

ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА ТА ГІНЕКОЛОГІЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

КРЮЧКО

Тетяна Олександрівна

УДК 616.053.2 + 612.014.482 – 084

**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СИСТЕМИ
РЕАБІЛІТАЦІЙНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ДІТЯМ РІЗНИХ ГРУП
РАДІАЦІЙНОГО РИЗИКУ**

14.01.10 – педіатрія

А в т о р е ф е р а т
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Українській медичній стоматологічній академії МОЗ України (м. Полтава).

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, академік НАН і АМН України, Російської АМН
Лук'янова Олена Михайлівна, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (м. Київ), директор інституту

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України
Омельченко Людмила Іванівна, Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, завідувач відділення захворювань сполучної тканини у дітей

доктор медичних наук, професор
Бережний В'ячеслав Володимирович, Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика МОЗ України, завідувач кафедри педіатрії № 2

доктор медичних наук, професор
Вікторов Олексій Павлович, Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска АМН України, завідувач відділом клінічної фармакології

Провідна установа: Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедра педіатрії № 4

Захист відбудеться “27” лютого 2001 року о 13⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальностями “Педіатрія”, “Акушерство і гінекологія” при Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий “15” січня 2001 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на проведення різноманітних реабілітаційних заходів, спрямованих на покращення комплексного медико-санітарного забезпечення потерпілих від Чорнобильської катастрофи, в Україні продовжують зростати показники загальної дитячої захворюваності та захворюваності за основними класами хвороб, спостерігається зменшення в популяції числа практично здорових дітей, збільшення питомої ваги дітей з порушеннями фізичного розвитку, функціональними розладами та хронічними патологічними процесами (В.Г. Майданник, 1995, В.В. Бережний, 1996, О.М. Лук'янова, 1999). Значною мірою негативні тенденції показників здоров'я дітей, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, обумовлені зниженням їх опірності до інфекцій внаслідок багатокomпонентної дії радіаційних та нерадіаційних негараздів, що сумарно впливають на дитячий організм: несприятливих медико-соціальних факторів, погіршення якості життя, незбалансованого харчування і, особливо, дефіциту білка, вітамінів, мікроелементів, послаблення профілактичної роботи серед населення (А.М.Нагорна, 1998, Ю.Е.Вельтищев, 1999). Все це приводить до виникнення у дітей так званої поліпатії, яка об'єднує неспецифічні зміни функціонального характеру, що реалізується через порушення систем, які адаптують організм до навколишнього середовища. Можливість трансформації функціональних розладів в клінічний перебіг вісцеропатій, їхня стійкість, торпідність, первісно хронічний або безперервно рецидивуючий тип перебігу посилили увагу науковців до вивчення стану систем імунітету (Г.М. Бутенко, 1998, Г.М.Драннік, 1999), гемостазу (В.Г. Бебешко, 1996) та прооксидантно-антиоксидантної системи (Ю.Г. Антипкін, 1999), які підтримують гомеостаз на протязі часу, необхідного для розвитку відносно стійкої адаптації до несприятливих факторів зовнішнього середовища. Проблема адаптації дитячого організму, найбільш вразливого до дії хронічного радіаційного стресу, в сучасних умовах набуває все більшого значення тому, що зростає вірогідність розвитку "хвороби замість адаптації" (К.В.Бажан, 1998). Якщо перший етап адаптаційного синдрому – стрес-реакція, в процесі якої реалізується ефект високих концентрацій катехоламінів і глюкокортикоїдів, має достатньо широке висвітлення у роботах як вітчизняних, так і іноземних авторів, то питання тривалого хронічного впливу несприятливих чинників навколишнього середовища на дитячий організм остаточно не вивчені. Між тим дослідженнями ряду вчених доведено, що все населення забрудненої внаслідок аварії території, є групою ризику у зв'язку з хронізацією стресу, коли створюються умови для переростання адаптаційних процесів у псевдоадаптаційні, малозворотні. Тому надзвичайно важливим є удосконалення системи діагностики ранніх порушень

здоров'я та розробка комплексу профілактично-реабілітаційних заходів, спрямованих на попередження розвитку хвороб та їх ускладнень у дітей з груп радіаційного ризику (Л.І.Омельченко, 1998, Ю.Г. Антипкін, 1998, Т.В.Сорокман, 1999, Л.В.Квашина, 2000).

У комплексі реабілітаційних заходів дітям, які зазнали тривалої дії малих доз радіації внаслідок аварії на ЧАЕС, майже не використовуються тимічні поліпептиди, хоча накопичені факти про виконання ними специфічних функцій на рівні міжклітинних взаємодій та зв'язку між нейрогуморальною регуляцією та геномом (Б.И.Кузник и соавт., 1998, Г.М.Драннік, 1999). Застосування тимічних пептидних комплексів, які володіють широким спектром біологічної дії, з метою корекції змін єдиної системи захисту організму дітей груп радіаційного ризику реалізує новий напрямок біорегулюючої терапії, що сприяє відновленню морфо-функціонального стану органів та тканин.

В сучасних умовах перед медичною наукою та практичною медициною постала проблема не тільки вивчення стану здоров'я, пошуків методів лікування та реабілітації дітей, котрі зазнали тривалого впливу іонізуючої радіації, а і дослідження закономірностей та механізмів пошкоджуючої дії радіації в малих дозах для прогнозування вірогідності розвитку несприятливих віддалених наслідків опромінення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до проблемно-тематичного плану науково-дослідних робіт Української медичної стоматологічної академії МОЗ України: "Стан цитомединової регуляції при розвитку патології тканин пародонту і слинних залоз, зв'язаної з дією іонізуючого опромінення, при клініко-метаболічних зрушеннях у дорослих і дітей радіаційного ризику та розробка рекомендацій з профілактики і корекції поліпептидними препаратами" (№ держреєстрації 019303303), "Клініко-метаболічна адаптація у неонатальному періоді та першому році життя дітей, батьки яких постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС" (Шифр теми 919293).

Мета дослідження. Удосконалити і оптимізувати систему медико-соціальної допомоги дітям груп радіаційного ризику на основі розробки та впровадження в практику сучасних технологій діагностики, реабілітації та профілактики порушень здоров'я шляхом вивчення змін мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу, стану імунної системи та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

Задачі дослідження.

1. Вивчити соматичний статус та поширеність геморагічних станів і особливості їх клінічного перебігу у дітей з різних груп радіаційного ризику.
2. Вивчити функціональний стан організму дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями з різних груп радіаційного ризику на основі визначення

змін показників гемостазу, імунітету, перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту.

3. Обґрунтувати та розробити алгоритм діагностики симптоматичних тромбоцитопатій у дітей, що зазнали дії іонізуючого опромінення.

4. Визначити в експерименті на різних моделях опромінення щурів та їх нащадків рівень радіочутливості різних органів та тканин кровотворної системи нестатевозрілих тварин та особливості змін гемостазу, прооксидантно-антиоксидантної системи в організмі щурят в залежності від дози опромінення.

5. Визначити умови, показання та протипоказання до використання тимічних пептидів у комплексній реабілітації дітей із груп радіаційного ризику на основі результатів проведених експериментальних та клінічних досліджень.

6. Удосконалити та оцінити ефективність диференційованої системи реабілітаційно-профілактичних заходів дітям низького рівня резистентності з урахуванням групи радіаційного ризику.

Наукова новизна одержаних результатів. Науково обґрунтовано новий напрямок в комплексній допомозі дітям, що постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, який ґрунтується на технології ранньої діагностики і лікування симптоматичних тромбоцитопатій та профілактики їх виникнення.

Визначено шляхи підвищення ефективності ранньої діагностики зазначеної патології на засадах проведення малозатратного клініко-лабораторного скринінгу. Систематизовані фактори ризику геморагічних порушень у дітей, постраждалих від Чорнобильської аварії, та розроблено алгоритм скринінгового обстеження диспансерних груп дитячого населення (евакуйовані, переселенці та діти ліквідаторів).

На основі системного аналізу показників гематологічного, імунного та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями із різних груп радіаційного ризику встановлені патогенетичні механізми їх виникнення. Визначено, що за ступенем патологічних змін діти з різних груп радіаційного ризику мають диференційовані рівні дизадаптації компенсаторно-приспосувальних можливостей: найбільш виражені порушення спостерігаються у дітей евакуйованих та переселенців, значно менші – у групі дітей ліквідаторів аварії.

На моделях експериментально опромінених щурят та їх нащадків (F₁) доведена залежність змін показників гемостазу та окислювального гомеостазу від дози та способу опромінення. Патогенетично обґрунтовані в умовах експериментальної моделі та клінічного динамічного спостереження груп дітей з геморагічним синдромом принципи диференційованого застосування тимічних пептидів у дітей, що зазнали дії іонізуючого опромінення.

Розроблена комплексна система реабілітаційно-профілактичних заходів дітям радіаційного ризику, яка передбачає застосування тимічних пептидних

комплексів при симптоматичних тромбоцитопатіях та аероіонотерапії дітям низького рівня резистентності, диференційовано з урахуванням групи спостереження та соматичної патології.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено та запропоновано для впровадження нові технології діагностики та лікування симптоматичних тромбоцитопатій у дітей, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Удосконалена методика скринінг-діагностики порушень гемостазу, процесів перекисного окислення ліпідів, імунної системи у дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями та створено алгоритм визначення груп ризику за розвитком геморагічних ускладнень у дітей, що зазнали дії іонізуючого опромінення у філо- чи онтогенезі.

На підставі порівняльного аналізу ефекту корегуючої дії тимічних пептидів на функціонально-адаптаційні можливості організму запропонована схема їх диференційованого використання у дітей з різних груп радіаційного ризику.

Визначені критерії застосування та доведено позитивний ефект аероіонопрофілактики у комплексній системі медико-соціальної реабілітації дітей, які народилися у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати досліджень впроваджені у практику: обласних дитячих лікарень м.м. Чернівці, Суми, Чернігова, Полтави, обласної дитячої лікарні № 2 м.Чернівці; клініки Українського науково-дослідного інституту охорони здоров'я дітей та підлітків м. Харкова; 2-ої поліклініки м. Гомелю; ЦМЛ м. Лисичанськ Луганської області.

Наукові розробки за матеріалами дисертації використовуються в учбовому процесі кафедр педіатричного профілю Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава).

Матеріали досліджень наведені у методичних рекомендаціях "Оздоровлення та реабілітація дітей з груп радіаційного ризику" (Київ, 1996 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в одержанні наукових результатів полягає в узагальненні спеціальної літератури і визначенні основних завдань досліджень, у розробці методології дослідження, обстеженні дітей, проведенні експериментальних, клініко-функціональних та біохімічних досліджень, аналізу медичної документації дітей з груп спостереження. Дисертантом особисто проводилась систематизація та математична обробка одержаних даних, аналіз та узагальнення результатів, формулювання усіх положень та висновків.

Автором науково обгрунтовані практичні рекомендації, підготовлені до друку наукові праці, виступи, проведено впровадження наукових розробок у роботу медичних закладів.

Апробація результатів дисертації. Головні положення дисертації доповідались та обговорювались на: Пленумі Українського науково-медичного товариства дитячих лікарів (Тернопіль, 27-29 вересня 1995), 1-ому Національному з'їзді фармакологів України "Сучасні проблеми фармакології" (Полтава, 1995); конференції педіатрів України "Педиатрия на рубеже XX и XXI столетий" (Дніпропетровськ, 1996); конференції педіатрів, присвяченій 10-річному досвіду науково-практичної роботи по оздоровленню дітей з регіонів радіонуклідного забруднення "Актуальные вопросы детской курортологии" (Євпаторія, 1996); щорічних науково-практичних конференціях "Здоровье людей, которые пострадали вследствие Чернобыльской катастрофы, и мероприятия по улучшению им медицинской помощи" (Полтава, 1995-1997 р.р.); X з'їзді педіатрів України (Київ, 13-16 жовтня 1999); Всеукраїнській науково-практичній конференції "Екологія та здоров'я дітей" (Чернівці, 17-18 листопада 1999), 4-ій науково-практичній конференції з актуальних питань алергології, клінічної та лабораторної імунології (Київ, 1999).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 37 наукових робіт, серед яких 21 публікація у фахових виданнях, в тому числі 12 самостійних.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена на 327 сторінках тексту, обсяг основного тексту складає 271 сторінку і включає вступ, вісім розділів (огляд літератури, характеристика матеріалів та методів досліджень, результати власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень), висновки, практичні рекомендації. Перелік використаних джерел налічує 413 найменувань. Робота ілюстрована 77 таблицями, 40 рисунками та 4 мікрофотографіями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Дисертаційна робота включає в себе експериментальний та клінічний фрагменти.

Експериментальні дослідження проведені на 146 щурах лінії Вістар в 3 серіях дослідів (табл.1). В якості джерела радіоактивного опромінення використовувався Co^{60} . Опромінення здійснювалося в установці "Агат-Р". Дозу, яку отримувала кожна тварина при фракційному опроміненні, визначали за результатами розрахунків, згідно визначення потужності дози клінічним дозиметром типу 27012. Похибка у визначенні дозування коливалась в межах 8-10%.

Таблиця 1- Групування експериментів на тваринах

№ серії	№ групи	Експериментальний вплив	Вік тварин (міс.)	Кількість тварин	Препарат, добова доза	Тривалість досліджу (дні)
I	1.	Інтактні щури - самці	8	10	-	-
	2.	Інтактні щури - самки	8	20	-	-
	3.	Фракційно опромінені самці (сумарна доза опромінення 1Гр)	7	20	-	35
	4.	Фракційно опромінені самки (сумарна доза опромінення 2Гр)	6	10	-	70
	5.	Інтактні щурята	2	8	-	-
	6.	Щурята (нащадки 1-го покоління від опромінених самців (1Гр)	2	8	-	-
II	7.	Інтактні щурята	2	10	-	-
	8.	Фракційно опромінені щурята (сумарна доза опромінення 1Гр)	0,5	10	-	35
	9.	Фракційно опромінені щурята (сумарна доза опромінення 2Гр)	0,5	10	-	70
III	10.	Інтактні щури	2	10	-	-
	11.	Інтактні щури	2	10	Фізіологічний розчин 0,2мл	6
	12.	Фракційно опромінені щурята (сумарна доза опромінення 1Гр)	0,5	10	Тіمالін 1 мг/кг	35+6
	13.	Фракційно опромінені щурята (сумарна доза опромінення 2Гр)	0,5	10	Тіمالін 1 мг/кг	70+6

В першій серії досліджень створювалась модель нащадків (F₁) опромінених щурів. Фракційному опроміненню в сумарній дозі 1 Гр – по 0,2 Гр 1 раз на тиждень на протязі 5 тижнів піддавались самці. Самки опромінювались в сумарній дозі 2 Гр – по 0,2 Гр 1 раз на тиждень на протязі 10 тижнів. Спарювання проводилось у підгрупах: опромінені самки і опромінені самці;

опромінені самці і неопромінені самки; неопромінені самці і самки з послідуочим вивченням змін відповідних показників в крові і тканинах нащадків (F₁). Другою серією досліджень була експериментальна модель фракційно опроміненних щурят, які з 2-тижневого віку піддавалися опроміненню по 0,2 Гр на протязі 5 тижнів – одна підгрупа, сумарна доза 1Гр; на протязі 10 тижнів – друга підгрупа, сумарна доза 2 Гр, з метою вивчення змін в їх організмі в залежності від отриманої дози. Третя серія експериментальних досліджень – вивчення ефективності застосування тімаліну у опроміненних щурят. Препарат вводили одноразово на 6-ту добу після закінчення фракційного опромінення. Тварини контрольної групи отримували ін'єкцію 0,2 мл стерильного ізотонічного розчину натрію хлориду.

Клінічні спостереження проводилися за 334 дітьми, з них 190 - діти з геморагічним синдромом, які лікувалися в гематологічному відділенні дитячої лікарні м. Полтави. При встановленні діагнозу “тромбоцитопатія” керувалися Міжнародною статистичною класифікацією хвороб (МКХ-10,1998). Діти з тромбоцитопатіями розподілялися у підгрупи: 1) евакуйовані із 30-км зони (м.Прип'ять); 2) переселенці із районів радіаційного забруднення (Київська, Чернігівська, Житомирська області); 3) діти, які народилися у ліквідаторів аварії на ЧАЕС; 4) діти, які народилися та проживають в умовно “чистих” регіонах Полтавської області. Групу порівняння склали 45 практично здорових дітей, аналогічних за віком (табл.2).

Таблиця 2 - Розподіл обстежених дітей за віком

Групи спостереження		Дошкільний (6)	Молодший шкільний (7-11)	Старший шкільний (12-14)	Всього
Евакуйовані	абс.	10	14	16	40
	%	25	35	40	
Переселенці	абс.	3	24	23	50
	%	6	48	46	
Діти ліквідаторів	абс.	14	20	16	50
	%	28	40	32	
Діти з умовно “чистих” регіонів	абс.	1	20	29	50
	%	2	40	58	
Діти з групи порівняння	абс.	9	21	15	45
	%	20	46,7	33,3	
Загальна кількість дітей	абс.	37	99	99	235
	%	15,8	42,1	42,1	

Для впровадження системи реабілітаційно-профілактичних заходів дітям низького рівня резистентності динамічне клінічне спостереження проводилось за 99 дітьми, які відвідували міський Чорнобильський реабілітаційний центр-дитячий садок-школу №85 м. Полтави. З них 60 дітей, які народилися у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, належали до категорії часто та тривало хворіючих на гострі респіраторні вірусні інфекції. Для визначення дітей із низьким рівнем резистентності використовували загальноприйняті критерії – діти (6-7 років) перенесли 3 і більше гострих респіраторних захворювань протягом року (В.А. Доскин, М.Н. Рахманова, 1993). Контрольну групу склали 39 практично здорових дітей 6-7 років, які разом з батьками постійно проживали в умовно “чистих” регіонах Полтавської області.

Для верифікації діагнозу тромбоцитопатії проводили клініко-генеалогічне дослідження (З.С. Баркаган, 1985), пробу на резистентність капілярів (З.С. Баркаган, 1988), підрахунок кількості тромбоцитів по Фонію, терміну кровотечі по Д'юку, гемолізат-агрегаційний тест (Л.З. Баркаган та ін., 1980), агрегацію тромбоцитів з індукторами (В.А. Люсов, Ю.Б. Білоусов, 1972). Стан мікроциркуляторного гемостазу також відображали показники біомікрокапілярографії бульбарної кон'юнктиви (Л.Т. Малая, 1977). Коагуляційний гемостаз вивчали за показниками часу рекальцифікації (H.D. Bergerhof, L. Roka, 1954), тромбінового часу (R.M. Biggs et al., 1976), протромбінового часу (A.J. Quick, 1966), фібриногену (М.А. Котовщикова, З.Д. Федорова, 1988). Фібринолітичні властивості плазми оцінювали за допомогою дослідження фібринолізу еуглобулінів (Г.В. Андрєенко, 1981).

Рівень перекисного окислення ліпідів оцінювали за вмістом малонового діальдегіду (Ю.А. Владимиров., А.И. Арчаков, 1972), спонтанного гемолізу еритроцитів (В.Б. Спиричев и др., 1989). Активність антиоксидантного захисту вивчали за вмістом антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (О.С. Брусов и др., 1976), церулоплазмину (В.Г. Колб и др., 1976), каталази (О.Г. Архипова, 1988).

Лімфоцитарні субпопуляції цільної гепаринізованої периферичної крові визначали методами розеткоутворення (К.А. Лебедєв, І.Д. Понякіна, 1990) та проточної цитометрії (A. Jackson, 1990) з використанням панелі МКА з набору Immune Monitoring Kit (Becton Dickinson Immunometry Systems (BDIS), Erembodegem, Бельгія). Аналіз лімфоцитарних субпопуляцій проводили за допомогою цитометра FACScan та із застосуванням комп'ютерних програм SimulSET і FACScan. Характеристика лімфоцитів за поверхневими антигенами наведена у таблиці 3.

Стан гуморального імунітету оцінювали за концентрацією імуноглобулінів А, М, G (Е.В. Чернохвостова, 1975).

Таблиця 3 -Панель моноклональних антитіл (МКА), яка використовувалася протягом дослідження

Серія МКА	Маркер	Характеристика лімфоцитів за поверхневими антигенами
Leu-4/Leu-12	CD3/CD19	Зрілі Т- та В-лімфоцити
Leu-4/Leu3a	CD3/CD4	Т-лімфоцити хелпери-індуктори
Leu-4/Leu2a	CD3/CD8	Т-лімфоцити-супресори
Leu-4/Leu-11c,19	CD3/CD16,56	Лімфоцити-природні кілери (великі гранулярні лімфоцити)

Для опрацювання цифрових даних використовувалися методи варіаційної статистики, аналіз головних компонент, кореляційний аналіз, факторний, кластерний аналізи та інші. Обчислення виконувалися за допомогою комп'ютерного пакету програм Statgrafies-Plus.

Результати особистих досліджень та їх обговорення. Дослідження на експериментальних моделях щурят, що безпосередньо зазнали дії радіаційного фактору, та їх нащадків (F_1) показали, що організм щурят, який знаходиться у стані росту, більш схильний до патологічних змін процесів гемостазу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу. Так у щурят, опромінених сумарною дозою 1 Гр, різко підвищувався рівень процесів ПОЛ, на що вказувало зниження у щурят основної групи в 3 рази рівня стійкості еритроцитів до перекисного гемолізу ($5,05 \pm 0,14$ % проти $15,35 \pm 0,74$ %, $p < 0,01$) та підвищення у 2,9 рази рівня накопичення МДА ($19,67 \pm 1,45$ ммоль/л проти $6,68 \pm 0,75$ ммоль/л, $p < 0,001$). Подальше підвищення дози опромінення до 2Гр викликало поступовий розвиток адаптації, що підтверджується збереженням стабільного рівня вільнорадикального ПОЛ у щурят основної групи. Як відомо, інтенсивність реакцій ПОЛ регламентується АОС. Дослідження та аналіз показників стану антиоксидантної системи показали, що у щурят, які були опромінені дозою 1Гр, спостерігалось пригнічення активності ферментативної ланки АОС. Підвищення сумарної дози опромінення до 2 Гр приводило до мобілізації резервних можливостей АОС, спрямованих на збереження метаболізму поліненасичених жирних кислот шляхом синтезу гуморально активних сполук. Зміни процесів ПОЛ і АОС в тканинах щурят за умов фракційного опромінення виявили диференційований рівень функціональної радіочутливості. Одержані результати підтверджують, що пошкодження клітин залежить не лише від поглинання енергії критичною структурою, а ще і від ряду властивостей самої біологічної системи, що пояснює диференційований рівень чутливості тканин, який знижується зі зменшенням властивостей клітин до відновлення.

Вивчення змін показників коагуляційного гемостазу у щурят під впливом фракційного опромінення виявило, що у нащадків (F₁) опромінених щурів спостерігалася лише тенденція до гіперкоагуляції, в той час як у щурят, безпосередньо опромінених, доза в 1Гр викликала дисбаланс прокоагулянтно-фібринолітичного потенціалу, який проявлявся зниженням антигепаринових (подовження тромбінового часу на 51,27% ($p < 0,001$), та активацією антифібринолітичних властивостей плазми (фібриноліз зростав на 78,4% ($p < 0,002$)). Продовження опромінення щурят сумарною дозою 2Гр активувало тромбoplastичні, антигепаринові та фібринолітичні властивості плазми щурят, що характеризувало період відновлення. Таким чином, опромінення щурят дозою в 1 Гр призводить до порушення кінцевої фази згортання крові у тварин. Більшість авторів (В.П.Балуда, 1986, В.П.Мищенко, 1998) пов'язують ці порушення з якісними змінами фібриногену та різким падінням активності XIII фактора плазми під впливом негативних чинників. Більш тривале фракційне опромінення щурят (2 Гр) характеризувало гіперкомпенсаторний тип реакцій системи згортання крові, описаний дослідниками як «реакція на аварійні впливи». Отримані нами результати свідчать про підвищення коагуляційного потенціалу крові, переважно обумовленого активацією плазменних факторів, які беруть участь у внутрішньому механізмі згортання крові. Активація IX фактору плазми, можливо, була наслідком підвищення вмісту фосфоліпідів – тобто результатом активації процесів вільнорадикального ПОЛ та зниженням рівня антитромбіну III.

Дослідження показників тромбоцитарного гемостазу у щурят при дії фракційного опромінення підтвердили вищеописані тенденції: активацію агрегаційних властивостей тромбоцитів при дії сумарної дози в 1Гр та поступовий розвиток адаптації при подальшому продовженні опромінення.

Подальші експериментальні дослідження показали, що введення тімаліну істотно модифікувало характер змін вивчаємих процесів у опромінених щурят. Перш за все, під впливом тімаліну відбувалась нормалізація та встановлення стаціонарного рівня реакцій вільнорадикального ПОЛ, показники лікованих тварин наблизилися до рівня показників інтактних щурят. Так, спонтанний гемоліз еритроцитів зменшився у лікованих тварин з $15,35 \pm 0,74\%$ до $6,49 \pm 0,31\%$ ($p < 0,001$), а рівень накопичення МДА зменшився з $16,48 \pm 1,45$ ммоль/л до $7,54 \pm 0,53$ ммоль/л ($p < 0,002$). Крім того, введення тімаліну суттєво впливало на функціональну активність АОС, майже всі вивчаємі показники пролікованих щурят перевищували аналогічні у тварин контрольної групи. Так, активність СОД у лікованих тварин підвищувалася більш, ніж у 2 рази в порівнянні з інтактими ($5,92 \pm 1,15$ ум.од. проти $2,39 \pm 0,12$ ум.од., $p < 0,002$). Отримані результати дозволили встановити, що в умовах фракційного опромінення введення щурятам тімаліну гальмувало утворення і накопичення

вторинних продуктів пероксидації та попереджувало виснаження ферментативної ланки АОС. Введення препарату позитивно впливало на показники гемостазу опромінених щурят. Необхідно зазначити, що вплив тімаліну на коагуляційні та фібринолітичні властивості плазми можна характеризувати як модулюючий, враховуючи різнонаправлені зміни показників опромінених тварин. Так, у лікованих щурят знижувались надмірно активовані тромбoplastичні властивості, що підтверджувалось подовженням часу рекальцифікації до $77,2 \pm 2,11$ с проти $53,3 \pm 3,14$ с ($p < 0,001$). В той же час корегуючий ефект тімаліну проявлявся у підвищенні антигепаринових властивостей – тромбіновий час знижувався з $35,7 \pm 0,76$ с до $20,7 \pm 0,73$ с ($p < 0,001$). Спостерігалася активація фібринолітичних властивостей плазми – показник фібринолізу у лікованих тварин складав $196,8 \pm 7,48$ хв. проти $243,00 \pm 14,02$ хв. ($p < 0,001$). Доведено, що тімалін також нормалізує мікроциркуляторний гемостаз опромінених щурят, відновлює агрегацію тромбоцитів. Зниження агрегаційних властивостей тромбоцитів у опромінених щурят під впливом тімаліну підтверджувалось подовженням часу агрегації тромбоцитів на 40,7% ($p < 0,001$), зменшенням показника оптичної густини майже в 3 рази ($p < 0,001$).

Таким чином, системний аналіз одержаних результатів показав, що за умов фракційного опромінення підгрупи щурят характеризуються різним рівнем дизадаптації компенсаторно-приспосувальних процесів. За ступенем активації реакцій ліпопероксидації, агрегаційних властивостей тромбоцитів, дисбалансу показників коагуляційного гемостазу дослідні підгрупи щурят розподіляються таким чином: щурята, що опромінені сумарною дозою 1Гр > щурята, що опромінені сумарною дозою 2Гр > нащадки (F_1) від опромінених самців. Введення тімаліну опроміненим щурятам викликало зміни вивчаємих показників, які характеризують процес реабілітації, рівень відновлення знаходився в прямо пропорційній залежності від ступеню порушень: в групі, де спостерігалися більші зміни (1 Гр), рівень відновлення був вищий, ніж в групі щурят з мінімальними змінами (2Гр).

Результати проведеного нами системного аналізу дозволили виявити, що за умов довготривалого фракційного опромінення змінюється взаємозв'язок між механізмами регуляції агрегатного стану крові, процесами вільнорадикального ПОЛ та антиоксидантним захистом організму. На відміну від результатів авторів, які вивчали взаємовідносини показників системи ПОЛ-АОС та гемостазу в фізіологічних умовах (В.П.Мищенко, Г.А. Лобань-Череда, 1989), агрегатний стан крові у опромінених щурят на 50,5% залежав від агрегаційної активності тромбоцитів, тромбoplastичних, антигепаринових властивостей плазми та антиоксидантної здатності крові, на 24,2% - від рівня процесів ПОЛ, на 12,3% від фібринолітичної активності плазми.

Результати виконаних експериментальних досліджень обґрунтовують положення: активація ПОЛ, дисбаланс показників гемостазу, пригнічення АОС - ланцюги патогенезу пошкоджень організму за умов негативного впливу іонізуючого опромінення, навіть у відносно низьких дозах, і навіть опосередковано при дії на батьків нащадків. Це обумовило доцільність подальшого вивчення показників здоров'я та гомеостазу дітей із різних груп радіаційного ризику.

Проведені в динаміці власні епідеміологічні та клінічні обстеження дітей з груп радіаційного ризику виявили, що майже половина дітей, які перебували під диспансерним наглядом у Полтавській обласній дитячій клінічній лікарні (7677 дітей), визнано практично здоровими (3887 дітей). Але по співвідношенню до загальної кількості дітей в групах коефіцієнт здоров'я значно відрізнявся. Як представлено на рис. 1, чисельність практично здорових дітей була мінімальна в групі евакуйованих ($n=91$) і становила лише 15,4%, в групі переселенців ($n=1147$) – 42,98%, а серед дітей ліквідаторів аварії ($n=6439$) – 52,5%.

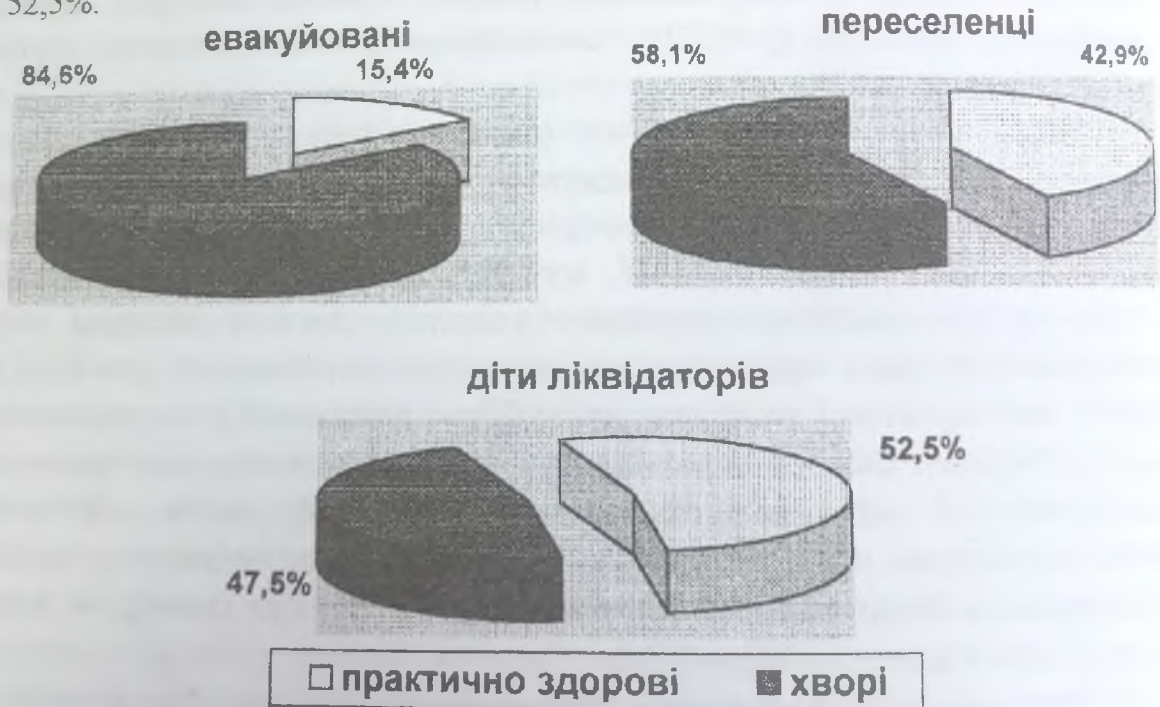


Рис. 1. Співвідношення хворих та практично здорових дітей у групах

Порівняння кількості хворих дітей, тобто перебуваючих під диспансерним наглядом, з кількістю нозологічних форм хвороб в кожній групі виявило, що частота їх значно різниться, як наглядно демонструє рис.2.

В групі евакуйованих на одну дитину припадало 2,4 нозологічних одиниць, в групі переселенців – 1,3, а в групі дітей ліквідаторів – лише 0,9 одиниць патології, тобто не кожна дитина перебуваюча під диспансерним наглядом має якусь патологію.



Рис. 2. Кількість нозологічних форм хвороб на одну дитину по групах

Таким чином, усі три групи дітей радіаційного ризику демонструють зниження показника індексу здоров'я порівняно з контрольною групою дітей, котрі постійно проживають на території Полтавської області. В той же час індекс здоров'я в групі евакуйованих в 3,5 рази, а в групі переселенців – в 1,2 рази нижче, ніж у групі дітей ліквідаторів, де він мінімально відрізнявся від контрольних показників. Аналіз даних клінічних спостережень за дітьми груп радіаційного ризику та масової скринінг-діагностики порушень гемостазу у них (за допомогою гемолізат-агрегаційного тесту) виявив, що поширеність тромбоцитопатій в обстежених групах переселенців та евакуйованих дітей була майже в 3 рази вищою, ніж у дітей контрольної групи (відповідно – 10,4%, 9,8% проти 3,8%). У групі дітей ліквідаторів тромбоцитопатії виявлялися у 4,4% дитячого населення, що суттєво не відрізнялося від показника контрольної групи дітей. І хоча, згідно даних літератури, тромбоцитопатії діагностуються у 5-10% населення (Н.А.Алексеев, 1998), що узгоджується з отриманими нами результатами, звертає увагу факт нерівноцінності співвідношення виявленої патології в обстежених групах дітей.

Під нашим спостереженням знаходилося 190 дітей з геморагічним синдромом. Згідно класифікації Міжнародного комітету по гемостазу і тромбозам (ВООЗ, 1976) діагноз “надбана тромбоцитопатія” ґрунтувався на підставі клінічних даних (вираженість симптомів та їх динаміка, строки виникнення, ефект від лікування та ін.), анамнестичних даних (супутні захворювання, наявність геморагічних синдромів у родичів, застосування лікарських препаратів та ін.), результатів гематологічних досліджень.

За даними клінічних спостережень прояви геморагічного синдрому у обстежених дітей, що зазнали дії радіаційного чинника, були легкого та середнього ступеня тяжкості.

Таблиця 4 - Соматичний статус дітей вивчаємих груп з геморагічним синдромом

Хвороби	Рубрика (шифр) хвороб по МКХ-10	Число випадків захворювання							
		Евакуйовані		Переселенці		Діти ліквідаторів		Діти, проживаючі в умовно "чистому" регіоні	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хвороби крові і кровотворних органів, з них: анемії лімфаденопатії		28	70,00	28	56,00	15	30,00	10	20,00
	R59.0	20	50,00	15	30,00	8	16,00	6	12,00
	R59.9	8	20,00	13	26,00	7	14,00	4	8,00
Хвороби нервової системи, з них: вегето-судинна дистонія		12	30,00	19	38,00	11	22,00	10	20,00
	G 90.9	12	30,00	19	38,00	11	22,00	10	20,00
Ендокринні хвороби, з них: порушення щитовидної залози		21	52,50	5	10,00	6	12,00	3	6,00
	E00-E07	21	52,50	5	10,00	6	12,00	3	6,00
Хвороби дихальної системи, з них: хр. хвороби мигдалин та аденоїдів викривлення носової перетинки бронхіальна астма		15	37,5	10	20,00	9	18	9	18,00
	J35	13	32,5	9	18,00	9	18,00	9	18,00
	J34.2			1	2,00				
	J45	2	5,00						
Хвороби сечо-статевої системи, з них: гломерулонефрит піелонефрит аномалії сечовивідних шляхів		8	20,00	8	16	4	8	2	4
	N00-N08	4	10,00	3	6,00	2	4,00		
	N10-N11.9	4	10,00	4	8,00	2	4,00	2	4,00
	Q60-Q64			1	2,00				
Хвороби шкіри та підшкірної клітковини, з них: алергічний діатез		2	5,00						
	L20	2	5,00						
Хвороби органів травлення, з них: карієс та хвороби пульпи хвороби жовчного міхура, жовчовивідних шляхів хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки		11	27,5	9	18,00	8	16		
	K00-K08			2	4,00				
	K80-K87	9	22,50	5	10,00	6	12,00		
	K20-K31	2	5,00	2	4,00	2	4,00		
Хвороби кістково-м'язової системи, з них: сколіоз		6	15,00	4	8,00	6	12,00	2	
	M 41.9	6	15,00	4	8,00	6	12,00	2	4,00
Всього дітей		40		50		50		50	

В усіх групах обстежених дітей з геморагічним синдромом найбільш часто супутньою патологією були хвороби крові і кровотворних органів у вигляді залізодефіцитних анемії та лімфаденопатій (табл.4). Так, серед евакуйованих дітей 70% мали супутню гематологічну патологію (відповідно 50% - анемії та 20% - лімфаденопатії). У групі дітей переселенців з геморагічним синдромом цей показник був дещо нижче і складав 56% (30% - анемії, 26% - лімфаденопатії). Аналогічна патологія у групах дітей ліквідаторів аварії та постійно проживаючих в умовно "чистих" регіонах зустрічалася майже у 2-2,5 рази в меншому числі випадків і складала відповідно 30% та 20%. На друге місце у структурі супутньої патології у групі евакуйованих вийшла ендокринна патологія (52,50%) у вигляді гіперплазії щитовидної залози I та II ст. Всі інші групи на другому місці мали хвороби нервової системи у вигляді вегето-судинних дистоній, які у дітей переселенців виявлялися у 38%, у дітей ліквідаторів наслідків аварії - у 22%, у дітей, що проживають у Полтавському регіоні - у 20%.

Третє місце займали хвороби органів дихання, які у евакуйованих спостерігалися у 37,5%, в групі переселенців - у 20%, в групі дітей ліквідаторів як і у дітей, що постійно проживали в умовно "чистих" регіонах, вони виявлялися у 2 рази в меншому числі випадків в порівнянні з групою евакуйованих - у 18% обстежених.

Як відомо, діти, евакуйовані з м.Прип'яті та 30-кілометрової зони аварії на ЧАЕС, одержали дозу опромінення за рахунок ^{131}I , що був адсорбований щитовидною залозою, чим можна пояснити поширеність ендокринної патології у цій групі (у кожної другої дитини). Групу дітей переселенців з геморагічним синдромом склали 50 дітей із Київської, Чернігівської, Житомирської областей, яким була проведена ретроспективна оцінка накопичених доз опромінення, згідно даних Київського НДІ гематології та переливання крові МОЗ України. Найбільші дози опромінення за роки проживання на забрудненій території характеризували підгрупу дітей, які переселилися із Житомирської області (n=22), де середня доза складала $\approx 7,20$ мЗв. У дітей, які переселилися із Київської області (n=15), середня доза накопичення складала $\approx 3,87$ мЗв, а у дітей із Чернігівської області (n=13) була ще менше - $\approx 3,25$ мЗв.

На основі співставлення особливостей перебігу геморагічного синдрому у дітей в залежності від групи обстеження (евакуйовані, переселенці, діти ліквідаторів наслідків аварії та діти, які постійно проживали в умовно "чистих" регіонах) можна зробити висновок про відсутність притаманних тільки впливу радіаційного чинника характерних змін в системі гемостазу. В усіх вивчаємих групах частота основних симптомів геморагічного синдрому майже не відрізнялася (табл.5). Найчастіше у обстежених дітей з геморагічним синдромом превальювали скарги на носові кровотечі, петехії та синці на шкірі

при незначній травматизації. Вищезазначені скарги нерідко поєднувалися у одного і того ж хворого. Значно рідше зустрічалися у дітей екхімози, ясневі та післятравматичні кровотечі, ще рідше - гематурія.

Таблиця 5 - Частота основних клінічних симптомів у дітей з геморагічним синдромом

Клінічні симптоми	Кількість хворих (n=190)	
	абс.	%
Крововиливи на шкірі (петехії)	73	38,4
Крововиливи у підшкірну клітковину (екхімози)	21	11,1
Синці на шкірі при незначній травматизації	86	45,3
Носові кровотечі	124	65,3
Ясневі кровотечі	19	10,0
Мено- та метрорагії	20	10,5
Гематурія	17	8,9
Післятравматичні кровотечі	23	12,1
Кровотечі після екстракції зубів	6	3,2

Якщо прийняти до уваги, що більше половини обстежених дітей (55%) дівчата, то можна констатувати, що відсоток мено- та метрорагій у них зростає майже у 2 рази при хронічній дії радіаційного чинника низької інтенсивності.

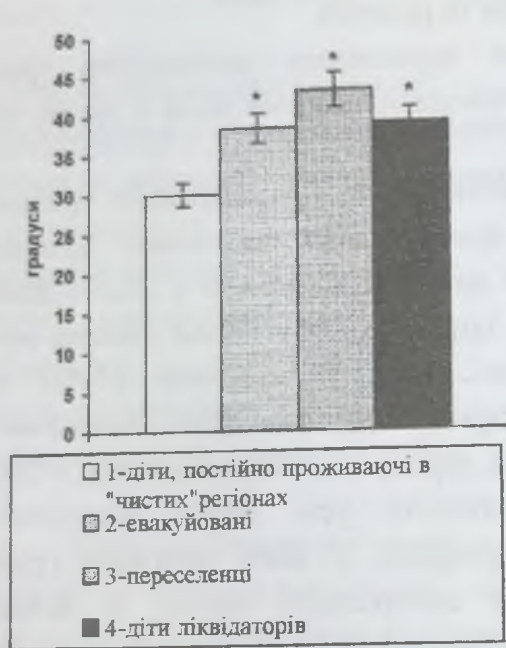
При вивченні анамнестичних даних та медичної документації 190 хворих дітей з геморагічним синдромом було встановлено, що у більшості з них провокуючим фактором було застосування лікарських засобів, що дозволило розглядати порушення гемостазу, як прояв надбаних (вторинних) тромбоцитопатій, пов'язаних з впливом ліків. Як відомо, ця група тромбоцитопатій найбільш чисельна, різноманітна за патогенезом та недостатньо вивчена (З.С.Баркаган, 1998). Проведена систематизація даних про вживання обстеженими дітьми лікарських засобів згідно класифікації тромбоцитоактивних ліків Packham M.A., Mustard J.F. (Н.А.Алексеев, 1998). Найбільш чисельною виявилася група, в якій діти вживали медикаменти, що впливають на каскад арахідонової кислоти в тромбоцитах: ацетилсаліцилова кислота, амідопірин, парацетамол, вольтарен, бутадіон, індометацин. Сила та термін дії ліків у дітей був різний, але, необхідно зазначити, що у більшості обстежених перших двох груп (евакуйовані та переселенці) навіть короткий курс застосування спроможний був викликати розвиток клінічних симптомів порушення гемостазу на відміну від дітей контрольної групи, де симптоми частіше розвивалися при більш тривалих термінах застосування як ацетилсаліцилової кислоти, так і інших медикаментів. Відомо, що вплив

нестероїдних протизапальних засобів на тромбоцитарну дисфункцію пов'язаний з інгібуванням циклооксигенази, яка бере участь в утворенні тромбоксану A_2 , що закономірно знижує агрегаційні властивості тромбоцитів. З метою диференціації природи тромбоцитопатій було проведено анкетування батьків обстежених дітей. Результати анкетування та опитування дозволили виявити у відносно невеликої кількості рідних обстежених дітей наявність геморагічного синдрому, але в жодному випадку не була підтверджена принципова ідентичність дефекту тромбоцитів у пробандів та родичів.

Таким чином, отримані результати дозволяють підтвердити факт наявності підвищеної чутливості до дії тромбоцитоактивних ліків у дітей, які зазнали хронічного радіаційного впливу.

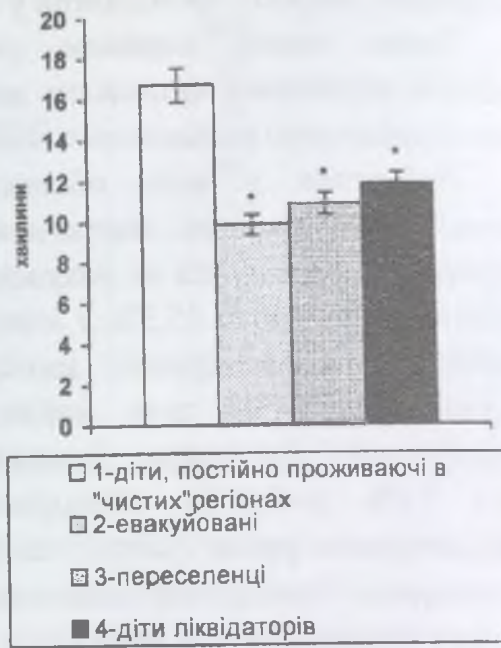
Практично у всіх обстежених дітей груп радіаційного ризику спостерігалися судинні порушення, які проявлялися зниженням артеріо-венулярного коефіцієнта за рахунок спазму артеріол до 1/5-1/6 у 26,6% дітей основної групи проти 15,3% у контрольній групі ($p < 0,05$). Хоча питома вага поодинокі нерівномірності калібру судин у дітей основної (40%) та контрольної (38,4%) груп майже не відрізнялася, показник множинної нерівномірності був значно більший у дітей груп радіаційного ризику - 50% проти 7,6% ($p < 0,001$). Міандрична звивистість усіх ланок мікрогемодинамічного русла (венул, капілярів, артеріол) у дітей основної групи перевищувала аналогічні показники дітей контрольної групи, в деяких випадках більш, ніж у 2 рази (50% проти 23%, $p < 0,001$). Сітчаста структура капілярної сітки у дітей контрольної групи була представлена поодинокі (61,5% проти 36,6%), у дітей основної групи - множинно (26,6% проти 7,7%, $p < 0,001$). Зміна кількості функціонуючих капілярів у дітей груп радіаційного ризику була представлена помірним зменшенням (33,3% проти 23%) і, навіть, їх зникненням - 13,3%. В той же час, у контрольній групі дітей спостерігалася підвищення відсотку випадків із збільшенням кількості функціонуючих капілярів (46,1%) проти 33,3% у групі дітей, що зазнали дії радіаційного фактору ($p < 0,001$). У дітей основної групи значно превалював показник крововиливів (46,6% проти 23%, $p < 0,05$), відмічалася наявність периваскулярного набряку та сладж-синдрому ($p < 0,001$). У дітей груп радіаційного ризику був більш високим загальний кон'юнктивальний індекс - $10,71 \pm 0,07$, тоді як у дітей контрольної групи він складав лише $7,23 \pm 0,17$ ($p < 0,001$). Зменшення кількості функціонуючих капілярів, артеріоло-венулярного коефіцієнта, наявність множинної міандричної звивистості у дітей з тромбоцитопатіями, що зазнали дії радіаційного фактору, дозволяє зробити висновок про переважну констрикцію судин у них з розвитком дистонії мікроциркуляторного русла за спастичним типом. Необхідно зазначити, що діти з різних груп радіаційного ризику відрізнялися рівнем вираженості

судинних порушень. Так, найбільш виражені зміни спостерігалися у евакуйованих та дітей переселенців, значно менші у дітей ліквідаторів наслідків аварії та дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями, що постійно проживають в умовно "чистих" регіонах, де показники стану мікроциркуляції майже не відрізнялися від показників, що описує більшість авторів у своїх дослідженнях здорових дітей (Л.І. Місюра та співавт., 1998).



* - $p < 0,05$ по відношенню до 1 групи

Рис. 3. Зміна кута агрегації у дітей з тромбоцитопатіями



* - $p < 0,05$ по відношенню до 1 групи

Рис. 4. Зміна часу агрегації у дітей з тромбоцитопатіями

Аналіз результатів досліджень тромбоцитарного гемостазу у дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями залежно від групи спостереження виявив, що у дітей радіаційного ризику відмічаються зміни мікроциркуляторного потенціалу. Звертав увагу факт, що всі три групи дітей радіаційного ризику з симптоматичними тромбоцитопатіями, на відміну від дітей, які постійно мешкають в умовно "чистих" регіонах Полтавської області, характеризуються відносним підвищенням агрегаційних властивостей тромбоцитів. На підвищення агрегації тромбоцитів вказувало збільшення кута агрегації ($p < 0,05$), особливо виражене в групі переселенців (рис.3). Аналогічну тенденцію мали зміни часу агрегації тромбоцитів, що вірогідно скорочувався у всіх дітей радіаційного ризику, найбільш виражено – у групі евакуйованих (рис.4). Порівняльний аналіз змін показника оптичної густини, як і сумарного індексу агрегації тромбоцитів підтверджує наявність виявлених зрушень

мікроциркуляторного потенціалу у дітей груп радіаційного ризику з тромбоцитопатіями.

Таким чином, отримані дані дозволяють констатувати: зміни початкової ланки згортання крові – мікрогемоциркуляції впливають на показники коагуляційного гемостазу, що являється важливим патогенетичним ланцюгом розвитку поліпатології у дітей, які зазнали дії іонізуючого опромінення. Так, за нашими даними у дітей радіаційного ризику спостерігалось підвищення коагуляційного потенціалу - вміст фібриногену у групі евакуйованих дітей зростав більш ніж у 2 рази до $2,87 \pm 0,16$ г/л проти $1,19 \pm 0,04$ г/л у дітей контрольної групи ($p < 0,05$), активувались тромбопластичні властивості плазми, що проявлялося тенденцією до скорочення часу рекальцифікації плазми.

На взаємозв'язок змін агрегаційних властивостей тромбоцитів з надлишковим зростанням процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів вказують отримані нами дані про стан показників системи прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у дітей радіаційного ризику, ступінь вираженості змін яких залежала від групи спостереження. Так, у групі евакуйованих дітей з тромбоцитопатіями спостерігалось не тільки підвищення реакцій ліпопероксидації, що проявлялося зростанням перекисного гемолізу еритроцитів до $2,82 \pm 0,16\%$ проти $2,01 \pm 0,15\%$ у дітей контрольної групи ($p < 0,05$), а і пригнічення активності антиоксидантного захисту - активність каталази знижалась з $3,13 \pm 0,19$ ум.од. до $2,53 \pm 0,13$ ум.од. ($p < 0,05$), СОД - з $0,69 \pm 0,05$ ум.од. до $0,53 \pm 0,04$ ум.од. ($p < 0,001$). В той час, як у дітей ліквідаторів наслідків аварії показники вільнорадикального ПОЛ утримувалися на стабільному рівні і не відрізнялися від показників дітей з тромбоцитопатіями з умовно "чистих" регіонів. Таким чином, негативну дію опромінення на дитячий організм можна розцінити як, насамперед, активацію реакцій ліпопероксидації на фоні пригнічення антиоксидантного захисту, що сприяє підвищенню синтезу тромбоксану, який, у свою чергу, є сильним індуктором агрегації тромбоцитів (О.К.Гаврилов, 1981, S. Sadoshima, 1989, Л.З.Баркаган, 1994). Зміщення рівноваги в системі ферментів простагліцин-тромбоксансинтетази в бік підвищення останньої, очевидно, приводить до активації процесів агрегації, що може супроводжуватися появою в кровотоці мікротромбів і розвитку гіпоксії з послідуочим збільшенням вторинних продуктів перекисного окислення ліпідів.

Виявлені зміни в системі гемостазу, процесах перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у дітей, що зазнали хронічної дії малих доз іонізуючого опромінення, супроводжувалися змінами стану імунної системи. Тривалий моніторинг імунної системи виявив суттєвий вплив радіаційного навантаження на вміст лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові у дітей, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. Дослідження початкових

рівнів лімфоцитарних субпопуляцій у дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями виявило, що основу підгрупи дітей, які мали знижені рівні вмісту лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові, становили евакуйовані та переселенці, що безпосередньо зазнали дії радіаційного опромінення (рис.5).

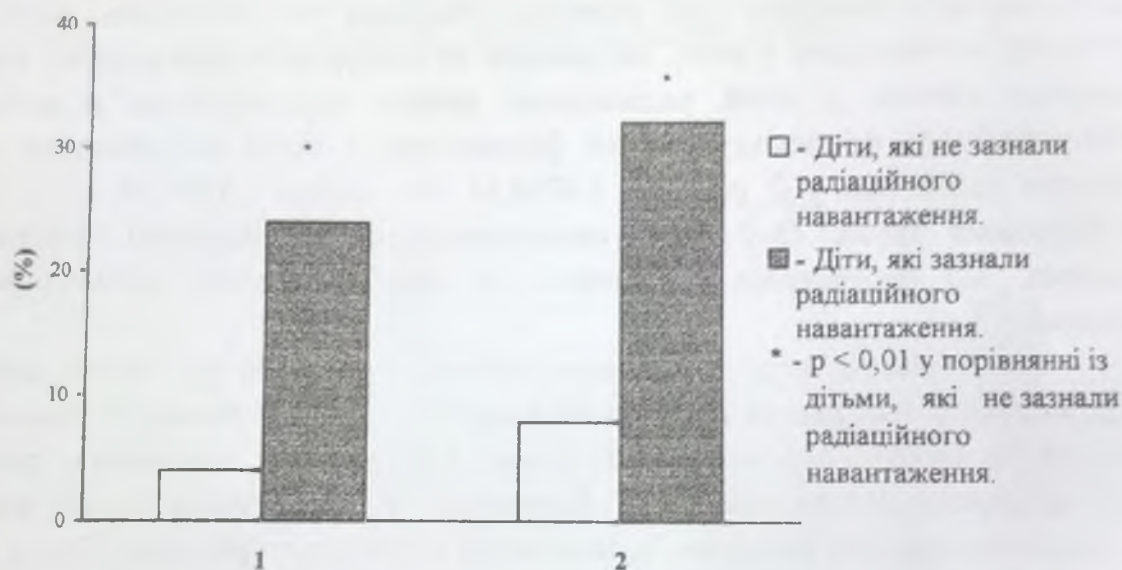


Рис.5. Кількість порушень відсоткового вмісту (1) та абсолютної кількості (2) лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові у дітей з тромбоцитопатіями із різних груп радіаційного ризику.

При цьому серед цих дітей вірогідно частіше були порушення абсолютної кількості лімфоцитарних субпопуляцій в порівнянні з дітьми, які безпосередньо не отримали радіаційного навантаження (діти ліквідаторів наслідків аварії та діти, що постійно проживали в умовно "чистих" регіонах Полтавської області). Водночас у дітей з тромбоцитопатіями, які були евакуйовані або переселені із територій радіаційного контролю, абсолютна кількість $CD3^+$ T-клітин, $CD3+CD4+$ T-клітин хелперів-індукторів була вірогідно нижче, ніж у контролі або у дітей, які не зазнали безпосередньо радіаційного навантаження (рис.6). Крім того, у цих дітей абсолютна кількість природних кілерів периферичної крові була вірогідно збільшеною, а кількість лімфоцитів та лейкоцитів вірогідно зниженою щодо групи порівняння, або дітей основної групи, які безпосередньо не зазнали радіаційного навантаження. Необхідно зазначити, що вплив радіаційного фактору проявлявся у зниженні поглинної функції нейтрофілів у дітей евакуйованих та переселенців. Абсолютна кількість $CD3+CD8^+$ T-клітин супресорів-цитотоксиків та $CD19^+$ B-клітин суттєво не відрізнялася серед дітей, що обстежувалися.

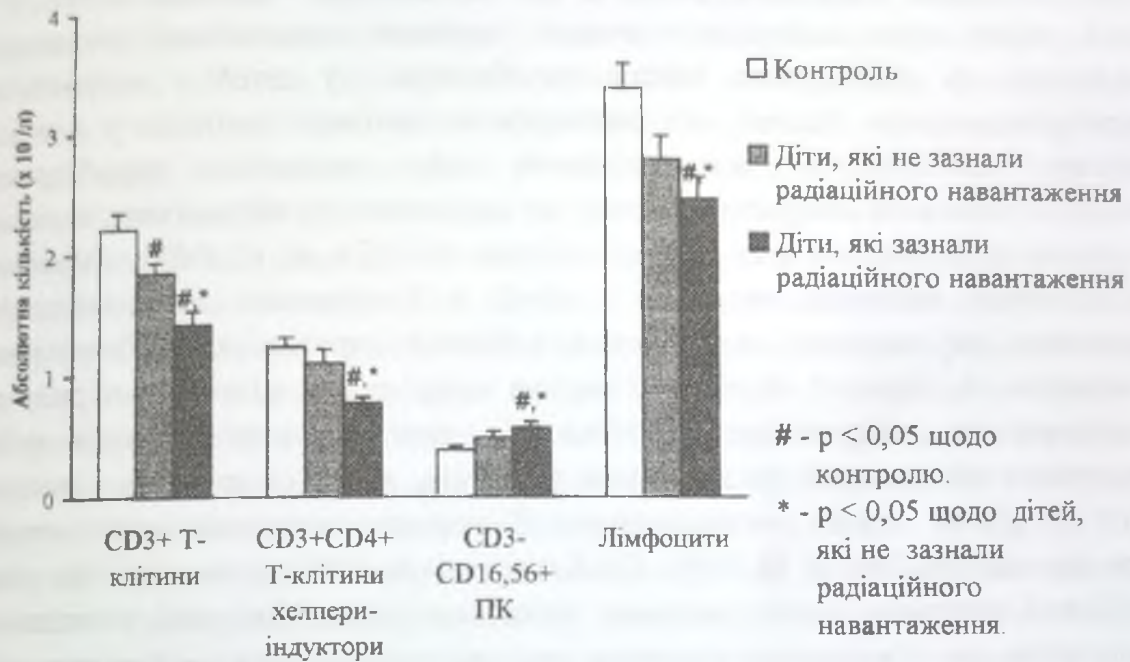


Рис. 6. Кількість Т-лімфоцитів, клітин хелперів-індукторів, природних кілерів та лімфоцитів у дітей з тромбоцитопатіями із різних груп радіаційного ризику

Підсумовуючи отримані результати можна зробити висновок, що порушення як специфічного, так і неспецифічного імунітету у дітей різних груп радіаційного ризику асоційовані із порушеннями інших ланок гомеостазу і, в першу чергу, із тромбоцитопатіями та підвищенням рівня захворюваності на соматичну патологію. Необхідно зазначити, що виявлене пригнічення Т-клітинної ланки та інші порушення імунітету, які були виявлені у дітей з тромбоцитопатіями із різних груп радіаційного ризику, вказують на те, що вплив радіаційного навантаження на імунну систему особливо помітний та виражений у дітей, які мають супутню гематологічну, ендокринну та іншу патологію.

Застосування тимічних пептидів у дітей з проявами геморагічного синдрому характеризувалося нормалізацією абсолютної кількості лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові дітей з різних груп радіаційного ризику. Найбільш суттєвий імунорегулюючий вплив на кількість Т-клітинного пулу та клітини природних кілерів було виявлено після лікування тімаліном. Так, нормалізувалась абсолютна кількість пулу CD3+ Т-клітин ($2,25 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$) в порівнянні з показником до лікування ($1,41 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$) та кількість CD3+CD4+ Т-клітин хелперів-індукторів периферичної крові ($1,17 \pm 0,10 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,76 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що, на наш погляд, може бути обумовлено рекрутуванням до системи кровообігу нового пулу лейкоцитів із кісткового мозку (V.P. Chernyshov et al., 1997, В.В.Сонов, Є.В.Вихованець,

1998). Одержані нами дані, свідчать, що застосування тимічних пептидів у дітей різних груп радіаційного ризику сприяло нормалізації мікрогемодинаміки та підвищенню вмісту тромбоцитів у дітей з вторинними тромбоцитопатіями. Відомо, що застосування тимічних пептидів у дітей із тяжким комбінованим імунodefіцитом або загальною варіабельною агамаглобулінемією неефективне, тому що кордоном для дії тимічних пептидів є дефект уніпотентної стовбурової клітини (C.Y.Lin et al., 1987). Водночас застосування тимічних пептидів у дітей з Т-клітинним імунodefіцитом приводило до значного покращення клінічної картини та лабораторних показників (A. Blain et al., 1985). Тому, на нашу думку, цілком імовірно, що дозрівання та диференціація Т-клітин під дією тимічних пептидів може спричиняти підвищення продукування цитокінів, які, у свою чергу, можуть діяти на різних етапах мегакаріопоезу. В експериментальних дослідженнях ряду авторів (K.Dan et al., 1995, C.J.Kovacs et al., 1996) доведено, що різні комбінації цитокінів здатні посилити тромбоцитопоез. Такі дані дозволяють припустити, що під впливом тимічних пептидів зменшується імуносупресивна дія як радіаційного опромінення, так і супутньої патології у обстежених нами дітей основної групи. При цьому під впливом тимічних пептидів відбувається дозрівання та відновлення функції CD3+CD4+ Т-клітин хелперів-індукторів та інших імунокомпетентних клітин, що призводить до підвищення продукування такого цитокіна як ІЛ-2 (C.Y.Lin, 1988). Під впливом ІЛ-2 підвищується продукування інших цитокінів, а саме: ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6 та ГМ-КСФ, які здатні стимулювати гемопоез та тромбоцитопоез (C.J. Kovacs, 1996, G. Balch, 1997). Таким чином, може бути припущена опосередкована дія тимічних пептидів через Т-клітини хелпери-індуктори, ІЛ-2, ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-6, що призводить до покращення мікрогемодинаміки у дітей з тромбоцитопатіями.

За нашими спостереженнями введення тимічних пептидних комплексів дітям радіаційного ризику з симптомагичними тромбоцитопатіями нормалізувало показники як коагуляційного, так і тромбоцитарного гемостазу. У дітей радіаційного ризику під впливом тимічних пептидів показники агрегації тромбоцитів (кут, час та кількість прореагувавших тромбоцитів) майже наблизилися до контрольних показників здорових дітей. Таким чином, проведені дослідження виявили, що тимічні пептиди суттєво модифікують різні патофізіологічні процеси в організмі дітей, індуковані опроміненням. З цієї точки зору значну зацікавленість викликає вплив тимічних пептидних комплексів на процеси вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та резервні можливості антиоксидантної системи. Як показали наші дослідження, надлишкова активація процесів ліпопереокислення та виснаження антиоксидантної системи характеризує групи спостереження дітей радіаційного ризику. Включення тимічних пептидів до комплексної терапії дітей з

тромбоцитопатіями приводило до односторонніх змін показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, які проявлялися в ефективному гальмуванні процесів вільнорадикального ПОЛ та підвищенні функціональної активності АОС, але позитивний ефект також залежав від групи спостереження та препарату, який застосовувався. Необхідно зазначити, що в групі дітей радіаційного ризику, після закінчення курсу реабілітаційної терапії з включенням пептидів, відбувалося зменшення активності реакцій пероксидації прямим шляхом з утворенням інертних кінцевих сполук та стимулюванням синтезу вторинних продуктів ПОЛ, які після подальшої трансформації можуть брати участь в імунологічних реакціях. Вплив тимічних пептидів на збереження стабільного рівня реакцій ПОЛ опосередковується також прямою антиоксидантною дією, що проявляється у підвищенні активності ферментативної ланки антиоксидантної системи. Так, у групах дітей евакуйованих та переселенців з тромбоцитопатіями підвищувалась активність каталази та церулоплазміну, а у дітей ліквідаторів - церулоплазміну та СОД. Групу дітей з тромбоцитопатіями, які проживали в умовно "чистих" регіонах, характеризували найбільш виражені зміни АОС – активність каталази, СОД, церулоплазміну підвищувалась після реабілітаційного курсу з призначенням тимічних пептидів.

Необхідно зазначити, що максимальний антиоксидантний радіопротекторний ефект проявлявся при призначенні тимогену інтраназально (30 мкг на добу). Крім того, терапевтичний ефект реабілітаційного лікування з включенням тимічних пептидних комплексів у дітей радіаційного ризику з тромбоцитопатіями був вищий у групах, де рівень дизадаптації компенсаторно-приспосувальних процесів був нижчий. В групах з відносно високим рівнем дизадаптації (евакуйовані, переселенці) фармакологічна активність препарату була частково обмежена і характеризувалась нормалізацією лише окремих показників після першого курсу лікування. Таким чином, проведені клінічні спостереження та експериментальні дослідження виявили специфічні та неспецифічні риси дії тимічних пептидних комплексів на дитячий організм в умовах безпосереднього або опосередкованого впливу радіаційного фактору. До специфічних ефектів слід віднести зменшення лейкоцитарної депресії, яка спостерігалася у дітей радіаційного ризику, підвищення кількості лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові та активності фагоцитозу. До неспецифічних ефектів слід віднести вплив на процеси вільнорадикального переокисного окислення ліпідів, мобілізацію резервних можливостей антиоксидантної системи, нормалізацію процесів згортання крові та агрегаційних властивостей тромбоцитів. Використання тимічних пептидних комплексів в системі реабілітації дітей груп радіаційного ризику з симптоматичними тромбоцитопатіями виявило їх позитивний вплив на основні

параметри гомеостазу, направлений на попередження дизадаптації організму та формування органної патології.

Отримані результати дозволили сформулювати основні принципи застосування тимічних пептидних комплексів:

- показанням до включення тимічних пептидів у комплексну систему реабілітації дітей радіаційного ризику є наявність змін у стані здоров'я з порушеннями гематологічного, імунного та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу;
- препарат може бути використаний в якості монотерапії в окремих випадках реабілітації дітей з груп радіаційного ризику, причому надавати перевагу слід інтраназальному призначенню препарату, що дозволяє підвищити його терапевтичний ефект та знизити частоту побічної дії;
- дітям з вираженими проявами екологічної дизадаптації, що проявляється повторними ГРВІ і хронічною соматичною патологією, виникненням геморагічних станів, а також зниженням вмісту CD3⁺T- та CD3⁺T-клітин хелперів-індукторів, доцільно призначати повторні курси терапії.

Грунтуючись на результатах клініко-епідеміологічних спостережень за дітьми, які народилися від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС, можна зробити висновок про розвиток у них дизадаптаційних зсувів основних фізіологічних систем організму. Спрямованість змін показників окислювального гомеостазу та коагуляційного потенціалу у бік підвищення на тлі пригнічення активності ферментної ланки АОС та фібринолітичних властивостей плазми з розвитком депресії імунної системи створюють передумови до формування патології у дітей даного контингенту, на що вказують і інші автори, які вивчали дану проблему (Ю.Г. Антипкін, Л.В. Квашніна, М.І. Величко, 1998).

Оскільки дитячий садок та школа, де дитина проводить значну частину доби упродовж багатьох років, відіграють суттєву роль у формуванні стану здоров'я підростаючого покоління, виникає необхідність створення навчально-виховних центрів реабілітації дітей, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, які б забезпечували гармонійне поєднання інтенсивності та насиченості учбових програм з комплексом заходів, спрямованих на збереження психічного та фізичного здоров'я дітей, які в більшості вже мають функціональні порушення та стійке зниження індексу здоров'я порівняно з іншими групами дитячого населення.

Підвищення ефективності комплексної реабілітаційно-профілактичної допомоги дітям груп радіаційного ризику в умовах системи "дитячий садок-школа" досягалося нами як постійним моніторингом стану здоров'я школярів та виявленням рівня дизадаптації захисно-приспосувальних реакцій школярів шляхом проведення масової скринінг-діагностики порушень гемостазу, імунітету та процесів пероксидації ліпідів в організмі, так і розробкою та

впровадженням комплексу профілактично-реабілітаційних заходів, які б попереджали розвиток органної патології на етапі передхвороби. З урахуванням отриманих даних розроблено систему реабілітаційно-профілактичних заходів школярам, яка включала: дієтотерапію із вживанням продуктів, що сприяють прискоренню елімінації радіонуклідів з організму та зменшенню їх всмоктування; фітотерапію з включенням окремих рослин, які мають високі радіопротекторні властивості (зелений чай, подорожник, овес, ягоди шипшини, горобини, чорної смородини, листя кропиви); сауну в поєднанні з басейном; щоденні уроки лікувальної фізкультури за індивідуально розробленими комплексами з урахуванням соматичної патології дітей у відповідно обладнаному різноманітними тренажерами спортивному залі; аероіонотерапію із застосуванням аероіоніфікатора, який було встановлено у класі, де навчалися діти основної групи.

Ретроспективний аналіз стану здоров'я школярів, порівняно з контрольною групою дітей, свідчить про виражену ефективність застосованої системи щодо первинної та вторинної профілактики як інфекційних, так і неінфекційних хвороб дітей у дітей із груп радіаційного ризику. За нашими даними після курсу реабілітації у дітей основної групи відмічалось підвищення активності та працездатності під час шкільних занять, а також підвищення опірності до інфекційних захворювань – за 5 місяців у класі не зафіксовано жодного випадку дитячих інфекційних захворювань. Необхідно зазначити, що клінічні спостереження проводилися у зимово-весняний період: з січня по травень 1998 р. Під час епідемії грипу 1999 р., розповсюдженість якого у школах м. Полтави складала в середньому 25-35%, у дитячому садку-школі №85, де проводилась система оздоровлення, вона не перевищувала 5%. За 4 роки впровадження системи реабілітаційно-профілактичних заходів у дітей радіаційного ризику, які відвідували міський реабілітаційний центр, в 1,2 рази зменшилась кількість захворювань органів дихання, в 1,1 - органів шлунково-кишкового тракту; в 1,6 – порушень постави; в 2- карієсу; в 1,3 – залізо-дефіцитних анемії.

Поглиблене дослідження показників системи прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у дітей, які народилися від батьків-ліквідаторів наслідків аварії, показало позитивні зміни їх під впливом проведення системи оздоровлення. Після курсу реабілітації у дітей спостерігалось гальмування активованих процесів перекисного окислення ліпідів, на що вказувало зниження рівня накопичення вторинних продуктів пероксидації ($13,05 \pm 0,44$ мкмоль/л) проти показника МДА до оздоровлення ($17,55 \pm 0,25$ мкмоль/л, $p < 0,001$). Проведений комплекс стимулював функціональну активність ферментативної ланки антиоксидантної системи: СОД підвищувалася більш ніж у 3 рази в порівнянні з показником дітей до лікування ($0,68 \pm 0,03$ ум.од.

проти $0,19 \pm 0,02$ ум.од., $p < 0,001$), каталаза - майже у 2 рази ($3,23 \pm 0,44$ ум.од. проти $1,95 \pm 0,02$ ум.од. $p < 0,001$), церулоплазмін - також у 2 рази ($132,56 \pm 2,67$ мг/л проти $72,83 \pm 2,22$ мг/л, $p < 0,001$), що значно перевищувало аналогічні показники дітей контрольної групи. Таким чином, виявлена у дітей груп радіаційного ризику надмірна активація процесів вільнорадикального ПОЛ на тлі пригнічення резервних можливостей АОС, яка веде до порушення структури і функції рецепторів, мембранних каналів, імунокомпетентних клітин та знижує їх функціональну активність, може ефективно корегуватися за допомогою впровадженого реабілітаційного комплексу з використанням аероіонотерапії. Необхідно зазначити пріоритетність впливу негативних аероіонів кисню, що полягає в комплексній патогенетичній дії і позбавлена побічних ефектів на дитячий організм. Не остання роль у виникненні схильності до гіперкоагулемії та пригнічення фібринолізу, які характерні для дітей груп радіаційного ризику, належить хронічному дефіциту аероіонів кисню (В.П.Скіпетров, 1997). Включення аероіонотерапії до системи реабілітаційних заходів дітям, які народилися у батьків ліквідаторів наслідків аварії, приводило до нормалізації змінених показників гемостазу. Спостерігалось зниження тромбoplastичних властивостей плазми: час рекальцифікації подовжувався до $136,5 \pm 1,72$ с в порівнянні з показником до лікування $118,7 \pm 2,82$ с ($p < 0,001$) та з показником дітей контрольної групи $127,2 \pm 1,91$ с, ($p < 0,05$). Також знижались антигепаринові властивості плазми - подовжувався більш ніж у 2 рази тромбіновий час ($24,2 \pm 0,45$ с проти $11,2 \pm 0,17$ с, $p < 0,001$), який значно перевищував показники дітей контрольної групи $12,2 \pm 0,17$ с, $p < 0,001$. Повертався до контролю показник протромбінового часу, вірогідно збільшуючись під впливом аероіонотерапії ($19,7 \pm 0,21$ с проти $13,9 \pm 0,19$ с, $p < 0,001$). Зменшувався також вміст фібриногену у плазмі дітей радіаційного ризику, які отримували комплекс оздоровлення ($4,1 \pm 0,19$ г/л проти $5,01 \pm 0,11$ г/л, $p < 0,001$), але в порівнянні з показниками контрольної групи він залишався підвищеним. Зміна гемокоагуляційних властивостей плазми дітей радіаційного ризику під впливом дії негативних аероіонів кисню супроводжувалася відновленням фібринолітичних властивостей: показник фібринолізу характеризувався наближенням до значень дітей контрольної групи. Загальновизначено, що усі функціональні системи організму володіють помітними резервами, зокрема при екологічних негараздах. В той же час порівняння резервів системи гемостазу з іншими системами організму свідчить про значно менші можливості, зокрема фібринолізу, що підтверджує необхідність проведення як можна раніше корекції зсувів гемокоагуляційно-літичної системи дітей з груп радіаційного ризику. Виявлені зміни обов'язково присутні в патогенезі багатьох соматичних захворювань, тому своєчасна корекція їх не тільки усуває функціональні порушення, а і дозволяє запобігти

розвитку незворотніх пошкоджень та формуванню патології у дітей даного контингенту.

Необхідно відмітити позитивний вплив застосування системи оздоровлення на показники імунітету дітей, які народилися у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: у них підвищувалась абсолютна кількість лімфоцитів ($3,33 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ проти $2,36 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) та Т-лімфоцитів ($1,74 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,92 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). Виявлялася тенденція до відновлення абсолютної кількості В-лімфоцитів та "0"-клітин ($39,12 \pm 0,68\%$ проти $44,92 \pm 1,39\%$, $p < 0,01$). Спостерігалось підвищення пригніченої фагоцитарної активності нейтрофілів ($48,31 \pm 1,22\%$ проти $32,31 \pm 0,66\%$, $p < 0,001$) та адгезивної їх здатності ($49,30 \pm 1,53\%$ проти $19,81 \pm 0,74\%$, $p < 0,001$). Нормалізуючий вплив аероіонотерапії на показники клітинної ланки імунітету дітей ліквідаторів супроводжується корекцією вмісту імуноглобулінів А, М, G, які досягли значень показників контрольної групи дітей.

Одержані результати підтверджують необхідність постійного моніторингу стану фізичного здоров'я школярів, які належать до груп радіаційного ризику, з метою виявлення напруженості регуляторних систем, що запускають механізми реалізації спадкової схильності дітей до різних захворювань. Запропонована система реабілітації по організаційній ефективності має 100% рівень охоплення дітей радіаційного ризику. Більша частина профілактичних заходів здійснюється під час шкільних занять у класах та спортивних залах, деяка частка – виконується самостійно дітьми вдома під наглядом батьків. Досвід застосування комплексного патогенетично обґрунтованого оздоровлення дітей груп радіаційного ризику виявив достатню його ефективність в умовах системи "дитячий садок-школа", що дозволяє рекомендувати створення аналогічних реабілітаційних центрів в інших регіонах України.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми оптимізації системи медико-соціальної допомоги дітям груп радіаційного ризику на основі розробки та впровадження в практику сучасних технологій діагностики, реабілітації та профілактики порушень здоров'я шляхом вивчення змін мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу, стану імунної системи, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, удосконалення комплексного оздоровлення в умовах реабілітаційного центру "дитячий садок-школа".

1. Для дітей груп радіаційного ризику характерна значно більша поширеність вторинних тромбоцитопатій, яка у групах евакуйованих та дітей-

- переселенців майже у 3 рази перевищує показник дітей контрольної групи, що постійно проживають в умовно "чистих" регіонах, і більш, ніж у 2 рази показник дітей, які народилися у ліквідаторів наслідків аварії. Симптоматичні тромбоцитопатії у дітей радіаційного ризику асоційовані з підвищенням рівня захворюваності на соматичну патологію, у структурі якої найбільш часто спостерігалися залізодефіцитні анемії I-II ст. та лімфаденопатії.
2. Вторинні симптоматичні тромбоцитопатії у дітей радіаційного ризику, на відміну від дітей, що постійно проживали в умовно "чистих" регіонах, мали характерні ознаки судинних порушень в мікроциркуляторному руслі, ступінь яких залежить від групи спостереження і розподіляється слідуочим чином: евакуйовані > переселенці > діти ліквідаторів.
 3. В дитячому віці симптоматичні тромбоцитопатії в групах радіаційного ризику характеризуються активацією вільнорадикального перекисного окислення ліпідів та мобілізацією резервних можливостей антиоксидантної системи. Максимально виражені ознаки пероксидації ліпідів та дисбалансу ферментативної ланки антиоксидантної системи спостерігаються при тромбоцитопатіях у евакуйованих та переселенців, значно менші – у дітей ліквідаторів.
 4. Зміни показників імунної системи у дітей з тромбоцитопатіями, які зазнали безпосередньої дії радіаційного навантаження (евакуйовані та переселенці), більш виражені, ніж у дітей, що народилися у ліквідаторів наслідків аварії, і характеризуються зниженням кількості $CD3^+CD4^+$ T-клітин хелперів-індукторів, підвищенням $CD3^+CD16^+CD56^+$ - клітин природних кілерів на тлі загального зниження $CD3^+$ T-клітин та пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів.
 5. Патолофізіологічні зміни в організмі нащадків першого покоління опромінених щурів залежать від дози опромінення. Спарювання опромінених самців та самок призводило до народження нежиттєздатних щурят; мінімальні зміни процесів гемостазу та прооксидантно-антиоксидантної системи спостерігалися у щурят, які народилися від опромінених самців та інтактних самок.
 6. В організмі опромінених нестатевозрілих щурів мають місце порушення взаємозв'язку гемостазу, рівня перекисного окислення ліпідів та активності ферментів антиоксидантної системи, які переважно залежать від змін антиоксидантної системи, агрегаційної активності тромбоцитів, тромбoplastичних та антигепаринових властивостей плазми та процесів вільнорадикального перекисного окислення ліпідів і фібринолітичної активності плазми. Введення тімаліну опроміненим щурят призводило до

нормалізації різноспрямованих зсувів показників гемостазу та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

7. Включення до комплексної системи реабілітації дітей з вторинними тромбоцитопатіями тимічних пептидних препаратів забезпечує імуномодуючу дію, що супроводжується відновленням кількості CD3+T-клітин та усуненням дисбалансу лімфоцитарних субпопуляцій периферичної крові, нормалізує стан мікроциркуляторного та коагуляційного гемостазу, попереджує надмірну активацію вільнорадикального перекисного окислення ліпідів, запобігає виснаженню резервних можливостей антиоксидантної системи у дітей із груп радіаційного ризику.
8. Ефективність інтраназально призначеного тимогену по впливу на стан клітинного та гуморального імунітету, активність антиоксидантної системи, функціональний стан коагуляційного та тромбоцитарного гемостазу не поступається ефекту внутрішньом'язово введеного тімаліну, що обґрунтовує перевагу цього шляху введення у дітей радіаційного ризику з тромбоцитопатіями.
9. Застосування аероіотерапії у комплексній системі реабілітаційно-профілактичних заходів дітям груп радіаційного ризику сприяє зростанню адаптаційних можливостей організму, відновлює функціональний стан фізіологічних захисних систем, попереджує розвиток дизадаптації компенсаторно-приспосувальних процесів у дитячому організмі.
10. Комплексна система реабілітації дітей, що зазнали дії іонізуючого опромінення, яка включає: постійний моніторинг стану здоров'я школярів та оздоровлення шляхом дієтотерапії, фітотерапії, дозованого фізичного навантаження та аероіотерапії в умовах "дитячий садок-школа" дозволяє попередити порушення стану здоров'я дітей та відновити функціональний стан основних систем адаптації дитячого організму.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для проведення масової диспансеризації дітей радіаційного ризику слід використовувати критерії скринінг-діагностики порушень гемостазу (гемолізат-агрегаційний тест), процесів перекисного окислення ліпідів (визначення рівня малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази, каталази), показників імунітету (кількість T-, B-лімфоцитів, фагоцитарна активність нейтрофілів), що дозволяє оцінити ступінь напруження захисно-приспосувальних реакцій в опроміненому організмі та ризик розвитку дизадаптації.
2. З метою імуномодуляції та нормалізації стану мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу, запобігання подальшої активації вільно-

радикального перекисного окислення ліпідів, відновлення активності ферментів антиоксидантної системи дітям груп радіаційного ризику з геморагічним синдромом, обумовленим тромбоцитопатіями, показане включення тимічних пептидів до комплексної системи реабілітації: тималін 2 мг, тимоген 30 мкг на добу.

3. В окремих випадках реабілітації дітей радіаційного ризику тимічні пептиди можуть бути використані в якості монотерапії, причому перевагу слід надавати інтраназальному призначенню тимогену (на протязі 5-10 діб), що дозволяє підвищити його терапевтичний ефект та зменшити вірогідність побічної дії.
4. Дітям радіаційного ризику з вираженими проявами екологічної дизадаптації, що проявляється повторними гострими респіраторно-вірусними інфекціями, хронічною соматичною патологією, виникненням геморагічних станів, а також зниженням CD3⁺ Т-клітин та CD3⁺ Т-клітин хелперів-індукторів доцільно призначати повторні курси терапії тимічними пептидами.
5. З метою попередження зриву адаптаційних можливостей опроміненого організму дітей та розвитку поліпатології до комплексної реабілітаційної системи заходів дітям радіаційного ризику рекомендується включати аероіонотерапію, що дозволяє підвищити рівень резистентності, відновити стан фізіологічних захисних систем, підвищити опірність організму дитини до інфекцій. Необхідно зазначити пріоритетність аероіонотерапії, що полягає в комплексній патогенетичній дії і позбавлена побічних ефектів. Крім того, використання аероіонотерапії дозволить впливати на патологічні зрушення регуляторних систем дитячого організму на етапі передхвороби без застосування медикаментозних засобів.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Експериментальна модель дослідження нащадків опромінених шурів // Проблеми екології та медицини.- 1998.- Т.2.- №1-2.- С.32-34.
2. Применение люстр Чижевского у детей радиационного риска // Проблеми екології та медицини.-1998.-Т.2.-№5-6.-С.35-36.
3. Застосування тимічних імунотропних препаратів у реабілітації дітей груп радіаційного ризику // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-1998.-№3.- С.24-26.
4. Порівняння структур захворюваності дітей з різних груп радіаційного ризику // Проблеми екології та медицини.-1998.-Т.2.-№5-6.-С.37-39.
5. Порівняльна характеристика терапевтичного ефекту пептидних препаратів "Тималін" та "Пародонтилін" при дії малих доз радіації в

експерименті // Проблеми екології та медицини.-1999.- Т.3.-№1-2.-С.43-46 (співавт. Сіленко Ю.І., Соколенко В.М.).

6. Особливості бульбарної біомікрокапілярографії у дітей радіаційного ризику // Буковинський медичний вісник.-1999.-Т.3.-№1.-С.49-51.

7. Особливості змін гемостазу у дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями із різних груп радіаційного ризику // Збірник наукових статей "Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики".- Запоріжжя.- 1999.- Випуск 5.- С.141-145 (співавт. Бойко В.П., Ройко Н.В.).

8. Изучение дозозависимого эффекта малых доз радиации // Проблеми екології та медицини.- 1999.-Т.3.-№1-2.- С.60-63.

9. Вплив тривалого фракційного опромінення на стан гемостазу, вільнорадикального окислення ліпідів та активність антиоксидантних ферментів в крові щурят // Буковинський медичний вісник.-1999.-Т.3.-№3.- С.198-201.

10. Імунореабілітація та імунопрофілактика у дітей з груп радіаційного ризику // Імунологія та алергологія.-1999.- №3.-С.62-63 (співавт. Гатіатуліна Л.І., Ройко Н.В.).

11. Особливості імунітету дітей радіаційного ризику з симптоматичними тромбоцитопатіями // Проблеми екології та медицини.-1999.-Т.3.-№6.-С.61-62 (співавт. Бойко В.П.).

12. Порухення ритму та вегетативні дисфункції серцево-судинної системи у дітей груп радіаційного ризику // Таврический медико-биологический вестник.-1999.-№3-4.-С.66-69 (співав. Танянська С.М., Пікуль К.В.).

13. Корекція гемато-імуного та окислювального гомеостазу як складових ланцюгів компенсаторно-приспосувального процесу у дітей радіаційного ризику // Буковинський медичний вісник.-2000.-№1-2.-С.66-69.

14. Специфічні зміни функціонального стану системи антиоксидантного захисту у дітей радіаційного ризику з симптоматичними тромбоцитопатіями // Український медичний альманах.-2000.-Т.3.-№2.-С.84-86 (співавт. Зюзіна Л.С.).

15. Імуноактивна терапія дітей радіаційного ризику з симптоматичними тромбоцитопатіями // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-2000.-№3.-С.84-85 (співавт. Бойко В.П., Ройко Н.В.).

16. Оцінка імуного статусу дітей, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // Імунологія та алергологія.-2000.-№1.-С.36-38.

17. Диференційний підхід до використання Т-клітинних імунокоректорів у дітей з екологічно детермінованими порушеннями стану здоров'я // Імунологія та алергологія.-2000.-№2-3.-С.25-28.

18. Морфофункціональні особливості мікроциркуляторного гемостазу дітей радіаційного ризику з симптоматичними тромбоцитопатіями //

Український медичний альманах.-2000.-Т.3.-№4.-С.114-116 (співавт. Зюзіна Л.С.).

19. Досвід застосування аероіонотерапії у комплексній реабілітації дітей радіаційного ризику // Перинатологія та педіатрія.-2000.-№4.-С.54-56.

20. Застосування тимічних пептидів для імунокорекції дітей із тромбоцитопатіями різних груп радіаційного ризику // Ліки.-2000.-№5.-С.98-101 (співавт. Вихованець Е.В.).

21. Патогенетичне обґрунтування реабілітації дітей із різних груп радіаційного ризику // Педіатрія, акушерство та гінекологія.-1999.-№4.-С.180.

22. Гемореологические изменения при гипотрофии у детей раннего возраста // Вопросы охраны материнства и детства.-1987.-№12.-С.56 (співавт. Неудахин Е.В., Пеший Н.Н., Кучер Е.И.).

23. Порухення гемато-імунологічного гомеостазу у дітей груп радіаційного ризику та спроба корекції за допомогою тимічних поліпептидів // «Фізіологія та патологія імунітету та перекисного окислення ліпідів» (стаття в збірці наукових праць).-Полтава.-1997.-С.126-129.

24. Принципи диспансерного нагляду за дітьми, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС // Тези доповідей наукової конференції "Актуальні питання клінічної медицини", Полтава, 1994.- С.126-127 (співавт. Пеший М.М., Козлова В.М., Лисак В.П.).

25. Влияние цитомединов слюнных желез и пародонта на гемостаз при ионизирующем облучении // Международный симпозиум «Физиология и патология гемостаза», Симферополь-Полтава.-1994.-С.50 (соавт. Силенко Ю.И., Жукова И.Ю., Соколенко В.Н.).

26. Реабілітація дітей груп радіаційного ризику // Тези збірника "Сучасні проблеми фармакології" Перший національний з'їзд фармакологів України.-Київ.-1995.-С.88.

27. Корекція гемато-імунологічного гемостазу у дітей груп радіаційного ризику // Матеріали пленуму науково-медичного товариства дитячих лікарів "Реабілітація в педіатрії". Київ-Тернопіль, 1995.- С.48.

28. Патогенетическое обоснование применения полипептидных биорегуляторов в реабилитации детей групп радиационного риска // Материалы юбилейной конференции "Актуальные вопросы детской курортологии".-Евпатория. 1996.- С.38-39.

29. До питання патогенезу симптому кровотечі у дітей груп радіаційного ризику // Тези конференції педіатрів України "Педіатрія на рубежі ХХ-ХХІ ст."-Дніпропетровськ.-1996.-С.98-99.

30. Особливості застосування тимічних імунотропних препаратів у дітей радіаційного ризику з метою корекції гемато-імунологічних зрушень //Наукові

записки з питань медицини, біології, хімії, аграрії та сучасних технологій навчання (Щорічник).-Випуск 1, частина 1.-Київ.-1997.-С.267.

31. Моніторинг стану здоров'я дітей радіаційного ризику, які проживають у Полтавському регіоні // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції "Вплив екологічного оточення на стан здоров'я дітей"-Полтава, 2000.- С.72.

Анотація

Крючко Т.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування системи реабілітаційно-профілактичних заходів дітям різних груп радіаційного ризику.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.10. – "Педіатрія". Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, Київ, 2001.

Дисертація присвячена питанням удосконалення і оптимізації системи медико-соціальної допомоги дітям груп радіаційного ризику на основі розробки та впровадження в практику сучасних технологій діагностики, реабілітації та профілактики порушень здоров'я шляхом вивчення змін мікроциркуляторного, коагуляційного гемостазу, імунітету та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу.

Представлені результати дослідження стану здоров'я дітей із різних груп радіаційного ризику. Виявлено, що для евакуйованих та дітей переселенців характерна значно більша поширеність вторинних тромбоцитопатій, асоційованих з підвищенням рівня захворюваності на соматичну патологію. Визначено шляхи підвищення ефективності ранньої діагностики тромбоцитопатій на засадах проведення малозатратного клініко-лабораторного скринінгу. Систематизовані фактори ризику за розвитком геморагічних ускладнень у дітей, що зазнали дії іонізуючого опромінення у філо- чи онтогенезі.

На основі системного аналізу показників гематологічного, імунного та прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у дітей з симптоматичними тромбоцитопатіями із різних груп радіаційного ризику встановлені патогенетичні механізми їх виникнення. Патогенетично обґрунтовані, як на експериментальній моделі опромінених щурят, так і в умовах клінічного динамічного спостереження груп дітей з геморагічним синдромом, принципи диференційованого застосування тимічних пептидів у дітей, що зазнали дії іонізуючого опромінення.

Розроблена комплексна система реабілітаційно-профілактичних заходів дітям радіаційного ризику з включенням як медикаментозних, так і немедикаментозних засобів корекції диференційовано з урахуванням групи спостереження. Вивчена ефективність запропонованих реабілітаційних заходів,

спрямованих на підвищення адаптаційних можливостей організму та відновлення функціонального стану фізіологічних захисних систем.

Ключові слова: діти радіаційного ризику, симптоматичні тромбоцитопатії, імунітет, гемостаз, перекисне окислення ліпідів, система антиоксидантного захисту

Аннотация

Крючко Т.А. Клинико-патогенетическое обоснование системы реабилитационно-профилактических мероприятий детям разных групп радиационного риска. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Киев, 2001.

Диссертация посвящена проблеме усовершенствования и оптимизации системы медико-социальной помощи детям групп радиационного риска на основе разработки и внедрения в практику современных технологий диагностики, реабилитации и профилактики нарушений здоровья путем изучения изменений микроциркуляторного, коагуляционного гемостаза, иммунитета и прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза.

Проведена сравнительная оценка состояния здоровья детей у разных групп радиационного риска: эвакуированные, переселенцы, дети ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Выявлено, что для эвакуированных и детей переселенцев характерна значительно большая распространенность вторичных тромбоцитопатий на фоне повышения уровня заболеваемости соматической патологией. Определены пути повышения эффективности ранней диагностики симптоматических тромбоцитопатий путем проведения малозатратного клинико-лабораторного скрининга. Систематизированы факторы риска развития геморрагических осложнений у детей, которые подверглись действию ионизирующего излучения в фило- или онтогенезе.

Установлено, что по степени патологических изменений дети из разных групп радиационного риска имеют дифференцированные уровни дезадаптации компенсаторно-приспособительных возможностей: наиболее выраженные нарушения наблюдаются у эвакуированных детей и переселенцев, значительно меньшие – в группе детей ликвидаторов последствий аварии.

Проведено исследование уровней лимфоцитарных субпопуляций у детей с тромбоцитопатиями из групп радиационного риска и выявлено, что группы эвакуированных и переселенцев, которые непосредственно подверглись действию малых доз радиации, характеризуются снижением абсолютного количества $CD3^+T$ -клеток, $CD3^+CD4^+T$ -клеток хелперов-индукторов на фоне повышения $CD3^+CD16^+CD56^+$ -клеток нормальных киллеров не только в

сравнении с детьми, проживающими в условно «чистых» регионах Полтавской области, но и в сравнении с группой детей, родившихся у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Патогенетически обоснованы, как на экспериментальной модели облученных крысят так и в условиях клинического динамического наблюдения детей с геморрагическим синдромом из разных групп радиационного риска, принципы дифференцированного применения тимических полипептидных комплексов.

Разработана комплексная система реабилитационно-профилактических мероприятий детям радиационного риска с включением как медикаментозных, так и немедикаментозных способов коррекции дифференцированно с учетом группы наблюдения. Изучена эффективность предложенных реабилитационных мероприятий, направленных на повышение адаптационных возможностей организма и восстановление функционального состояния физиологических защитных систем детей, в условиях «детский сад-школа».

Ключевые слова: дети радиационного риска, симптоматические тромбоцитопатии, иммунитет, гемостаз, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты.

Summary

T.A. Kruchko. Clinical-paraclinical concerning of rehabilitation and prophylactic system for children from different groups of radiation risk. -Manuscript.

Dissertation for receiving the doctor of medical science degree in speciality 14.01.10 – “Pediatrics”. Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology Academy of Medical Sciences of Ukraine, 2001

Dissertation is devoted to the issue of upgrading and optimization of medico-social help system for children from radiation risk groups on the base of developing and introducing in practice the modern technologies of diagnostics, rehabilitation and prophylactic of health state evaluations by investigation of changes in microcirculatory, coagulation haemostasis, immunity and prooxidant-antioxidant homeostasis.

The results of the investigation of health state evaluation of children from different groups of radiation risk were introduced. It was determined that in evacuees and migrants the secondary thrombocitopaties in association with somatic pathology has a more wide spreading then in children from parents-liquidators of Chernobyl atomic accident. It was determined the way to raise the effective early diagnostics on the base of introducing of clinical and laboratory scrining.

On the base of investigations of coagulation haemostasis, immunity and prooxidant-antioxidant homeostasis in children of different groups of radiation risk the pathogenetical mechanisms of health evaluations were determined.

On the experimental model of rats the necessity of including the thymic polypeptides for children with haemorrhagic syndrom from different groups of radiation risk was grounded.

We worked out the complex system of rehabilitation and prophylactic for children dependently of their group of radiation risk and investigated the effect of the rehabilitation system on the mechanisms of adaptation and restoring of functional protection systems.

Key words: children of radiation risk, symphomatic thrombocitopaties, immunity, haemostasis, peroxydation of lipids, antioxydant protection system.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

- АЕС – атомна електростанція
- АОС – антиоксидантна система
- Гр - Грей
- МДА – малоновий діальдегід
- МКА – моноклональні антитіла
- ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
- ПРЕ – перекисна резистентність еритроцитів
- СОД - супероксиддисмутаза
- ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція
- F₁ – нащадки першого покоління
- IgA – імуноглобуліни класу А
- IgG – імуноглобуліни класу G
- IgM – імуноглобуліни класу М
- CD3⁺ - Т-клітини, лімфоцити
- CD3⁺CD4⁺ - субпопуляція Т-клітин хелперів-індукторів
- CD3⁺CD8⁺ - субпопуляція Т-клітин супресорів-цитотоксиків
- CD3⁺CD16⁺56⁺ ПК – клітини природних кілерів
- CD19⁺ - В- клітини, лімфоцити
- IL – 1 – інтерлейкін - 1
- IL – 2 – інтерлейкін – 2
- IL - 3 – інтерлейкін – 3
- IL – 6 – інтерлейкін - 6
- IL- 11 –інтерлейкін – 11
- ГМ – КСФ – гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор

Підписано до друку 09.01.2001р. Формат 60х90/16.
Ум. друк. арк. 1,9. Обл.-вид. арк. 1,9.
Тираж 100. Зам. 297

Друкарня УМВС України в Полтавській області
м. Полтава, вул. Фрунзе, 164.
59-09-03