

## Резюме

**Черешнева Є.В.** *Адаптивні й компенсаторні ультраструктурні реакції нефронів після обструкції сечоводу у щурів з різною адренореактивністю.*

Проведено зональне морфометричне дослідження стромальних елементів нирок через 7-30 діб після експериментальної обструкції сечоводу (24-72 години). Виявили порушення відновних процесів в стромі органу у щурів із зміненою реактивністю адренорецепторів, а також специфічність адаптивних і компенсаторних реакцій залежно від термінів обструкції сечоводу.

**Ключові слова:** фібрилогенез, постобструктивна нефропатія, чутливість адренорецепторів.

## Резюме

**Черешнева Е.В.** *Адаптивные и компенсаторные реакции стромы почки после обструкции мочеточника у крыс с различной адренореактивностью.*

Проведено зональное морфометрическое исследование стромальных элементов почек через 7-30 суток после экспериментальной обструкции мочеточника (24-72 часа). Виявили нарушение восстановительных процессов в строме органа у крыс с измененной реактивностью адренорецепторов, а также специфичность адаптивных и компенсаторных реакций в зависимости от сроков обструкции мочеточника.

**Ключевые слова:** фибриллогенез, постобструктивная нефропатия, чувствительность адренорецепторов.

## Summary

**Chereshneva Y.V.** *Adaptive and compensatory ultrastructural reactions of nephrons after ureter obstruction in rats with different adrenoactivity.*

Ultrastructural zonal morphometric study of different groups of nephrons in 7-30 days after experimental obstruction of ureter has been performed (24-72 hours). We managed to reveal heterogeneity of specific adaptive and compensatory reactions of renal bodies tubular epitheliosites in rats with altered reactivity of adrenoreceptors the degree of their manifestation with that dependant on terms of ureter obstruction and duration of post obstructive period.

**Key words:** filtration barrier, renal tubules, postobstructional nephropathy, adrenoreceptors sensitivity.

**Рецензент:** д.мед.н., проф. Н.К.Казимірко

**РЕЦЕНЗІЯ  
НА МОНОГРАФІЮ ЧЛ-КОР. АМН УКРАЇНИ,  
ПРОФ. ІГНАТЕНКА Г.А.  
"ПЕРВИННА ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА  
ГІПЕРТЕНЗІЯ". - ДОНЕЦЬК: "ДОНЕЧЧИНА",  
2009. - 536 С.**

Первинна легенева гіпертензія (ПЛГ), яка вперше була виявлена ще в 1800 році, сьогодні, через 210 років після невтомного світового пошуку її ключових патобіологічних механізмів, предстає як надзвичайно актуальна проблема сучасної внутрішньої медицини. Сам термін ПЛГ давно став синонімом рідкісного патологічного стану молодих жінок, що виявлявся найчастіше після пологів та асоціювався з несприятливим прогнозом (швидке прогресування й передчасна смерть) і відсутністю ефективного повноцінного лікування.

Актуальність цієї проблеми в ХХІ столітті полягає у тому, що це захворювання залишається клінічно непомітним до самого моменту розвитку право-шлуночкової недостатності (спочатку тільки при навантаженні, а на пізніших стадіях - і у спокої). Самі ознаки хвороби дуже неспецифічні, тому остаточне встановлення діагнозу на практиці здійснюється не раніше, ніж через 3 роки після перших клінічних проявів, коли захворювання перебуває в необоротній стадії. Зараз легеневу гіпертензію прийнято розглядати як мультифакторну патологію, при якій ендогенні й екзогенні чинники, поряд з генетичними аномаліями, можуть відігравати велику роль у формуванні й характері перебігу патологічного процесу.

В передмові монографії автор підкреслює, що дана книга видана для досягнення таких цілей: а) привернути увагу медичного суспільства й підвищитисторожкість фахівців різного медичного профілю щодо легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ); б) сприяти розумінню епідеміології, морфології, патофізіології й клінічної картини ЛАГ; в) визначити алгоритм діагностичного процесу, призвести селекцію пацієнтів високого

ризиком й забезпечити ранню діагностику ЛАГ; г) звернути увагу організаторів охорони здоров'я на необхідність створення широкої сітки спеціалізованих центрів в Україні з проблеми "Легенева артеріальна гіпертензія".

Розділ 1 монографії проф. Г.А. Ігнатенка присвячений історичному нарисові розвитку вчення про первинну легенева гіпертензію. Вважається, що перший опис розвитку первинної ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії (ПЛГ) був зроблений Ернестом фон Ромбергом в 1891 році. Перші повідомлення про хворобу, яку ми зараз знаємо як "первинна легенева гіпертензія" (ПЛГ), протягом всієї першої половини ХХ століття зводилися в основному до ексклюзивних спостережень, у яких розглядалися результати клініко-морфологічних кореляцій. За ними пішли теорії щодо етіології, яких було чимало в ХХ столітті.

У 1981 році Національний інститут серця, легенів і крові США створив національний реєстр хворих ПЛГ. Він складався із трьох головних компонентів: статистично-епідеміологічного відділу, відділу патології й 32-х клінічних центрів.

Наприкінці ХХ - началі ХХІ століть було проведено декілько всесвітніх симпозиумів по легеневій артеріальній гіпертензії (Швейцарія, Франція, Італія). Прогрес у розумінні ПЛГ прискорив створення класифікації всіх легеневих гіпертензивних хвороб. Етіологічна основа для класифікації, як підкреслює автор монографії, розширює перспективи для уніфікованого підходу до діагнозу й лікування цієї патології.

Розділ 2 книги має назву "Дефініція та класифікація". Професор Г.А. Ігнатенко пише так: "За сучасними уявленнями критеріями діагнозу "легенева артеріальна гіпертензія" (ЛАГ) є підвищення тиску в легеневій артерії більш 25 мм. рт. ст. у спокої й >30 мм. рт. ст. при навантаженні". Як відомо, у здорових людей величина даного теста коливається в межах від 9 до 16 мм.рт.ст. за умови, що тиск заклинювання легеневих капілярів або кінцевий діастолічний тиск капілярів або кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку серця становить < 15 мм. рт. ст., а легеневий судинний опір >3 од. Вуда. ПЛГ нерідко асоціюється з важким ціанозом і позначається як "чорна" кардіопатія, або cardiopathia nigra.

Клінічна оцінка функціонального стану хворого з легеневою артеріальною гіпертензією має важливе значення для визначення не тільки прогнозу, але й показань до катетеризації правих відділів серця й особливо, що яка би функціональна класифікація (NYHA, NYHA WHO) не використовувалася для оцінки стану хворих з ЛАГ, підставою для призначення терапії, яка є дорогою й не цілком безпечною, у цей час служить у першу чергу "... виражена симптоматика, що значно обмежує повсякденну фізичну активність хворих" (стор. 44 монографії).

Розділ третій книги розповідає про епідеміологічну характеристику ЛАГ у популяції. Первинна легенева гіпертензія, як свідчать данні дослідників проблеми, зустрічається як спорадично, так і в сімейній формі. При сімейній формі ПАГ спостерігається аутосомно-домінантний тип спадкування з варіабільною пенетрантністю. Це означає, що не кожний носій гена занедужує.

Легенева артеріальна гіпертензія може виникнути як у грудному, так і в літньому віці, але звичайно у віці 20-40 років. Жінки хворіють в 1,7 рази частіше ніж чоловіки. Серед всіх типів ЛГ на частку первинної ЛГ припадає приблизно 50%. ПЛГ ? це важке прогресуюче захворювання, при якому, як підкреслюється у даному розділі монографії, смертність, обумовлена декомпенсацією легеневого серця, становить 47%. У 26% спостережень при ПЛГ виникає раптова серцева смерть.

Поширеність легеневої артеріальної гіпертензії в Європі становить 1 на 67000 мешканців. Однак ці статистичні цифри, ймовірно, знижені через низьку специфічність клінічних ознак ЛАГ.

Грань між сімейною й "спорадичною" ЛАГ у дійсності досить умовна. Цілком можливо, що генетична схильність відіграє істотну роль у розвитку "придбаних" випадків ЛАГ, наприклад викликаних прийомом анорексигенів. Адже ЛАГ виникає лише в дуже невеликого числа людей, що приймали анорексигени. Це положення дає підставу припускати, що в цих людей є якась генетична схильність до розвитку ЛАГ.

Наступний розділ монографії присвячений етіології ПЛГ. До факторів ризику первинної легеневої гіпертензії відносять гіпертонічну хворобу, ВІЛ-інфекцію, портальну гіпертензію,

колагенози, вроджені вади серця, які супроводжуються збільшенням легеневого кровотоку, і прийом анорексантів.

Досить ймовірно, що ПЛГ має генетичні основи. Приблизно в 7% випадків це сімейне захворювання з аутосомно-домінантним спадкуванням, антиципацією і неповною пенетрантністю. Антиципація означає тенденцію до більш раннього розвитку захворювання в наступних одним за одним поколіннях; вона характерна для спадкових хвороб, обумовлених збільшенням числа тринуклеотидних повторів. За останні роки встановлено, що інфікування вірусом герпесу людини 8 типу відіграє важливу роль у патогенезі ПЛГ. Цей недавно відкритий герпес-вірус вважається причиною розвитку й саркоми Капоши (ВІЛ-асоційованої хвороби). Гістологічні дані свідчать на користь того, що цей герпес-вірус бере участь у патогенезі ПЛГ. В цілому захворювання має полігенну природу. Спорадичні випадки ПЛГ обумовлені генетичною схильністю, що реалізується під дією провокуючих факторів.

Фактором ризику розвитку ЛАГ вважається будь-який фактор або стан, які відіграють роль у патогенезі захворювання.

Самі конкретні фактори ризику можуть включати ліки й хімічні речовини, захворювання й фенотипи (вік, стать). Термін "асоційовані стани" використовується в тих випадках, коли є статистично значиме підвищення частоти ЛАГ у зв'язку з даним сприяючим фактором, хоча немає явного причинно-наслідкового зв'язку між фактором і ЛАГ.

Розділ 5 монографії має назву "Морфологія й фізіологія легеневого кровообігу". Автор книги зупиняється на особливостях анатомії, гістології судин легенів, фізіології легеневого кровообігу, активності ендотелію у фізіологічних умовах, а також на тромбомодуліні, ендотеліновій системі.

На сторінці 74 монографії розміщена важлива таблиця, яка чітко роз'яснює і характеризує основні фактори, що впливають на утворення і вивільнення ендотеліну-1. Далі в тексті книги йдеться про фізіологічну роль, біохімію й властивості оксиду азоту (потужному вазодилататорові, який селективно діє на судини малого колу кровообігу), про простагліцин, га-

зообмін у легенях. Газообмін між альвеолярним повітрям і кров'ю в легневих мікросудинах здійснюється шляхом дифузії по градієнту концентрації газів у певних середовищах.

Йдеться про дифузійну здатність легенів; у клінічній практиці використовуються три методи виміру дифузійної здатності легенів, засновані на визначенні концентрації СО: - метод стійкого стану, - метод одиночного вдиху, - метод зворотнього подиху. Автор книги характеризує ключові фактори, що впливають на показники дифузійної здатності легенів (от розмірів тіла до прийому алкоголю), а далі дає інформацію про зміни цих показників при патології. На жаль, проф. Ігнатенко Г.А. не вніс у перелік умовних скорочень дані про  $DL_{CO}$ . При перевиданні монографії цей недолік може бути урахован.

Шостий розділ присвячений патофізіології й патогенезу первинної легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ). Тут розповідається про дисфункцію ендотеліальних клітин, дисбаланс оксиду азоту, біохімічні і клітинні аномалії, які можуть відігравати важливу роль у розвитку й прогресуванні ЛАГ.

У патогенезі первинної ЛАГ варто віділити чотири основних патофізіологічних феномени, сполучення яких розкриває сутність процесів реконструкції легневих судин: а) вазоконстрикція; б) редукція легеневого русла; в) зниження еластичності легневих судин; г) облітерація легневих судин (тромбоз *in situ*, проліферація гладком'язових клітин). Далі йдеться про модифікатори й пускові механізми ЛАГ (серотоніновий шлях, експерсія короточасних рецепторів, потенціал залежних каналів, канал калію).

Розділ 7 присвячений морфологічним, імуноморфологічним та морфометричним особливостям первинної (ідіопатичної) ЛАГ.

Автор приводить в тексті монографії гістологічну класифікацію ушкоджень судин, матеріали про морфологію вазоконстриктивних ушкоджень судин, дані про морфологію вазоконстриктивних ушкоджень (плексиформні, дилатаційні та артеріїт), роль гладких клітин легенів у плексогенній легневій артеріопатії, а також дані про рідкісні морфологічні форми ПЛГ: веннооклюзивна хвороба й легенева капілярна гіперплазія.

Проф. Ігнатенко Г.А. детально повествує далі в книзі про морфогенез ангіопатій, морфологічні критерії диференціальної діагностики первинної і вторинної легеневої гіпертензії. Розділ багатоілюстрований цвітними мікрофотографіями змін в артеріях при синдромі Айерза, а також змін вен при первинній легеневій гіпертензії.

Автор підкреслює в кінці розділа, що "... тривала гіпоксія, обумовлена хронічним венозним повнокров'ям, веде до ушкодження інтими і сприяє розвитку у хворих з венозним типом легеневої гіпертензії пристінкових тромбів, що є на заключному етапі одним з головних механізмів патогенезу" (стор. 193).

Розділ 8 книги має назву "Легеневе серце". Сам термін "легеневе серце" найчастіше застосовують на практиці як синонім захворювання серця, пов'язаного з легеневою гіпертензією, навіть тоді, коли причиною перевантаження правого шлуночка служать гіпоксемія й поліцітемія. Розвитку легеневого серця завжди передують легенева артеріальна гіпертензія.

Розрізняють "гостре" і "хронічне" легеневе серце. Термін "гостре" легеневе серце відносять до дилатації правого серця, яка слідує за гострою емболією судин легенів.

Імовірність того, що лікар діагностує у хворого легеневе серце, залежить від того, наскільки він усвідомлює, що існуюче у пацієнта захворювання легенів може викликати легеневу гіпертензію. Правильний діагноз звичайно ставиться при наявності облітеруючих змін у судинах легеневого кола кровообігу, наприклад при множинній емболії в легеневий стовбур. Автор монографії далі повествує про морфологічні ознаки легеневого серця, патогенез легеневого серця, диференціальний діагноз. В останні роки для виявлення легеневої гіпертензії стали використовувати ехокардіографію, засновану на реєстрації руху клапана легеневого стовбуру. Ця методика досить складна, однак вона завойовує популярність.

Дев'ятий розділ книги проф. Ігнатенка Г.А. розповідає про діагностику первинної легеневої артеріальної гіпертензії. Автор приводе чіткий діагностичний алгоритм (алгоритм обстеження хворого з підозрою на легеневу гіпертензію). Підозра

на легеневу гіпертензію повинна виникати у випадках сполучення таких симптомів як: задишка, стомлюваність, слабкість, стенокардія, синкопальні стани й абдомінальний синдром. Найчастіший симптом ЛАГ - це прогресуюча експіраторна задишка. Залежно від стадії захворювання й ступеня компенсації правого шлуночка можуть спостерігатися наступні симптоми: переднепритомний стан, непритомність; біль у центрі грудної клітки; стомлюваність; серцебиття; кашель і рідко кровохаркання.

Виявлення ЛГ вимагає деяких стандартних обстежень, таких як об'єктивне (фізикальне) обстеження, ЕКГ, оглядова рентгенографія органів грудної порожнини, Доплер-ЕхоКГ. Для остаточної оцінки пацієнтів з ЛАГ необхідне визначення основного стану, функціональних можливостей і характеристики гемодинаміки. В книзі йдеться про це, а також про додаткові дослідження для визначення типу ЛГ (УЗД внутрішніх органів, біохімічний аналіз крові, гематологічні показники, вивчення функції щитовидної залози, аналіз на ВІЛ та імунологічні тести).

Оцінці важкості й прогнозу захворювання присвячено чимало сторінок монографії, а показники, що мають прогностичне значення у хворих з легеневою артеріальною гіпертензією, зведені в таблицю 9, яка розміщена на стор. 230-231. Завершує розділ інформація про диференціальну діагностику первинної ЛАГ (ПЛАГ).

Загальному терапевтичному підходу і традиційним методам лікування первинної легеневої артеріальної гіпертензії присвячений розділ 10 монографії. Медикаментозну терапію підрозділяють на традиційну (стандартну, звичайну) і сучасну. Загальні лікувально-профілактичні заходи у хворих з ПЛАГ істотно не відрізняються від таких пацієнтів з хронічним легеневим серцем: дозовані фізичні навантаження, припинення паління, профілактика інфекційних ускладнень з боку легенів, психологічна допомога й адекватний відбір хірургічного лікування. Хворим з ЛАГ варто уникати перебування в задимлених приміщеннях, в умовах помірної гіпобаричної гіпоксії, тобто на висоті вище 1500 м над рівнем моря, уникати польоту на пасажирських літаках з негерметичними кабінами. Лікування первинної пульмональної гіпертензії проводиться з урахуванням патогенезу. Автор

підкреслює, що клінічний стан, а не гемодинамічні дані визначають концепт лікування. Далі проф. Ігнатенко Г.А. зупиняється на оборотніх факторах, що сприяють легеневої гіпертензії, та їх усуненні (гіперволемія - терапія діуретиками; гіпоксемія-киснетерапія; поліцитемія, тромбоз *in situ* - застосування антикоагулянтів; правошлуночкова дисфункція - серцеві глікозиди).

Принципам сучасного лікування первинної легеневої гіпертензії присвячений розділ 11 рецензуємої книги. Він має дитально розроблену схему лікування хворих на ЛАГ-IV функціонального класу (за класифікацію NУНА), а також конкретні критерії стосовно терапії вазодилататорами, блокаторами кальцієвих каналів.

12-й розділ монографії розповідає про простаглінонову терапію ЛАГ (простаглідин Е 1, епопростенол, ілопрост, трепростеніл, берапрост, бозентан, силденафіл). Автор у вигляді табличного матеріалу, а також текстових даних надає інформацію про рекомендовані режими дозування найбільш важливих препаратів, а також про побічні ефекти й ускладнення при їх введенні.

Особливе місце книги (розділ 13, що має назву "Блокада ендотеліну при ЛАГ") надається матеріалам про клінічну фармакологію блокаторів ендотелінових рецепторів і клінічні дослідження антагоністів ендотеліну - рецептора при ЛАГ, а також про вибір антагоністів ендотеліну - рецепторів при лікуванні хворих.

Оксид азоту та інгібітори фосфодіестерази в лікуванні первинної легеневої гіпертензії розглядаються в розділі 14 монографії проф. Ігнатенка Г.А. Підставою для використання оксиду азоту, а потім ще й інгібіторів фосфодіестерази при ЛАГ, були результати досліджень, у яких показана ключова роль дисбалансу між оксидом азоту та простагліноном з одного боку, та ендотеліном і тромбоксаном А2 з іншого, у патогенезі ЛАГ різного походження. Автор розповідає про підходи до відновлення ендотелій-залежної вазодилатації, про інгаляції оксиду азоту, про циклічний ГМФ-фосфодіестеразу 5 типу та його модуляцію у легеневої судинній системі. Окреме місце займають в книзі матеріали стосовно силденафілу при його використанні у дорослих пацієнтів з ЛАГ (всього обсягом 267 осіб). Препарат силденафілу цитрат став першим пероральним

лікарським засобом, схваленим до застосування в пацієнтів на початкових стадіях розвитку первинної легеневої гіпертензії.

Статинам в лікуванні легеневої гіпертензії присвячений розділ 15 монографії. Статини були запропоновані з початку як потенційний метод лікування ЛГ, виходячи з різноманіття механізмів їхньої дії, що включає антизапальні, антипроліферативні, проапоптозичні характеристики, а також медіатори відновлення ендотелієм вазоактивних дій. Статини значно знижують рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛНЩ) і помірно підвищують концентрацію ліпопротеїнів високої щільності (ЛВЩ).

Як відомо, ступінь зменшення кількості тригліцеридів прямо пропорційно залежить від їхнього вихідного рівня, а також від здатності препарату знижувати ЛНЩ. В розділі йдеться про фармакологічні властивості, вплив на синтез оксиду азоту й цитокінів, на функцію ендотелію, на клітинні компоненти судинної стінки, на тромбоутворення й запалення препаратів ловастатина, правастатина, симвастатина (статини, які утворюються шляхом грибнової ферментації), а також флувастатина, аторвастатина і церивастатин - повністю синтетичних препаратів. Окреме місце займає цінна для медичних працівників інформація про токсичність, потенційні несприятливі побічні ефекти терапії статинами.

Один з найбільш важливих в монографії розділів (16-й) - дитально розповідає про перехід від однієї терапії до іншої, а також про комбіновану терапію ЛАГ.

Автор фундаментально обґрунтовує необхідність переходу від одного лікарського препарату до іншого, а далі детально зупиняється на обґрунтуванні комбінованої терапії, приводе кольорову схему 3-х основних шляхів терапії ЛАГ, на якій знаками "+" та "-" позначає місця, в яких підвищення активності речовин може поліпшити стан хворого і де інгібіція буде впливати позитивно.

Автор монографії досконально ясно підкреслює, що за комбінованою терапією майбутнє, оскільки усе більше й більше лікарських препаратів стають доступними для широких кол мешканців. Важливо об'єктивно оцінити різні комбінації й належним шляхом застосувати її на практиці на благо групи пацієнтів, які ще недавно розглядалися як невиліковні.

Заключні три розділи книги проф. Ігнатенко Г.А. присвячені лаконічній діловій інформації про показання до хірургічних методів лікування ідіопатичної ЛАГ, прогнозу, а також підсумкам й гіпотезам майбутніх напрямків дослідження й лікування ідіопатичної ЛАГ.

На жаль, в змісті монографії немає точності відносно сторінок, на яких розміщується інформація цих розділів. Цю помилку можливо буде легко виправити при перевиданні книги. Список літератури, якій приміщений в кінці монографії, а також предметний покажчик дуже повні (список джерел включає 1025 одиниць), солідні й дають багатий простір до перспектив майбутнього рішення проблеми ЛАГ - розробці нових методів ранньої діагностики та багатокомпонентної, патогенетично обґрунтованої терапії ЛАГ, який присвячена ця дуже корисна монографія.

*д.мед.н., професор*

*М.О. Пересадін*

*Заслужений діяч науки і  
техніки України  
д.мед.н., професор*

*В.М. Фролов*

Для нотаток