraceptive agents / E. Frassinetti-Gunderson // *The American Journal of Clinical Nutrition.* — 1985. — Vol. 41. — P. 703—712.
42. Goddard A. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia / A. Goddard, A. McIntyre, B. Scott // *Gut.* — 2000. — Vol. 46. — P. 1—5.
43. Jacobs P. Erythrocytes: Better Tolerance of Iron Polymaltose Complex Compared with Ferrous Sulphate in the Treatment of Anaemia / P. Jacobs, L. Wood, A. R. Bird // *Hematology.* — 2000. — Vol. 5 (1). — P. 77—83.
44. Bopche A. Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children / A. Bopche, R. Dwivedi, R. Mishra // *Indian Pediatr.* — 2009. — Vol. 46. — P. 883—885.
45. Mehta B. Iron hydroxide polymaltose-cause of persistent iron deficiency anemia at delivery / B. Mehta // *Indian Journal of medical sciences.* — 2001. — Vol. 55. — P. 616—620.
46. Liu T. Comparison of a combination ferrous fumarate product and a polysaccharide iron complex as oral treatments of iron deficiency anemia / T. Liu, S. Lin, C. Chang // *Int J Hematol.* — 2004. — Vol. 80. — P. 416—420.
47. Bring P. Iron overload disorders: treatment options for patients refractory to or intolerant of phlebotomy / P. Bring, N. Partovi, J. Ford // *Pharmacotherapy.* — 2008. — Vol. 28. — P. 331—342.
48. Drakonaki E. Deferoxamine versus combined therapy for chelating liver, spleen and bone marrow iron in beta-thalassemic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study / E. Drakonaki, T. Maris, S. Maragaki // *Hemoglobin.* — 2010. — Vol. 34. — P. 95—106.
49. Miura Y. Iron Chelation Therapy with Deferasirox Results in Improvement of Liver Enzyme Level in Patients with Iron Overload-Associated Liver Dysfunction / [Y. Miura, Y. Matsui, H. Kaneko, M. Watanabe] // *Case Report Med.* — 2010. — Vol. 1. — P. 1—3.

УДК: 615.375

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Н. В. Лысенко<sup>1</sup>, А. Ю. Картвелишвили<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup> ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

---

Представлена клиническая фармакология биологических препаратов в рамках классификационной системы АТС. Приведена классификация, особенности фармакодинамики препаратов. Описан алгоритм использования биологических агентов в терапевтической практике: ревматология, гастроэнтерология, неврология. Детально рассмотрены абсолютные и относительные противопоказания и побочные эффекты биологических препаратов, а также меры контроля при их длительном применении.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клиническая фармакология, биологические препараты (агенты)

## ВИКОРИСТАННЯ БІОЛОГІЧНИХ АГЕНТІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

*Н. В. Лисенко<sup>1</sup>, Г. Ю. Картвелішвілі<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup> ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків, Україна

---

Представлена клінічна фармакологія біологічних препаратів у рамках класифікаційної системи АТС. Приведена класифікація, особливості фармакодинаміки препаратів. Описаний алгоритм використання біологічних агентів у терапевтичній практиці: ревматологія, гастроентерологія, неврологія. Більш детально розглянуті абсолютні та відносні протипоказання й побічні ефекти біологічних препаратів, а також заходи контролю при їх тривалому застосуванні.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клінічна фармакологія, біологічні препарати (агенти)

## BIOLOGICAL AGENTS IN MEDICAL THERAPY

*N. V. Lysenko<sup>1</sup>, A. Y. Kartvelishvili<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup> STPI «Ukrzaliznytsya Central Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

---

Presented clinical pharmacology of biological products under the ATC classification system. The classification, characteristics of pharmacodynamics of drugs. An algorithm for the use of biological agents in therapeutic practice: rheumatology, gastroenterology, neurology. Examined in detail the absolute and relative contraindications and side effects of biological agents, as well as control measures in their long-term use.

**KEY WORDS:** clinical pharmacology, biological agents

### Историческая справка

Быстрое развитие генноинженерных технологий в последнее десятилетие позволило создать новый тип лекарственных препаратов — биологические агенты, представляющие собой моноклональные антитела с ринонаправленными точками приложения, в том числе к провоспалительным цитокинам (ФНО-а, IL-1, IL-6 и др.) [1, 2].

На сегодняшний день данные применения биологических агентов в практическом здра-

воохранении и результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что препараты не излечивают заболевание, а прерывают его прогрессирование, уменьшают лекарственную нагрузку и повышают качество жизни пациентов. Однако после их отмены через тот или иной промежуток времени возможно обострение заболевания [1, 3].

Биологические агенты, как правило, следует назначать при активном воспалительном процессе после того, как не было получено желаемого результата от назначения

последовательно различных, не менее двух эффективных «базисных» препаратов. Тяжесть заболевания, влияние болезни на качество жизни, выраженность клинических проявлений заболевания у разных пациентов отличаются. При назначении пациенту биологических агентов следует учитывать все эти факторы, а также токсические эффекты ранее назначаемых «базисных» препаратов [3].

Биологические агенты могут быть включены в комплекс проводимой терапии или, при наличии показаний, могут быть назначены вместо ранее получаемого «базисного» препарата в виде монотерапии [3, 4].

Полученные на сегодняшний день данные клинических исследований показали, что эти препараты высокоэффективны и могут назначаться сразу после постановки диагноза без первоначального использования традиционных «базисных» препаратов [3–5].

В качестве основной («базисной») терапии биологические агенты используются в ревматологии, неврологии, гастроэнтерологии. Не смотря на хорошие отдаленные результаты лечения препаратами (до 10 лет), широкое их использование ограничено риском возникновения побочных эффектов и высокой стоимостью, что особенно актуально для стран третьего мира и не имеющих страховой медицины.

Перед применением биологических агентов пациентам необходимо пройти тщательное клиническое обследование для исключения скрытого туберкулеза, носительства антигена вирусных гепатитов В и С, других воспалительных и сопутствующих заболеваний, так как при назначении терапии биологическими агентами возможно их обострение. При выявлении хронических воспалительных заболеваний проводится их лечение и после этого назначается терапия биологическими агентами [3, 4, 6].

### **Классификация биологических агентов**

#### ***АТС классификация***

- L Антинеопластические и иммуномодулирующие агенты
  - L01 Антинеопластические агенты
    - L01X Другие антинеопластические агенты
      - L01XC Моноклональные антитела
        - L01XC02 Ритуксимаб
  - L04 Иммуносупрессанты
    - L04A Иммуносупрессанты
      - L04AA Селективные иммуносупрессанты

- L04AA15 Алефацепт
- L04AA23 Натализумаб
- L04AA24 Абатацепт
- L04AA26 Белimumаб
- L04AB Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ )
  - L04AB01 Этанерцепт
  - L04AB02 Инфликсимаб
  - L04AB04 Адалimumаб
  - L04AB05 Цертолизумаб пегол
  - L04AB06 Голимумаб
- L04AC Ингибиторы интерлейкинов
  - L04AC03 Анакирна
  - L04AC07 Тоцилизумаб
- M05B Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей
- M05BX Другие препараты, влияющие на структуру кости и минерализации
  - M05BX04 Деносуаб

### **Моноклональные антитела**

#### ***Фармакодинамика***

*Ритуксимаб* представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. По структуре ритуксимаб относится к иммуноглобулинам класса G<sub>1</sub> [7–9].

Ритуксимаб специфически связывается с трансмембранным антигеном CD20. Этот антиген локализуется на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых В-лимфоцитов, но отсутствует на стволовых гемопоэтических клетках, про-В-клетках, нормальных плазматических клетках и здоровых клетках других тканей [10–12].

#### ***Показания и принципы использования в терапевтической клинике***

Ритуксимаб изначально синтезировался и применялся для лечения лимфом. Однако, в настоящее время доказал свою эффективность и используется для лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), поскольку истощает В-клетки, которые являются клетками воспаления и участвуют в производстве аномальных антител. Ритуксимаб применяют в терапии РА у пациентов, для которых лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  оказалось неэффективным. Кроме того, ритуксимаб может назначаться пациентам, имеющим противопоказания для лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$ ,

особенно при наличии в анамнезе лимфо-пролиферативных опухолей, а также при ревматоидном васкулите. У пациентов с неэффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$ , назначение ритуксимаба в большей степени подавляет активность воспаления суставов, чем замена одного ингибитора ФНО- $\alpha$  на другой [8, 9].

В последние годы очень быстро накапливается клинический опыт применения ритуксимаба для лечения других аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ), болезнь Шегрена, системные васкулиты, идиопатические воспалительные миопатии, тяжелый анти-фосфолипидный синдром и др. В большинстве случаев ритуксимаб дает хороший клинический эффект у пациентов с очень тяжелым течением вышеперечисленных заболеваний, которые были резистентны к стандартной глюкокортикостероидной и цитотоксической терапии, внутривенному введению иммуноглобулина и экстракорпоральным методам лечения [12–14].

### **Особенности применения**

Внутривенные инфузии ритуксимаба должны проводиться только в условиях стационара под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт подобного лечения. Необходимо иметь в наличии весь комплекс для проведения реанимационных мероприятий. В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени введения препарата. Следует строго соблюдать режимы инфузии, недопустимо струйное или болюсное введение ритуксимаба.

### **Алгоритм лечения**

Ритуксимаб вводят подкожно, две дозы в две недели, приблизительно каждые шесть месяцев.

### **Побочные действия**

Большинство серьезных побочных реакций, вызванных ритуксимабом, включает: инфузионные реакции, синдром лизиса опухоли, реакции со стороны слизистых оболочек и кожи, реакции гиперчувствительности, сердечные аритмии, стенокардию, почечную недостаточность. Наиболее часто встречаются инфузионные реакции и лимфопения.

Перед началом терапии необходимо тщательное обследование на носительство вирусного гепатита В (возможна реактивация вируса) [7, 14, 15].

## **Селективные иммуносупрессанты**

### **Фармакодинамика**

*Алефацепт* представляет собой белок, который связывается с антигеном CD2, принимающим участие в активировании Т-лимфоцитов.

*Абатацепт* блокирует активацию Т-лимфоцитов (является модулятором ко-стимуляции взаимодействия CD80 и CD86 на антигенпрезентирующих клетках с CD28 на Т-лимфоцитах).

*Натализумаб* — селективный ингибитор адгезивных молекул. Вследствие нарушения молекулярных связей препятствует миграции мононуклеарных лейкоцитов через эндотелий в очаги воспаления паренхимы центральной нервной системы (ЦНС). Следовательно, прекращается миграция аутореактивных Т-лимфоцитов через гематоэнцефалический барьер. Дополнительный механизм действия натализумаба может быть обусловлен его способностью подавлять воспалительные реакции в тканях вследствие угнетения взаимодействия  $\alpha_4$ -экспрессирующих лейкоцитов с их лигандами во внеклеточном веществе и на клетках паренхимы. За счет подобного механизма действия натализумаб способен подавлять очаговые воспалительные реакции и ингибировать дальнейшее поступление иммунных клеток к воспаленным тканям.

*Белимумаб* — является полностью человеческим моноклональным антителом класса IgG<sub>1</sub>, которое специфически связывается с растворимым BLYS человека и подавляет его биологическую активность. BLYS (также известен как BAFF и TNFSF13) относится к лигандам семейства ФНО- $\alpha$ , который подавляет апоптоз В-лимфоцитов и стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины. У пациентов с СКВ наблюдается избыточная экспрессия BLYS. Как доказано в исследованиях, существует сильная корреляционная связь между степенью активности СКВ (по индексу активности СКВ SELENA-SLEDAI) и уровнем BLYS в плазме крови.

Белимумаб связывается с В-лимфоцитами не напрямую, а за счет связывания с ВL $\gamma$ S подавляет жизнеспособность В-лимфоцитов, в т. ч. аутореактивных клонов, и снижает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, вырабатывающие иммуноглобулины.

#### **Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

*Алефацепт* используется для лечения взрослых пациентов с хроническим псориазом среднетяжелой или тяжелой степени, которым рекомендована системная терапия.

*Абатацепт* применяют для лечения РА у взрослых пациентов, для которых лечение ингибиторами ФНО- $\alpha$  оказалось неэффективным. Также рекомендован для альтернативной болезнь-модифицирующей терапии детей с ювенильным идиопатическим артритом.

*Натализумаб* разрешен к применению для лечения рассеянного склероза, а также умеренной и тяжелой болезни Крона. Перспективное использование — лечение РА, резистентного к другим биологическим препаратам.

*Белимумаб* разрешен к применению у взрослых пациентов европейской расы с активной СКВ и наличием аутоантител, как дополнительная терапия при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Препарат не показал достаточной эффективности у пациентов с РА во II фазе клинических испытаний.

В настоящее время проводятся клинические испытания по оценке эффективности белимумаба у пациентов с болезнью Шегрена.

#### **Особенности применения**

До начала терапии селективными иммуносупрессантами необходимо провести тщательные скрининг пациента на наличие латентной туберкулезной инфекции и вирусных гепатитов (возможна реактивация у носителей).

Рекомендовано избегать сочетанного применения селективных иммуносупрессантов с анакинрой и анти-ФНО- $\alpha$ , не применять живые вакцины во время и через 3 мес. после лечения.

*Алефацепт* — необходимо контролировать количество CD4+ Т лимфоцитов за неделю до начала первой инъекции и в течение всего курса лечения. При уровне менее

250 клеток/ $\mu$ L, сохраняющемся в течение месяца, препарат отменяют.

#### **Алгоритм лечения**

*Алефацепт* вводят внутримышечно однократно в неделю. Рекомендуют курс — 12 инъекций. Повторный курс может быть проведен после подтверждения нормального уровня CD4+ Т лимфоцитов и не менее 12-недельного перерыва.

*Абатацепт* вводят внутривенно инфузионно, ежемесячно.

*Натализумаб* вводят внутривенно инфузионно с интервалом в 4 нед.

*Белимумаб* вводят внутривенно инфузионно в дни лечения 0, 14 и 28 и в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели. Препарат следует вводить неопределенно долго.

#### **Побочные действия**

При лечении препаратами данной группы встречаются следующие побочные реакции: инфузионные реакции, реакции гиперчувствительности, тяжелые инфекции, туберкулез, гематологические нарушения, почечная и печеночная недостаточность, возможны респираторные осложнения у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Также данные препараты могут увеличивать потенциальный риск развития злокачественных опухолей (риск развития лимфомы с высоким уровнем активности) [6, 16–20].

#### **Ингибиторы ФНО- $\alpha$**

##### **Фармакодинамика**

*Этанерсепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб* — «биологические препараты», которые перехватывают сигнальный белок — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в суставах. Ингибиторы ФНО- $\alpha$  активирует воспаление суставов при различных аутоиммунных артритах, в первую очередь — ревматоидном артрите. Использование этих препаратов позволяет быстро и эффективно нивелировать симптомы артрита [4, 6, 21].

#### **Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

Ингибиторы ФНО- $\alpha$  используют для лечения РА, псориатического артрита, анкилозирующего спондилита, а также ювенильного ревматоидного артрита (ЮРА) (этанер-

цепт, адалимумаб), болезни Крона и неспецифического язвенного колита (НЯК) (ремикейд, адалимумаб) [4, 6, 21].

В настоящее время ингибиторы ФНО- $\alpha$  применяются в тех случаях, когда другие базисные препараты оказались неэффективными. Данные препараты часто используют в комбинации с метотрексатом и другими противоревматическими средствами [22–24].

Следует избегать назначения биологических агентов пациентам, имеющим высокий риск развития остановки сердца, и с заболеваниями, обусловленными демиелинизацией нервных волокон (рассеянный склероз) [22–25].

### Особенности применения

Накопившиеся за время использования ингибиторов ФНО- $\alpha$  данные выявили следующую проблему — увеличение частоты развития и тяжести течения инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др., в том числе с летальным исходом), включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенный риск реактивации латентной инфекции, в первую очередь туберкулеза и вирусных гепатитов (возможна реактивация у носителей гепатита В). В связи с чем, согласно рекомендациям, используемым во всем мире и, в том числе, нашей стране, перед началом лечения необходимо проводить обследование пациента с целью выявления активного и латентного туберкулеза (наличие контакта с больными туберкулезом, рентгенография органов грудной клетки, туберкулиновая проба). При активном туберкулезе препараты не назначают, при латентном туберкулезе — предварительно проводят превентивное противотуберкулезное лечение. Если признаки туберкулезной инфекции проявились в период лечения препаратами, то препарат не отменяют (за исключением решения самого пациента) и проводят противотуберкулезную терапию на фоне приема ингибитора ФНО- $\alpha$  [13, 26–28].

### Алгоритм лечения

*Этанерцепт* вводят подкожно несколько раз в неделю.

*Инфликсимаб* вводят внутривенно инфузионно один раз в 4–8 недель.

*Адалимумаб* вводят подкожно 1 раз в две недели или еженедельно.

*Голимумаб* вводят подкожно или внутривенно инфузионно ежемесячно.

*Цертолизумаб* вводят подкожно каждые 2–4 недели.

### Побочные действия

1. Во время лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  пациентов-носителей вируса гепатита В возможна реактивация вируса. Решение вопроса о начале терапии принимается после обследования на наличие вируса и с учетом возможного риска для пациента.

2. В редких случаях возможно появление/обострение демиелинизирующих заболеваний.

3. Нельзя исключить риск развития лимфомы и других злокачественных новообразований.

4. В период лечения может наблюдаться панцитопения. При появлении стойкой лихорадки, гематом, кровоточивости необходимо решение вопроса о дальнейшем приеме препаратов.

5. Во время приема ингибиторов ФНО- $\alpha$  возможно развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) или ее усугубление.

Необходимость контроля: *адалимумаб* — кровотечения, местные реакции в месте введения, лимфома, глубокие микозы, инфекции нижних дыхательных путей; *цертолизумаб* — кровотечения, инфекции, местные реакции в месте введения, синдром Стивена-Джонсона, глубокие микозы; *этанерцепт* — аутоиммунный гепатит, гипогликемия при диабете, глубокие микозы, местные реакции в месте введения препарата; *голимумаб* — кровотечения, инфекции, местные реакции в месте введения, глубокие микозы; *инфликсимаб* — анемия, кровотечения, гипер- или гипотензия, повышение риска развития рака у пациентов с ХОЗЛ, инфузионные реакции, инфекции [29–32].

### Ингибиторы интерлейкинов

#### Фармакодинамика

*Анакинра* — представляет собой искусственно синтезированный белок-антагонист рецепторов провоспалительного цитокина интерлейкин-1.

*Тоцилизумаб* — препарат, являющийся рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору интерлейкина-6, блокирующий оба сигнальных пути интерлейкина-6-зависимой клеточной активации.

### **Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

*Анакинра* используется для лечения и купирования симптоматики среднетяжелых и тяжелых форм РА у больных с неэффективностью лечения метотрексатом или другими препаратами базисной группы, включая ингибиторы ФНО- $\alpha$ . Препарат может назначаться как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. В некоторых европейских странах запрещено использовать анакинру без метотрексата.

Имеются данные об использовании анакинры для лечения подагры. Препарат показал хорошую эффективность у тех пациентов, страдающих острой и подострой формами подагры, которые не переносили стандартных противовоспалительных средств или при неэффективности последних. Клиническая эффективность достигала 78 %. В других случаях подагры у пациентов, когда нельзя было использовать кортикостероиды, или при их малой эффективности, лечение анакинрой практически всегда было эффективным, как в отношении купирования острого подагрического приступа, так и в отношении профилактики обострений заболевания.

Описано использование анакинры при периодической болезни, а также у пациентов с диабетом 2 типа. Блокируя эффекты интерлейкина-1, анакинра уменьшает уровни антагонистов рецепторов к ИЛ-1 в панкреатических островках, тем самым защищая бета-клетки от глюкозо-индуцированного апоптоза [33–35].

*Тоцилизумаб* был недавно одобрен для лечения взрослых пациентов с умеренным и активным РА, у которых наблюдался недостаточный ответ на лечение ингибиторы ФНО- $\alpha$ , как в качестве монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. А также для лечения системного ювенильного идиопатического артрита у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом.

Ингибиторы интерлейкинов не рекомендуют применять в сочетании с ингибиторами ФНО- $\alpha$ , а также вводить живые вакцины во время лечения.

До терапии необходимо определять у пациентов уровень тромбоцитов и нейтрофилов (не применять препарат при уровне тромбоцитов  $< 100 \cdot 10^9/\text{л}$  и нейтрофилов  $< 2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), во время терапии — уровень печеночных ферментов (не применять препарат, если уровень АЛТ и АсАТ повышен более чем в 1,5 раза от нормы).

### **Алгоритм лечения**

*Анакинра* вводится подкожно ежедневно. Рекомендуются соблюдать время ежедневного введения препарата.

*Тоцилизумаб* вводят внутривенно, ежемесячно.

### **Побочные действия**

Чаще всего встречаются инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, артериальная гипертензия, боли в животе, тошнота, гематологические нарушения, слабо- или умеренно выраженные гиперемия, кровоподтеки, опухание и болезненность в области инъекции (анакинра) [33].

### **Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей**

#### **Фармакодинамика**

*Деносумаб* — представляет собой моноклональное антитело человека (IgG2), мишенью для которого является RANKL, с которым препарат связывается с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая активацию его рецептора RANK на поверхности прекурсоров, остеокластов и остеобластов. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK угнетает образование остеокластов, ухудшает их функционирование и жизнеспособность, таким образом, уменьшая резорбцию как трубчатых, так и губчатых костей и способствуя повышению минеральной плотности кости [36–39].

### **Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

*Деносумаб* используется для лечения остеопороза у женщин в постменопаузальный период с повышенным риском возникновения переломов (позвонок, переломов непозвоночной локализации и переломов бедра).

В постменопаузальном периоде остеопороз представляет для женщин наибольшую опасность, т. к. гормональная перестройка организма приводит к понижению уровня

эстрогенов в крови. Дефицит этих стероидных гормонов повышает секрецию лиганда RANK, стимулирующего, в свою очередь, активность остеокластов — клеток, разрушающих костную ткань. В результате этого снижается минеральная плотность костей. Уникальное действие деносумаба заключается в имитации естественного механизма защиты кости: связываясь с лигандом RANK, препарат снижает образование и активность остеокластов.

При длительной терапии наблюдалось значимое снижение риска переломов во всех отделах скелета. На фоне терапии отмечено повышение минеральной плотности как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани [40–45].

Также препарат используется для лечения потери костной массы у мужчин с повышенным риском возникновения переломов позвонков (метастатическое поражение скелета), которые получают гормонотерапию в связи с раком предстательной железы.

#### **Алгоритм лечения**

*Деносумаб* вводится в виде подкожной инъекции (в область бедра, живота или наружной поверхности плеча) 1 раз каждые 6 мес.

На фоне терапии деносумабом пациенты в дополнение должны получать препараты кальция и витамина D3.

#### **Побочные действия**

Наиболее частыми осложнениями терапии были инфекции верхних дыхательных путей, артралгия, боли в спине, воспалительный процесс подкожно-жировой клетчатки (целлюлит).

В настоящее время преимущества терапии биологическими агентами в ревматологии хорошо оценены и подтверждены многочисленными клиническими исследованиями, однако, до настоящего времени не опреде-

лен порядок и оптимальные сроки перехода на эти препараты с традиционных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [6, 46]. В обновленных рекомендациях по терапии биологическими агентами не предлагаются решения относительно перехода или добавления альтернативных БПВП у пациентов, ранее получавших терапию БПВП [47]. Единственным исключением является рекомендация перейти на биологический агент только после неэффективности небиологической терапии. Однако не уточнено, сколько должно быть таких неудач, чтобы начать терапию биологическими препаратами. В связи с этим только сведения, полученные в будущем, позволят ответить на вопросы стратегии лечения ревматологических заболеваний, а именно, как долго врач может ждать перед принятием решения о неэффективности терапии и необходимости перехода на биологические агенты, и является ли время принятия решения одинаковым по длительности независимо от применяемого лечения?

В 1999 г. D. Furst и соавт. [47] обосновали необходимость разработки консенсуса по биологическим средствам (тогда только блокаторам ФНО- $\alpha$ ) тем, что при хороших терапевтических результатах в отношении нового класса препаратов отмечалась очень высокая стоимость лечения и недостаточная изученность его отдаленных последствий.

Начиная с 2000 г. европейские консенсусы по биологической терапии содержат рекомендации по обследованию пациентов перед назначением препаратов, обсуждение противопоказаний и рисков терапии, указания на необходимые инструменты для мониторинга состояния больного на фоне лечения. Основным положением консенсусов EULAR является наличие специального раздела, посвященного основным направлениям дальнейших исследований, снабженного списком вопросов, требующих первоочередного решения.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Каратеев Д. Е. Вопросы безопасности терапии ингибиторами ФНО / Д. Е. Каратеев // Современ. ревматол. — 2009. — № 3. — С. 33—38.
2. Каратеев Д. Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита / Д. Е. Каратеев // Современ. ревматол. — 2010. — № 2. — С. 37—42.
3. Сигидин Я. А., Лукина Г. В. Биологическая терапия в ревматологии / Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. — [2-е изд., доп.]. — М.: Практическая медицина, 2009. — 245 с.
4. Застосування антагоністів фактора некрозу пухлин в лікуванні хворих на ревматичні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, анкілозивний спондилоартрит, псоріатична



- артропатія): Метод. рекомендації / [Коваленко В. М., Шуба Н. М., Борткевич О. П. та ін.]. — Київ, 2008. — 40 с.
5. Коваленко В. М. Сучасні аспекти діагностики ревматоїдного артриту / В. М. Коваленко, О. П. Борткевич, Ю. В. Білявська // *Здоров'я України*. — 2010. — № 1 (березень). — С. 74—77.
  6. Bergman M., Furfaro N. Individualizing therapy for rheumatoid arthritis: New strategies for maximizing treatment outcomes / M. Bergman, N. Furfaro // *2010 PCE Updates in Rheumatology*. — 2010. — № 3 (2). — P. 1—12.
  7. Лучихина Е. Л. Ритуксимаб в современной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Лучихина // *Соврем. ревматол.* — 2008. — № 2. — С. 74—79.
  8. Cohen S. B. REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to antitumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks / S. B. Cohen, P. Emery, M. W. Greenwald [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54. — P. 2793—2806.
  9. Emery P. The Efficacy and Safety of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Treatment Results of a Phase IIb Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial / P. Emery, R. Fleischmann, A. Fillipowicz-Sosnowska [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2006. — № 54 (5). — P. 1390—1400.
  10. Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита в эру генно-инженерных биологических препаратов / Е. Л. Насонов // *Терапевт. арх.* — 2007. — № 5. — С. 5—8.
  11. Насонов Е. Л. Ритуксимаб в лечении ревматических болезней / Е. Л. Насонов // *Науч.-практич. ревматол.* — 2008. — № 2 (прил. 1). — С. 3—10.
  12. Keystone E. Safety and Efficacy of Additional Courses of Rituximab in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. An Open-Label Extension Analysis / E. Keystone, R. Fleischmann, P. Emery // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56 (12). — P. 3896—3908.
  13. Kremer J. M. Repeat treatment with rituximab in active RA patients: long-term efficacy in patients with one versus two or more prior TNF inhibitors / J. M. Kremer, H. P. Tony, M. C. Genovese [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2007. — № 66 (Suppl.). — P. 432.
  14. Mease P. J. B Cell-Targeted Therapy in Autoimmune Disease: Rationale, Mechanisms, and Clinical Application / P. J. Mease // *J. Rheumatol.* — 2008. — № 35. — P. 1245—1255.
  15. Tak P. P. Inhibition of joint damage and improved clinical outcomes with a combination of rituximab (RTX) and methotrexate (MTX) in patients (pts) with early active rheumatoid arthritis (RA) who are naïve to MTX: a randomised active comparator placebo-controlled trial [abstract] / P. P. Tak, W. Rigby, A. Rubbert [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — № 68 (Suppl. 3). — P. 75.
  16. Genovese M. C. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition / M. C. Genovese, J. C. Becker, M. Schiff [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — № 353. — P. 1114—1123.
  17. Genovese M. C. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy / M. C. Genovese, M. Schiff, M. Luggen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — № 67. — P. 547—554.
  18. Westhovens R. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE Trial [abstract] / R. Westhovens, M. Robles, S. Nayiager [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — № 60 (Suppl. 10). — P. 638.
  19. Westhovens R. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors / R. Westhovens, M. Robles, A. C. Ximenes [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2009. — № 68. — P. 1870—1877.
  20. Deighton C. Management of rheumatoid arthritis: summary of NICE guidance / C. Deighton, R. O'Mahony, J. Tosh [et al.] // *BMJ.* — 2009. — № 338. — b702.
  21. Blom M., Kievit W., Fransen J. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis / M. Blom, W. Kievit, J. Fransen [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2009. — № 36. — P. 2171—2177.
  22. Emery P. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial / P. Emery, F. C. Breedveld, S. Hall [et al.] // *Lancet.* — 2008. — № 372. — P. 375—382.
  23. Hetland M. L. All Departments of Rheumatology in Denmark. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the

- nationwide Danish DANBIO registry / M. L. Hetland, I. J. Christensen, U. Tarp [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2010. — № 62. — P. 22—32.
24. Hyrich K. L. British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor alpha agent to a second anti-tumor necrosis factor alpha agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study / K. L. Hyrich, M. Lunt, K. D. Watson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56. — P. 13—20.
  25. Karlsson J. A. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register / J. A. Karlsson, L. E. Kristensen, M. C. Kapetanovic [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — № 47. — P. 507—513.
  26. Østergaard M. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIOdatabase / M. Østergaard, J. Unkerskov, L. Linde [et al.] // *Scand J. Rheumatol.* — 2007. — № 36. — P. 151—154.
  27. Pincus T. Why are only 50 % of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some setting? Need for longterm observations in standart care to complement clinical trials / T. Pincus, Y. Yazici, R. van Vollenhoven // *J. Rheumatol.* — 2006. — № 33. — P. 2372—2375.
  28. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review / A. Rubbert-Roth, A. Finckh // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — № 11 (Suppl. 1). — S1.
  29. Saag K. G. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis / K. G. Saag, G. G. Teng, N. M. Patkar [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2008. — № 59. — P. 762—784.
  30. Scrivo R. Switching between TNFalpha antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature / R. Scrivo, F. Conti, F. R. Spinelli [et al.] // *Reumatismo.* — 2009. — № 61. — P. 107—117.
  31. Smolen J. S. GO-AFTER study investigators Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosisin patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial / J. S. Smolen, J. Kay, M. K. Doyle [et al.] // *Lancet.* — 2009. — № 374. — P. 210—221.
  32. Soubrier M. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial / M. Soubrier, X. Puechal, J. Sibia [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* — 2009. — № 48. — P. 1429—1434.
  33. Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии ревматических болезней — ингибирование интерлейкина-6 / Е. Л. Насонов // *Клин. фармакол. тер.* — 2008. — № 1. — С. 60—67.
  34. Emery P. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial / P. Emery, E. Keystone, H. P. Tony [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — № 67. — P. 1516—1523.
  35. Nishimoto N., Kishimoto T. Interleukin 6, from bench to bedside / N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Nat. Clin. Prac. Rheumatol.* — 2006. — № 11. — P. 619—626.
  36. Bone H. G. Effects of Denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women / H. G. Bone, M. A. Bolognese, C. K. Yuen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — № 93 (6). — P. 2149—2157.
  37. Brown J. P. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomised, blinded, Phase 3 trial / J. P. Brown, R. L. Prince, Deal Chad [et al.] // *J. Bone Mineral Res.* — 2009. — № 24. — P. 153—161.
  38. Cummings S. R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S. R. Cummings, J. San Martin, M. R. McClung [et al.] // *N Engl J Med.* — 2009. — № 361. — P. 756—765.
  39. Delmas P. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases / P. Delmas // *J. Clin Densitometry: assessment of skeletal health.* — 2008. — Vol. 11 (2). — P. 325—338.
  40. Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis — focus on denosumab / P. Geusens // *Clenical Interventions in ageing.* — 2009. — № 4. — P. 241—250.
  41. Lewiecki E. M. Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis / E. M. Lewiecki // *Women's Health.* — 2009. — № 5 (1). — P. 15—22.
  42. Lewiecki E. M. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD / E. M. Lewiecki, P. D. Miller, M. R. McClung [et al.] // *J. Bone Miner Res.* — 2007. — № 22. — P. 1832—1841.

43. Miller P. D. Effect of Denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy; a randomized blinded phase 2 clinical trial / P. D. Miller, M. A. Bolognese, E M. Lewiecki [et al.] // *Bone*. — 2008. — № 3. — P. 222—229.
44. Miller P. D. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD / P. D. Miller, M. R. McClung [et al.] // *J. Bone Miner Res.* — 2007. — № 2. — P. 1832—1841.
45. McClung M. R. Denosumab in Postmenopausal women with low bone mineral density / M. R. McClung, E. M. Lewiecki, B. C. Staneley // *N Engl J Med.* — 2006. — № 354. — P. 821—831.
46. Van Vollenhoven R. F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009 / R. F. van Vollenhoven // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2009. — № 5. — P. 531—541.
47. Furst D. E. Building towards a consensus for the use of tumour necrosis factor blocking agents / D. E. Furst, F. C. Breedveld, J. R. Kalden [et al.] // *Ann Rheum Dis Dec.* — 1999. — № 58. — P. 725—726.

УДК: 616.914:616.834-002.152-022.14-06-053.2/8

## СТРУКТУРА ОСЛОЖНЕНИЙ VZV ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕНОТИПАМИ ВИРУСА ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ/ОПОЯСЫВАЮЩЕГО ЛИШАЯ

*Н. Н. Попов, В. А. Зайцева, Т. И. Лядова, О. В. Волобуева*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

---

В обзоре рассматриваются широко известные и редкие осложнения VZV инфекции, некоторые из которых, по данным литературы, представлены единичными случаями в мире. Уделяется внимание клиническим проявлениям осложнений и их особенностям у детей и взрослых. Обращается внимание на распространенность генотипов VZV в мире по данным исследований зарубежных авторов. Однако все более важным представляется изучение взаимосвязи между генотипами вируса ветряной оспы/опоясывающего лишая и вызванными ими осложнениями, а также прогностического значения этих данных для ведения пациента в клинике.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ветряная оспа, опоясывающий лишай, осложнения VZV инфекции, генотипы VZV

## СТРУКТУРА УСКЛАДНЕНЬ VZV ІНФЕКЦІЇ У ДОРОСЛИХ ТА ДІТЕЙ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК З ГЕНОТИПАМИ ВІРУСУ ВІТРЯНОЇ ВІСПИ ТА ОПЕРІЗУЮЧОГО ЛИШАЯ

*М. М. Попов, В. О. Зайцева, Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

---

У огляді розглядаються розповсюджені та рідкісні ускладнення VZV інфекції, деякі з них, за даними літератури, надані в єдиному випадку в світі. Приділяється увага клінічним проявам ускладнень та їх особливостям у дітей та дорослих. Привертається увага до розповсюдженості генотипів VZV в світі за даними досліджень закордонних авторів. Однак все більш важливим уявляється вивчення зв'язку між генотипами вірусу вітряної віспи/оперізуючого лишая та спричиненими ними ускладненнями, а також прогностичного значення цих даних для ведення пацієнта в клініці.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** вітряна віспа, оперізуючий лишай, ускладнення VZV інфекції, генотипи VZV

## THE COMPOSITION OF VZV INFECTION COMPLICATIONS IN ADULTS AND CHILDREN AND ITS RELATION WITH VZV GENOTYPES

*N. N. Popov, V. A. Zaytseva, T. I. Lyadova, O. V. Volobueva*

V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

---

The complications of VZV infection are elucidated in this article; some of them are mentioned in literature only once. The attention was paid to clinical manifestations of them and their features in adults and children. The prevalence of VZV genotypes is highlighted in accordance to scientific available reports. It seems to be important the studying of relations between the virus genotypes and the complications of VZV infection and its prognostic significance for patient cure.

**KEY WORDS:** varicella, zoster, VZV infection complications, VZV genotypes

Ветряная оспа и опоясывающий лишай являются повсеместно распространенными герпесвирусными инфекционными заболеваниями, возбудителем которых является ДНК-содержащий вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (varicella-zoster virus, VZV).

По данным различных авторов [1–3] восприимчивость к ветряной оспе детей в возрасте от 3 месяцев до 7 лет достигает от 85 % до 94,83 %. Это свидетельствует о том, что ветряная оспа является массовой детской инфекцией, которая по распространенности

приближается к кори и уступает по уровню заболеваемости только ей и гриппу. Высокая контагиозность и почти 100 % восприимчивость к этой инфекции приводит к тому, что практически все население переболевает ею в возрасте до 10–14 лет, что оправдывает ее название «детская инфекция» (до 10 % больных составляют лица старше 15 лет). По данным городской СЭС г. Харькова, с января по июнь 2011 года первое место среди вирусных заболеваний занимала ветряная оспа, что составило 47,1 % от всех инфекционных заболеваний в г. Харькове без учета гриппа и ОРЗ. В тот же период уровень заболеваемости ветряной оспой в г. Харькове, по сравнению с аналогичным периодом 2010 года, возрос на 68,3 %, а среди заболевших, кроме детей, в 2011 году ветряной оспой заболел 581 человек старше 18 лет, 50 % из них в возрасте 20–40 лет. За четыре месяца 2011 года в г. Харькове в 69 классах школ и групп детских садов вводили карантин из-за заболевания ветряной оспой.

Ветряная оспа считается детской инфекцией, тем не менее, взрослое население подвержено инфицированию и развитию заболевания, зачастую сопровождающемуся тяжелыми осложнениями, иногда фатальными. Уровень заболеваемости среди военнослужащих Украины значительно превышает показатели среди гражданского населения [4]. Из года в год в Вооруженных Силах Украины отмечают рост заболеваемости ветряной оспой. В очагах инфекции количество заболевших составляет от 4 до 99 человек. У невакцинированных военнослужащих наблюдалось легкое течение в 59,4 % случаев, средней степени тяжести в 40,3 % случаев и тяжелое течение в 0,3 % случаев. Среди осложнений у этих пациентов наблюдали миокардит, метаболическую миокардиопатию, отит, пиодермию, фурункулез, лимфаденит.

Вследствие реактивации латентной VZV инфекции спустя десятилетия после манифестации ветряной оспы диагностируют опоясывающий лишай, характеризующийся локализованной герпетической сыпью. Приблизительно одна треть пациентов в течение жизни переносит заболевание опоясывающим лишаем, что составляет около 1 миллиона новых случаев заболевания в год в США [5]. Наиболее распространенным осложнением опоясывающего лишая является постгерпетическая невралгия (ПГН), представляющая собой хроническую боль в области пораже-

ния, которая после исчезновения сыпи может длиться месяцами и годами, нередко приводя к потере трудоспособности и ухудшению качества жизни пациента. Риск развития ПГН у пациентов составляет 10–18 %. Другими, не менее тяжелыми осложнениями опоясывающего лишая, являются офтальмологические осложнения, возникающие в 10–25 % случаев заболевания, которые могут привести к продолжительному болевому синдрому и потере зрения. Около 3 % пациентов, страдающих опоясывающим лишаем, госпитализируются, чему способствует снижение эффективности иммунного ответа пациентов на фоне сопутствующих заболеваний.

VZV является единственным герпесвирусом с воздушно-капельным путем передачи. Последние данные о частоте и структуре осложнений этой инфекции, а также данные о существовании различных генотипов вируса, позволяют предположить взаимосвязь между генотипом вируса, клиническими проявлениями заболевания и прогнозом для пациента. Генотипирование с помощью restriction enzyme analysis (REA) и single nucleotide polymorphisms (SNP) доказало, что вирус, вызывающий ветряную оспу является идентичным тому, который позднее реактивируется, приводя к манифестации в виде опоясывающего лишая. Кроме того, установлена возможность бессимптомной реинфекции. Суперинфекция другим генотипом вируса может приводить к латентной инфекции, а в последующем и к реактивации вируса.

По данным авторов среди широко распространенных и часто диагностируемых клинических форм осложнений VZV инфекции различают следующие патологические состояния, наряду с которыми встречаются сообщения об особенно редких осложнениях VZV инфекции:

- Постгерпетическая нейропатия [6–12].
- Офтальмологические осложнения [7, 11, 13] и потеря зрения [11].
- Асептический менингит [7, 14, 15].
- Энцефалит [7, 15], менингоэнцефалит [15, 16], а также VZV энцефалит, сопровождающийся деменцией [17].
- Миелит [18–20].
- Спинальная гемипараплегия, синдром Броун-Секара [21].
- Рубцевание лицевого нерва [11].
- Ангиопатия сосудов головного мозга [22], внутричерепная аневризма [23].

- Кардиальные осложнения: перикардит, миокардит, эндокардит [24].
- Фульминантный гепатит, сопровождающийся полиорганной недостаточностью [25].
- Инфаркт селезенки [26].
- Острый аппендицит [27].
- Острая задержка мочи [28].
- Серповидно-клеточная анемия [29].
- Молниеносная пурпура и венозный тромбоз [30–34], диссеминированное внутрисосудистое свертывание [35].
- Артрит небактериального генеза у детей [36].
- Остеонекроз костей лицевого черепа и спонтанный перелом нижней челюсти на фоне VZV инфекции тройничного нерва [37].

По данным Pollak L. et al. [38] причиной спорадического менингоэнцефалита в подавляющем большинстве случаев был VZV. В ряде случаев менингоэнцефалит был вызван HSV. При отсутствии кожной сыпи дифференцировка VZV и HSV менингоэнцефалитов на основании клинических симптомов является на данный момент нерешенной проблемой.

Matsumoto H. et al. [39] описал случай сакрального менингоорадикулита (Elsberg syndrome), вызванного VZV с одновременным поражением S2 дерматома, задержкой мочеиспускания и запором. В результате диагностики с помощью ЯМРТ был выявлен отек корешка сакрального нерва. У этого же пациента отмечалось спонтанно возникшая гематокезия и геморрагический шок в связи с язвой прямой кишки.

Молниеносная пурпура (Purpura fulminans) и венозный тромбоз являются редкими осложнениями ветряной оспы. Samun B. et al. [30] сообщают о случае церебрального тромбофлебита у ребенка 6 лет через 3 недели после ветряной оспы. МРТ выявил тромбоз продольного синуса и фронтальную гематому, а при лабораторном исследовании наблюдалась сероконверсия VZV и снижение содержания свободного протеина-S в крови и его активности. Ряд исследователей также обнаруживали анти-протеиновые-S антитела у детей реконвалесцентов ветряной оспы. Полагают, что снижение содержания протеина S способно приводить к транзиторной гиперкоагуляции и быть причиной различных патологических состояний. Установлено, что молниеносная пурпура является

более частым осложнением ветряной оспы, чем венозный тромбоз.

По данным ретроспективного исследования 296 случаев VZV-инфекции в период с 2003 по 2006 гг. в Нидерландах van Lier A. et al. [40] выявили следующие осложнения: бактериальная суперинфекция кожи (28 %), фебрильные судороги (7 %), пневмонии (7 %), гастроэнтерит (7 %), дегидратация (19 %).

По мнению Kang J. H. et al. VZV инфекция значительно повышает риск развития рассеянного склероза в течение одного года после перенесенного заболевания [41], а по данным Ordonez G. et al. VZV инфекция достоверно ассоциируется с развитием рассеянного склероза [42].

В результате изучения структуры осложнений VZV инфекции в Белграде с 2001 по 2008 гг. [43] у пациентов, (474 пациента (4,85 %) всех зарегистрированных случаев ветряной оспы в Белграде с 2001 по 2008 гг.), 58,9 % из которых были взрослые пациенты, осложнения наблюдались в 67,7 % случаев и включали пневмонию, вызванную VZV (41,38 %), бактериальную инфекцию кожи (8,4 %), бактериальную респираторную инфекцию (4,4 %), вирусный менингит (2,31 %), энцефалит (1,9 %), тромбоцитопению (0,4 %). Более одного осложнения наблюдалось у 2,3 % пациентов, среди которых сепсис, миоперикардит, геморрагии в сетчатку. По данным того же исследования у взрослых наиболее частым осложнением была пневмония (62 %), сопровождающаяся бактериальным инфицированием кожи (2,9 %), бактериальная респираторная инфекция (2,2 %). Пневмония наблюдалась чаще у взрослых, чем у детей в соотношении 7:1. В то же время нейроинфекции (6:1) и бактериальная инфекция кожи (4:1) чаще наблюдались у детей.

Описан случай боли в левой верхней конечности и левой половине грудной клетки на фоне появления сыпи и последующим параличом обеих нижних конечностей и левой верхней конечности. В СМЖ по данным ПЦР был обнаружен VZV [44].

По данным Abro A. H. et al. [45] у взрослых пациентов с VZV инфекцией, находящихся на лечении в Infectious Diseases Unit, Rashid Hospital Dubai, UAE наблюдались следующие осложнения: повышение уровня АЛТ (51,9 %), тромбоцитопения (42,1 %), пневмония, вызванная VZV (28,4 %), бактериальное инфицирование кожи (25,4 %),

септицемия (10,7%), энцефалит/менингит (8,8%), острый респираторный дистресс-синдром (6,8%), острая почечная недостаточность (2,9%), острая печеночная недостаточность (1,9%).

По мнению Mikaeloff Y. et al. [46] нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол повышают риск развития бактериальной инфекции кожи у пациентов, страдающих ветряной оспой, особенно у детей. Полагают, что реактивация VZV связа-

на со снижением активности клеточного иммунитета. Наблюдения свидетельствуют, что возникающие у взрослых пациентов после перенесенного VZV-заболевания осложнения зачастую характеризуются тяжелым течением и сложностью выбора схемы терапии.

В настоящее время выделяют 5 основных таксонов VZV (рис. 1).

Современная номенклатура VZV приведена на рис. 2.

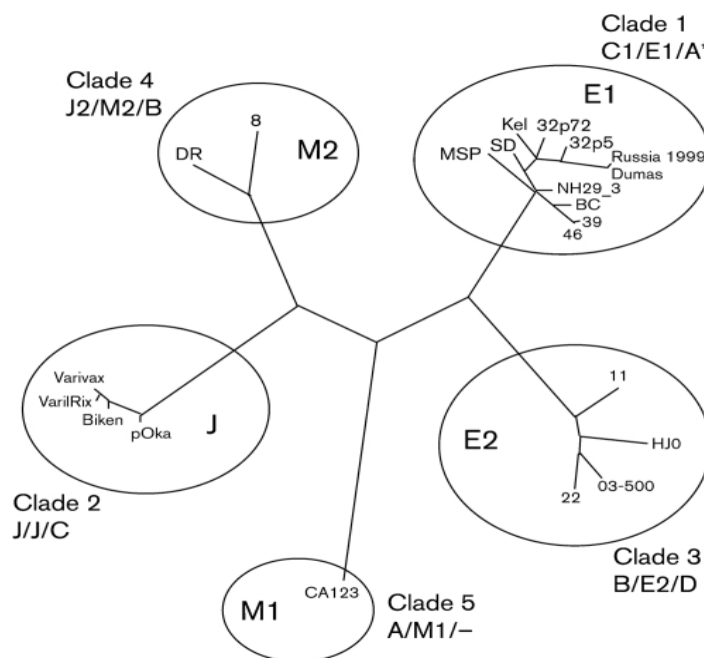


Рис. 1. Филогенетическое дерево пяти основных таксонов VZV (Loparev, 2007b) [47]

Clade 1	Clade 2	Clade 3	Clade 4	Clade 5	Clade VI	Clade VII
E1/C/A	J/J/B	E2/B/D	M2/J/C	M1/A/--	M4/--/--	M3/--/--
11 complete sequences	1 complete sequence	4 complete sequences	2 complete sequences	1 complete sequence	0 complete sequences	0 complete sequences
<b>Dumas, MSP</b>	<b>pOka</b>	<b>03-500, HJ0</b>	<b>DR, 8</b>	<b>Ca123</b>	<b>Required</b>	<b>Required</b>

Strain naming convention:

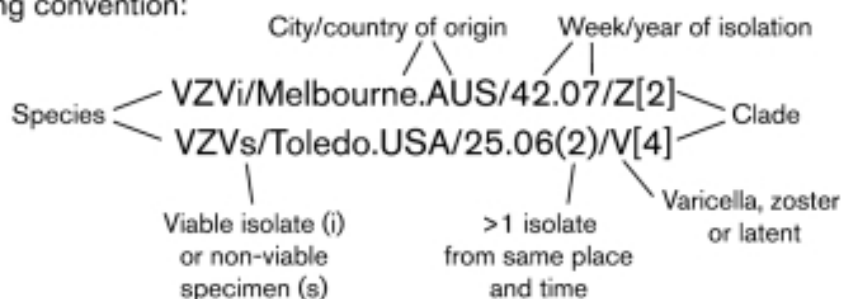


Рис. 2. Номенклатура VZV, принятая на Съезде в Лондоне, 25 июля 2008 года [47]

Утвержденные таксоны обозначаются арабскими цифрами, временные таксоны обозначаются римскими цифрами. Жирным шрифтом указаны штаммы для каждого таксона, дополнительные штаммы для таксонов 2, 5, VI и VII требуют дальнейшего их изучения.

Генотипирование, эпидемиологические данные и математическое моделирование показали повсеместное распространение различных генотипов VZV.

В Чехии циркулирующие штаммы VZV относятся к генотипам European E1, European E2, Mosaic M1 и впервые в этом регионе были обнаружены 2 новых генотипа, представляющие собой комбинацию E1 и M2 штаммов.

В результате изучения генотипов VZV в Китае выявленные штаммы принадлежали к генотипам J и J1; в США генотипу M1 [48]; в странах Европы [49] циркулируют генотипы VZV E1 (65 %), E2 (25 %), M1 (6 %), M2 (1 %), M4 (3 %), а генотипы M3 или J обнаружены не были.

В Монголии идентифицированы следующие циркулирующие генотипы J (62 %), M1 (18 %), E1 (12 %), E2 (4 %), M2 (4 %) [50] и было доказано отсутствие мутации вакцинного штамма VZV. В Мехико идентифицированы штаммы E, M1 и M4 генотипов [51].

В Германии выявлены штаммы генотипов E2, E1, а некоторые штаммы содержали неклассифицированные индивидуальные последовательности нуклеотидов [52]. Наряду с этим штаммы из очагов первичной VZV инфекции классифицированы как генотип M1 субтип 1, M1 субтип 2, M1 субтип 3 и рекомбинант E2/J. Генотип M1 был выявлен только после первичной VZV инфекции и никогда не выявлялся в случаях опоясывающего лишая.

В результате генотипирования VZV в Восточной Австралии были выявлены штаммы [53] E1, E2, J, M1, M2; а в Новой Зеландии E1, E2, M1 и два минорных генотипа M3 и M4. Таким образом, штаммы VZV в Австралии представлены всеми группами, что не характерно для других стран.

По данным исследования Koskiniemi M. в Финляндии выявлен European (E) генотип [54].

В Конго с помощью генотипирования VZV было установлено [55], что во время вспышки инфекции *monkeuropox*, как предполагалось учеными в связи с наличием сыпи на коже подошв и ладоней, возбудителем оказался VZV штамма European E2, ранее незарегистрированный в Африке. Таким образом, VZV инфекция с поражением кожи ладоней и ступней должна быть дифференцирована с *monkeuropox*. Данный случай под-

тверждает важность генотипирования VZV для практического применения.

Есть данные об одновременном обнаружении двух генотипов диких штаммов VZV в везикулярной жидкости [56].

Ветряная оспа является одной из управляемых инфекционных нозологий. Уровень заболеваемости значительно снижается среди вакцинированной прослойки населения. Вакцины против ветряной оспы, полученные с использованием штамма Ока вируса VZV, имеются на рынке с 1974 года. На сегодняшний день вакцинацию против ветряной оспы в обязательном порядке проводят в 80 странах мира. Положительные результаты относительно безопасности, эффективности и анализ эффективности затрат подтвердили обоснованность их внедрения в программы детской иммунизации ряда индустриально развитых стран. После наблюдения за исследуемыми группами населения в течение 20 лет в Японии и в течение 10 лет в США более 90 % иммунокомпетентных лиц, вакцинированных в детстве, все еще имели защиту от ветряной оспы.

В Украине с 2003 года зарегистрирована вакцина против ветряной оспы Варилрикс (GlaxoSmithKline), использование которой предотвращает возникновение заболевания у 80 % вакцинированных лиц [4]. Схема иммунизации, состоящая из двух доз вакцины, которые вводят с 4–8-недельным интервалом, рекомендована для подростков и взрослых, в результате чего у 78 % сероконверсия наблюдается после первой дозы и у 99 % после второй дозы вакцины. Дети в возрасте с 9 месяцев до 13 лет получают только одну дозу. Иммунитет после вакцинации сохраняется 7–10 лет.

У здоровых детей побочные поствакцинальные проявления ограничиваются припухлостью и покраснением в месте инъекций в течение первых часов после иммунизации (27 %), и в некоторых случаях (< 5 %) вакцинированные переносят заболевание, подобное ветряной оспе, с сыпью в течение четырех недель.

В целом, осложнения и смертельные исходы при ветряной оспе чаще наблюдаются среди взрослых, чем у детей. Показатель летальности (число смертей на 100,000 случаев) среди здоровых взрослых в 30–40 раз выше, чем среди детей в возрасте 5–9 лет. Таким образом, при осуществлении программы иммунизации важно обеспечить высокий уро-



вень охвата вакцинацией для того, чтобы программы по профилактике не стали причиной эпидемиологических изменений ветряной оспы, приводящих к более высоким уровням заболеваемости среди взрослых.

Проблема VZV инфекции у взрослого трудоспособного населения в настоящее время настолько остро стоит, что в мае 2006 года в США была зарегистрирована живая аттенуированная вакцина (ZOSTAVAX®, производство Merck & Co., Inc.) для профилактики опоясывающего лишая, рекомендованная для вакцинации пациентов старше 60 лет.

Таким образом, генотипирование вируса ветряной оспы является актуальной темой для обсуждения и изучения, особенно с точки зрения взаимосвязи тяжести клинических проявлений осложнений заболевания и geno-

типа вируса у каждого конкретного пациента. Кроме того, в связи с возможностью вакцинации детей и взрослых от VZV инфекции, существует вероятность возникновения новых рекомбинантных штаммов VZV, что может привести к манифестации новых, ранее не регистрируемых, клинических проявлений болезни, и, возможно, к новым, еще не изученным осложнениям этой инфекции, а наряду с этим, и к снижению эффективности активной иммунизации от этой нозологии. Есть вероятность того, что генотипирование VZV даст возможность объяснить этиологию и патогенез других, не менее важных и серьезных заболеваний человека, связанных с инфицированием VZV и, как следствие, приведет к разработке эффективной профилактики и лечения этих нозоформ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верцнер В. Н. Ветряная оспа / В. Н. Верцнер. — М. : Медицина, 1963. — 174 с. : ил.
2. Постовит В. А. Детские капельные инфекции у взрослых / В. А. Постовит. — М. : Медицина, 1982. — С. 5—50.
3. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни / Ж. И. Возианова. — К. : Здоров'я, 2000. — С. 157—179.
4. Трихліб В. І. Вплив вакцинопрофілактики на захворюваність на вітряну віспу осіб молодого віку / [В. І. Трихліб, Г. О. Хоровец, В. В. Грушкевич, О. В. Щіпанська, Б. М. Горішний] // Клін. імун. алергол. інфектол. — 2008. — № 6. — С. 24.
5. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. Recommendations and Reports. Prevention of Herpes Zoster. — June 6, 2008 — № 57 (05). — P. 1—30.
6. Kennedy P. G., Cohrs R. J. Varicella-zoster virus human ganglionic latency: a current summary / P. G. Kennedy, R. J. Cohrs // J. Neurovirol. — 2010. — № 16 (6). — P. 411—418.
7. Biesiada G. Neurological complications among patients with zoster hospitalized in Department of Infectious Diseases in Cracow in 2001—2006 / [G. Biesiada, J. Czepiel, I. Sobczyk-Krupiarz, T. Mach, A. Garlicki] // Przegl Lek. — 2010. — № 67 (3). — P. 149—150.
8. Opstelten W. The impact of varicella zoster virus: chronic pain / [W. Opstelten, J. McElhaney, B. Weinberger, A. L. Oaklander, R. W. Johnson] // J. Clin. Virol. — 2010. — Vol. 48, Suppl. 1. — P. S8—S13.
9. Whitley R. J. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future / [R. J. Whitley, A. Volpi, M. McKendrick, A. Wijck, A. L. Oaklander] // J. Clin. Virol. — 2010. — Vol. 48, Suppl. 1. — P. S20—8.
10. Wittek M. Varicella and herpes zoster. Part 1: virology, epidemiology, clinical picture, laboratory diagnostics / M. Wittek, H. W. Doerr, R. Allwinn // Med. Klin. (Munich). — 2010. — № 105 (5). — P. 334—338.
11. Wassilew S. Skin involvement in zoster / S. Wassilew // Klein. Monbl. Augenheilkd. — 2010. — № 227 (5). — P. 375—8.
12. Cadogan M. P. Herpes zoster in older adults / M. P. Cadogan // J. Gerontol. Nurs. — 2010. — № 36 (3). — P. 10—14.
13. Sanjay S. Herpes zoster ophthalmicus / S. Sanjay, P. Huang, R. Lavanya // Curr. Treat. Options Neurol. — 2011. — № 13 (1). — P. 79—91.
14. Cunha B. A. Unusually severe varicella zoster (VZV) virus viral (aseptic) meningitis in an unimmunized, immunocompetent host with chickenpox / B. A. Cunha, H. Warren-Favorito, N. Mickail // Heart Lung. — 2011. — № 40 (4). — P. 349—351.
15. Pahud B. A. Varicella zoster disease of the central nervous system: epidemiological, clinical, and laboratory features 10 years after the introduction of the varicella vaccine / B. A. Pahud, C. A. Glaser, C. L. Dekker, A. M. Arvin, D. S. Schmid // J. Infect. Dis. — 2011. — № 203 (3). — P. 316—323.

16. Meijide H. Meningoencephalitis due to varicella-zoster virus: an uncommon problem of acute confusional syndrome in the elderly / [H. Meijide, S. Freire, P. Vega, C. García-Martín] // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* — 2011. — № 29 (8). — P. 632.
17. Bangen K. J. Dementia following herpes zoster encephalitis / K. J. Bangen, L. Delano-Wood, C. E. Wierenga, N. H. Stricker, J. R. Hesselink, M. W. Bondi // *Clin. Neuropsychol.* — 2010. — № 24 (7). — P. 1193—1203.
18. Ben-Amor S. Post varicella zoster virus myelitis in immunocompetent patients / S. Ben-Amor, T. Lammouchi, L. Benslamia, S. Benammou // *Neurosciences (Riyadh)*. — 2011. — № 16 (2). — P. 156—158.
19. Rasoolinejad M. Cervical transverse myelitis after chickenpox in an immunocompetent patient / [M. Rasoolinejad, Z. Abdi Layali, E. Shojaei, S. Kalantari] // *Acta. Med. Iran.* — 2010. — № 48 (6). — P. 417—418.
20. Inukai A. A patient with myelitis of varicella-zoster without skin lesions—diagnostic value of virus antibody index in CSF / [A. Inukai, T. Katayama, M. Kenjo, Y. Yokokawa, I. Aiba, Y. Saito] // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2010. — № 50 (9). — P. 634—640.
21. Bessho M. Case of incomplete brown-Séquard syndrome after thoracic herpes zoster infection / M. Bessho, H. Nakajima, T. Ito, H. Kitaoka // *Rinsho. Shinkeigaku.* — 2010. — № 50 (3). — P. 175—177.
22. Selvakumar C. J. Post varicella angiopathy / C. J. Selvakumar, C. Justin, T. R. Gnaneswaran, M. Chandrasekaran // *J. Assoc. Physicians India.* — 2010. — № 58. — P. 572—574.
23. Kawatani M. A case of intracranial saccular aneurysm after primary varicella zoster virus infection / [M. Kawatani, A. Nakai, T. Okuno, H. Tsukahara, Y. Ohshima, M. Mayumi] // *Brain Dev.* — 2012. — № 34 (1). — P. 80—82.
24. De A. Varicella myopericarditis mimicking myocardial infarction in a 17-year-old boy / [A. De, D. Myridakis, M. Kerrigan, F. Kiblawi] // *Tex. Heart Inst. J.* — 2011. — № 38 (3). — P. 288—290.
25. Maggi U. Fulminant multiorgan failure due to varicella zoster virus and HHV6 in an immunocompetent adult patient, and anhepatia / U. Maggi, R. Russo, G. Conte, D. Chiumello, G. Lunghi, M. Maggioni, M. L. Caspani, R. Arnoldi, D. Dondossola, G. Rossi // *Transplant Proc.* — 2011. — № 43 (4). — P. 1184—1186.
26. Teeninga N. Acute illness following chicken pox: spleen infarction as a complication of varicella zoster infection / N. Teeninga, A. J. Willemze, M. Emonts, I. M. Appel // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* — 2011. — № 155 (28). — A2987.
27. Lukšić B. Acute appendicitis, a rare complication of varicella: A report of three cases / [B. Lukšić, S. Mladinov, I. Goić-Barišić, A. Srzić, I. Brizic, L. Perić] // *J. Infect.* — 2012. — № 64 (4). — P. 430—433.
28. Vella M. S1 Herpes zoster localization: acute urinary retention in woman / [M. Vella, G. Mastrocinque, S. Romeo, G. Giammanco, D. Melloni] // *Urologia.* — 2011. — № 78 (2). — P. 145—147.
29. Mousali Y. M. Zoster myelitis in sickle cell anemia / Y. M. Mousali, E. M. Sobhi, S. O. Makkawi // *Neurosciences (Riyadh)*. — 2011. — № 16 (3). — P. 273—275.
30. Samyn B. Post-varicella cerebral thrombophlebitis with anti-protein S: report of a pediatric case / [B. Samyn, L. Grunebaum, J. Amiral, C. Ammouche, K. Lounis, E. Eicher, L. Mauvieux, D. Desprez] // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. — 2012. — № 70 (1). — P. 99—103.
31. Baur A. Varicella-associated purpura fulminans and deep vein thrombosis: a pediatric case report / [A. Baur, R. Pouyau, S. Meunier, C. Nougier, S. Teyssedre, E. Javouhey, D. Floret, Y. Gillet] // *Arch. Pediatr.* — 2011. — № 18 (7). — P. 783—786.
32. Fluri S. Chickenpox is not always benign: postvaricella purpura fulminans requires prompt and aggressive treatment / [S. Fluri, G. W. Kaczala, K. Leibundgut, L. Alberio] // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2010. — № 26 (12). — P. 932—934.
33. Thomson J. J. Novel management of post varicella purpura fulminans owing to severe acquired protein S deficiency / J. J. Thomson, A. Retter, B. J. Hunt // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* — 2010. — № 21 (6). — P. 598—600.
34. Jordan K., Kristensen K. Purpura fulminans / K. Jordan, K. Kristensen // *Ugeskr. Laeger.* — 2010. — № 172 (28). — P. 2064—2065.
35. Sharma V. K. Postvaricella purpura fulminans with no evidence of disseminated intravascular coagulation (DIC) or protein S deficiency / V. K. Sharma, T. N. Dubey, L. Dave, A. Agarwal // *J. Indian. Med. Assoc.* — 2010. — № 108 (8). — P. 529—530.
36. Bevilacqua S. Varicella arthritis in childhood: a case report and review of the literature / [S. Bevilacqua, J. M. Poircuitte, L. Boyer, T. May, P. Lascombes, V. Venard] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2011. — № 30 (11). — P. 980—982.

37. Jain M. K. Unusual oral complications of herpes zoster infection: report of a case and review of literature / M. K. Jain, K. S. Manjunath, S. N. Jagadish // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2010. — № 110 (5). — P. 37—41.
38. Pollak L. Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study / [L. Pollak, S. Dovrat, M. Book, E. Mendelson, M. Weinberger] // *J. Neurol. Sci.* — 2012. — № 314 (1—2). — P. 29—36.
39. Matsumoto H. Rectal Ulcer in a Patient with VZV Sacral Meningoradiculitis (Elsberg Syndrome) / [H. Matsumoto, T. Shimizu, S. Tokushige, H. Mizuno, Y. Igeta, H. Hashida] // *Intern. Med.* — 2012. — № 51 (6). — P. 651—654.
40. Van Lier A. Hospitalization due to varicella in the Netherlands / A. van Lier, N. A. van der Maas, G. D. Rodenburg, E. A. Sanders, H. E. de Melker // *BMC Infect. Dis.* — 2011. — № 11. — P. 85.
41. Kang J. H. Increased risk of multiple sclerosis following herpes zoster: a nationwide, population-based study / [J. H. Kang, J. J. Sheu, S. Kao, H. C. Lin] // *J. Infect. Dis.* — 2011. — № 204 (2). — P. 188—192.
42. Ordoñez G. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis / [G. Ordoñez, A. Martinez-Palomo, T. Corona, B. Pineda, J. Flores-Rivera, A. Gonzalez, B. Chavez-Munguia, J. Sotelo] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2010. — № 112 (8). — P. 653—657.
43. Dulović O. Varicella complications: is it time to consider a routine varicella vaccination? / [O. Dulović, E. Gvozdenović, J. Nikolić, A. R. Spurnić, N. Katanić, D. Kovarević-Pavićević] // *Vojnosanit Pregl.* — 2010. — № 67 (7). — P. 523—529.
44. Heni M. Rare differential diagnosis of left brachial pain — Case 6/2010 / [M. Heni, C. Henninger, B. Ludescher, K. Müssig, C. Bux, R. Beck, J. Kuprion] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2010. — № 135 (30). — P. 1497.
45. Abro A. H. Chickenpox: presentation and complications in adults / [A. H. Abro, A. M. Ustadi, K. Das, A. M. Abdou, H. S. Hussaini, F. S. Chandra] // *J. Pak. Med. Assoc.* — 2009. — № 59 (12). — P. 828—831.
46. Mikaeloff Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of severe skin and soft tissue complications in patients with varicella or zoster disease / Y. Mikaeloff, A. Kezouh, S. Suissa // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2008. — № 65 (2). — P. 203—209.
47. Breuer J. A proposal for a common nomenclature for viral clades that form the species varicella-zoster virus: summary of VZV Nomenclature Meeting 2008, Barts and the London School of Medicine and Dentistry, 24–25 July 2008 / [J. Breuer, C. Grose, P. Norberg, G. Tipples, D. S. Schmid] // *J. Gen. Virol.* — 2010. — № 91 (Pt 4). — P. 821—828.
48. Liu J. Genotyping of clinical varicella-zoster virus isolates collected in China / [J. Liu, M. Wang, L. Gan, S. Yang, J. Chen] // *J. Clin. Microbiol.* — 2009. — № 47 (5). — P. 1418—1423.
49. Loparev V. N. Distribution of varicella-zoster virus (VZV) wild-type genotypes in northern and southern Europe: evidence for high conservation of circulating genotypes / V. N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik, V. Tzaneva, A. Sauerbrei [et al.] // *Virology.* — 2009. — № 383 (2). — P. 216—225.
50. Enskhsaikhan D, Loparev VN, Bostik V, Tuul P, Darmaa B, Demkin VV, Niamdavaa P. Genotyping of varicella zoster virus strains isolated in Mongolia // *Vopr. Virusol.* — 2010. — №55(5). — P. 40-43.
51. Rodríguez-Castillo A. Genetic variation of Varicella-Zoster Virus strains circulating in Mexico City / [A. Rodríguez-Castillo, G. Vaughan, J. E. Ramírez-González, E. González-Durán, J. C. Gudiño-Rosales, A. Escobar-Gutiérrez] // *J. Clin. Virol.* — 2009. — № 46 (4). — P. 349—353.
52. Sauerbrei A. Genotypes of varicella-zoster virus wild-type strains in Germany / [A. Sauerbrei, R. Zell, A. Philipps, P. Wutzler] // *J. Med. Virol.* — 2008. — № 80 (6). — P. 1123—1130.
53. Loparev V. N. Identification of five major and two minor genotypes of varicella-zoster virus strains: a practical two-amplicon approach used to genotype clinical isolates in Australia and New Zealand / [V. N. Loparev, E. N. Rubtcova, V. Bostik, D. Govil, C. J. Birch, J. D. Druce, D. S. Schmid, M. C. Croxson] // *J. Virol.* — 2007. — № 81 (23). — P. 12758—12765.
54. Koskiniemi M, Lappalainen M, Schmid DS, Rubtcova E, Loparev VN. Genotypic analysis of varicella-zoster virus and its seroprevalence in Finland / [M. Koskiniemi, M. Lappalainen, D. S. Schmid, E. Rubtcova, V. N. Loparev] // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2007. — № 14 (9). — P. 1057—1061.
55. Macneil A. Transmission of atypical varicella-zoster virus infections involving palm and sole manifestations in an area with monkeypox endemicity / A. Macneil, M. G. Reynolds, Z. Braden, D. S. Carroll, V. Bostik [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — № 48 (1). — P. 6—8.
56. Quinlivan M. A case of varicella caused by co-infection with two different genotypes of varicella-zoster virus / M. Quinlivan, N. Sengupta, J. Breuer // *J. Clin. Virol.* — 2009. — № 44 (1). — P. 66—69.

УДК: 615.03

## МЕСТНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ ГРУППЫ РИСКА

*Н. В. Чучула<sup>1</sup>, Е. Н. Чучула<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского АМН Украины, г. Харьков, Украина

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет, Украина

---

Наиболее значимой стоматологической манипуляцией для общего состояния пациента является местная анестезия. В статье представлена классификация и краткий обзор составных компонентов современного местноанестезирующего препарата. Дана классификация местных анестетиков, абсолютные и относительные противопоказания и особенности их использования в зависимости от сопутствующей соматической патологии пациента. Представлена характеристика, особенности использования в группах риска и противопоказания составных компонентов современных карпулированных местноанестезирующих препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** местная анестезия, факторы риска, соматическая патология

## МІСЦЕВА АНЕСТЕЗІЯ У СТОМАТОЛОГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ РИЗИКУ

*М. В. Чучула<sup>1</sup>, О. М. Чучула<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського АМН України, м. Харків, Україна

<sup>2</sup> Харківський національний медичний університет, Україна

---

Найбільш значущою стоматологічною маніпуляцією для загального стану пацієнта є місцева анестезія. В статті представлено класифікацію та короткий огляд складових компонентів сучасного препарату для місцевої анестезії. Дана класифікація місцевих анестетиків, абсолютні та відносні протипоказання і особливості їх використання в залежності від супутньої соматичної патології пацієнта. Представлена характеристика, особливості використання в групах ризику та протипоказання складових компонентів сучасних карпульованих препаратів для місцевої анестезії.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** місцева анестезія, фактори ризику, соматична патологія

## LOCAL ANESTHESIA IN DENTAL PATIENTS AT RISK

*N. V. Chuchula<sup>1</sup>, E. N. Chuchula<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Institute of Problems of Endocrine Pathology. V. Ya. Danilevskogo Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>2</sup> Kharkiv National Medical University, Ukraine

---

Local anesthesia for the patient's general condition is the most important dental procedures. This article presents the classification and overview of integral components of modern local anesthetic drug. Represented the classification of local anesthetics, the absolute and relative contraindications and characteristics of use according to concomitant somatic pathology of the patient. Characteristics, the use in risk groups and contraindications of complex corpular components of modern local anaesthetic preparations are presented.

**KEY WORDS:** local anesthesia, risk factors, somatic pathology.

Проблема боли и обезболивания в стоматологии является очень важной. Наиболее значимой стоматологической манипуляцией для общего состояния пациента является местная анестезия (МА).

Введение во внутреннюю среду организма МА может вызвать аллергические реакции, а также общетоксическое действие при его передозировке или недостаточности систем его метаболизма и выведения.

Поступление в организм катехоламинов в составе местной анестезии, используемых в качестве вазоконстрикторов, может приводить к повышению артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), гипергликемии и другим нежелательным последствиям [1, 2].

Особенно опасными могут быть компоненты МА у так называемых пациентов группы риска [3–5]:

- пациенты с сопутствующей общесоматической патологией;
- пациенты, испытывающие повышенную тревожность и страх перед лечением;
- беременные и кормящие женщины.

По разным статистическим данным [5, 6] среди пациентов амбулаторного стоматологического приема факторы риска имеют от 30 % до 46 % пациентов. При этом частота осложнений местной анестезии у этих пациентов достоверно выше (4,5 % против 3,5 % у практически здоровых), а среди пожилых частота соматически отягощенных доходит до 70–80 % [7].

Несмотря на это, отсутствие адекватного обезболивания у пациентов группы риска не менее опасно и может повлечь за собой различные осложнения за счет наличия стрессорной реакции организма на боль. Так, при проведении стоматологических вмешательств без анестезии [8] у пациентов происходит значительный подъем АД, против кратковременного и транзиторного его повышения в случае использования МА. Поэтому использование местного обезболивания помогает врачу решить основные задачи: 1) максимально эффективно и полностью устранить болевую чувствительность в области вмешательства; 2) свести к минимуму системное воздействие на организм веществ, которые входят в состав местноанестезирующего препарата.

Для выполнения этих задач стоматологу необходимо уметь ориентироваться во всем разнообразии предлагаемых различными производителями препаратов для местной анестезии.

Составными компонентами современного карпулированного местноанестезирующего препарата [2] являются четыре группы веществ:

1. *Местные анестетики:* Новокаин, Лидокаин, Тримекаин, Прилокаин, Мепивакаин, Артикаин, Бупивакаин, Этидокаин.

2. *Консерванты:* Парагидроксибензоаты.

3. *Вазоконстрикторы:* Адреналин, Норадреналин, Мезатон, Фелипрессин.

4. *Стабилизаторы:* Сульфиты натрия и калия.

Наличие всех этих компонентов для проведения местной анестезии не обязательно. Для блокады проведения импульсов по нервным волокнам достаточно одного лишь МА, однако для пролонгирования его действия и усиления эффекта используются вазоконстрикторы. Это связано с тем, что практически все современные МА, хотя и в разной степени, но обладают сосудорасширяющим действием. Вазоконстриктор способствует созданию и поддержанию более высокой концентрации местного анестетика локально в области вмешательства. При наличии противопоказаний к применению вазоконстрикторов местноанестезирующее вещество может использоваться и без вазоконстрикторов, но с меньшей продолжительностью эффекта обезболивания. Консерванты и стабилизаторы используют для увеличения сроков хранения местноанестезирующих препаратов [1, 2, 9–11].

Классификация МА представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Классификация местных анестетиков**

<b>I. По длительности действия</b>	
Короткого действия	Новокаин, Артикаин
Средней продолжительности действия	Лидокаин, Мепивакаин, Тримекаин, Прилокаин
Длительного действия	Бупивакаин, Этидокаин
<b>II. По химической структуре</b>	
Эфирные	Новокаин, Дикаин, Анестезин
Амидные	Лидокаин, Тримекаин, Пиромекаин, Прилокаин, Артикаин, Мепивакаин, Бупивакаин, Этидокаин

**Новокаин** — до недавнего времени, наиболее часто используемый местноанестезирующий препарат, который в настоящее время уступает место более современным препаратам.

Это вызвано следующими его недостатками:

- является наименее эффективным среди современных МА. Частота успешной анестезии с его использованием составляет около 50 % для зубов с интактной пульпой, а при ее воспалении — эффект снижается до 30 % [2];

- обладает наибольшими среди МА вазодилатирующими свойствами. Это требует высоких концентраций вазоконстриктора (адреналина) и чревато развитием осложнений;

- обладает самой высокой аллергенностью (9,1 %).

Единственным преимуществом Новокаина перед другими МА является его низкая токсичность, поэтому этот препарат продолжают использовать в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, при необходимости обезболивание большого объема тканей, которые имеют гораздо больший порог болевой чувствительности по сравнению с пульпой зубов.

**Лидокаин** — более эффективный и надежный препарат, чем Новокаин. Частота успешности проведения обезболивания составляет 90–95 % при инфильтрационной анестезии и 70–90 % — при проводниковой. Препарат менее аллергичный, однако, уступает по этому показателю более современным МА. Недостатком Лидокаина является значительное вазодилатирующее действие, поэтому он используется с высокими концентрациями адреналина (1:50 000) и норадреналина (1:25 000). Такие концентрации катехоламинов крайне нежелательны у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, глаукомой, сопутствующей лекарственной терапией трициклическими антидепрессантами, ингибиторами МАО, аминазином (и другими препаратами с  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью), а также при беременности. При использовании Лидокаина без вазоконстриктора — длительность анестезии не превышает 10–15 минут.

**Тримекаин** — препарат сходный по своим свойствам с Лидокаином, сравним с ним по эффективности и длительности местноанестезирующего действия, а также по выраженности вазодилатирующего эффекта. Недостатком препарата являются часто возникающие местные реакции (боли во время и после инъекции, отек, инфильтрат, гнойно-некротические явления в об-

ласти инъекции, затрудненное открывание рта). Вследствие этого в настоящее время препарат практически не используется.

**Прилокаин** — это препарат примерно на 30–50 % менее токсичен по сравнению с Лидокаином, малоаллергичен, но и несколько менее активен. Возможно использование его 4 % раствора без вазоконстриктора. 3 % раствор Прилокаина используется в сочетании с вазоконстриктором фелипрессином в разведении 1:1 850 000, поэтому препарат можно использовать при наличии противопоказаний к применению вазоконстриктор-катехоламинов. Недостатком препарата является опасность метгемоглобинообразования при использовании препарата в дозе свыше 400 мг. В связи с этим препарат противопоказан при беременности, врожденной или идиопатической метгемоглобинемии.

**Мепивакаин** — по эффективности сравним с Лидокаином, малоаллергичен. Особенностью препарата является его минимальное вазодилатирующее действие [7, 12], а по данным В. Bornkessel [13] препарат даже имеет сосудосуживающее действие. Поэтому возможно использование его 3 % раствора без вазоконстриктора, что делает его препаратом выбора при тяжелых формах сердечнососудистых заболеваний, тиреотоксикозе, сахарном диабете, глаукоме, то есть в тех случаях, когда имеются противопоказания к применению вазоконстриктора. Длительность анестезии при этом достигает 20–40 минут, достаточных для небольших объемов вмешательств.

**Артикаин** — один из наиболее высокоэффективных современных местных анестетиков, обладает незначительным вазодилатирующим эффектом, поэтому используется с адреналином в разведениях 1:100 000 и 1:200 000. Важным его качеством является короткий (около 20 минут) период полувыведения [14] и высокий процент его связывания с белками плазмы (до 90–95 %), то есть этот препарат с наименьшей вероятностью может оказать токсический эффект при случайном внутрисосудистом введении. Кроме того, для Артикаина характерна максимальная диффузионная способность в мягких тканях и кости и, соответственно, скорейшее наступление анестезии после инъекции. Благодаря этим особенностям Артикаин получил наибольшее распространение на рынке карпулированных препаратов для стоматологии и является в настоящее время анестетиком выбора для большинства терапевти-

ческих, хирургических и ортопедических вмешательств.

**Бупивакаин и Этидокаин** — эффективные длительнодействующие (до 4 часов) местные анестетики. Недостатком этих препаратов является их высокая токсичность и длительная парестезия мягких тканей после проведения стоматологических манипуляций, создающая дискомфорт больному. Используются 0,5 % растворы с адреналином в разведении 1:200 000 и без вазоконстриктора в большей концентрации (1,5 %) при продолжительных вмешательствах (в основном в хирургической стоматологии), а также при необходимости длительной послеоперационной анальгезии.

#### **Противопоказания и ограничения к использованию местных анестетиков**

Существует три основные позиции противопоказаний и ограничения к использованию местного анестетика [2]:

1. **Аллергическая реакция** в анамнезе является абсолютным противопоказанием к использованию МА. Однако, следует отметить, что его непереносимость, указываемая многими пациентами, зачастую не является истинной аллергической реакцией, а имеет стрессовый характер, либо связана с внутрисосудистым введением вазоконстриктора [15]. Чаще всего наблюдаются аллергические реакции к новокаину и другим местным анестетикам эфирной группы, при такой аллергии допускается использовать анестетики амидной группы.

2. **Недостаточность систем метаболизма и выведения.** Местные анестетики могут оказывать токсическое действие при их передозировке, а также недостаточности систем их метаболизма и выведения. Эфирные местные анестетики инактивируются непосредственно в кровяном русле посредством фермента псевдохолинэстеразы. Метаболизм амидных местных анестетиков происходит в печени. Амидные и эфирные местные анестетики в незначительном количестве (не более 10 %) выводятся в неизменном виде почками. Таким образом, относительными противопоказаниями к использованию амидных местных анестетиков являются заболевания печени, эфирных — дефицит псевдохолинэстеразы плазмы и для всех местных анестетиков — заболевания почек. В указанных случаях следует использовать местноанестезирующий препарат в

небольших дозах, соблюдая все необходимые меры предосторожности.

3. **Возрастные ограничения.** Для детей минимальные токсические дозы всех местных анестетиков значительно меньше, чем для взрослых. Для достижения гарантированного полного обезболивания и минимизации вероятности токсического действия необходимо применять наиболее эффективные и безопасные препараты на основе Артикаина, Мепивакаина или Лидокаина, ограничив дозу используемого препарата: для Лидокаина максимальная доза 1,33 мг препарата на 1 кг массы ребенка; Мепивакаина — 1,33 мг препарата на 1 кг массы ребенка; Артикаина — 7 мг препарата на 1 кг массы ребенка. Противопоказано использование Артикаина у детей до 4 лет.

#### **Вазоконстрикторы**

**Адреналин** — является самым сильным катехоламином-вазоконстриктором. Может вызывать нежелательные эффекты вследствие действия на адренорецепторы сердца (тахикардия), сосудов (вазоконстрикция), печени (повышение уровня сахара в крови), миометрия (вызывает сокращения мышцы матки) и других органов и тканей. Особенно он опасен вследствие действия на  $\beta$ -адренорецепторы сердца, может вызвать декомпенсацию сердечной деятельности при сопутствующих заболеваниях сердечнососудистой системы. Также очень опасным может быть возможное повышение внутриглазного давления под воздействием экзогенного адреналина при узкоугольной форме глаукомы.

*Относительные противопоказания к использованию адреналина в качестве вазоконстриктора в составе местной анестезии:*

- сердечно-сосудистые заболевания (гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность (СН));
- беременность;
- сопутствующая лекарственная терапия глюкокортикостероидами, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами MAO, аминазином (и другими препаратами с  $\alpha$ -адреноблокирующей активностью).

При этом относительно безопасным разведением адреналина является 1:200 000, при котором допустимо его использование у вышеуказанных групп пациентов (пациенты группы риска).

Абсолютные противопоказания к использованию адреналина:

- сахарный диабет;
- глаукома (узкоугольная форма);
- тиреотоксикоз;
- декомпенсированные формы сердечно-сосудистых заболеваний (АГ III стадии, пароксизмальная тахикардия, тахиаритмии).

**Норадреналин** — аналогичный, но более слабый эффект, чем у адреналина, поэтому используется в больших концентрациях. Преобладает действие на  $\alpha$ -адренорецепторы (вазоконстрикция), поэтому при его использовании выше риск развития гипертонического криза при сопутствующей АГ. Норадреналина можно использовать вместо адреналина при тиреотоксикозе и сахарном диабете. Однако норадреналин имеет гораздо больше побочных эффектов за счет выраженной периферической вазоконстрикции и от его использования следует воздерживаться.

Противопоказано использование норадреналина при глаукоме (узкоугольная форма).

**Мезатон** — катехоламин с аналогичными адреналину и норадреналину свойствами, однако воздействует лишь на  $\alpha$ -адренорецепторы (вазоконстрикция). Сосудосуживающее действие в 5–10 раз слабее, чем у адреналина. Используется в разведении 1:2 500 (0,3–0,5 мл 1 % раствора на 10 мл раствора анестетика).

Противопоказан при АГ и гипертиреозе.

**Фелипрессин** — не катехоламин, не действует на адренорецепторы, поэтому лишен всех вышеуказанных недостатков. Является аналогом гормона задней доли гипофиза — вазопрессина. Вызывает только веноконстрикцию, поэтому гемостатический эффект не выражен, вследствие чего его мало применяют.

Противопоказан при беременности, так как может вызвать сокращения миометрия, также для него свойственен антидиуретический эффект, поэтому пациентам с ише-

мической болезнью сердца и сердечной недостаточностью следует вводить не более одной карпулы препарата, содержащего Фелипрессин. Использование всех вышеуказанных вазоконстрикторов противопоказано у детей до 5 лет [9].

### **Консерванты и стабилизаторы**

В качестве консервантов наиболее часто используются эфиры парагидроксибензойной кислоты (парабены), они обладают антибактериальным и противогрибковым действием. Эти вещества могут являться аллергенами. Парабены входят в состав различных косметических препаратов, кремов, зубных паст и могут провоцировать контактный дерматит, поэтому у таких больных имеется реальная опасность аллергии и к местноанестезирующему препарату. Кроме того, родственное химическое соединение — ПАБК (парааминобензойная кислота) очень активна в аллергическом отношении. Это вещество является метаболитом новокаина. Наличие или отсутствие парабенов в местноанестезирующем препарате указывается производителем. В наиболее современных карпулированных препаратах парагидроксибензоаты отсутствуют.

**Стабилизаторы** (дисульфит натрия или калия) используются совместно с катехоламинами-вазоконстрикторами и предохраняют их от окисления. Они могут стать причиной аллергических реакций при повышенной чувствительности к сульфитам. Аллергия к сульфитам наиболее часто встречается у пациентов с бронхиальной астмой (около 5 %).

Таким образом, при выборе препарата для обезболивания очень важно наряду со стоматологическим статусом, учесть также и все особенности общесоматического состояния пациента. Это возможно только при тщательном сборе жалоб пациента, анамнеза и сопутствующей терапии. Такой подход поможет предотвратить возможные осложнения, которые могут быть связаны с проведением местной анестезии.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Крылов Ю. Ф. Сравнительная характеристика вазоконстрикторов, используемых в растворах местных анестетиков / [Ю. Ф. Крылов, Е. В. Зорян, С. А. Рабинович, Е. Н. Анисимова] // Клиническая стоматология. — 2000. — № 1. — С. 30–33.
2. Петрикас А. Ж. Обезболивание зубов / А. Ж. Петрикас. — Тверь, 1997. — 112 с.
3. Зорян Е. В. Особенности оказания стоматологической помощи пациентам с факторами риска / Е. В. Зорян, С. А. Рабинович, Е. Н. Анисимова, М. В. Лукьянов. — М. : ВУНМЦ МЗ РФ, 1997. — 28 с.



4. Ивасенко П.И., Вагнер В.Д., Скальский С.В., Митина Е.А., Вагнер Л.В. Неотложные состояния в амбулаторной стоматологической практике. — Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. — 96 с.
5. Стош В.И., Зорян Е.В., Рабинович С.А., Шугайлов И.А., Лукьянов М.В. Диагностика, профилактика и лечение неотложных состояний в амбулаторной стоматологической практике. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1998. — 68 с.
6. Daublander M., Muller R., Lipp M.D. The incidence of complications associated with local anesthesia in dentistry // *Anesth. Prog.* — 1997. — Vol.44, № 4. — P.132—41.
7. Столяренко П.Ю., Кравченко В.В. Местная и общая анестезия в геронтостоматологии. — Самара: СамГМУ, Самарский научный центр РАН, НИИ «Международный центр по проблемам пожилых», 2000. — 196 с.
8. Gortzak R.A., Oosting J., Abraham-Inipijn L. Blood pressure response to routine restorative dental treatment with and without local anesthesia. Continuous noninvasive blood pressure registration with a finger manometer // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* — 1992. — Vol.73, № 6. — P.677—81.
9. Кононенко Ю.Г., Рожко Н.М., Рузин Г.П. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии. — М. «Книга плюс», 2002. — 320 с.
10. Николаев А.И., Цепов Л.М. Современные методы обезболивания в стоматологии // *Клиническая стоматология.* — 2000. — № 2. — С. 41—43.
11. Рабинович С.А. Современные технологии местного обезболивания в стоматологии. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — 144 с.
12. Анисимова Е.Н., Зорян Е.В., Рабинович С.А. Мепивакаин в практике врача-стоматолога // *Клиническая стоматология.* — 1999. — №4. — С. 36—39.
13. Bornkessel V. Убистезин и мепивастезин приводят к высокому уровню безопасности при местной анестезии // *Институт стоматологии.* — 2000. — № 2. — С. 46—48.
14. Oertel R., Rahn R., Kirch W. Clinical pharmacokinetics of articaine // *Clin. Pharmacokinet.* — 1997. — Vol.33, № 6. — P.417—25.
15. Baluga J. C., Casamayou R., Carozzi E., Lopez N., Anale R., Borges R., Alvarez E., Baez C., Cedres C., Guelfi C., Larrosa H., Sassi R., Polero Y. Allergy to local anaesthetics in dentistry. Myth or reality? // *Allergol. Immunopathol. (Madrid).* — 2002. — Vol.30, № 1. — P.14—9.

## Клінічна практика

УДК: 616.36-002.2

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

*Е. В. Гаврилюк<sup>1</sup>, Е. В. Яцюк<sup>1</sup>, В. В. Бокатуева<sup>2</sup>, О. Ю. Бычкова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Харьковський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup> ГЛПУ «Центральная клиническая больница Укрзалізниці», г. Харьков, Україна

В статье представлен клинический случай хронического гепатита С с развитием миелодиспластического синдрома, хронической анемической и печеночной энцефалопатии. Обсуждаются клиника, диагностика, возможные методы медикаментозной терапии и прогноз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический вирусный гепатит С, миелодиспластический синдром, синдром печеночной энцефалопатии

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

*О. В. Гаврилюк<sup>1</sup>, О. В. Яцюк<sup>1</sup>, В. В. Бокатуева<sup>2</sup>, О. Ю. Бычкова<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup> ДЛПЗ «Центральна клінічна лікарня Укрзалізниці», м. Харків, Україна

У статті представлений клінічний випадок хронічного гепатиту С з розвитком мієлодиспластичного синдрому, хронічної анемічної і печінкової енцефалопатії. Обговорюються клініка, діагностика, можливі методи медикаментозної терапії та прогноз.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічний вірусний гепатит С, мієлодиспластичний синдром, синдром печінкової енцефалопатії

### CLINICAL CASE OF CHRONIC VIRUS HEPATITIS C

*E. V. Gavrilyuk<sup>1</sup>, E. V. Yatsyuk<sup>1</sup>, V. V. Bokatueva<sup>2</sup>, O. Yu. Bychkova<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

<sup>2</sup> STPI «Ukrzaliznytsya Central Clinical Hospital», Kharkiv, Ukraine

The article presents a clinical case of chronic virus hepatitis C with development myelodysplastic syndrome, a chronic anemic and hepatic encephalopathy. The authors discuss the clinical features, diagnosis, possible methods of medical treatment and prognosis.

**KEY WORDS:** chronic virus hepatitis C, myelodysplastic syndrome, hepatic encephalopathy syndrome

Вирусный гепатит С («ласковий убийця») — антропонозная вирусная инфекция из условной группы трансфузионных гепатитов, характеризующаяся поражением печени, безжелтушным, лёгким и среднетяжёлым течением в острой фазе и частой склонностью к хронизации, развитию цирроза печени и первичной гепатокарциномы [1–4].

В 1989 г. создана тест-система для выявления антител к новому вирусу, а затем обнаружена его РНК, что позволило из плазмы

искусственно инфицированных шимпанзе, больных хроническим гепатитом «ни-А, ни-В» выделить новую самостоятельную нозологическую форму — вирусный гепатит С [5, 6]. У пациентов с вирусным гепатитом С развивается множество гематологических синдромов, в том числе, как исключение, аплазия костного мозга [7–10].

В данной статье описывается клинический случай хронического гепатита С, осложнившегося миелодиспластическим синдромом

мом с развитием анемической и печеночной энцефалопатии. Случай интересен тем, что пациентка на протяжении длительного периода лечилась не по поводу основного заболевания, а его осложнения — анемической и печеночной энцефалопатии.

### **Клинический случай**

Пациентка П., 64 лет, поступила в клинику с жалобами на умеренные головные боли, головокружение несистемного характера, одышку при физической нагрузке, шаткость при ходьбе, периодическую тошноту, перепады артериального давления, замедленный темп речи, слабость в конечностях, общую слабость.

### **Анамнез болезни**

В 2009 г. диагностирован хронический гепатит С. Тогда же лечилась у гастроэнтеролога (со слов пациентки, документы не представила) пегинтроном (пэгинтерферон альфа-2b) и ребетолом (рибавирин).

В феврале 2010 г., январе и июле 2011 г. в связи с ухудшением состояния находилась на лечении в неврологическом стационаре с диагнозом дисциркуляторная дисметаболическая энцефалопатия II ст., мозжечково-атактический, астенический синдромы. Двусторонняя пирамидальная недостаточность. Церебральный атеросклероз. Гипертоническая болезнь II ст. Сопутствующий диагноз: хронический гепатит, тромбоцитопения.

29.09.2012 г. в связи с резким ухудшением состояния в ургентном порядке была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии больницы скорой медицинской помощи. После оказания необходимой помощи и улучшения общего состояния была переведена в неврологический стационар с ранее указанным диагнозом.

### **Анамнез жизни**

Перенесенные в детстве инфекции, туберкулез, венерические заболевания, сахарный диабет отрицает. Наследственные заболевания не установлены. Аллергический анамнез не отягощен. Не курит, алкоголь не употребляет.

### **Объективный осмотр**

Общее состояние удовлетворительное. Сознание — умеренное оглушение. Нормостенического телосложения, пониженного питания. Кожные покровы чистые, бледные,

сухие, тургор снижен. Общее развитие мышечной системы слабое, тонус мышц несколько снижен. Деформаций костей и болезненности при поколачивании нет. Периферических отеков голеней нет. Перкуторно над легкими определяется ясный легочный звук. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Деятельность сердца ритмичная, тоны приглушены, акцент II тона на аорте. АД — 140/75 мм рт. ст. Пульс ритмичный, 120 уд./мин. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена (+ 2 см), пальпируется нижний полюс селезенки. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления без особенностей.

### **Неврологический статус**

Сознание ясное. Менингеальные знаки отрицательные. Глазные щели D = S, зрачки D = S. Движения глазных яблок возможны в полном объеме, нистагм при взгляде влево. Речь дизартрична. Сухожильные и периостальные рефлексы конечностей D = S, высокие, с расширенной зоной вызывания. Чувствительность сохранена. ПНП выполняет с промахиванием с двух сторон.

### **Диагноз при поступлении**

Дисциркуляторная энцефалопатия II–III ст.

### **Данные лабораторных методов исследования**

*Клинический анализ крови:* анемия (Hb 86 г/л, эритроциты 2,57 Т/л), тромбоцитопения (тромбоциты 71 Г/л), лейкоцитопения (лейкоциты 2,7 Г/л), эозинофилия (эозинофилы 8 %).

*Клинический анализ мочи:* протеинурия (белок 0,045 г/л), лейкоцитурия (лейкоциты 35–40 в п/зр.).

*Биохимический анализ крови:* гипопроteinемия (общий белок 62 г/л), синдром цитолиза (АсАт — 73 U/L, АлАт — 51 U/L), повышение уровня креатинина (110 мкмоль/л).

*Коагулограмма:* увеличение РФМК.

*Липидный спектр:* все показатели в пределах нормы.

*Анализ крови на маркеры вирусных гепатитов:* HCV — результат положительный (при определении АТ к гепатиту С иммунохроматографическим тестом).

*Миелограмма:* пунктат гипоклеточный. Кроветворение по нормобластическому типу. Гиперплазия эритрономобластического роста. Встречаются эритрономоциты с признаками дисплазии: дольчатость ядер, зернистость цитоплазмы, мегакариоциты — единичные в препарате. Миелодиспластический синдром?

#### **Данные инструментальных методов исследования**

Электрокардиограмма: ритм синусовый, правильный. Срединное положение электрической оси. Нарушение процессов реполяризации в верхушечной области. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Эхокардиография: склеротические изменения стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Пролабирование передней створки митрального клапана — I ст. с регургитацией — I ст. на клапане. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Дополнительная хорда в просвете ЛЖ, гемодинамически незначимая.

УЗДГ сонных артерий: угловой изгиб ВСА с обеих сторон, больше справа.

УЗИ органов брюшной полости: диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы без их увеличения. Состояние после холецистэктомии. Солевой диатез почек. Гидрокаликоз справа. Нефроптоз справа — I ст.

УЗИ щитовидной железы: увеличение щитовидной железы I ст.

МРТ головного мозга: объемной патологии головного мозга не выявлено. Признаки дегенеративного поражения с наличием очагов «накопления» марганца в подкорковых ядрах. Диффузный атрофический процесс. Арахноидальная киста правой лобной области. Заместительная наружная, арезорбтивная внутренняя гидроцефалия.

Консультация окулиста: ослаблена конвергенция, поля зрения не ограничены, зрачки равны, на глазном дне — ангиопатия сетчатки обоих глаз.

Консультация отоларинголога: субъективные ушные шумы, хроническая сенсоневральная тугоухость с обеих сторон II ст.

Консультация гематолога (с учетом данных стеральной пункции): миелодиспластический синдром?

Консультация психиатра: органическое эмоциональное лабильное расстройство.

Консультация гастроэнтеролога: хронический вирусный гепатит С, минимальная степень активности. Анемия неясного генеза.

#### **Лечение в стационаре**

Режим полупостельный. Исключены жирные сорта мяса и рыбы, жареное, копченое, специи, ограничено употребление поваренной соли до 5–6 г/сут. Рекомендованы молочные продукты, нежирные отварные сорта мяса и рыбы, овощи, ягоды.

Медикаментозная терапия (Гепат-Мерц (Ornithinum) внутривенно 10 мл на 5 % растворе глюкозы, тиоцетам (Piracetam + Thiotriazoline) внутривенно 20 мл на 100 мл 0,9 % натрия хлорида, витамины группы В, фолиевая кислота (Acidum Folicum) — по 1 таблетке 3 раза в день, актовегин (Actovegin) внутривенно 10 мл на 200 мл 0,9 % натрия хлорида, рибоксин (Inosine) — по 1 таблетке 2 раза в день, цераксон (Citicoline) внутривенно по 5 мл 2 раза в день, дипиридамол (Dipyridamol) по 25 мг 3 раза в день) ощутимого клинического результата не дала.

#### **Врачебный консилиум**

##### *Диагноз*

Основное заболевание: хронический вирусный гепатит С с минимальной активностью, миелодиспластический синдром. Сопутствующее заболевание: артериальная гипертензия, степень I, стадия II. Осложнение: смешанная (гипоксемическая, печеночная, гипертензивная) энцефалопатия III ст.

##### *Рекомендации*

Консультация инфекциониста, лечение в гематологическом стационаре.

#### **ВЫВОДЫ**

Клинический случай интересен тем, что определявшая тяжесть состояния пациентки неврологическая картина, по поводу которой она лечилась на протяжении определенного периода времени, была обусловлена осложнившейся хронический вирусный гепатит С, а также артериальную гипертензию, энцефалопатией, ключевая роль в которой принадлежит последствиям миелодиспластического синдрома.

Пациентка должна лечиться у гематолога и инфекциониста.

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Bartosch B., Dubuisson J. Recent Advances in Hepatitis C Virus Cell Entry / B. Bartosch, J. Dubuisson. — *Viruses*. — 2010. — № 2. — P. 692—709.
2. Хворостинка В. Н. Терапевтическая гастроэнтерология / [В. Н. Хворостинка, Н. И. Яблучанский, С. Н. Панчук, Л. М. Пасиешвили]. — Х. : Основа, 1999. — 368 с.
3. О कोरोков А. И. Диагностика болезней внутренних органов. Том 1. Диагностика болезней органов пищеварения / А. И. О कोरोков. — М. : Мед. лит., 2007. — 560 с.
4. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л. Гастроэнтерология, национальное руководство / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. — М. : ГЭОТАР-Медиа. — 2008. — 754 с.
5. Tan S. L. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology / S. L. Tan. — Norfolk (UK) : Horizon Bioscience, 2006. — 470 p.
6. Tang H., Grise H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. — *Clin Sci (Lond)*. — 2009, 117(2). — P. 49—65.
7. Chou R., Clark E., Helfand M. Screening for Hepatitis C Virus Infection. — *Systematic Evidence Reviews*. — No. 24. — 2004.
8. Hartwell D., Jones J., Baxter L., Shepherd J. Peginterferonalfa and ribavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. — *Health Technology Assessment*. — No. 15. — 2011.
9. Chronic hepatitis C presenting with hepatic involvement by chronic lymphocytic leukemia responding to polyethylene glycol interferon- $\alpha$ -2b / Hoki T., Kuroda H., Ishikawa K., Okagawa Y., Yamada M., Sakurai T., Fujii S., Maeda M., Fujita M., Nagashima K., Nojiri S., Joumen W., Kato J. *Gan To Kagaku Ryoho*. — 2012, — 39(10).
10. Руководство по гематологии /под ред. А.И. Воробьева, 3-е изд., перераб. и допол. — М. : Ньюдиамед, 2003. — 280 с.

УДК: 616.2-053.2

## ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ГИПОГАММАГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

*Н. Н. Попов<sup>1</sup>, А. Н. Савво<sup>1</sup>, О. В. Пионтковская<sup>2</sup>, Н. И. Тимохина<sup>2</sup>, Е. А. Дьяченко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница № 1, г. Харьков, Украина

<sup>3</sup> Харьковская городская детская поликлиника № 14, Украина

---

Достаточно часто дети лечатся в непрофильных учреждениях и слишком поздно попадают на консультацию к детским иммунологам, когда у них уже сформировались необратимые изменения в различных органах и системах. С целью усовершенствовать знания врачей практического здравоохранения о первичных иммунодефицитах (ПИД) гуморального звена иммунитета предоставлено описание случаев заболевания у двух детей (мальчиков), у которых в возрасте 10 лет была диагностирована гипогаммаглобулинемия, хотя клинические проявления заболевания начались в раннем детском возрасте. Было показано, что своевременная диагностика ПИД позволит провести адекватную терапию, в частности заместительную, и предотвратить инвалидизацию детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипогаммаглобулинемия, часто болеющие дети, лечение

## ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ГІПОГАМАГЛОБУЛІНЕМІЮ

*М. М. Попов<sup>1</sup>, О. М. Савво<sup>1</sup>, О. В. Пионтковська<sup>2</sup>, Н. І. Тимохіна<sup>2</sup>, О. О. Д'яченко<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

<sup>2</sup> Обласна дитяча клінічна лікарня № 1, м. Харків, Україна

<sup>3</sup> Харківська міська дитяча поліклініка № 14, Україна

---

Дуже часто діти лікуються в непрофільні закладах й занадто пізно потрапляють на консультацію до дитячого імунолога, коли в них вже сформувалися незворотні зміни в різних органах та системах. Для того, щоб розширити пізнання лікарів-практиків охорони здоров'я про первинні імунодефіцити (ПІД) гуморальної ланки імунітету наданий опис випадків захворювання у двох дітей (хлопчиків), у яких у віці 10 років була діагностована гіпогамаглобулінемія, хоча клінічні прояви захворювання почалися в ранньому дитячому віці. Було показано, що своєчасна діагностика ПІД дозволить провести адекватну терапію, зокрема замісну, і запобігти інвалідизацію дітей.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпогамаглобулінемія, діти, що часто хворіють, лікування

## THE EXPERIENCE OF HYPOGAMMAGLOBULINEMIA TREATMENT IN CHILDREN

*N. N. Popov<sup>1</sup>, A. N. Savvo<sup>1</sup>, O. V. Piontkovskiy<sup>2</sup>, N. I. Timokhina<sup>2</sup>, E. A. Dyachenko<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> V. N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital № 1, Kharkov, Ukraine

<sup>3</sup> Kharkov City Children's hospital № 14, Kharkov, Ukraine

---

Children are often treated in non-core healthcare establishments and receive consultation of a pediatric immunologist too late when they already suffer from irreversible changes in various organs and body systems. For the main purpose to expand practical doctors' knowledge about humoral immunity primary immunodeficiencies (PID) description of two cases of hypogammaglobulinemia in children (boys) aged 10 years is provided though clinical manifestation of the disease began in the early childhood. It was shown that proper diagnostics of PID allows providing adequate substitutive therapy and preventing children disability.

**KEY WORDS:** hypogammaglobulinemia, children that ill often, treatment

В Украине существует детская иммунологическая служба, задачей которой является выявление и лечение детей с иммунодефицитами, а также оказания методической

и практической помощи врачам других специальностей по вопросам иммунологии. В последние годы диагностика иммунодефицитных состояний у детей улучшилась [1–4],

но очень часто они лечатся в непрофильных учреждениях и слишком поздно попадают на консультацию к детским иммунологам, когда уже сформировались необратимые изменения в различных органах и системах.

В последние годы у врачей практического здравоохранения сформировалось отчетливое представление, что первичные иммунодефициты (ПИД) — более частое состояние, чем это предполагалось ранее. Частота некоторых из них составляет до 1/500 (селективный дефицит IgA — I. Winkelstein, 1991 г.), хотя для большинства этот показатель составляет 1/50000 — 1/100000. Ряд заболеваний описан как уникальные или очень редкие, частоту которых невозможно охарактеризовать.

Наиболее часто встречающиеся у детей иммунодефициты — это дефекты гуморального звена иммунитета, которые составляют 70 % всех ПИД.

Согласно международной классификации болезней X пересмотра (1992 г.) к первичным иммунодефицитам гуморального звена иммунитета относятся:

1. Наследственная гипогаммаглобулинемия (Д 80.0).
2. Несемейная гипогаммаглобулинемия (Д 80.1).
3. Селективный дефицит иммуноглобулина класса А (Д 80.2).
4. Селективный дефицит иммуноглобулина класса G (Д 80.3).
5. Селективный дефицит иммуноглобулина класса М (Д 80.4).
6. Иммунодефицит с повышенным уровнем IgM — синдром гиперIgM (Д 80.5).
7. Транзиторная гипогаммаглобулинемия детского возраста (Д 80.7).
8. Общая переменная иммунная недостаточность (Д 83.0).

**Целью** настоящего сообщения явилось описание на примере двух детей, состоявших на учете в Региональном центре детской иммунологии г. Харькова клинических проявлений дефекта гуморального звена иммунитета и эффективности терапии внутривенным иммуноглобулином.

В последние 10 лет на учете в Региональном центре детской иммунологии Областной детской клинической больницы № 1 г. Харькова состояло 46 детей с врожденными дефектами антителообразования: 4 пациента с гипогаммаглобулинемией (ГГГ); 9 пациентов с общей переменной иммунной недостаточностью (ОВИН); 27 пациентов с

селективной недостаточностью IgA; 19 — с транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией (ТМГ). Диагностика основывалась на клинических и лабораторных критериях. Клиническая диагностика включала в себя сбор анамнеза, в том числе семейного, а также анамнез основных инфекционных и неинфекционных проявлений, часто ассоциирующихся с ПИД. Критерием лабораторного подтверждения диагноза ГГГ являлась концентрация IgG менее 2 г/л в сыворотке крови иммуноглобулинов [5].

Диагноз ОВИН выставлялся на основании стойкого снижения суммарной концентрации Ig G, A, M, в сыворотке ниже 3 г/л, в том числе IgG — менее 2,5 г/л, на фоне нормального или умеренно сниженного количества В-лимфоцитов, а также характерного более позднего по возрасту в сравнении с ГГГ дебюта типичных клинических проявлений. Критерием диагноза селективного IgA служило полное отсутствие в сыворотке крови IgA или его концентрация менее 0,05 г/л у детей старше 1 года при нормальном уровне других классов иммуноглобулинов. Диагноз транзиторная младенческая гипогаммаглобулинемия устанавливался ретроспективно только после нормализации содержания иммуноглобулинов и исключения других форм ПИД, прежде всего ГГГ и ОВИН. Основанием для проведения динамического наблюдения за детьми в этой группе (средний возраст 2 года) послужило повторное выявление при иммунологическом обследовании снижения прежде всего уровня IgG ниже 3 г/л, что соответствует критериям диагностики этой формы ПИД.

За всеми детьми, находящимися на учете в иммунологическом центре, проводилось динамическое наблюдение.

Клиническое течение первичной ГГГ хорошо иллюстрируют следующие два случая заболевания.

Мальчики Б. и Л. родились в срок от нормально протекавшей беременности с весом соответственно 3800,0 г и 3500,0 г. Родители здоровы.

У ребенка Б. отец — ликвидатор последствий Чернобыльской катастрофы. Дети привиты против туберкулеза в родильном доме. Из семейного анамнеза ребенка Б известно, что у бабушки по материнской линии умерли двое детей (мальчики) от бронхопневмонии (рис. 1). Старшая сестра здорова. У ребенка Л. семейный анамнез не

отягощен. Клинические проявления заболевания у этих детей начались в раннем детском возрасте. Диагноз ГГГ детям был

выставлен в возрасте 10 лет. До этого они находились на лечении в различных медицинских учреждениях.

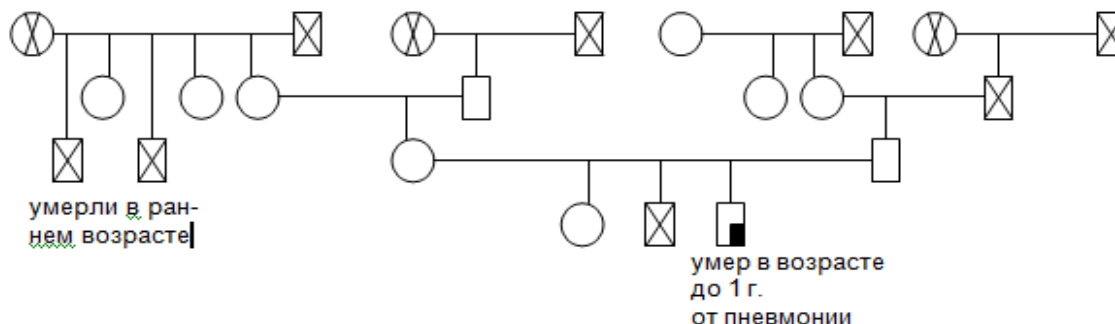


Рис. 1. Родословная ребенка Б., 10 лет

У ребенка Б. в 5,5 месяцев был диагностирован сальмонеллез, острый гнойный парапроктит; в 10 месяцев — гнойный отит, риносинусит. В 1–2 года у ребенка отмечались частые ОРЗ с длительным затяжным течением, бронхиты; в 2 года перенес двустороннюю очаговую пневмонию, правосторонний плеврит; в 2 года 4 месяца — инфекционно-аллергический артрит правого коленного сустава, острый пиелонефрит; в 2 года 6 месяцев — левостороннюю пневмонию; в 3–4 года — многократно острый бронхит, двусторонний евстахиит; в 5 лет — обострение левостороннего хронического гнойного среднего отита (андромастоизотомия); 5,5–6 лет — двусторонняя очаговая пневмония; 6–10 лет — длительный субфебрилитет неясной этиологии (2 месяца), четырехкратная левосторонняя пневмония, гнойный непрерывно рецидивирующий отит.

В 10 лет при обследовании в ОДКБ № 1 у ребенка отмечалась гипоплазия небных миндалин и периферических лимфатических узлов.

У ребенка Л. в 8 месяцев была диагностирована пневмония; с 8 месяцев до 7 лет — пневмония 2–3 раза в год с затяжным течением, осложненная гнойным плевритом; в 7,5 лет — гнойный эндобронхит; с 8 до 10 лет — бронхоэктатическая болезнь, пневмония (трижды), гнойный отит, обострение бронхоэктатической болезни.

В момент обследования в возрасте 10 лет в ОДКБ № 1 наблюдалась гипертрофия небных миндалин, периферические лимфатические узлы без особенностей.

При обследовании детей Б. и Л. в возрасте 10 лет было выявлено снижение содержания в сыворотке крови всех классов иммуноглобулинов. У ребенка Б. концентрация IgA

составляла 0,19 г/л, IgM — 0 г/л, IgG — 2,04 г/л; у ребенка Л.: IgA — 0,22 г/л, IgM — 0,36 г/л, IgG — 3,22 г/л.

Количественное определение уровня сывороточных иммуноглобулинов позволяет диагностировать дефекты гуморального звена иммунитета и исключить заболевания, которые протекают с подобной клинической картиной.

У ребенка Б. отмечалось также глубокое снижение содержания В-лимфоцитов в крови ( $CD19^+$  — 3 %). У ребенка Л. концентрация В-лимфоцитов в крови незначительно отличалась от нормы и составляла 9 % (норма  $15,8 \pm 0,96$  %). Следует также заметить, что у ребенка Б. манифестация ЛОР-патологии и заболеваний бронхо-легочной системы была больше выраженной, чем у ребенка Л. У обоих детей лабораторные показатели Т-звена и фагоцитарного звена иммунитета были в пределах нормы.

Ребенку Б. на основании данных анамнеза: наличие рецидивирующих, вялотекущих, трудно поддающихся традиционному лечению инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и дыхательной системы, наличие случаев смерти родственников в раннем детстве от бактериальных инфекций, настоящего клинического статуса и низкого содержания в периферической крови всех классов иммуноглобулинов, был выставлен диагноз: Первичный иммунодефицит. X-сцепленная гипогаммаглобулинемия (болезнь Брутона Д 80.0). Хронический бронхит. Бронхоэктатическая болезнь.

Ребенку Л., учитывая неотягощенный семейный анамнез, отсутствие случаев смерти родственников в раннем детстве от бактериальных инфекций, был поставлен диагноз



Первичный иммунодефицит. Несемейная гипогаммаглобулинемия. Хронический бронхит. Бронхоэктатическая болезнь.

Учитывая клинический статус детей и выставленный диагноз, им была назначена заместительная терапия препаратом БИОВЕН МОНО (иммуноглобулин человека нормальный жидкий для внутривенного введения, БИОФАРМА) из расчета 320–400 мг на 1 кг массы тела один раз в течение 21 дня. После двух трансфузий БИОВЕН МОНО у первого (Б.) ребенка уровень IgG повысился до 4,9 г/л, у второго (Л.) ребенка — до 5,6 г/л. В дальнейшем было рекомендовано этим детям проводить поддерживающую терапию БИОВЕН МОНО в дозе 0,4 г/кг массы тела 1 раз в месяц.

Изучение показателей В-системы иммунитета через 3 месяца от начала иммунотерапии показало, что у ребенка Б. количество В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-кл) в периферической крови возросло до 7 %, IgG — до 6,1 г/л, IgA — до 0,33 г/л, IgM — до 0,25 г/л.

У ребенка Л. в этот срок количество В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-кл) составляло 11 %, IgG — 7,1 г/л, IgA — 0,45 г/л, IgM — 0,64 г/л.

Иммунологические исследования проведенные у ребенка Б. и Л. через 6 месяцев, 1, 2, 3 года показало стабильный уровень В-лимфоцитов (10–13 %) и иммуноглобулинов в крови (IgG — 8,4–9,1 г/л). Заболеваемость детей в течение года снизилась до 3–5 эпизодов. ОРЗ, острый бронхит, обострение хронического отита у этих детей протекало в более легкой форме, чем до иммунотерапии. В случае развития заболевания требовался менее длительный курс антибиотикотерапии препаратами цефалоспоринового ряда. Ни у одного ребенка в течение 3 лет наблюдения не регистрировалось развитие пневмонии.

Опыт лечения детей с врожденными дефектами гуморального звена иммунитета свидетельствует о том, что ранняя диагностика иммунодефицитного состояния и проведенная адекватная терапия позволяют обеспечить многим из них нормальный образ жизни, получать образование, специальность, заниматься спортом и не допустить инвалидизации, а также иметь полноценную семью.

Опыт лечения детей с врожденными дефектами гуморального звена иммунитета свидетельствует о том, что ранняя диагностика иммунодефицитного состояния и проведенная адекватная терапия позволяют обеспечить многим из них нормальный образ жизни, получать образование, специальность, заниматься спортом и не допустить инвалидизации, а также иметь полноценную семью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология : учеб. пособ. / Г. Н. Дранник. — [3-е изд., доп.]. — К. : Полиграф плюс, 2006. — 482 с.
2. Чернишова Л. І. Первинні комбіновані імунодефіцити у дітей (діагностика і тактика ведення) : навч. посіб. / Л. І. Чернишова, Д. В. Самарін. — К., 2004. — 240 с.
3. Казмірчук В. Є. Клінічна імунологія і алергологія / В. Є. Казмірчук, Л. В. Ковальчук. — Вінниця : Нова книга, 2006. — 528 с.
4. Стефани Д. В. Иммунология и иммунопатология детского возраста / Д. В. Стефани, Ю. Е. Вельтищев. — М. : Медицина, 1996. — 384 с.
5. Чиркин В. В. Спектрофотометрический метод определения концентрации иммуноглобулинов трех классов / В. В. Чиркин, Ю. Ю. Веников, Г. И. Кожевников // Иммунология. — 1990. — № 3. — С. 75—77.

## Організація охорони здоров'я

УДК: 616-073:615.849.1

### ІНТЕГРАТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ НА ПРИКЛАДІ ДОСВІДУ ОРГАНІЗАЦІЇ РОБОТИ ВІДДІЛЕННЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ ДУ «ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМЕНІ С. П. ГРИГОР'ЄВА НАМН УКРАЇНИ»

*В. П. Старенький*

ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України», м. Харків, Україна

Проаналізовані особливості застосування сучасних інформаційних технологій як засобу інтегративної оптимізації процесів підготовки та проведення променевої терапії. Проведено обґрунтування принципів організаційно-технічної модернізації відділення променевої терапії, пов'язаної з впровадженням новітніх радіотерапевтичних комплексів. Визначені нові чинники підвищення якості променевого лікування, обумовлені застосуванням інтегративних інформаційних технологій на прикладі відділення променевої терапії ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України».

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** контроль якості променевої терапії, радіотерапевтичний комплекс, комп'ютерно-комунікаційна система, віртуальне інтелектуальне середовище

### ИНТЕГРАТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА ПРИМЕРЕ ОПЫТА ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ ОТДЕЛЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ГУ «ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ ИМЕНИ С. П. ГРИГОРЬЕВА НАМН УКРАИНЫ»

*В. П. Старенький*

ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков, Украина

Проанализированы возможности применения современных информационных технологий как средства интегративной оптимизации процессов подготовки и проведения лучевой терапии. Осуществлено обоснование принципов организационно-технической модернизации отделения лучевой терапии, связанной с внедрением новейших радиотерапевтических комплексов. Определены новые факторы повышения качества лучевого лечения, обусловленные применением интегративных информационных технологий на примере отделения лучевой терапии ДУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева НАМН Украины».

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** контроль качества лучевой терапии, радиотерапевтический комплекс, компьютерно-коммуникационная система, виртуальная интеллектуальная среда

### INTEGRATIVE TECHNOLOGIES OF TREATMENT PROCESS OPTIMIZATION SUR EXERSICE ORGANISATION WORK OF DEPARNAMENT RADIOTHERAPIE STATE ESTABLISHMENT «KHARKIV S. P. GRIGORIEV FOR MEDICAL RADIOLOGY OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE»

*V. P. Starenkiy*

State Establishment «Kharkiv S. P. Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The possibilities of up-to-date information technologies use as a means of integrative optimization processes of the radiation treatment preparation and carrying out are analyzed. The justification of principles

of radiotherapy department organizational and technical modernization related to the installation of innovative treatment equipment is performed. The new factors of improving the quality of radiation treatment due to the application of integrative information technology are identified for example radiotherapy department State Establishment «Kharkiv S. P. Grigoriev Institute for Medical Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

**KEY WORDS:** radiation therapy quality control, radiotherapeutic complex, computing & communications system, virtual intellectual environment

Променева терапія (ПТ) злоякісних новоутворень є невід'ємною складовою системи онкологічної допомоги, що застосовується у понад 60 % випадків самостійно чи у поєднанні з іншими методами лікування [1]. Проте променеве лікування, порівняно з іншими видами медичного опромінення, відрізняється високим значенням поглинених доз, здатним спричинити місцеві променеві реакції та ускладнення [2]. Тому вимога радіаційного захисту пацієнтів при опроміненні передбачає забезпечення максимально можливого зниження дози на нормальні тканини та органи, які оточують мішень. Підходи до розв'язання цієї проблеми полягають у постійному удосконаленні процесів, що забезпечують виконання кожної ланки комплексу лікувальних процедур. З позиції поточного етапу, це удосконалення відбувається за рахунок впровадження високоінтелектуальних інформаційно-аналітичних систем, які забезпечують точність, надійність, гнучкість такого складного технологічного процесу, як променеве лікування [3]. Проте, з іншого боку, всі ці переваги досягаються ціною значного ускладнення процесів управління радіотерапевтичним обладнанням, методик аналізу медичної інформації, алгоритмів планування променевого лікування, що вимагає від фахівців відділення ПТ високого професіоналізму та відповідальності, чіткої та злагодженої колективної роботи.

**Метою** роботи є всебічний аналіз досвіду практичної роботи відділення ПТ з метою виявлення нових чинників забезпечення якості ПТ, пов'язаних із застосуванням сучасних комп'ютерних технологій.

### ***Тенденції технологічного розвитку променевої терапії***

В нинішній час променева терапія являє собою складний клініко-технологічний процес, що увібрав у себе останні досягнення у галузі фізики високих енергій, новітніх інформаційних технологій (ІТ), завдяки яким відбулись якісні зміни на всіх етапах процесу променевого лікування [4]. Задача швид-

кої та коректної передачі даних як на етапі збору первинної діагностичної інформації, так і на етапі планування та реалізації опромінення нині вирішується із застосуванням багатокомпонентних радіотерапевтичних комплексів, які функціонують у єдиному інформаційному середовищі. Радіотерапевтичні комплекси останньої генерації неможливо уявити без потужного інформаційно-комп'ютерного забезпечення. Завдяки його застосуванню у радіотерапії забезпечуються такі технічні можливості:

- повна інформаційна інтеграція систем діагностики, передпроменевої підготовки та опромінення;
- функціональна сумісність комп'ютерно-комунікаційного обладнання та апаратних засобів ПТ;
- швидкісний обмін даними між окремими компонентами радіотерапевтичного комплексу в режимі on-line;
- інтелектуалізація процесу обробки та аналізу клінічної інформації;
- високий рівень автоматизації управління радіотерапевтичним обладнанням.

Всі ці нові інформаційні та технічні можливості дозволяють створити у радіотерапевтичному відділенні якісно нове робоче середовище — віртуальний інтелектуальний простір, який реалізується як мережева комп'ютерно-інтегрована організаційна структура. У реальних клінічних умовах ця структура передбачає інтенсивну взаємодію спеціалістів та підрозділів відділень у віртуальному просторі за допомогою сучасних інформаційних та комунікаційних технологій. Ця взаємодія забезпечує високий рівень співробітництва та координації дій медичного персоналу, що врешті-решт підвищує клінічну та економічну ефективність сучасних медичних технологій. Проте реалізація всіх зазначених переваг можлива лише за умов суттєвого перегляду існуючої нормативної бази, яка стосується забезпечення роботи відділення променевої терапії як щодо кадрового складу, так і щодо інженерно-

технічного облаштування приміщень для розміщення основних елементів радіотерапевтичного комплексу.

Якісні зміни, які нині спостерігаються у променевій терапії, неминуче прискорять інформаційну інтеграцію всіх складових лікувального процесу. При цьому необхідно враховувати, що створюване інформаційне середовище має вливатись у загальнодержавну інформаційну систему охорони здоров'я, передбачати можливість обміну інформацією для наукових досліджень.

На сучасному етапі в більшості онкологічних клінік України успішно застосовуються лише окремі ІТ-новації:

- електронні історії хвороби, які дозволяють документувати у часі інформацію щодо розвитку онкологічного захворювання та його змін під дією лікувальних факторів;
- локальні інформаційно-діагностичні системи, які дають лікарю інтелектуальний інструмент для прийняття рішень з урахуванням усіх розділів аналізованої інформації. Лікар отримує можливість на різних етапах роботи візуалізувати інформацію, створювати і підтримувати банк даних, пов'язаний з іншими медичними інформаційними системами, мати доступ до експертних систем постановки діагнозу. Успішно вирішуються також окремі завдання з об'єктивізації і формалізації рутинних процедур (вимірювання, дослідження).

Останнім часом в області діагностичної радіології отримали широке застосування інформаційні системи PACS та RIS (англ. *Picture Archiving and Communication System* — Система передачі та архівації зображень, *Radiology Information System* — радіологічна інформаційна система). PACS-система — сучасний високотехнологічний центр зберігання і цифрової обробки медичних зображень, який дозволяє реалізувати швидкий доступ для пошуку та перегляду візуальної інформації. Централізоване зберігання зображень за допомогою об'єднання всього діагностичного обладнання в єдину мережу системою PACS призводить до істотної оптимізації процесу передачі та обробки медичних зображень. Застосування PACS-систем ставить роботу медичної установи на принципово новий якісний рівень, що відповідає сучасним поглядам на організацію лікувально-діагностичного процесу.

Система PACS сприяє консолідації відділень медичної установи в єдиний робочий механізм.

Всі сучасні технології променевої діагностики ґрунтуються на концепції цифрової обробки та зберігання інформації, передачі її на робочі місця фахівців. У свою чергу реалізація програми ІТ також базується на обробці зображень (топографічних даних) з розрахунками і відображенням ізодоз для ІТ. Комплексне застосування PACS особливо важливе в радіологічних корпусах (блоках), до складу яких входять: відділення променевої терапії (ВПТ), відділення променевої діагностики (ВПД), відділ медичної фізики (ВМФ), функціонування яких забезпечується спеціалізованими комп'ютерними системами в ідеології PACS. Проте, в наших умовах застосування PACS в галузі ІТ є дуже обмеженим, незважаючи на те, що сучасні системи ІТ застосовують виключно цифрові зображення та засоби телекомунікації на основі стандарту DICOM.

Отже, особливий науково-практичний інтерес викликає аналіз механізмів впровадження спеціалізованих онкологічних інформаційно-комунікаційних систем, що надають необхідний інструментарій для забезпечення якісно нових стандартів ІТ [4, 5]. Для цього необхідно проаналізувати існуючу систему організації клінічного процесу онкологічного центру та побудувати модель його комплексної інформаційно-технологічної модернізації.

Розглянемо цей процес, користуючись досвідом організації роботи відділення променевої терапії ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України».

### **Структура онкоцентру та функціональні зв'язки підрозділів**

Особливості структурної організації онкоцентру та його функціональні можливості у значній мірі визначають обсяг, зміст та порядок застосування необхідної медичної інформації. Проаналізуємо типову схему структурної підпорядкованості окремих клінічних підрозділів онкоцентру на прикладі клініки ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України» (рис. 1).

Зовнішніми керуючими структурами, які впливають на роботу установи, є Національна академія медичних наук України, Міні-



Рис. 1. Структура клініки Інституту медичної радіології імені С. П. Григор'єва

стерство охорони здоров'я України, інші відомчі організації. Безпосереднє керівництво клінікою покладене на головного лікаря.

Робота основних структурних підрозділів клініки потребує синхронного доступу до медичної документації. Проте, як правило, всі медичні документи існують в паперовому вигляді, у єдиному екземплярі та не повинні видаватись на руки пацієнту. Це призводить до зайвого завантаження персоналу (кур'єрська доставка документації) та затримок у роботі з пацієнтами. Такі проблеми можуть бути вирішені шляхом впровадження системи електронного документообігу в межах всієї установи.

#### **Структура та режим роботи відділення ПТ**

Відділення ПТ є структурним клінічно-дослідницьким підрозділом Інституту медичної радіології. У відділенні працюють 3 лікарів-наукових співробітників, 5 лікарів-радіологів, 6 інженерів (медичні фізики, електроніки, дозиметристи), 8 лаборантів, 15 медсестер. У відділенні застосовуються технології дистанційного променевого лікування фотонним випромінюванням низької та високої енергії (гамма-апарати, ікс-променеві апарати). Кількість пацієнтів, які щоденно відвідують відділення, становить не менше 100 чол., з них променеве лікування отримують 40–50 пацієнтів за зміну (6 годин). При такій завантаженості необхідно забезпечити пропускну здатність блоку ПТ не менше 7 хвилин на одного пацієнта. Враховуючи затрати часу на укладку пацієнта,

його позиціонування, паузи для програмування режимів та переорієнтації апарату на інші поля опромінення, а також регламентні перерви для перевірки працездатності обладнання, один апарат для ПТ не може забезпечити необхідного обсягу лікування, а у разі технічного збою виникає ризик повної зупинки лікувального процесу.

Проблеми забезпечення безперебійної роботи відділення, розробки більш досконалих та ефективних методів променевого лікування, мінімізації променевих ускладнень спричинили необхідність переходу на нові технології ПТ, які базуються на застосуванні апаратно-програмного комплексу на базі лінійного прискорювача електронів. Впровадження такого високотехнологічного обладнання потребує розробки принципово нового технологічного та інформаційного забезпечення процесу променевого лікування.

#### **Визначення апаратної конфігурації комплексу ПТ**

У процесі технічної модернізації відділення ПТ були визначені принципи реалізації нової технології променевого лікування, відповідно до яких була обрана конфігурація апаратних засобів, які забезпечували б виконання сучасних клінічних вимог до якості променевого лікування. Враховуючи стандартні схеми побудови комплексів ПТ, потреби даного клінічно-дослідницького підрозділу, а також наявні кадрові, технічні та фінансові ресурси, була спроектована наступна конфігурація апаратного забезпечення (рис. 2). Для реалізації повного техноло-

гічного циклу сучасної ПТ був обраний лінійний прискорювач електронів Varian Clinac 600C у комплексі з іншими апаратними засобами: ікс-променевим симулятором ПТ Acuity, комплексом фантомної дозиметрії RTW, спеціалізованими комп'ютерними робочими станціями, автоматизованими робочими місцями персоналу (АРМ), сервером та мережевим обладнанням.

Всі основні апаратні засоби поєднані зі спеціалізованими комп'ютерами, мають системи візуального відображення інформації та засоби зберігання, обробки та обміну дани-

ми, які поєднані у єдину локальну комп'ютерну мережу за допомогою комунікаційних пристроїв. До цієї ж мережі можуть під'єднуватись комп'ютери АРМ персоналу відділення, для яких доступ до даних по локальній мережі дозволяється відповідно до статусу кожного працівника. Конкретна апаратна конфігурація комплексу ПТ спроектована за участі представників фірми-виробника спільно з фахівцями відділення та реалізує повний комплекс технічних процедур з підготовки та проведення променевого лікування на лінійному прискорювачі електронів.

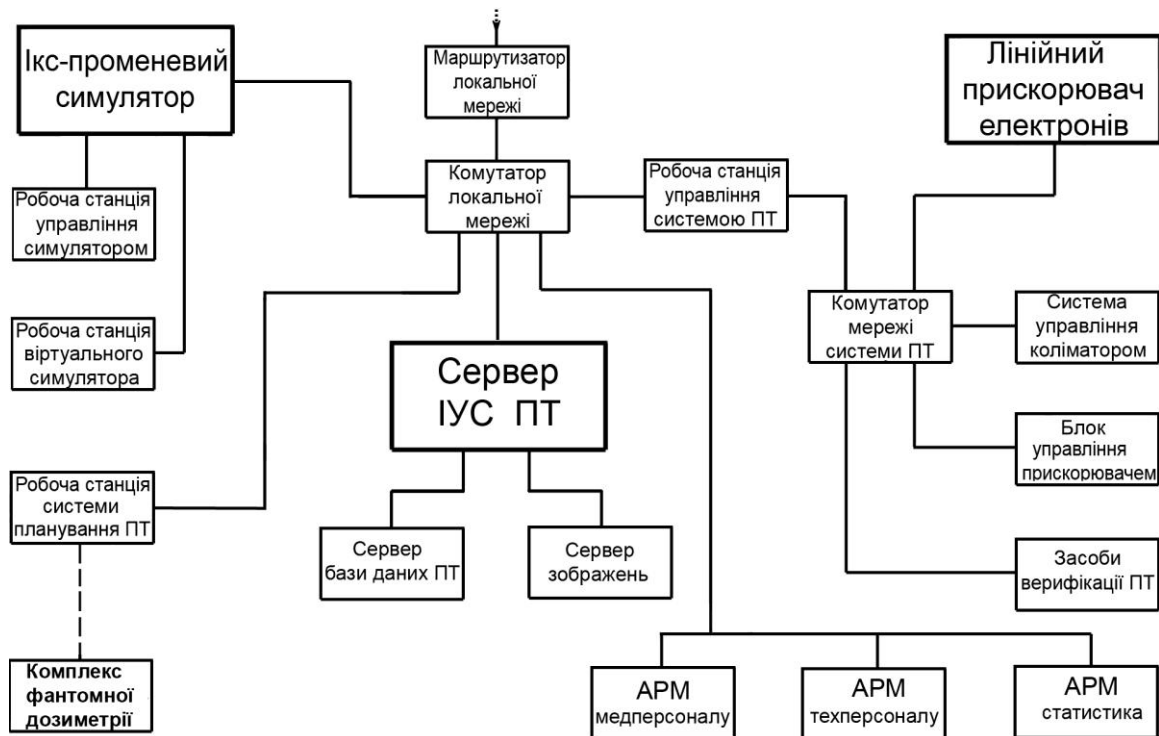


Рис. 2. Структурна схема апаратного забезпечення ПТ

### Схема інформаційно-комунікаційного забезпечення ПТ

Застосування новітніх інформаційно-комунікаційних засобів дозволяє реалізувати якісно нові, більш ефективні методики ПТ. Відповідно до схеми апаратного забезпечення ПТ (рис. 2) реалізується схема інформаційно-комунікаційної системи (ІКС) відділення ПТ (рис. 3). ІКС ПТ реалізована на основі мережевої технології «клієнт-сервер» та має під'єднуватись до загальноклінічної (госпітальної) інформаційної мережі ГІС.

Основою ІКС ПТ є онкологічна інформаційна управляюча система (ІУС), яка реалізує не тільки задачі глобального управління адміністративною та клінічною інформа-

цією, але й надає можливість планування та керування процесом лікування та інтелектуального аналізу медичної інформації.

Спільно з обраним для ПТ апаратним комплексом на основі прискорювача Varian Clinac 600C застосовується онкологічна ІУС нового покоління ARIA. У проєктованому комплексі ІУС ARIA здійснює управління потоками даних при реалізації наступних завдань:

- мультимодальна реєстрація та обробка зображень;
- керування роботою системами планування та верифікації ПТ;
- управління апаратним комплексом ПТ;
- ведення електронних історій хвороби і поточної службової документації.

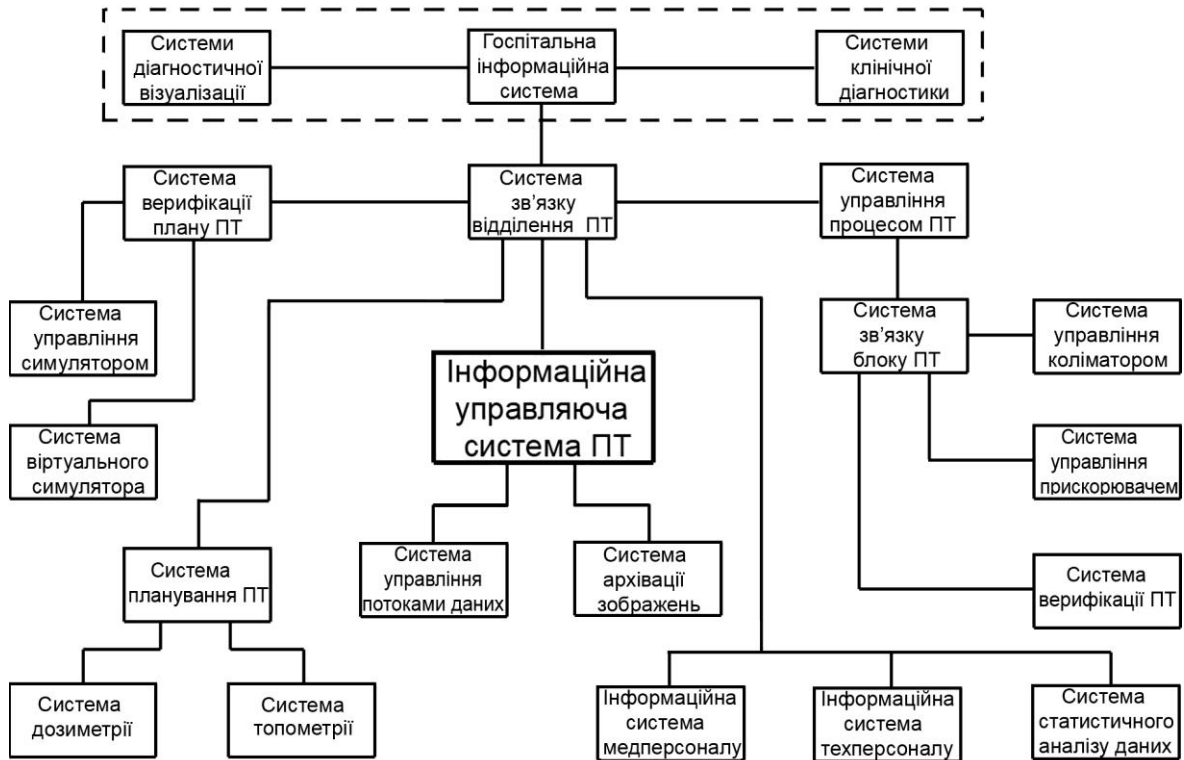


Рис. 3. Схема інформаційно-комунікаційної системи відділення ПТ

ІУС ARIA має відкриту архітектуру, може нарощуватись та консолідуватись до загальноклінічної інформаційної системи та системи PACS.

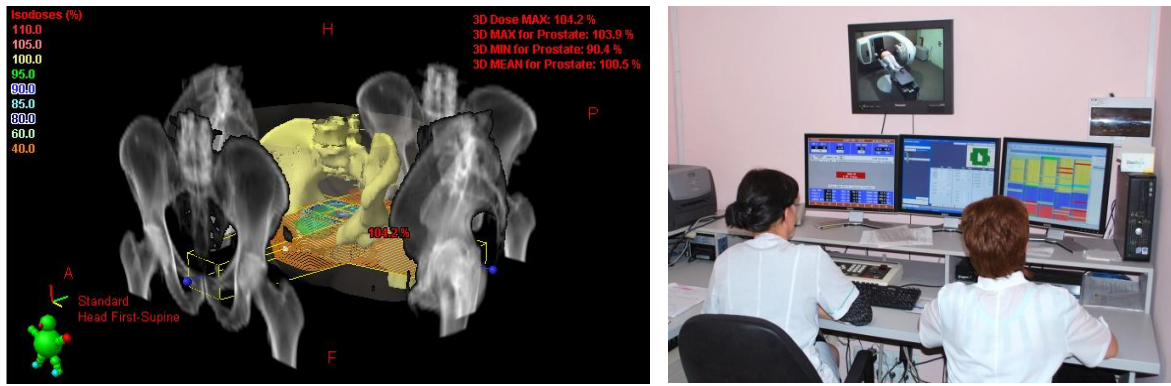
Робота всіх складових ІКС ПТ направлена на оптимальну реалізацію плану ПТ та самого променевого лікування. При цьому має бути здійснений поглиблений комплексний аналіз даних про сучасні методи візуалізації та ідентифікації пухлинних осередків, фізичні закономірності формування полів опромінення, технічні параметри радіотерапевтичних установок, методи та алгоритми визначення кількісних характеристик лікувального впливу (геометрія, час, доза). При визначенні параметрів ІКС ПТ особливу увагу необхідно зосередити на засобах реалізації предпроменевої підготовки та планування ПТ.

### Система планування ПТ

Задача планування ПТ, в силу своєї аналітичної складності та багатофакторності, не може бути успішно вирішена без застосування спеціалізованих засобів обробки інформації — комп'ютерних систем планування променевої терапії (СП ПТ). Основне завдання, яке вирішується цими системами, полягає у визначенні оптимального варіанту опромінення, що забезпечує підведення мак-

симальної дози до пухлини при мінімальному променевому ушкодженні здорових тканин. При цьому найкращий результат досягається за умови забезпечення подібності форми пухлини та пучку (конформності) й точного його позиціонування відносно пухлини.

Аналіз методологічних та технічних особливостей застосування сучасних СП ПТ виявив їх найбільш суттєві опції, які дозволяють забезпечити якісно новий рівень променевого лікування (рис. 4). Режим анатомічної 3D-візуалізації дозволяє радіологу більш точно ідентифікувати пухлину та оцінити її співвідношення з іншими тканинами. Цей режим також застосовується при проведенні конформного 3D-планування. Застосування засобів координатної прив'язки при топоμεтричній підготовці дозволяє забезпечити точне позиціонування пацієнта при опроміненні. Використання засобів автоматизованого оконтурювання мішені та критичних органів сприяє об'єктивізації процесу топоμεтричної підготовки. Наявність комп'ютерної моделі джерела опромінення гарантує правильність розрахунку розподілу дози в процесі планування радіотерапії. Використання гістограми «доза-об'єм» (DVH) при плануванні опромінення дозволяє обрати найбільш оптимальні варіанти розподілу доз для проведення ПТ.



**Рис. 4.** Результат об'ємного комп'ютерного моделювання поля опромінення та контроль процесу променевого лікування за допомогою комплексу комп'ютерних робочих станцій

Таким чином, можна констатувати, що сучасні інформаційні технології стали своєрідним системоутворюючим чинником сучасної ПТ, внесли значні корективи у суть та методику реалізації кожного етапів променевого лікування [5]. У зв'язку з цим, проблема забезпечення якості ПТ має бути багато в чому переосмислена. Досвід показує, що найменш вивченим є питання забезпечення точності та достовірності даних, отриманих із застосуванням спеціалізованих інформаційних засобів для ПТ. Беззастережне сприйняття результатів комп'ютерної обробки даних, удавана легкість роботи з надскладними програмними засобами можуть спричинити помилки у визначенні режимів опромінення, які досить складно виявити. Лікарі разом з фізиками зобов'язані ретельно аналізувати результати комп'ютерного моделювання дозних полів, співвідносити їх як з фундаментальними фізичними закономірностями, так і з поставленою клінічною задачею [6, 7]. Треба усвідомлювати, що комп'ютерні технології — не панацея, а лише допоміжний інструмент в руках грамотних фахівців, створений заради зменшення рутинної роботи, удосконалення аналізу даних та керування всією технологією ПТ.

Інтелектуальний зміст, вкладений в комп'ютерну програму, сам по собі не дає гарантії правильності кінцевого результату, тому що процес прийняття рішень у ПТ є більш складним та гнучким, ніж будь-яка його комп'ютерна модель. Проте нині обсяг та складність клінічної інформації, різноманіття обчислювальних методів та швидкість обробки даних у ПТ вже подолали межу можливостей людського інтелекту. Лікарі мають усвідомити невідворотність на необхідність перегляду концептуальних підходів до аналізу клінічної інформації. Потрібно

якнайскоріше навчитись використовувати переваги штучних інтелектуальних систем задля нарощення власних професійних можливостей та підвищення ефективності лікувальної роботи.

Можна констатувати, що нині розвиток системи гарантування якості ПТ досяг нової фази, коли якість обробки інформації напряму впливає на результат лікування. За умов стрімкого технологічного розвитку радіотерапії вже неможливо розробити та реалізувати жоден новий метод променевого лікування без комплексного застосування потужного інформаційного забезпечення, яке стає все більш важливим чинником забезпечення якості ПТ.

## ВИСНОВКИ

1. Тенденції технічного розвитку сучасного лікувально-діагностичного обладнання демонструють чітку спрямованість на створення багатокомпонентних комплексів, елементи яких функціонують у спільному інформаційному полі. Проведений аналіз переконливо доводить, що переваги новітніх технологій ПТ можуть бути сповна використані лише за умов реалізації у відділенні променевої терапії комплексної, «триєдиної» взаємодії клінічної, апаратної та інформаційної складових, кожна з яких є важливим чинником забезпечення якості променевого лікування.

2. Спостерігається динамічне та інтенсивне насичення сучасного медичного обладнання комп'ютерними технологіями, які постійно модернізуються у відповідності з етапами розвитку інформаційно-комп'ютерного забезпечення у світі.

3. Нормативна база відносно комплектації інженерно-технічного складу відділень променевої терапії повинна відповідати



вимогам щодо обслуговування високотехнологічного обладнання. До складу технічного персоналу відділення променевої терапії поряд з інженером-фізиком та інженером з експлуатації повинні залучатись також системні адміністратори, інженери-програмісти, інженери-електроніки.

4. При плануванні монтажу нового радіотерапевтичного обладнання проект побудови нових приміщень або перебудови вже існуючих має враховувати необхідність створення комплексу досить розгалужених

комунікацій для систем електропостачання, охолодження, вентиляції, а також комп'ютерних мереж, каналів відео- та аудіозв'язку, дозиметричного контролю, захисної сигналізації.

5. Впровадження нових інформаційних технологій у лікувальний процес потребує відповідного вдосконалення фахової підготовки персоналу відділення ПТ та контролю результатів застосування спеціалізованого програмного забезпечення з метою забезпечення якості променевого лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Мардынський Ю. С., Муравська Г. В. Основные направления развития современной лучевой терапии / Ю. С. Мардынський, Г. В. Муравська // Матеріали ІІІ с'їзду онкологів і радіологів СНГ : Минск, 2004. — В 2 ч. Ч. 1. — Минск : ОДО «Тонпик», 2004. — С. 55—58.
2. Пилипенко М. І. Проблеми радіаційних технологій у системі охорони здоров'я України / [М. І. Пилипенко, Л. Л. Стадник, Ю. М. Скалецький, О. А. Федько] // УРЖ. — 2009. — Т. XVII, вип. 4. — С. 430—437.
3. Старенький В. П. Аналіз інформаційних і технічних можливостей сучасних систем планування дистанційної радіотерапії / [В. П. Старенький, Л. О. Авер'янова, Л. Л. Васильєв, Ю. О. Орлова] // Клін. інформат. і телемед. — 2011. — Т. 7, вип. 8. — С. 79—82.
4. Oncology Systems. Network Configuration Guide. — Varian Medical Systems, 2007. — 48 p.
5. Пилипенко М. І. Вибрані лекції з радіології / М. І. Пилипенко. — Харків : Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України, Харківський національний медичний університет, 2012. — 200 с.
6. Baiotto V. Quality assurance of a record-and-verify system / [V. Baiotto, C. Bracco, S. Bresciani, A. Mastantuoni, P. Gabriele, M. Stasi] // Tumori. — 2009. — № 95 (4). — P. 467—472.
7. Attalla E. M. Overdose Problem Associated with Treatment Planning Software for High Energy Photons in Response of Panama's Accident / E. M. Attalla, M. M. Lotayef, E. M. Khalil [et al.] // Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst. — 2007. — Vol. 19, № 1. — P. 114—120.

## Лекції

УДК: 616.12-008.313.2

**ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ***К. И. Реминская, Л. А. Мартимьянова*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

Описана клиническая фармакология тиреоидных гормонов в рамках классификационной системы АТС. Представлена клиническая классификация, фармакокинетика и фармакодинамика препаратов. Рассмотрены показания к применению и особенности использования тиреоидных гормонов в терапевтической клинике. Указана актуальность применения данных препаратов при гипотиреозах любого генеза, для профилактики рецидива узлового зоба. Даны основные противопоказания, особенности взаимодействия с другими лекарственными препаратами, побочные эффекты и особенности применения при сопутствующей патологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клиническая фармакология, тиреоидные гормоны, левотироксин натрия**ТИРЕОЇДНІ ГОРМОНИ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ***Х. І. Ремінська, Л. О. Мартим'янова*

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Описана клінічна фармакологія тиреоїдних гормонів в межах класифікаційної системи АТС. Подана клінічна класифікація, фармакокінетика і фармакодинаміка препаратів. Розглянуто показання до застосування та особливості використання тиреоїдних гормонів в терапевтичній клініці. Вказано на актуальність застосування даних препаратів при гіпотиреозах різного генезу, для профілактики рецидиву вузлового зобу. Подано головні протипоказання, особливості взаємодії з іншими лікарськими засобами, побічні ефекти і особливості використання при супутній патології.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** клінічна фармакологія, тиреоїдні гормони, левотироксин натрію**THYROID HORMONS IN THE THERAPEUTIC PRACTICE***K. I. Reminskaya, L. O. Martymianova*

V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The clinical pharmacology of thyroid hormones in the classification system of ATS is described. Clinical classification, pharmacokinetics and peculiarities of drugs of this group are submitted. Indications for use and features of use of thyroid hormones in a therapeutic clinic are considered. The article points out the urgency of use of these drugs curing hypothyroidism (any genesis), preventing the recidivation of nodular goiter. The primary contraindications, emphases of interaction with other drugs, side effects and symptoms of overdose are given.

**KEY WORDS:** clinical pharmacology, thyroid hormones, levothyroxine sodium**Историческая справка**

Природа гормонов, вырабатываемых щитовидной железой, была установлена в 1915 г., когда Кендалл выделил из ткани железы и получил в кристаллическом виде тиреоидный гормон тироксин. Позднее Харингтон и Баргер (1927) расшифровали структуру тироксина

и осуществили его синтез. Вопрос о природе гормонов щитовидной железы был поставлен вновь, когда Гросс и Пит-Риверс (1952) открыли в железе и плазме крови соединение с тремя атомами йода — трийодтиронин. Это вещество по физиологическому действию оказалось более сильным и быстродействующим, чем тетраiodтиронин (тироксин) [1].

### АТС класифікація тиреоїдних гормонів

- H03A A Тиреоїдні гормони
  - H03A A01 Левотироксин натрій
  - H03A A02 Ліотиронин натрій
  - H03A A03 Комбінації левотироксина і ліотироніна
  - H03A A05 Препарати щитовидних заліз
  - H03A A06 Комбінації тиреоїдних гормонів і препаратів йода

### Класифікація тиреоїдних гормонів по хімічному будові

- Монокомпонентні:
  - Левотироксин натрій.
  - Ліотиронин.
- Комбіновані:
  - Левотироксин натрій + Ліотиронин [2].

### Фармакокінетика

Після прийому всередину до 80 % левотироксин всасується виключно з верхнього

відділу тонкої кишки. Одночасний прийом їжі знижує абсорбцію левотироксина.  $C_{max}$  в сироватці крові досягається приблизно через 5–6 ч після прийому всередину. Левотироксин зв'язується з білками сироватки крові (тироксин-зв'язуючим глобуліном, тироксин-зв'язуючим преальбуміном і альбуміном) більше ніж на 99 % (табл. 1). В тканинах відбувається монодеодидування приблизно 80 % левотироксина з утворенням трийодтироніна (Т3) і неактивних продуктів.

Метаболізуються тиреоїдні гормони головним чином в печінці, нирках, головному мозку і в м'язах. Неблизьке кількість препарату піддається дезамінуванню і декарбоксілюванню, а також кон'югуванню з серною і глюкуроновими кислотами (в печінці). Метаболіти виводяться з сечею і з жовчю.  $T_{1/2}$  левотироксина становить 6–7 днів. При тиреотоксикозі  $T_{1/2}$  скорочується до 3–4 днів, а при гіпотиреозі подовжується до 9–10 днів [3].

Таблиця 1

Фармакокінетичні параметри тиреоїдних гормонів

Лікарственный препарат	Левотироксин натрія	Ліотиронин
Біодоступність, %	75–85	90–100
Зв'язування з білками плазми, %	99,96	99,6
Період до початку дії, ч	48–72	6–12
Період напіввиведення, сут.	6–7	1–2
Пік дії, сут.	9–10	2–3
Продовжителість дії, сут.	10–15	5–10

### Фармакодинаміка

Левотироксин є синтетичним лівовращаючим ізомером тироксина. Після часткового перетворення в трийодтиронин (в печінці і нирках) і переходу в клітини організму впливає на розвиток тканин і обмін речовин. В низьких дозах викликає анаболічний ефект на білковий і жировий обмін. В середніх дозах стимулює ріст і розвиток, підвищує потребу тканин в кислороді, стимулює метаболізм білків, жирів і вуглеводів, підвищує функціональну активність серцево-судинної системи і центральної нервової системи (ЦНС). В високих дозах угнітає продукцію тиреотропін-релізінг-гормона гіпоталамуса і тиреотропного гормону гіпофіза.

Під дією тиреоїдних гормонів збільшується споживання кисню практично

в усіх тканинах організму, підвищується основний теплообмін і посилюється теплопродукція. Тиреоїдні гормони викликають позитивний іно- і хронотропний ефект на міокард, підвищують експресію рецепторів катехоламінів, і збільшують потребу міокарда в кислороді. Під впливом тиреоїдних гормонів активуються процеси глюконеогенезу і гліколізу, стимулюється еритропоез, прискорюється метаболізм кортизолу, активується діяльність дихального центру.

Гормони щитовидної залози мають виключальне значення для закладки і формування ЦНС як в період внутрішнього розвитку, так і в постнатальний період.

Ефект препаратів після перорального прийому досягається через 1–2 тижні і такий же час зберігається після припинення їх прийому.

**Показания и принципы использования в терапевтической клинике**

1. Гипотиреоз любого генеза: первичный и вторичный гипотиреоз, в т. ч. после операций по поводу зоба, как результат терапии радиоактивным йодом или тиреостатиками, как следствие различных тиреоидитов.
2. Профилактика рецидива узлового зоба после оперативного лечения (при нормальной функции щитовидной железы);
3. Диффузный эутиреоидный зоб;
4. Диффузный токсический зоб: после компенсации тиреотоксикоза тиреостатиками (в составе комбинированной терапии);
5. Рак щитовидной железы после оперативного лечения (с целью подавления

рецидива опухоли и в качестве заместительной терапии).

**Особенности дозирование Левотироксина**

Суточную дозу Левотироксина устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, степени увеличения щитовидной железы и ее функционального состояния (лабораторных данных), возраста, веса, состояния сердечнососудистой системы, эффекта от лечения. Левотироксин принимают 1 раз в сутки (табл. 2), утром натощак, не менее чем за 30 мин до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости не разжевывая [4]. Грудным детям Левотироксин растворяют в небольшом количестве воды до образования тонкой взвеси, приготовив ее непосредственно перед приемом.

Таблица 2

**Ориентировочные суточные дозы левотироксина**

Возраст	Эутиреоидный зоб мкг/сутки	Гипотиреоз мкг/сутки
Новорожденные	12,5	15–50
Грудной возраст	25–37,5	25–75
1–5 лет	25–62,5	75–100
5–7,5 лет	50–100	100–150
7,5–12 лет	100–150	100–150
Взрослые	75–200	100–200

Начальную дозу препарата постепенно увеличивают на 25–50 мкг каждые 2–3 недели до поддерживающей дозы. При тяжелом или длительно существующем гипотиреозе начальная доза должна быть более низкой и повышение ее до поддерживающей должно быть более постепенным.

*Особенности дозирования при различных показаниях:*

1. При раке щитовидной железы после субтотального удаления щитовидной железы 150–300 мкг/сут. При гипотиреозе после оперативного удаления части или всей щитовидной железы Левотироксин принимают, как правило, в течение всей жизни.

2. При гипертиреозе Левотироксин применяют в комплексной терапии с тиреостатиками по 50–100 мкг/сут. до достижения эутиреоидного состояния.

3. При аутоиммунном тиреоидите у взрослых: при манифестном гипотиреозе, показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6–1,8 мкг/кг/сут. массы тела пациента. Критерием адекватности

указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови.

4. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови), рекомендуется:

– повторное гормональное исследование через 3–6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;

– заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5–10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечнососудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и от-

- сутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;
- критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

### **Особенности дозирование Лиотиронин**

Гипотиреодные состояния: по 25 мкг/сут., возможно увеличение дозы на 25 мкг каждые 1-2 нед.; поддерживающая доза 25–75 мкг [5].

Микседема: начальная доза — 5 мкг/сут., повышается каждые 1–2 нед. на 5–10 мкг, при достижении дозы 25 мкг/сут. Дальнейшее повышение производят на 5–25 мкг/сут. каждые 1–2 нед.; поддерживающая доза — 50–100 мкг/сут.

Нетоксический зоб: начальную дозу (5 мкг/сут.) увеличивают на 5–10 мкг каждые 1–2 нед.; поддерживающая доза обычно составляет 75 мкг/сут.

Кретинизм: начальная доза — 5 мкг/сут., затем дозу повышают на 5 мкг/сут. с интервалом 3–4 дня до достижения эффекта.

Супрессивная проба с ТЗ: при повышенном поглощении <sup>131</sup>I щитовидной железой назначают в дозе 75–100 мкг/сут. в течение 7 сут., затем пробу повторяют.

Взрослым суточную дозу делят на 3 приема [6, 7]. У детей и пожилых начальная доза — 5 мкг/сут., затем ее постепенно повышают на 5 мкг/сут.

Особые указания: Лиотиронин непригоден для длительной терапии [8].

### **Побочные действия**

При правильном применении Левотироксина под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. При назначении высоких доз Левотироксина могут появиться признаки гипертиреоза (в т. ч. при слишком быстром повышении дозы в начале курса лечения): тахикардия, аритмии, приступы стенокардии, тремор, нарушения сна, бессонница, слабость, чувство внутреннего беспокойства, усиление потоотделения, гипергидроз, потеря массы тела (в отдельных случаях — транзиторное увеличение массы тела вследствие повышения аппетита), рвота, диарея, гипергликемия.

В отдельных случаях — выпадение волос (алопеция), надпочечниковая недостаточность, расстройство функции почек у детей (при высоких начальных дозах).

### **Особые указания и меры предосторожности**

Лечение требует регулярного врачебного контроля. При первичном гипотиреозе и эндемическом зобе терапию проводят под контролем концентрации ТТГ (повышенный уровень которого указывает на недостаточность дозы), а при вторичном гипотиреозе — под контролем уровня свободного тироксина. Определение уровня ТТГ осуществляют через 2 мес. после достижения поддерживающей дозы, а затем — каждые 6 мес. При применении препарата во II и III триместрах беременности дозу обычно повышают на 25 %. Адекватность супрессивной тиреоидной терапии оценивается также по подавлению захвата радиоактивного йода.

Левотироксин с осторожностью применяют у пожилых пациентов, пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями (включая атеросклероз, стенокардию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию) [9]. Осторожность необходима в начале лечения у больных, страдающих эпилептическими припадками, с недостаточной функцией коры надпочечников, у пациентов с тяжелой формой гипопункции щитовидной железы или в том случае, если пониженная функция наблюдается длительное время. Начальная доза не должна превышать 50 мкг; во время лечения необходим контроль функций сердечнососудистой системы.

При применении у детей в чрезмерно высоких начальных дозах возможно развитие нарушения функции почек. У детей с судорожными припадками возможно их учащение.

При появлении побочных эффектов следует уменьшить суточную дозу или на несколько дней прекратить прием Левотироксина, а после их исчезновения возобновить прием в более низкой дозе.

### **Применение при сопутствующей патологии**

С осторожностью применять при сахарном и несахарном диабете. В отдельных случаях тиреоидные гормоны могут усугублять предшествующий миастенический синдром. В таких случаях лечение Левотироксином следует начинать в низкой начальной дозе, которую повышают постепенно через большие интервалы времени под регулярным контролем уровня гормонов щитовидной железы.

До начала лечения следует исключить возможность гипофизарного или гипоталамического гипотиреоза. При гипофункции щитовидной железы, обусловленной поражением гипофиза, необходимо выяснить, имеется ли одновременно недостаточность коры надпочечников, которую необходимо пролечить до начала терапии гормонами щитовидной железы. Не следует применять при недостаточности функций коры надпочечников без адекватной поддерживающей терапии кортикостероидами, т. к. на фоне заместительной тиреоидной терапии возможно развитие острого адреналового криза [10].

При длительно существующем многоузловом зобе перед началом лечения следует проводить стимуляционный тест с тиреотропин-релизинг гормоном, т. к. при низкой массе тела и узловом зобе большого объема достаточно применения Левотироксина в небольшой дозе [11].

При проведении дифференциально-диагностического теста тиреоидной супрессии больным с сахарным диабетом рекомендуется увеличить дозы противодиабетических средств.

#### **Противопоказания к назначению**

- индивидуальная непереносимость (в т. ч. гиперчувствительность в анамнезе) левотироксина;
- не леченый тиреотоксикоз (гипертиреоз) любого генеза;
- тяжелая коронарная недостаточность, инфаркт миокарда, стенокардия;
- выраженный атеросклероз;
- острый миокардит;
- тяжелые аритмии, тахисистолические нарушения ритма;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- тяжелая гипертоническая болезнь;
- неконтролируемая надпочечниковая недостаточность, не леченая болезнь Аддисона;

- возраст старше 65 лет.

Для проведения заместительной терапии абсолютным противопоказанием является только гиперчувствительность к левотироксину.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Левотироксин ослабляет эффект:

- инсулина и пероральных противодиабетических средств (поэтому у пациентов с сопутствующим сахарным диабетом в начале заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов возможно повышение потребности в инсулине или пероральных гипогликемических средствах);
- сердечных гликозидов;

Левотироксин усиливает действие:

- антидепрессантов;
- увеличивает протромбиновое время при одновременном применении с пероральными антикоагулянтами (производных кумарина).

Усиливают эффект Левотироксина: фенитоин, салицилаты, дикумарол, фуросемид (в высоких дозах), клофибрат повышает содержание Левотироксина в крови (при этом могут наблюдаться аритмии).

Снижают эффект Левотироксина: холецирамин, колестипол, сукральфат, алюминия гидроксид (гидроокись алюминия и магния), кальция карбонат (все эти препараты уменьшают абсорбцию Левотироксина, в этой связи, необходимо установить интервал между приемами этих препаратов до 4–5 ч); эстрогены повышают концентрацию связанной с тиреоглобулином фракции Левотироксина (эффективность снижается); анаболические стероиды; аспарагиназа; тамоксифен; Ритонавир; Сертралин.

У пациентов, получающих Левотироксин, при применении прогуанила или хлохина возможно увеличение концентрации ТТГ.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Рудницкий Л. В. Заболевания щитовидной железы / Л. В. Рудницкий. — Москва, Питер, 2009. — 128 с.
2. Годован В. В. Фармакология в рисунках и схемах в 2-х томах / В. В. Годован. — Т. 2. — Одесса : ОГМУ, 2009. — 273 с.
3. Эндокринология (комплект из 2 книг). — СПб. : СпецЛит, 2011. — 832 с.
4. Петунина Н. А. Гипотиреоз: первичный, центральный, периферический. Подходы к диагностике и лечению [Электронный ресурс] / Н. А. Петунина // Consilium medicum. — 2006. — Том 08, № 9. — Режим доступа к ресурсу : <http://www.consilium-medicum.com/article/13208>.

5. Аристархов В. Г., Шилова М. И. К вопросу о кардиальных осложнениях у больных высокодифференцированным раком щитовидной железы Т1–Т2, получающих супрессивную и заместительную гормонотерапию / В. Г. Аристархов, М. И. Шилова // Международный эндокринологический журнал. — 2010. — № 1 (25). — С. 14—18.
6. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс] / Режим доступа к ресурсу : [http://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_851.htm](http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_851.htm)
7. Фадеев В. В. Диагностика и лечение токсического зоба [Электронный ресурс] / В. В. Фадеев // Русский медицинский журнал. — Режим доступа к ресурсу : [http://www.rusmedserv.com/thyronet/th\\_spec/thyr-4-02-5.html](http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-02-5.html).
8. Медицинская энциклопедия Vidal.ru [Электронный ресурс] / Режим доступа к ресурсу : [http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/act\\_609.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/act_609.htm).
9. Аметов А. С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А. С. Аметов, М. Ю. Кониева, И. В. Лукьянова // Consilium Medicum. — 2003. — Том 3, № 11. — С. 1—6.
10. Дедов И. И. Клиническая эндокринология: руководство / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. — М. : Гэотар-медиа, 2007. — 432 с.
11. Медицинский справочник «Эндокринология» [Электронный ресурс] / Режим доступа к ресурсу : <http://med-endokrin.com/tbl/t28.html>.

*Наукове видання*

# Вісник

Харківського національного університету  
імені В. Н. Каразіна

№ 1024

серія «МЕДИЦИНА»

Випуск 24

Збірник наукових праць

українською, російською, англійською мовами

Комп'ютерне верстання *Федоренко Н. О.*  
Технічний редактор *Лисенко Н. В.*

Підп. до друку 22.11.2012 р. Формат 60×84/8  
Папір офсетний. Друк ризографічний.  
Ум. друк. арк. 9,15. Обл.-вид. арк. 11,01.  
Тираж 100 пр. Ціна договірна

---

61077, м. Харків, майдан Свободи, 4  
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

---

Надруковано ХНУ імені В. Н. Каразіна  
Видавництво  
61077, м. Харків, пл. Свободи, 4  
Тел.: 705-24-32

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3367 від 13.01.09 р.