

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 2

№ 3

2003



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

Том 2

№ 3

2003

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель - Витебский государственный медицинский университет

Редакционная коллегия:

А.Н. Косинец (*главный редактор*), А.П. Солодков (*зам. главного редактора*),
О-Я.Л. Бекиш (*зам. главного редактора*), В.С. Глушанко (*ответственный секретарь*),
Н.С. Гурина, Г.Г. Воронов, Ю.Н. Деркач, А.И. Жебентяев, В.И. Заяц,
С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова, Л.Е. Криштопов, С.П. Кулик, З.С. Кунцевич,
А.М. Литвяков, Н.Г. Луд, О.Д. Мяделец, И.А. Наркевич (Санкт-Петербург), А.А. Пашков,
В.П. Подпалов, В.М. Семенов, В.И. Шебеко

Редакционный совет:

Г.П. Адаменко (Витебск), В.П. Адашкевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск),
Е.Д. Белоенко (Минск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (Витебск), А.А. Кирпиченко (Витебск),
Ю.В. Крылов (Витебск), С.А. Лихачев (Минск), И.Ю. Малышев (Москва),
А.Г. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск), В.И. Петухов (Витебск),
П.Т. Петров (Минск), М.И. Римжа (Минск), Г.И. Сидоренко (Минск),
Л.П. Титов (Минск), В.П. Филонов (Минск), И.А. Флоряну (Витебск), В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:

И.А. Бебешко, И.В. Самсонова

Адрес редакции: 210023 г., Витебск, пр-кт Фрунзе, 27, тел. (0212) 241-738

Журнал зарегистрирован в Госкомитете по печати Республики Беларусь,
свидетельство № 1494 от 5.07.2000г.

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2003

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзор**Пир Тфелт-Хансен**

Лечение и профилактика мигрени

Грабан А. Ю., Рыглевич Д.

Гипергомоцистеинемия - независимый фактор риска атеросклероза

Биохимия**Коневалова Н.Ю., Ядройцева И.А., Фомченко Г.Н.**

Типичные профили липидтранспортной системы сыворотки крови при гиперлипотеинемиях

Ядройцева И.А.

Организация липидтранспортной системы в норме и при гиперлипотеинемиях

Фомченко Г.Н.

Реактивность липидтранспортной системы сыворотки крови крыс при хронической интоксикации этанолом

Физиология человека и животных**Щербинин И.Ю., Солодков А.П.**

Особенности эндотелиального NO-зависимого механизма регуляции тонуса коронарных сосудов у адаптированных к стрессу крыс

Внутренние болезни**Петухов И.В.**

Прогнозирование развития артериальной гипертензии у здоровых людей с учетом показателей деформируемости эритроцитов

Хирургия**Косинец А.Н., Зеньков А.А.**

Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы

Зеньков А.А., Косинец А.Н.

Антибактериальная терапия в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы

Акушерство и гинекология**Дивакова Т.С., Фомина М.П., Кичигина Т.Н.**

Профиль гормонов эндокринной системы у больных раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников, подвергшихся эндохирургическому лечению

Review**5 Peer Tfelt-Hansen**

Treatment and prevention of migraine

14 Graban A.Yu., Ryglevich D.

Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor of atherosclerosis

Biochemistry**19 Konevalova N.Yu., Yadroytseva I.A., Fomchenko G.N.**

Typical profiles of lipidtransport system of blood serum in hyperlipoproteinemias

22 Yadroytseva I.A.

Organization of lipidtransport system in the norm and in hyperlipoproteinemias

25 Fomchenko G.N.

Reactivity of lipidtransport system of rats' blood serum in chronic ethanol intoxication

Human and animal physiology**29 Shcherbinin I.Yu., Solodkov A.P.**

The peculiarities of endothelial NO-dependent regulation mechanism of coronary vessel tone in rats adapted to stress

Internal medicine**41 Petukhov I.V.**

Prognosis of arterial hypertension development in healthy persons with regard to erythrocyte deformability indices

Surgery**46 Kosinets A.N., Zenkov A.A.**

Complex surgical treatment of patients with diabetic foot

56 Zenkov A.A., Kosinets A.N.

Antimicrobial therapy in complex treatment of patients with diabetic foot

Obstetrics and gynecology**64 Divakova T.S., Fomina M.P., Kichigina T.N.**

Hormone profile of endocrine system in patients of young childbearing age with benign tumors and tumor-like neoplasms of ovaries before and after laparoscopic treatment

Эндокринология

Юхновец А. А.

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови при заболеваниях щитовидной железы

Кожные и венерические болезни

Хассуна С.М.

Диагностический алгоритм обследования больных паранеопластическими дерматозами

Психиатрия

Васильева Н.В., Кирпиченко Ан.А.

Определение психотерапевтической резистентности у женщин с алкогольной зависимостью

Кирпиченко Ан.А.

Анализ социально–психологических особенностей алкогольной зависимости у женщин

Федосеенко В.С.

Дополнительные критерии для дифференцировки в психоневрологической практике

Аль-Холайди Махфуд

Эпилепсия: клинико-патогенетические особенности дебюта в зрелом возрасте

Общественное здоровье и здравоохранение

Гольдинберг Б.М., Плиш В.И.

Отношение к донорству терапевтов амбулаторно-поликлинической сети

Краткое сообщение

Чернявский Ю.П.

Распространённость эстетических нарушений фронтальных групп зубов

Правила для авторов

Endocrinology

71 Yukhnovets A.A.

Cytochemical features of peripheral blood leukocytes in thyroid diseases

Skin and venereal diseases

79 Hassuna S.M.

Diagnostic algorithm of the examination of patients with paraneoplastic dermatosis

Psychiatry

88 Vasilyeva N.V., Kirpichenko An.A.

The determination of psychotherapeutic resistance in women with alcohol dependence

92 Kirpichenko An.A.

The analysis of social-psychological features of women alcoholism

96 Fedoseenko V.S.

Additional criteria for differential diagnosis in psychoneurological practice

100 Al-Holaydi Mahfud

Epilepsy: clinical and pathogenetic peculiarities of its onset at the mature age

Public health

109 Goldinberg B.M., Plish V.I.

The position of internists of ambulatory-polyclinic network on blood donation

Brief report

117 Chernyavsky Yu.P.

The prevalence of aesthetic damages of frontal groups of teeth

120 Instructions for authors

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА МИГРЕНИ

ПИРТФЕЛТ-ХАНСЕН

Клиника неврологии университета Копенгагена, госпиталь Глоструп, Глоструп, Дания

Перевод с английского: Алексеенко Ю.В., Лученок В.А.

Резюме. Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства в комбинации с метоклопрамидом могут быть достаточно эффективны в отношении различных видов головной боли. В то же время триптаны являются значительным достижением в лечении мигрени последних лет. Препаратами выбора для профилактического лечения мигрени являются β -блокаторы, однако также можно рекомендовать (в порядке убывания эффективности и нарастания опасности побочных эффектов) пизотифен, флунаризин, вальпроат натрия, нестероидные противовоспалительные средства или amitriptyline. Верапамил, клонидин, дигидроэрготамин и метисергид, вероятно, следует использовать в последнюю очередь.

Ключевые слова: головные боли, мигрень, триптаны.

Abstract. Migraine attacks can be treated with unspecific drugs such as analgesics and NSAIDs (optimally combined with metoclopramide) which generally have an effect on headaches. There are some specific antimigraine drugs such as ergotamine and dihydroergotamine, and triptan which are effective only in migraine. The latter is undoubtedly a significant advance in migraine therapy. The drugs of first choice for prophylactic migraine treatment are β -blockers. The other choice can be either pizotifen, flunarizine, sodium valproate, NSAID or amitriptyline. Verapamil, clonidine, dihydroergotamine and methysergide should probably be used only as the last resort.

Мигрень имеет равномерную распространенность во всех странах мира, причем частота ее возникновения в течение жизни составляет 16%, а в течение 1 года – 10% [6, 16, 17]. Соотношение мужчин и женщин среди страдающих мигренью варьирует от 1:2 до 1:3, причем у женщин чаще наблюдается мигрень без ауры [19].

Типичный приступ мигрени без ауры характеризуется острой пульсирующей головной болью в половине головы, которая усиливается при физической активности (таблица 1). Такие сопутствующие жалобы, как фотофобия, фонофобия, тошнота и иногда рвота, часто настолько же приводят к нарушению работоспо-

собности, как и сама головная боль. При мигрени с аурой, которая наблюдается примерно у 15% всех больных, развитию головной боли предшествуют обратимые неврологические симптомы, чаще всего – зрительная аура [13].

Мигрень, по-видимому, представляет собой сложное периодически возникающее патологическое состояние у здоровых в остальных отношениях лиц. При этом наиболее вероятным ее механизмом, который мог бы объединить многочисленные гипотезы, является пока неизвестный «процесс» в центральной нервной системе. Этот «процесс», вероятно, связан с генетически обусловленным нарушением работы мембранных каналов нейронов, что приводит либо к увеличению уровня возбуждающих, либо к снижению тормозных нейромедиаторов. При мигрени с аурой наиболее вероятной причиной ее развития представля-

Таблица 1

Диагностические критерии мигрени с аурой, мигрени без ауры и эпизодической головной боли напряжения Международного общества головной боли (IHS)*Мигрень без ауры (IHS 1.1)*

- A. По крайней мере 5 приступов боли, соответствующих пунктам B-D
- B. Приступы боли, длящиеся 4-72 часа (нелеченные или леченные без существенного успеха)
- C. Головная боль имеет по крайней мере 2 из следующих характеристик:
 - 1. односторонняя локализация;
 - 2. пульсирующий характер;
 - 3. умеренная или выраженная интенсивность (затрудняет привычную деятельность);
 - 4. усиление боли при ходьбе по лестнице или обычной физической активности.
- D. Появление во время головной боли хотя бы одного из следующих симптомов:
 - 1. тошнота и/или рвота;
 - 2. светобоязнь и звукобоязнь.
- E. Наличие хотя бы одного из следующих положений:
 - 1. анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер болевого синдрома и наличие какого-либо иного заболевания;
 - 2. анамнез, соматическое и неврологическое обследование позволяют предполагать заболевание, однако оно исключается целенаправленным обследованием;
 - 3. такое заболевание имеется, однако появление приступов мигрени не связано с ним во времени.

Мигрень с аурой (IHS 1.2)

- A. По крайней мере 2 приступа, соответствующих пункту B
- B. Головная боль сопровождается по крайней мере тремя из четырех следующих характеристик:
 - 1. один или более полностью обратимый симптом ауры, свидетельствующий о локальной церебральной корковой и/или стволовой дисфункции;
 - 2. по крайней мере один симптом ауры развивается постепенно в течение более чем 4 мин или 2 и более симптома развиваются последовательно;
 - 3. симптомы ауры не продолжаются более 60 мин. Если их более одного, продолжительность ауры увеличивается пропорционально;
 - 4. головная боль появляется вслед за аурой через определенный промежуток времени, который не превышает 60 мин (может появиться одновременно с аурой и перед ней).
- C. Наличие хотя бы одного из следующих положений:
 - 1. анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер болевого синдрома и наличие какого-либо иного заболевания;
 - 2. анамнез, соматическое и неврологическое обследование позволяют предполагать заболевание, однако оно исключается целенаправленным обследованием;
 - 3. такое заболевание имеется, однако появление приступов мигрени не связано с ним во времени.

Эпизодическая головная боль напряжения (IHS 2.1)

- A. По крайней мере 10 предшествующих эпизодов головной боли, соответствующих критериям B-D, перечисленным ниже. Число дней с такой головной болью менее 180 в год (менее 15 в месяц)
- B. Головная боль продолжается от 30 мин до 7 дней
- C. Присутствуют по крайней мере 2 следующих характеристики болей:
 - 1. давящий или сжимающий (непульсирующий) характер;
 - 2. легкая или умеренная интенсивность;
 - 3. двусторонняя локализация;
 - 4. отсутствует усиление болей при ходьбе по лестнице или обычной физической нагрузке.
- D. Присутствие двух следующих характеристик:
 - 1. отсутствие тошноты или рвоты (может быть анорексия);
 - 2. отсутствие сочетания фото- и фонофобии (может наблюдаться только одна из них).
- E. Наличие хотя бы одного из следующих положений:
 - 1. анамнез, соматическое и неврологическое обследование не подтверждают вторичный характер болевого синдрома и наличие какого-либо иного заболевания;
 - 2. анамнез, соматическое и неврологическое обследование позволяют предполагать заболевание, однако оно исключается целенаправленным обследованием;
 - 3. такое заболевание имеется, однако появление головных болей напряжения не связано с ним во времени.

ется распространяющаяся кортикальная депрессия [8, 9, 12]. Активация тригемино-вазкулярной системы, скорее всего, является вторичной по отношению к основному мигренозному «процессу» в ЦНС.

При лечении мигрени в первую очередь важно установить точный диагноз (см. диагностические критерии в таблице 1), причем следует разграничить приступ головной боли у конкретного пациента с частыми головными болями от эпизодической головной боли напряжения и вторичной головной боли, которая чаще всего имеет медикаментозное происхождение.

Лечение мигрени состоит в профилактике приступов путем исключения действия любых возможных триггерных факторов, купировании болевого приступа, а также в проведении фармакологической профилактике приступов [27]. Одним из важнейших условий успешного лечения мигрени является внимательное отношение к пациентам, серьезное отношение к их жалобам, а также детальное и тщательное обследование, поскольку большинство таких больных сталкиваются с игнорированием их жалоб и отсутствием интереса со стороны врачей на протяжении многих лет.

Лечение острого приступа мигрени

Большинство пациентов лечит приступы мигрени самостоятельно при помощи лекарств, которые можно купить в аптеке без рецепта врача (БРВ), что обычно не имеет эффекта [28]. Это, вероятнее всего, связано с тем, что всасывание принятых перорально препаратов во время приступа мигрени ухудшается вследствие замедления перистальтики в желудочно-кишечном тракте [23]. Впервые это было показано в 1974 году Volans на примере аспирина [36] и в дальнейшем нашло подтверждение в отношении некоторых других противомигренозных средств [20, 23]. Также было установлено, что внутримышечное введение 10 мг метоклопрамида (противорвотного препарата с прокинетическим действием) нормализует всасывание аспирина [37], в то время как применение нейрорептоподобного противорвотного препарата тиэтилперазина не позволяет достичь такого эффекта [23, 38]. Кроме того, метоклопра-

мид эффективен в отношении рвоты при приступе мигрени [23]. Комбинация метоклопрамида с БРВ-лекарствами для лечения приступов мигрени была предложена клиникой для больных мигренью в Лондоне и часто именуется «лондонским лечением». Мы называем это «комбинированным лечением». Основная идея заключается в том, что при лечении приступа мигрени пероральными препаратами для повышения эффективности терапии их следует сочетать с прокинетическими противорвотными средствами, такими, как метоклопрамид. Побочный эффект метоклопрамида – острая дистония, которая очень редко развивается после однократного применения препарата. Метоклопрамид противопоказан пациентам, которые получают нейролептики, и детям до 12 лет [23].

Приступы мигрени можно лечить при помощи неспецифических средств, таких, как, например, анальгетики или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), причем оптимальным решением является их комбинация с метоклопрамидом, что эффективно в отношении различных видов головной боли. Кроме того, можно применять специфические противомигренозные препараты, содержащие алкалоиды спорыньи (эрготамин и дигидроэрготамин) или триптаны (агонисты 5-НТ_{1B/1D} рецепторов), которые эффективны только в отношении мигренозной головной боли, но не головной боли напряжения [20, 29]. Эффективность применения неспецифических средств (чаще всего в сочетании с метоклопрамидом) в нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была сравнима с эффективностью суматриптана (таблица 3). Эрготамин, который при пероральном приеме имеет очень низкую биодоступность (<0,1%), в двух РКИ, как и ожидалось, оказался менее эффективен по сравнению с суматриптаном, назначенным перорально [29]. Однако ректальное применение эрготамина было, наоборот, более эффективным, чем ректальное применение суматриптана. Но поскольку он также действует на рецепторы к дофамину (D₂) и на 5-НТ₂ рецепторы, он вызывает больше побочных эффектов, чем триптаны. Отношение результативность/переносимость для эффективных доз эрготамина вследствие этого значительно ниже,

чем для триптанов. Поэтому в настоящее время эрготамин рекомендуют применять для лечения мигрени только у пациентов, которые его уже применяют, отмечают достаточный эффект, не имеют противопоказаний, и не испытывают потребности в повышении дозы [31]. Затяжной мигренозный приступ (> 48 часов) может быть успешно купирован эрготамином, так как возникновение рецидивирующей головной боли (т.е. повторного нарастания головной боли до умеренной или интенсивной в течение 24 часов от начала лечения, первоначально принесшего улучшение в течение первых 2 часов) при его использовании менее вероятно [31]. При назначении эрготамин следует рекомендовать его ректальное введение, если это приемлемо для пациента [31].

Триптаны – совершенно новый класс препаратов, которые действуют как агонисты 5-НТ_{1B/1D} рецепторов. Первый препарат этой группы – суматриптан, без сомнения, является значительным достижением в лечении мигрени [2, 14, 20, 26]. При пероральном приеме биодоступность суматриптана достаточно низка (~14%) [20, 26]. Однако биодоступность при пероральном приеме препаратов второго поколения агонистов 5-НТ_{1B/1D} рецепторов, в особенности наратриптана (~70%) и алмотриптана (~80%), значительно выше [20, 26]. Это отчасти можно объяснить большей липофильностью данных препаратов [26].

Основные механизмы действия триптанов при мигрени сводятся к сужению расширенных черепных экстрацеребральных сосудов [20, 26], ограничению высвобождения нейропептидов и выхода протеинов плазмы крови за пределы сосудов мозговых оболочек [1, 20, 26], а также к подавлению распространения импульсов по тригеминоvascularной системе [20, 26]. Однако, вероятно опосредованный через 5-НТ_{1D} рецепторы, нейрональный эффект триптанов в настоящее время подвергнут сомнению, так как селективный агонист 5-НТ_{1D} рецепторов PNU142633 оказался неэффективен при лечении острого приступа мигрени [10].

Эффективность различных триптанов была исследована только в 15 сравнительных РКИ [20, 26]. Дополнительная информация об эффективности различных препаратов, кроме

того, может быть получена при помощи расчета значимого терапевтического эффекта (эффективность лекарственного препарата минус эффективность плацебо) на основании нескольких РКИ, выполненных по одной методологии (таблица 2). Пероральная доза суматриптана в 50-100 мг обычно рассматривается как стандартная доза для сравнения. При этом 6 мг суматриптана подкожно (51%) и 80 мг элетриптана перорально (42%) обладают большей терапевтической эффективностью, чем пероральная доза суматриптана, тогда как 2,5 мг наратриптана (22%) и 2,5 мг фроватриптана (16%) – меньшей [26]. Прямые сравнительные РКИ [26] принесли в целом аналогичные результаты: 80 мг элетриптана превосходили 50 и 100 мг суматриптана, тогда как 2,5 мг наратриптана уступали 100 мг суматриптана и 10 мг ризатриптана [58, 59]. Было установлено, что золмитриптан (2,5 мг и 5 мг), ризатриптан (5 мг и 10 мг) и алмотриптан (12,5 мг) относительно равны суматриптану (50 мг и 100 мг), тогда как 40 мг элетриптана превосходили 50 мг суматриптана в одном РКИ, но не различались в другом [26]. Ризатриптан, вероятно вследствие более быстрой абсорбции, чем суматриптан, приводил к уменьшению головной боли в течение 2 часов у числа больных, на 20% большего, чем суматриптан [20, 26]. В похожем мета-анализе при пероральном приеме триптанов [4] 10 мг ризатриптана, 80 мг элетриптана и 12,5 мг алмотриптана оказалось, что эти препараты эффективнее, чем 100 мг суматриптана, причем оценка в основном основывалась на снятии головной боли в течение 2 часов и на продолжительности ее отсутствия. Эффективность 12,5 мг алмотриптана, однако, вызывает некоторые вопросы [25], так как было установлено, что головная боль через 2 часа после приема 12,5 мг алмотриптана прошла у меньшего количества больных (18%), чем после 50 мг суматриптана [21].

Каковы же результаты сравнения триптанов с другими лекарствами, применяемыми для лечения приступов мигрени? Как показано в таблице 3, суматриптан (100 мг) и элетриптан (40 мг и 80 мг) оказались эффективнее, чем эрготамин и кофеин (2 мг + 200 мг). Прием суматриптана (100 мг перорально) был менее эффективен, чем прием аспирина и меток-

Таблица 2

**Значимая терапевтическая эффективность различных триптанов
(по данным различных авторов, см. 20, 26)**

Препарат	Доза и способ введения	Значимый терапевтический эффект ^a	Доверительный интервал 95%
Суматриптан	п/к 6 мг	51%	48% - 51%
Суматриптан	п/о 100 мг	32%	29% - 34%
Суматриптан	п/о 50 мг	29%	25% - 34%
Суматриптан	п/о 25 мг	24%	18% - 29%
Суматриптан	интраназально 20 мг	30%	25% - 34%
Суматриптан	ректально 25 мг	31%	25% - 37%
Золмитриптан	п/о 2.5 мг	32%	26% - 38%
Наратриптан	п/о 2.5 мг	22%	18% - 26%
Ризатриптан	п/о 10 мг	37%	34% - 40%
Ризатриптан	п/о 5 мг	28%	23% - 34%
Ризатриптан	п/о ^b 10 мг	37%	29% - 45%
Элетриптан	п/о 80 мг	42%	37% - 47%
Элетриптан	п/о 40 мг	37%	32% - 42%
Алмотриптан	п/о 12.5 мг	26%	20% - 32%
Фроватриптан	п/о 2.5 мг	16%	8% - 25%

Примечание: ^a - положительный эффект после приема лекарственного средства минус эффект после приема плацебо (%). Положительный эффект - исчезновение сильной или умеренной боли или уменьшение до степени легкой через 2 ч (для суматриптана п/к - через 1 ч); ^b - быстрорастворимые пластины; п/о - пероральный прием; п/к - подкожное введение.

лопрамида при лечении первого приступа, но более эффективен при лечении второго и третьего приступов. В то же время он был равен эффекту ацетилсалицилата лизина в сочетании с метоклопрамидом (1620 мг (~ 900 мг аспирина) + 10 мг) и быстро всасывающегося препарата толфенамовой кислоты (200 мг + 200 мг). Подкожное введение суматриптана (6 мг) оказалось эффективнее интраназального (1 мг + 1 мг) и подкожного (1 мг + 1 мг; через 2, но не через 4 часа) введения дигидроэрготамина, а также внутривенного введения ацетилсалицилата лизина (1800 мг с ~1000 мг аспирина). Однако ректальное применение суматриптана (25 мг) было менее эффективным, чем ректальное введение эрготамина плюс кофеин (2

мг + 200 мг), но вызывало меньше побочных эффектов (8% против 27%). Во всех 5 РКИ, где производилось сравнение триптанов с алкалоидами спорыньи, отмечена меньшая частота рецидивирующей головной боли при использовании алкалоидов спорыньи [26].

В одном РКИ, не упомянутом в таблице, из-за иной схема проведения исследования, диклофенак-натрий (50 мг и 100 мг) был равен по эффективности 100 мг суматриптана [26]. Таким образом, имеется необходимость проведения дальнейших исследований, направленных на изучение сравнительной эффективности триптанов второго поколения по сравнению с нетриптановыми средствами для определения их места в лечении мигрени [26].

Таблица 3

Рандомизированные клинические исследования эффективности триптанов и нетриптановых препаратов (достоверные различия выделены жирным шрифтом)^a

Препарат	Доза	Эффект ^b	Различия	95% ДИ ^c
Суматриптан	перорально 100 мг	66%	+18%	+9% to +27%
Эрготамин + кофеин	перорально 2 мг + 200 мг	48%		
Суматриптан	перорально 100 мг	56%	+11%	-1% to +23%
Аспирин + метоклопрамид	перорально 900 мг + 10 мг	45%		
Суматриптан	перорально 100 мг	53%	-4%	-17% to +8%
L-ASA ^c + метоклопрамид	перорально 1620 мг + 10 мг	57%		
Суматриптан	перорально 100 мг	79%	+2%	-17% to +20%
Толфенамовая кислота ^e	перорально 200 мг + 200 мг	77%		
Суматриптан	подкожно 6 мг	80%	+30%	+19% to +41%
Дигидроэрготамин	интраназально 1 мг + 1 мг	50%		
Суматриптан	подкожно 6 мг	85% (83% ^f)	+12% (-3% ^f)	+3% to +21% (-11% to +5% ^f)
Дигидроэрготамин	подкожно 1 мг + 1 мг	73% (86% ^f)		
Суматриптан	интраназально 20 мг	63%	+12%	+4% to +20%
Дигидроэрготамин	1 мг + 1 мг	51%		
Суматриптан	подкожно 6 мг	91%	+17%	+8% to +27%
L-ASA ^d	внутривенно 1800 мг	74%		
Суматриптан	ректально 25 мг	63%	-10%	-18% to -2%
Эрготамин + кофеин	ректально 2 мг + 200 мг	73%		
Элетриптан	80 мг	68%	+35%	+26% to +44%
Эрготамин + кофеин	2 мг + 200 мг	33%		
Элетриптан	40 мг	54%	+21%	+11% to +30%
Эрготамин + кофеин	2 мг + 200 мг	33%		

Примечание: ^a - подробности см. 20, 26; ^b - полное исчезновение боли или уменьшение до легкой степени через 2 часа; ^c - доверительный интервал; ^d - лизина ацетилсалицилат; ^e - формы с быстрым высвобождением препарата; ^f - через 4 ч.

Лекарственно индуцированная головная боль

Из клинической практики хорошо известно, что любые средства, будь это анальгетики или НПВС, эрготамин или триптаны, которые используются для лечения мигрени или другой цефалгии ежедневно или почти ежедневно, могут вызывать индуцированную лекарствами головную боль [3, 5, 15]. Прекращение приема лекарственных средств пациентом, который страдает от ча-

стных (почти ежедневных) головных болей, иногда с признаками мигрени, как правило, вызывает развитие сильного приступа мигренеподобной головной боли (синдром отмены). Важно отметить, что препараты для профилактики приступов мигрени не эффективны на фоне избыточного приема лекарств. Для того, чтобы эти препараты стали эффективны, следует прекратить избыточный прием лекарственных средств для лечения острого приступа мигрени. Профилактическое лечение во многих случаях может быть не по-

казано, если после прекращения избыточного приема лекарств у пациента сохраняются только редкие приступы мигрени [3]. Прекращение избыточного приема препаратов в большинстве случаев может быть проведено амбулаторно. Однако в случае приема множества лекарственных средств, особенно седативных или опиоидов, больных можно госпитализировать. Прекращение избыточного приема препаратов дает хороший результат (отсутствие головной боли вообще или улучшение в более чем 50% дней, когда отмечались головные боли) примерно у 70% больных [3]. Лучший способ для выявления проблем, связанных с лекарственно индуцированной головной болью, – ведение пациентом дневника в течение, по крайней мере, 1 месяца [18]. В этом дневнике пациент должен отмечать все приемы препаратов для лечения головной боли, в том числе средств БРВ.

Профилактическое лечение мигрени

Решение о необходимости профилактического лечения мигрени может быть сложной задачей и должно приниматься врачом и пациентом совместно [33, 34]. Первое важное условие состоит в использовании препаратов с высоким отношением эффективность/переносимость. На первый взгляд, это несложно, если принять во внимание большое число публикаций по фармакологической профилактике мигрени [34]. Тем не менее, анализ этих работ показывает, что большинство препаратов только на 40% превышают эффективность плацебо в отношении уменьшения частоты приступов мигрени [35]. РКИ не являются истинным отражением реальной клинической практики, и побочные эффекты от противомигренозных лекарств часто ограничивают их использование в ежедневной практике.

В таблице 4 представлены профилактические средства с указанием их эффективности как на основании суждений авторов отдельных исследований, так и собственного опыта [34]. Вероятность развития побочных эффектов – важный фактор при выборе профилактического препарата, так как его прием может продолжаться в течение месяцев и лет. Из собственного клинического опыта отмечу, что у больных с мигренью побочные эффекты от применения

этих препаратов развиваются чаще, чем у других больных. Поэтому следует начинать с малых доз профилактических препаратов (например, 40-60 мг пропранолола в день) и затем постепенно увеличивать дозу в зависимости от наличия побочных эффектов и эффективности препарата.

В целом, средствами выбора являются β -блокаторы, которые наиболее часто используются на практике. Исследований, посвященных сравнению эффективности тех или иных β -блокаторов, нет [32]. Когда β -блокаторы не эффективны или противопоказаны, выбор средства профилактики зависит в какой-то мере от доступности других препаратов. Тем не менее, основываясь на соотношении эффективности и наличия побочных эффектов, которые необходимо обсудить с пациентом, выбирать следует пизотифен [30], флунаризин [35], вальпроат натрия/дивапроэкс (следует учитывать риск развития аномалий плода при использовании во время беременности) [22], один из упомянутых НПВС или amitriptилин [11]. Amitriptилин в моей практике часто оказывается эффективным у больных при сочетании мигрени и головной боли напряжения. Верапамил, клонидин, дигидроэрготамина и метисергид (под наблюдением специалиста) следует, вероятно, использовать как последнее средство [34]. В завершение необходимо отметить, что врач должен наблюдать пациента с интервалами 2-3 месяца, пациент должен вести дневник для контроля частоты приступов мигренозной головной боли, а побочные эффекты лечения следует всегда обсуждать с больным. Затем пациент вместе с врачом могут решить, стоит ли продолжать профилактическое лечение. Даже при эффективном лечении я бы советовал попытаться его постепенно отменить через 1 год.

Литература

1. Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H, Moscowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology* 1991;30:1193.
2. Dechant KL, Clissod SP. Sumatriptan. A review of its pharmacological and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992;776-798.

Таблица 4
Характеристика препаратов, используемых для профилактики мигрени. Распространенные побочные эффекты и противопоказания

Лекарственные средства	Клиническая эффективность	Научное подтверждение эффективности	Опасность побочных эффектов	Примеры побочных эффектов и противопоказания (в скобках)
Бета-блокаторы				
Пропранолол, метопролол, тимолол, бисопролол	++++	++++	++	Утомляемость, похолодание конечностей, депрессия (Астма, сахарный диабет, нарушение AV проводимости)
Антиэпилептические средства				
Вальпроаты	++ / +++	+++	+++	Увеличение массы тела, тремор, выпадение волос (Тромбоцитопения, поражение печени, беременность)
Антисеротонинэргические средства				
Метисергид	++++	++	++++	Фиброз при длительном приеме (Сердечно-сосудистые расстройства)
Пизотифен	++ / +++	++	+++	Увеличение массы тела. (Избыточная масса тела)
Антагонисты кальция				
Флунаризин	+++	++++	+++	Сонливость, увеличение массы тела, депрессия. (Депрессия у большого и ближайших родственников, паркинсонизм)
Верапамил	+	+	+	Запоры. (Брадикардия, нарушение AV проводимости)
НСПВС				
Напроксен	++	+++	++	Желудочно-кишечные расстройства, язвенное поражение ЖКТ (Обострение язвенной болезни желудка)
Толфенамовая кислота	++	+++	++	Желудочно-кишечные расстройства, язвенное поражение ЖКТ, дизурия. (Обострение язвенной болезни желудка)
Прочие лекарственные средства				
Амитриптилин	++	++	++	Сонливость, сухость во рту, увеличение массы тела. (Глаукома)
Клонидин	+	+	+	Сухость во рту
Дигидроэрготамин	+ / ++	+	++	Тошнота, понос. (Сердечно-сосудистые расстройства)

3. Diener H-C, Dahlfur CGH. Headache associated with chronic use of substances. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 871-877.
4. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in the acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668 - 75.
5. Gaist D, Tsiropoulos, Sindrup SH, Hallas J, Rasmussen BK, Kragstrup J, Gram LF. Inappropriate use of sumatriptan: population based register and interview study. *BMJ* 1998; 316: 1352-1353.
6. Goebel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994;14:97-106.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8:suppl 7.1-98.
8. Lauritzen M. Cortical spreading depression as a putative migraine mechanism. *Trends Neurosci* 1987; 10: 8-13.
9. Lauritzen M. Cortical spreading depression. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 189-194.
10. McCall RB. Preclinical and clinical studies in migraine using the selective 5-HT_{1D} receptor agonist PNU-142633. 1999. (Presented at IBC's 3rd annual conference on migraine, Philadelphia, USA.)
11. Mylecharane EJ, Tfelt-Hansen P. Nonsteroidal antiinflammatory and miscellaneous drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 489-498.
12. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981;9:344-52.
13. Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.; 1-1026.
14. Plosker GL, McTavish D. Sumatriptan. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1994;47:622-651.
15. Rapaport A, Weeks R, Sheftell F. Analgesic rebound headache: theoretical and practical implications. *Cephalalgia* 1985;5:448-9.
16. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population - A prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1147-57.
17. Rasmussen BK, Stewart WF. Epidemiology of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 227-233.
18. Russell M, Rasmussen BK, Brennum J, Iversen H, Jensen R, Olesen J. Presentation of a new instrument. The diagnostic headache diary. *Cephalalgia* 1992;12:369-374.
19. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of subtypes of migraine. *Int J Epidemiol* 1995;24:612-18.
20. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5-HT_{1B/1D} receptor agonists, in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 411-438.
21. Spierings EL, Gomez-Mancilla B, Grosz DE, Rowland CR, Whaley FS, Jirgens KJ. Oral almotriptan vs. oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine: a double-blind, randomised, optimum-dose comparison. *Arch Neurol* 2001: 58: 944-50.
22. Steiner TJ, Tfelt-Hansen P. Antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 483-487.
23. Tfelt-Hansen P. Antiemetics, prokinetics, neuroleptic and miscellaneous drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 445-452.
24. Tfelt-Hansen P. Prioritizing acute pharmacotherapy of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:453-455.
25. Tfelt-Hansen P. Triptan medication to treat acute migraine. *Lancet* 2002; 359: 1152.
26. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-1287.
27. Tfelt-Hansen P, Mathew NT. General approach to treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 367-369.
28. Tfelt-Hansen P, McEwen J. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 391-397.
29. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Ergot alkaloids in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 399-409.
30. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Antiserotonin drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 467-476.
31. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlof C, Pascual J, Lainez M, Henry P, Diener H-C, Schoenen J, Ferrari MD, Goadsby PJ. Ergotamine in the acute treatment of migraine - European Consensus. *Brain* 2000; 123: 9-18.
32. Tfelt-Hansen P, Shanks RG. β -Adrenoceptor blocking drugs in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:457-465.
33. Tfelt-Hansen P, Welch KMA. General principles of pharmacological treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 385-389.

34. Tfelt-Hansen P, Welch KMA. Prioritizing prophylactic treatment of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000: 499-500.
35. Toda N, Tfelt-Hansen P. Calcium antagonists in migraine prophylaxis. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The Headaches. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:477-482.
36. Volans GN. Absorption of effervescent aspirin during migraine. Br Med J 1974; 4: 265-269.
37. Volans GN. The effect of metoclopramide on the absorption of effervescent aspirin in migraine. Br J Clin Pharmacol 1975; 2: 57-63.
38. Wainscott G, Kaspi T, Volans GN. The influence of thiethylperazine on the absorption of effervescent aspirin in migraine. Br J Clin Pharmacol 1976; 3: 1015-1021.

Поступила 16.04.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.

© ГРАБАН А.Ю., РЫГЛЕВИЧ Д., 2003

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ - НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА

ГРАБАН А.Ю.*, РЫГЛЕВИЧ Д.**

*Первая неврологическая клиника**, *Институт психиатрии и неврологии***, г.Варшава, Польша

Резюме. Работа представляет аналитический обзор литературных источников, посвященных выявлению современных тенденций в изучении проблемы этиологии и патогенеза самого распространенного заболевания человека - атеросклероза. Рассмотрена одна из сторон этой многогранной проблемы - значение генетических и метаболических расстройств в возникновении гипергомоцистеинемии, являющейся, по мнению авторов, независимым фактором риска формирования атеросклероза.

Ключевые слова: *гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, транссульфурация, трансметилиция, энзимопатии, кофактор.*

Abstract. This paper is an analytical review of literature sources dedicated to the analysis of modern tendencies in the study of the problem of etiology and pathogenesis of the most wide-spread disease of a man - atherosclerosis. One of the aspects of this problem is considered, i.e. the importance of genetic and metabolic disturbances in the development of hyperhomocysteinemia, which is, in the opinion of the authors, an independent risk factor of atherosclerosis development.

В настоящее время быстрыми темпами возрастает число пожилых людей. Если в 1910 г. категория людей в возрасте более 65 лет составляла 5% от общей популяции, в 2000 г. - 23%, то в 2030 году предполагается, что эта категория составит 33% популяции. С увеличением продолжительности жизни возрастают медицинские, социальные и демографические проблемы.

Адрес для корреспонденции: Doc. dr hab. D. Ryglewicz.
Instytut psychiatrii i neurologii, I Klinika neurologiczna.
Al.Sobieskiego 1/9, 02-957 Warszawa
Tel.: (4822) 651-75-92, 642-66-11 w. 248
Fax: (4822) 842-27-25

Достижением медицины XX века является уменьшение количества заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз. Считается, что атеросклероз - это полиэтиологический процесс, которому благоприятствуют гемодинамические, гормональные, экологические, генетические и метаболические факторы. В настоящее время продолжается поиск новых причин развития и нарастания атеросклероза.

В конце 60-х годов известный американский патолог Мак Калли (Mc Cully) впервые выдвинул гипотезу, что повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови может способ-

ствовать развитию атеросклероза [1]. В этом же году Mc Cully описал обширные атеротромбические изменения у двоих детей, страдающих гомоцистинурией. В первом случае гомоцистинурия у ребенка в возрасте нескольких недель была обусловлена недостатком фермента гомоцистеина N5-метилтетрагидрофолиевой метилтрансферазы. Во втором случае гомоцистинурия отмечалась у ребенка в возрасте нескольких лет и была обусловлена ферментной недостаточностью β -цистатиониновой синтазы. В обоих случаях количества метионина и цистотионина в плазме крови были различными, в то время как уровень гомоцистеина был повышен. Это позволило Mc Cully сделать вывод, что патоморфологические изменения, описанные им в обоих случаях, были обусловлены метаболическими нарушениями, а уровень гомоцистеина является индикатором этих нарушений [2].

Гомоцистеин - это продукт обмена метионина - серосодержащей аминокислоты из группы экзогенных (незаменимых) аминов, т.е. тех, которые поступают в организм человека с пищей. Метаболизм гомоцистеина осуществляется в печени. Метионин при участии АТФ переходит в S-аденазилметионин (SAM - «активный метионин»), являясь при этом донором метиловых групп, в реакциях трансметилиции. Метиловые группы необходимы для синтеза таких важных соединений, как: креатинин, фосфатидилохолин, мелатонин, миелин, а также некоторых нейротрансмитеров.

Гомоцистеин образуется на перекрестке метаболических путей. В зависимости от энергетических потребностей организма его дальнейшие преобразования могут протекать как в направлении восстановления метионина (реакция трансметилиции, кофактором которой является витамин B_{12} и фолиевая кислота), так и по пути синтеза цистеина (реакция транссульфурации, кофактором является витамин B_6) [3].

Катализатором реакции трансметилиции является фермент метионин синтаза, (кофактор - витамин B_{12}). N5 - метилтетрагидрофолиевая кислота - донор метиловых групп в этой реакции, образуется из N5,10-метилентетрагидрофолиевой кислоты при участии фермента метилтетрагидрофолиевой редуктазы (MTHFR) (кофактор - фолиевая кислота). Вто-

рым донором метиловых групп в реакциях реметилиции гомоцистеина является бетаин, образующийся из холина.

В результате реакции транссульфурации при участии β -цистатиониновой синтазы гомоцистеин конденсируется серином до цистотионина, который при участии цистотионазы (кофактор - витамин B_6) отдает α -кетомасляную кислоту и превращается в цистеин. Образовавшийся цистеин может обратимо конденсироваться до цистина или превращаться в таурин, а может в случае необходимости деградировать до серосодержащих соединений, которые используются в процессах дезинтоксикации.

В плазме крови около 80% гомоцистеина находится в связанном состоянии с белками. В норме уровень гомоцистеина в плазме крови колеблется в пределах 5-14 $\mu\text{mol/l}$ [4, 5]. Распространенность гипергомоцистеинемии в общей популяции составляет 3-7%, в то время как среди больных сосудистыми заболеваниями - 25% [6].

Этиология гипергомоцистеинемии - мультифакторная. Важную роль играют факторы внешней среды в сочетании с генетическими. Среди генетических дефектов известен дефицит β -цистатиониновой синтазы в реакции транссульфурации. Эта энзимопатия наследуется по аутосомно-рецессивному признаку и встречается 1:200000 новорожденных. Лишь около 30% гетерозигот с недостаточностью β -цистатиониновой синтазы имеют нормальную ферментативную активность [7]. Клинически эта энзимопатия проявляется атеротромбическими изменениями сосудов, ранним остеопорозом, умственной отсталостью, подвывихом хрусталика.

Известно, что гипергомоцистеинемия и гомоцистинурия являются результатом мутации генов, кодирующих в реакции реметилиции метионин синтазу (MS) и метилтетрагидрофолиевую редуктазу (MTHFR) [8, 9]. В американской популяции мутация C 677 T гена кодирующего MTHFR, среди гомозигот составляет от 5 до 12 % здоровой популяции. Среди пациентов с сосудистой патологией увеличивается до 17% [10].

Роль факторов внешней среды заключается в увеличении уровня гомоцистеина в плазме крови при несбалансированном питании,

т.е. потреблении большого количества белковой пищи при недостаточном содержании витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты в суточном рационе [11, 12, 13, 14, 15].

Исследования Framingham Heart Study (при участии 1160 человек в возрасте около 70 лет) подтвердили гипергомоцистеинемию у лиц с низким уровнем витаминов B_6 , B_{12} и фолиевой кислоты в крови. Витаминная недостаточность может наблюдаться у лиц пожилого возраста, что обусловлено нарушением процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, а также при недостаточном содержании этих витаминов в суточном рационе питания [16].

Исследования, проведенные до настоящего времени, не подтверждают прямой зависимости между уровнем гомоцистеина в плазме крови и белковой диетой. Но в то же время было отмечено увеличение уровня гомоцистеина в крови при приеме метионина (100 мг/кг массы тела) [17]. Это легло в основу диагностического теста, который используется для выявления метаболических нарушений обмена гомоцистеина (так называемых скрытых энзимопатий) [18].

Ретроспективные исследования, проведенные на разных этнических популяционных группах, подтвердили связь между высоким уровнем гомоцистеина в крови и ростом заболеваний, обусловленных атеросклеротическими изменениями (стенокардия, периферический эндартериит, транзиторные ишемические атаки, инсульта) [19, 20, 21, 22, 23].

Механизм атерогенного действия гомоцистеина остается неясен. Считается, что гомоцистеин обладает цитотоксическим действием. В основе цитотоксичности лежит: повреждение эндотелия и увеличение проницаемости сосудистой стенки. Так, гомоцистеин способен образовывать из метионина тиолактон, который модифицирует липопротеины низкой плотности (LDL) путем присоединения их к свободным лизиновым группам аполипопротеина В. Это повышает агрегацию LDL, усиливает их поглощение моноцитами (макрофагами) и способствует образованию пенистых клеток [24]. Образование тиолактона также способствует накоплению в клетках реактивных свободных (кислородных) радикалов и потери ре-

активных электрофильных мест оксидационной фосфорилиции, что активизирует белки и ненасыщенные жирные кислоты [25]. Кроме того, гомоцистеин уменьшает активность внеклеточной перекисной дисмутазы.

Повышенный уровень гомоцистеина нарушает функцию эндотелия, способствуя тем самым пролиферации мышечного слоя сосудистой стенки [26, 27]. Малинов и соавторы в своих исследованиях доказали, что у пациентов с уровнем гомоцистеина в плазме крови больше $10,5 \mu\text{mol/l}$ наблюдается трёхкратное увеличение толщины интимы артерий, по сравнению с лицами, у которых уровень гомоцистеина меньше $5,88 \mu\text{mol/l}$ [28].

Известно, что гипергомоцистеинемия активизирует тромбообразование. Так, в экспериментальных условиях при соединении клеток эндотелия с гомоцистеином удалось синтезировать фактор Вилленбранда [29], при этом наблюдалось усиление адгезии и агрегации тромбоцитов. Повышенный уровень гомоцистеина действует на процесс связывания тканевого активатора плазминогена (t - PA) с эндотелием, а также способствует возникновению активного фактора VII (VIIa) и тромбина [30, 31]. Связывание t - PA с эндотелием протекает в присутствии белка, связывающего липиды, аннексина II, действие которого зависит от присутствия ионов кальция. Таким образом, повышенный уровень гомоцистеина в плазме крови нарушает процесс образования комплекса t - PA - плазминогена-аннексина II [32].

Доказано действие гомоцистеина на процесс расширения сосудов посредством воздействия на оксид азота NO. В физиологических условиях NO синтезируемый эндотелием сосудов головного мозга, нейтрализует гомоцистеин, превращая его в S-нитрогомоцистеин, который в свою очередь не является оксидантом и обладает антиагрегантным и вазодилатационным действием. В условиях гипергомоцистеинемии нарушается процесс синтеза NO в эндотелиальных клетках, следовательно, уменьшается количество S-нитрогомоцистеина, нарастают процессы оксидации, агрегации тромбоцитов и нарушается вазодилатация [33].

Исследования, проводимые в течение 5 последних лет, доказали, что в условиях гипергомоцистеинемии увеличивается вероятность

возникновения инсультов, обусловленных изменениями как крупных, так и мелких сосудов. Все больше исследований подтверждает, что повышенный уровень гомоцистеина в крови способствует микроангиопатическим изменениям [22, 23, 28, 34].

Таким образом, исследования, связанные с цитотоксическим действием гомоцистеина, его роли в процессах нарушения свертывания крови, а также активизации процессов старения, позволяют причислить гипергомоцистеинемию к независимым факторам, ускоряющим процесс атерогенеза. Во многих медицинских центрах Европы и Америки проводят лабораторную диагностику гипергомоцистеинемии; наряду с этим проводится также витаминотерапия (соответствующие дозы витаминов В₁₂, В₆ и фолиевой кислоты), которая вероятно позволяет уменьшить уровень гомоцистеина в крови, а также затормозить цитотоксическое действие гомоцистеина. С 1998 года в нескольких американских центрах Соединенных Штатов Америки проводят исследования, позволяющие определить эффективность лечения витаминами (В₁₂, В₆ и фолиевой кислотой) женщин с когнитивными нарушениями (The Trials of Prevention of cognitive Decline in Women) [35]. Эксперты Комитета по вопросам питания Американского кардиологического общества (Nutrition Committee, American Heart Association) в конце 1999 года предложили конкретные меры по профилактике атеросклероза, обусловленного гипергомоцистеинемией [36].

Литература

1. McCully K. S. Vascular pathology of homocysteine: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis // *Am. J. Pathol.* — 1969. — Vol. 56, № 69. — P. 111—128.
2. McCully K.S. Atherosclerosis, serum cholesterol and the homocysteine theory: a study of 194 consecutive autopsies // *Am. J. Med. Sci.* — 1990. — Vol. 299. — P. 217—221.
3. Devlin T.M. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations.* — N.Y.; Chichester; Weinheim; Brisbane; Singapore; Toronto: John Wiley & Sons, Inc. Publication, 1997. — 469 p.
4. Alfthan G., Aro A., Gey K.F. Plasma homocysteine and cardiovascular disease mortality // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 197.
5. Wu L.I., Wu I., Hunt S.C. et al. Plasma Homocyst(e)ine as a Risk Factor for Early Familial Coronary Artery Disease // *Clin. Chem.* — 1994. — Vol. 40. — P. 552.
6. Guthikonda S., Haynes W.G. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis // *Curr. Opin. Cardiol.* — 1999. — Vol. 14. — P. 283.
7. Mudd H.S., Levy H.L., Skovby F. *Disorders of Transsulfuration in the Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, Vol. I* pp. 1279-1327, Scriver Ch.R.-Editor, McGraw-Hill, Inc., Health Profession Division, N.Y., San Francisco, London, Montreal, New Delhi, Tokyo, Toronto, 1995.
8. Kang S.S., Wong P.W.K., Zhou J., Sora J. et al. Thermolabile Methylenetetrahydrofolate Reductase in Patients with Coronary Artery Disease // *Metabolism.* — 1988. — Vol. 37. — P. 611.
9. Kang S.S., Passen E.L., Ruggie N. et al. Thermolabile Defect of Methylenetetrahydrofolate Reductase in Coronary Artery Disease // *Circulation.* — 1993. — Vol. 88. — P. 1463.
10. Delonghery T.G., Evans A., Sadeghi A. et al. Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. Correlation with Homocysteine Metabolism and Late-Onset Vascular Disease // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94. — P. 3074.
11. Graham I.M., Daly E., Refsum H.M. et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project // *JAMA.* — 1997. — Vol. 277. — P. 1775.
12. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration: lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: Meta-analysis of randomised trials // *BMJ.* — 1998. — Vol. 316. — P. 894.
13. Boushnej C.J., Beresford S.A.A., Omenn G.S., Motulsky A.G. A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes // *JAMA.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1094.
14. Clarke R., Daly L., Robinson R. et al. Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor For Vascular Disease // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 1149.
15. Malinow M.R., Duell P.B., Hess D.L. et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338. — P. 1009.
16. Selhub J., Jacques P.F., Wilson P.W.F., Ruch D., Rosenberg I.H. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in elderly population // *J Am Med. Assos.* — 1993. — Vol. 270. — P. 2693—2698.
17. Fowler B., Sardharwalla I.B., Robins A.J. The detection of Heterozygotes for Homocystinuria by Oral Loading with L-Methionine // *Biochem. J.* — 1971. — Vol. 122. — P. 23.
18. Griend R., Haas F.J.L.M., Duran M. et al. Methionine loading test is necessary for detection of hyperhomocysteinemia // *J. Lab. Clin. Med.* — 1998. — Vol. 132. — P. 67.
19. Chambers J.C., Obeid O.A., Refsum H. et al. Plasma homocysteine concentration and risk of coronary heart disease in UK, Indian, Asian and European men // *Lancet.*

- 2000. — Vol. 355. — P.523.
20. Dalery K., Lussier-Cocan S., Selhub J. et al.: Homocysteine and artery disease in French Canadian subjects: relation with vitamins B12, B6, pyridoxal phosphate and folate // *Am. J. Cardiol.* — 1995. — Vol. 75. — P. 1107.
 21. Graeme J., Harikey and John W. Eikelboom Homocysteine and stroke // *Cerebrovascular diseases Curr. Opin. Neurol.* — 2001. — P. 96—100.
 22. Haruki Shimizu, Yutaka Kiyohaka et al. Plasma Homocyst(e)ine Concentrations and the Risk of Subtypes of Cerebral Infarction // *Cerebrovascular diseases.* — 2002. — P. 9—14.
 23. John W. Eikelboom, MBBS, FRACP, FRCPA et al. Association Between High Homocyst(e)ine and Ischemic Stroke due to Large and Small-Artery Disease but Not Other Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke // *Stroke.* — 2000. — P. 1069—1074.
 24. Naruszewicz M., Mirkiewicz E., Olszewski A.J., McCully K.S. Trolactone of low density lipoprotein by trolactone causes increased aggregation and altered interaction with cultured macrophages // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 1994. — Vol. 4. — P. 70.
 25. McCully K.S. Chemical pathology of homocysteine // *J. Atherogen Nutr.* — 1993. — Vol. 58.—P.468—476.
 26. McQuillan B.M., Beiby J., Nidorf M. et al. Hyperhomocysteinemia but not the C667t Mutation of Methylenetetrahydrofolate Reductase is an independent Risk Determinant of Carotid Wall Thickening: The Penn Carotid Ultrasound Disease Assessment Study (CUDAS) // *Circulation* — 1999.—P. 2383.
 27. Megnien J.L., Garipey J., Sadubray J.M. et al. Evidence of Carotid Artery Wall Hypertrophy in Homozygous Homocystinuria // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 2276.
 28. Malinow M.R., Nieto J., Szklo M., Chambles L.E., Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities study // *Circulation.* — 1993. — Vol. 87. — P. 1107—1113.
 29. Welch G.N., Loscaizo J. Homocysteine and atherothrombosis // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 338.—P. 1042.
 30. Bellamy M.F., McDowell I.F.W., Ramsey M.W. et al. Hyperhomocysteinemia After an Oral Methionine Load Acutely Impairs Endothelial Function in Healthy Adults // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98.—P.1848.
 31. Al-Obaidi M.K., Philippou H., Stubbs D.G. et al. Relationships Between Homocysteine, Factor VIII and Thrombin Generation in Acute Coronary Syndromes // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. —P.1848.
 32. Hajjar K.A., Mauri L., Jacovina A.T. et al. Tissue Plasminogen Activator Binding to the Angiopoietin II Tail Domain. Direct Modulation by Homocysteine // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 99. —P.1230.
 33. Chao Chia-Lun, Kuo Tsung-Li, Lee Yuan-Teh Effects of Methionine-induced Hyperhomocysteinemia on Endothelium-dependent Vasodilation and Oxidative Status in Healthy Adults // *Circulation.* — 2000. — Vol. 101. — P. 485.
 34. Chambes J.C., Obeid O.A., Kooner J.S. Physiological increments in plasma homocysteine induce vascular endothelial dysfunction in normal human subjects // *Arteriosclerosis and thrombosis.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2922.
 35. Ramon Diaz Arrastia, MD, PhD Homocysteine and Neurologic Disease // *Arch. Neurol.* — 2000.- Vol. 57.
 36. M. Rene Malinow, MD; Andrew G. Bostom, MD; Ronald M. Krauss, MD Homocyst(e)ine, Diet, and Cardiovascular Diseases A Statement for Healthcare Professionals From the nutrition Committee, American Heart Association // *Circulation.* - 1999. - Vol. 99. - P. 178 -182.

*Поступила 25.12.2002 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.*

**Издательство Витебского государственного
медицинского университета**

Петухов В.И. **Курс лекций по флебологии.**- Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 135 с.

Сушков С.А., Становенко В.В., Фролов Л.А. **Курс лекций по общей хирургии. Часть I.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 266 с.

Сушков С.А. **Алгоритмы выполнения практических навыков по общей хирургии. Учебное пособие для студентов 3 курса лечебно-профилактического факультета.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 109 с.

ТИПИЧНЫЕ ПРОФИЛИ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ

КОНЕВАЛОВА Н.Ю., ЯДРОЙЦЕВА И.А., ФОМЧЕНКО Г.Н.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии*

Резюме. Проанализированы показатели липидтранспортной системы сыворотки крови при гиперлиппротеинемиях. Для разделения полученных результатов обследования больных на оптимальное количество классов применен кластерный анализ. Выделены типы (кластеры) холестерина профиля и белковолипидного состава основных классов липопротеинов в обследуемых группах.

Ключевые слова: гиперлиппротеинемии, липидтранспортная система, кластерный анализ.

Abstract. The parameters of lipidtransport system of blood serum were investigated in hyperlipoproteinemias. The cluster analysis was applied to divide the obtained results of patients examination into an optimum amount of classes. The types (clusters) of cholesterol profile and composition of main lipoproteins classes in survey samples were determined.

Нарушения в системе транспорта липидов крови являются важным компонентом патогенеза атеросклероза. Для проведения профилактических мероприятий у лиц с высоким риском развития ИБС и других связанных с атеросклерозом заболеваний целесообразно оценить степень атерогенных изменений в спектре липопротеинов (ЛП) плазмы крови. Анализ многочисленных данных литературы показал, что констелляции параметров липидтранспортной системы (ЛТС) при различных патологических воздействиях достаточно стереотипны. Однако конечное число вариантов реактивности липидтранспортной системы, классификация состояний ЛТС у здоровых лиц и при патологических состояниях не описано.

Методы

Нами были проанализированы следующие показатели ЛТС сыворотки крови: общий холестерин сыворотки (ОХС), триацилглицерины (ТГ), холестерин липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП), холесте-

терин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП); белки, липиды, отношение липиды/белок ЛПВП, ЛПНП+ЛПОНП; индекс атерогенности 131 здоровых лиц обоего пола и лиц со следующими заболеваниями, верифицированными клинико-инструментальными и лабораторными методами: 488 больных ИБС; 331 больной артериальной гипертензией 1-2 степени (АГ); 43 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД 2 типа); 29 больных шизофренией, ассоциированной с гепатитом в результате 8-10-летнего приема амиазина (токсическое повреждение печени); 59 больных с папулезно-бляшечной формой распространенного псориаза; 83 больных раком желудка 1-4 стадий.

Для разделения полученных результатов обследования лиц с ГЛП на оптимальное количество классов (групп) был применен кластерный анализ с использованием итеративного метода средних. Данный метод позволяет получить реальное количество групп, чтобы они были настолько различны, насколько это возможно.

Кластерный анализ проводили отдельно по 3 группам показателей. Первая группа показателей характеризовала холестеринный профиль сыворотки крови и включала показатели содер-

жания холестерина в крови и основных классах липопротеинов. Вторая и третья группы показателей характеризовали состав ЛПВП и апо-В-содержащих липопротеинов (белки, липиды, отношение липиды/белок).

Результаты и обсуждение

В результате анализа было выделено 5 типов (кластеров) холестеринового профиля.

Первый кластер объединял показатели холестеринового профиля всех групп больных, ядро его составили показатели больных сахарным диабетом (45%), 23,2% – больные с токсическим повреждением печени, 11,4% – больные гипертонической болезнью, 9,7% – больные ИБС, 8,4% – больные псориазом и 2,3% показателей холестеринового профиля онкобольных принадлежали к этому кластеру. Признаки первого кластера: ОХС – $6,98 \pm 0,54$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,12 \pm 0,39$ ммоль/л, ТГ – $2,93 \pm 0,75$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $4,51 \pm 0,48$ ммоль/л.

Второй кластер в основном был представлен показателями холестеринового профиля больных с токсическим повреждением печени – 34,5%, по 18% показателей больных ИБС и АГ имели такой же холестериновый профиль, 17% больных псориазом и 12% – больных СД. Признаки кластера: ОХС – $7,89 \pm 0,90$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,20 \pm 0,36$ ммоль/л, ТГ – $1,68 \pm 0,72$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $5,91 \pm 0,81$ ммоль/л.

Представительство показателей холестеринового профиля больных в третьем кластере было таким же, как и в первом, т.е. его ядро составили показатели больных СД – 46%, 20% – показатели больных с токсическим повреждением печени, 14% – показатели больных АГ, 10% – ИБС, 6% – псориазом, 4% – показатели больных с онкопатологией. Признаки кластера: ОХС – $5,73 \pm 0,71$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,99 \pm 0,33$ ммоль/л, ТГ – $3,88 \pm 0,94$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,93 \pm 0,64$ ммоль/л.

Четвертый кластер на 32% состоял из показателей холестеринового профиля здоровых лиц, встречаемость такого же холестеринового профиля у больных была следующей: у 22% больных с онкопатологией, у 20% больных псориазом, у 10% больных ИБС и АГ, у 6% больных с токсическим повреждением печени и только у 1% больных СД был такой же холестериновый профиль. Признаки кластера: ОХС – $4,37 \pm 0,55$ ммоль/л, ХС-ЛПВП

– $1,25 \pm 0,42$ ммоль/л, ТГ – $1,37 \pm 0,53$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,49 \pm 0,49$ ммоль/л.

Пятый кластер в основном был представлен показателями больных ИБС, АГ, онкопатологией – по 24%, 21% и 20% соответственно, 13% больных псориазом, 11% больных с токсическим повреждением печени, 8% здоровых лиц и 3% больных СД имели такой же холестериновый профиль. Признаки кластера: ОХС – $5,77 \pm 0,48$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,19 \pm 0,38$ ммоль/л, ТГ – $1,44 \pm 0,50$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $3,92 \pm 0,51$ ммоль/л.

Признаки 4 кластера в основном соответствовали общепринятым показателям «нормы», и, действительно, 86% здоровых лиц имели такой же холестериновый профиль. Следует отметить, что этот же профиль был определен более чем у 50% больных псориазом и больных с онкопатологией. Остальные 14% здоровых лиц имели холестериновый профиль с признаками 5 кластера (легкая степень гиперхолестеринемии), такой же холестериновый профиль был определен у 45% больных ИБС, 40% больных АГ, 36% больных с онкопатологией.

Обращает на себя внимание сходство холестериновых профилей больных СД и токсическим повреждением печени: в 1-й кластер входило 54% показателей больных СД и 28% из всех показателей больных с токсическим повреждением печени.

По белково-липидному составу основных классов ЛП было выделено 6 кластеров. Первый кластер на 36% состоял из показателей здоровых лиц, приблизительно по 16% больных ИБС, псориазом, СД, 10% больных с токсическим повреждением печени имели такой же профиль и очень редко – от 2% до 5% больных с онкопатологией и АГ входили в этот кластер. Признаки первого кластера: белки ЛПВП – $1,46 \pm 0,49$ г/л, липиды ЛПВП – $1,02 \pm 0,29$, отношение липиды/белки – $0,83 \pm 0,49$; белки ЛПОНП+ЛПНП – $1,81 \pm 0,42$ г/л, липиды ЛПВП – $2 \pm 0,42$, отношение липиды/белки – $1,17 \pm 0,36$.

Второй кластер на 42% состоял из показателей больных с токсическим повреждением печени, 25% больных ИБС, 20% больных СД и 8% здоровых лиц и очень редко – от 2% до 3% такой же профиль был у больных АГ и больных с онкопатологией. Признаки второго кластера: белки ЛПВП – $2,03 \pm 0,93$ г/л, липиды ЛПВП – $1,02 \pm 0,40$, отношение липиды/белки – $0,61 \pm 0,36$; белки ЛПОНП+ЛПНП – $1,77 \pm 0,47$ г/л, липиды ЛПВП –

3,54±0,70, отношение липиды/белки – 2,08±0,49.

Третий кластер состоял на 43% из показателей больных с онкопатологией, 37% больных АГ, 9% больных ИБС, 7% больных СД, 4% здоровых лиц. Признаки третьего кластера: белки ЛПВП – 1,61±0,53 г/л, липиды ЛПВП – 0,74±0,25, отношение липиды/белки – 0,51±0,21; белки ЛПОНП+ЛПНП – 0,95±0,35 г/л, липиды ЛПВП – 0,83±0,32, отношение липиды/белки – 0,93±0,36.

Четвертый кластер на 41% состоял из показателей белково-липидного состава основных классов ЛП больных псориазом, на 13%-15% больных АГ и ИБС, на 10% – здоровых лиц и больных СД, на 6% больных с онкопатологией и токсическим повреждением печени. Признаки четвертого кластера: белки ЛПВП – 3,02±0,55 г/л, липиды ЛПВП – 1,03±0,37, отношение липиды/белки – 0,35±0,13; белки ЛПОНП+ЛПНП – 1,90±0,50 г/л, липиды ЛПВП – 1,58±0,55, отношение липиды/белки – 0,86±0,32.

Пятый кластер состоял на 42% из показателей больных онкопатологией, на 33% больных АГ, на 12-14% из показателей здоровых лиц и больных ИБС. Признаки пятого кластера: белки ЛПВП – 2,30±0,67 г/л, липиды ЛПВП – 0,81±0,25, отношение липиды/белки – 0,38±0,20; белки ЛПОНП+ЛПНП – 0,76±0,26 г/л, липиды ЛПВП – 1,60±0,52, отношение липиды/белки – 2,21±0,66.

Шестой кластер состоял на 42% из показателей больных с токсическим повреждением печени, на 31% больных СД, на 10% больных ИБС и псориазом, на 4% здоровых лиц и 2% больных с онкопатологией, практически не встречается такой профиль у больных АГ (0,5%). Признаки шестого кластера: белки ЛПВП – 2,04±0,55 г/л, липиды ЛПВП – 1,07±0,40, отношение липиды/белки – 0,58±0,32; белки ЛПОНП+ЛПНП – 3,12±0,71 г/л, липиды ЛПВП – 2,72±0,64, отношение липиды/белки – 0,91±0,25.

Выводы

1. Сходные со здоровыми лицами холестериновые профили крови обнаружены у 94% больных раком желудка, 76% больных псориазом, 71% больных ИБС, 66% больных артериальной гипертензией, у 38% больных с токсическим повреждением печени и у 7,3% больных сахарным диабетом.

2. Белково-липидный состав основных классов липопротеинов имеет одинаковые харак-

теристики у 63% здоровых лиц и почти у 30% больных ИБС, псориазом, сахарным диабетом 2 типа, по 50% больных артериальной гипертензией и онкопатологией имеют одинаковый состав липопротеинов.

Литература

1. Аль-Доайес Мохамед, Ядройцева И.А. Типичные профили липидтранспортной системы у больных ИБС и практически здоровых лиц, стандартизованных по возрасту // *Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации: Тез. докл. 57-й научной сессии ВГМУ, Витебск, 2002 г. / Вит. гос. мед. унив. – Витебск, 2002 С. 56-57.*
2. Афифи А., Эйзен С. Статистический анализ. Подход к использованию ЭВМ. – М.: Мир, 1982. – С.220.
3. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды, липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе // *РМЖ. – 2000. – т.8. – №7. – С. 15*
4. Елисеев О.М. Поражение сердечно-сосудистой системы при нарушениях липидного обмена // *Тер. архив. – 1989. – №10. – С. 94.*
5. Климов А.Н. Атеросклероз // *Профилактическая кардиология. – М., 1987. – С.239–316.*
6. Климов А.Н. К спорам о холестерине // *Кардиология. – 1992. – Т.32, № 2. – С. 5–8.*
7. Климов А.Н. Эпидемиология и факторы риска ишемической болезни сердца. – СПб.: Питер Пресс, 1989. – 174 с.
8. Коневалова Н.Ю. Реактивность липидтранспортной системы крови при холестеринопатиях // *Дисс. ... докт. биол. наук. – Витебск, 1993. – С. 21-22.*
9. Максимов Г.К., Сеницын А.Н. Статистическое моделирование многомерных систем в медицине. Л.: Медицина, 1983. – С. 94-109.
10. Никитин Ю.П., Курилович С.А., Давидик Г.С. Печень и липидный обмен. – Новосибирск: «Наука». – 1985. – С. 79.
11. Перова Н.М. Значение дислипидемий в атерогенезе // *Кардиология. – 1985. – № 8. – С. 5-8.*
12. Титов В.Н. Кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза: настоящее и перспективы // *Терапевтический архив. – 2001. – №12. – С. 78-82*
13. Assman G. Lipid Metabolism and Atherosclerosis. – Stuttgart, 1982. – 305 p.
14. Beaumont L.J., Carlson L.A., Cooper G.R. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias // *Bull. Wld. Health Org. – 1970. – V. 43. – P. 891-915.*
15. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel in Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 1333-1440.*
16. Thompson G.R. A Handbook of hyperlipidaemia. – London: Current Science Ltd., 1990. – 255 p.

Поступила 16.08.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И ПРИ ГИПЕРЛИПОПРОТЕИНЕМИЯХ

ЯДРОЙЦЕВА И.А.

*Витебский государственный медицинский университет,
Центральная научно-исследовательская лаборатория*

Резюме. Проанализирована встречаемость различных типов гиперлипопротеинемий (ГЛП), оценена стабильность и вариабельность показателей холестерина профиля и триацилглицеринов сыворотки крови здоровых лиц и лиц со вторичными ГЛП. Использование математических методов обработки информации, таких как определение энтропии или организации липидтранспортной системы, даст возможность рационально назначать корректирующую терапию при гиперлипопротеинемиях.

Ключевые слова: гиперлипопротеинемии, липидтранспортная система, энтропия.

Abstract. The types of hyperlipoproteinemias were investigated, the stability and variability of parameters of cholesterol profile and triglycerides of blood serum in healthy persons and persons with secondary hyperlipoproteinemias were evaluated. The use of mathematical methods of information processing, such as determination of entropy or organization of lipidtransport system, will enable us to administer rational corrective therapy in hyperlipoproteinemias.

Современная тактика терапии атеросклероза во многом определяется действием на различные звенья обмена холестерина, на нормализацию факторов, приводящих к развитию гиперлипопротеинемий. Фундаментальные знания о метаболизме липопротеинов служат как для дифференцированной диагностики типов ГЛП, так и для вторичной профилактики атеросклероза – разработки комплекса мероприятий, направленных на коррекцию атерогенных типов гиперлипопротеинемий.

Нами на основании Европейской классификации ГЛП была проанализирована встречаемость различных типов ГЛП, оценена стабильность и вариабельность показателей холестерина профиля и триацилглицеринов (ТГ) сыворотки крови здоровых лиц и лиц со вторичными ГЛП.

Было обследовано 131 здоровых лиц обо-его пола, средний возраст 48 ± 8 лет и лица со следующими заболеваниями, верифицированными клинико-инструментальными и лабораторными методами: 488 больных ИБС в возрасте 46 ± 9 лет; 331 больной артериальной гипертензией 1-2 степени (АГ), средний возраст 47 ± 9 лет; 43 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД 2 типа), в возрасте 50 ± 6 лет; 29 больных шизофренией, ассоциированной с гепатитом в результате 8-10-летнего приема амиазина (токсическое повреждение печени), возраст 48 ± 6 лет; 59 больных с папулезно-бляшечной формой распространенного псориаза, возраст 49 ± 5 лет; 83 больных раком желудка 2-3 стадий, возраст 51 ± 12 лет.

Методы

Сложность системы можно охарактеризовать ее разнообразием, т.е. количеством состояний, которое может принимать система. Если

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, Центральная научно-исследовательская лаборатория - Ядройцева И.А.

число состояний системы равно n , то сложность системы определяется формулой [1, 2]:

$$H_m = \log_2 n.$$

Пусть система может принимать любое i -тое из множества n состояний с вероятностью P_i . Тогда энтропия (неопределенность) системы H определяется по формуле:

$$H = - \sum_{i=1}^n P_i \log_2 P_i.$$

Таким образом, неопределенность системы лежит в пределах $0 < H_i < H_m$.

В случае если вероятности принятия системой любой из n состояний равны друг другу, текущая неопределенность системы является максимальной и равна H_m . Энтропия системы характеризует ее хаотичность, неорганизованность. Если система предпочитает одни состояния другим, то энтропия системы уменьшается. Уменьшение неопределенности системы можно связать с увеличением организации системы O .

$$O = H_m - H,$$

где O – абсолютная организация системы. Значение абсолютной организации системы ограничено снизу нулем и сверху величиной максимально-возможной для данной системы неопределенностью. Относительная организация системы $R = 1 - H / H_m$ [1, 2].

Результаты

У здоровых лиц наиболее низкая величина энтропии была отмечена для показателей

уровня ТГ и наиболее высокая – для уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Следовательно, у здоровых лиц наиболее стабильны показатели ТГ и наиболее подвижна, вариабельна величина ХС-ЛПНП – от нормы до гипербетакхолестеринемии.

При гиперлиппротеинемии ЛТС стабилизируется по показателям холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – предпочтительным становится гипоальфахолестеринемия – за исключением больных СД, где ЛТС предпочитает состояние гипертриглицеридемии (таблица). Наиболее вариабельными становятся показатели общего холестерина сыворотки крови (ОХС) для больных ИБС, с токсическим повреждением печени, СД – изменения уровня ОХС от нормы до гиперхолестеринемии и уровни ХС-ЛПНП – для больных артериальной гипертензией, псориазом, раком желудка (рисунки).

Обсуждение

В порядке возрастания неопределенности, а, следовательно, уменьшения организации, все показатели ЛТС при ГЛП можно расположить следующим образом:

Общий холестерин сыворотки
больные раком желудка > СД > ИБС > АГ >
псориаз > больные с токсическим
повреждением печени

Таблица

**Энтропия показателей липидтранспортной системы
(по Европейской классификации гиперлиппротеинемий)**

	Здоровые лица	Больные ишемической болезнью сердца	Больные артериальной гипертензией 1-2 ст.	Больные псориазом	Больные с токсическим повреждением печени	Больные раком желудка	Больные сахарным диабетом 2 типа
Общий холестерин сыворотки крови	1,062	1,904	1,929	1,961	1,963	1,637	1,727
Холестерин липопротеинов высокой плотности	0,985	1,249	1,187	1,351	0,958	0,987	0,993
Триацилглицерины	0,542	1,411	1,506	1,528	1,746	1,440	0,690
Холестерин липопротеинов низкой плотности	1,780	1,781	1,949	2,176	1,821	1,911	1,622

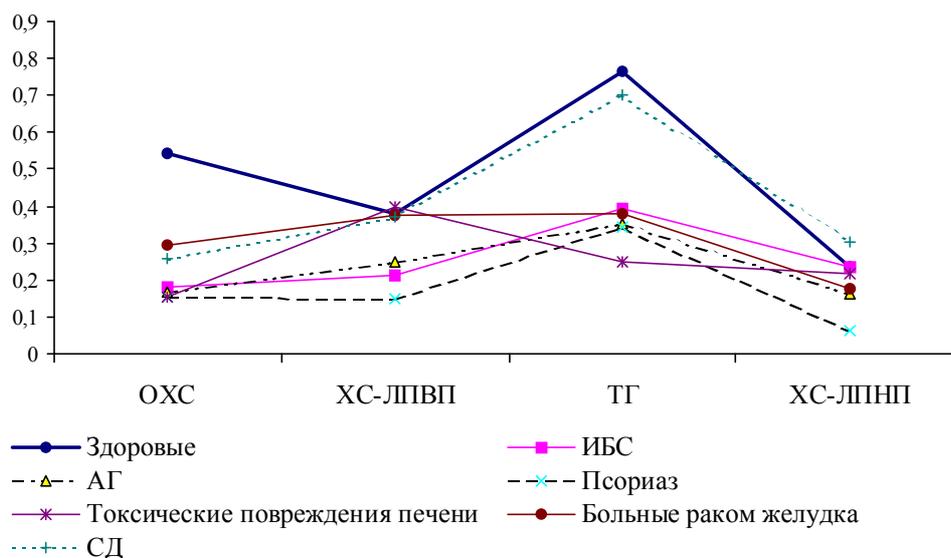


Рис. Относительная организация ЛТС групп обследованных.

ХС-ЛПВП

больные с токсическим повреждением печени > больные раком желудка > СД > АГ > ИБС > псориаз

Триацилглицерины

больные СД > ИБС > больные раком желудка > АГ > псориаз > больные с токсическим повреждением печени

ХС-ЛПНП

больные СД > ИБС > больные с токсическим повреждением печени > больные раком желудка > АГ > псориаз.

Следовательно, у здоровых лиц самым стабильным показателем является уровень триацилглицеринов, наиболее вариабельным – ХС-ЛПНП. При гиперлиппротеинемии ЛТС стабилизирована по уровню ХС-ЛПВП (предпочтительна гипоальфахолестеринемия), за исключением больных сахарным диабетом, где предпочтительно состояние гипертриглицеридемии. Наиболее вариабельными при ГЛП являются величины ОХС (от нормы до гиперхолестеринемии) для больных ИБС, больных с токсическим повреждением печени, СД и ХС-ЛПНП для больных АГ, псориазом, раком желудка. Уровень ОХС наиболее стабилен у больных раком желудка и более вариабелен у больных с токсическим повреждением печени. Уровень ХС-ЛПВП наиболее стабилен у больных с токсическим повреждением печени и наиболее вариабелен у больных псориазом. Уровень триацилглицеринов наиболее стабилен у больных

сахарным диабетом и наиболее вариабелен у больных с токсическим повреждением печени. Уровень ХС-ЛПНП наиболее стабилен у больных сахарным диабетом и наиболее вариабелен у больных псориазом.

Выводы

1. Наиболее вариабельными при гиперлиппротеинемии являются величины:
 - общего холестерина для больных ИБС, с токсическим повреждением печени, сахарным диабетом 2 типа;
 - ХС-ЛПНП для больных артериальной гипертензией, псориазом, раком желудка.
2. Использование математических методов обработки информации, таких, как определение энтропии или организации липидтранспортной системы, даст возможность рационально назначать корректирующую терапию при гиперлиппротеинемиях.

Литература

1. Антономов Ю.Г. Моделирование биологических систем. Киев: Наукова Думка, 1977. – С. 28-32.
2. Антономов Ю.Г. К построению теории организации биосистем // Модели структурно-функциональной организации биологических систем: Матер. к симпозиуму. Акад. наук СССР. – Москва. – Дубна, 1972. – С.102-106.

Поступила 16.08.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.

© ФОМЧЕНКО Г.Н., 2003

РЕАКТИВНОСТЬ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

ФОМЧЕНКО Г.Н.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра биологической химии*

Резюме. Исследованы показатели липидтранспортной системы при хронической интоксикации крыс этанолом. В печени уменьшается синтез триацилглицеринов и их транспортной формы – ЛПОНП. Холестеринсинтезирующая функция печени не страдает, и создаются условия для синтеза эфиров холестерина в печени, в результате имеющиеся эфиры холестерина в сосудистом русле - это продукт, в основном, АХАТ-реакции, а не ЛХАТ, активность которой снижена. При хронической алкогольной интоксикации печень покидают ЛПВП, обедненные свободным холестерином и обогащенные эфирами холестерина, что приводит к нарушению обратного транспорта холестерина.

Ключевые слова: липопротеины, липидтранспортная система, интоксикация этанолом.

Abstract. The parameters of lipidtransport system in chronic ethanol intoxication of rats were studied. The synthesis of triglycerides and their transport form – VLDL decreases in the liver. The function of the liver to synthesize cholesterol does not suffer, and there are conditions for synthesis of cholesterol aethers in the liver. As a result cholesterol aethers available in the vascular channel are the product, in the main, of ACAT-reaction, instead of LCAT one, the activity of which is reduced. In chronic ethanol intoxication HDL, which contain little free cholesterol and are rich in cholesterol aethers leave the liver that results in the disturbance of reverse cholesterol transport.

В последнее время выяснилось значительное влияние алкоголя на функцию мембран, что имеет значение в развитии состояния зависимости. Выяснилось, что алкоголь действует на функцию и структуру оболочек нейронов, состоящих из липопротеинов, повышая их текучесть, что приводит к нарушению освобождения нейротрансмиттеров, функции энзимов оболочек и каналов проникновения в них ионов [6]. Установлено, что 80-95% алкоголя метаболизируется в печени, в связи с чем при алкоголизме печень повреждается сравнительно рано [1, 2, 4, 5]. Традиционно «антиатерогенное» влияние алкоголя связывают с повышением уровня ЛПВП. Но алкоголь ведет к повышению содержания в крови холестерина ЛПВП только в ранние сроки после его приема. В дальнейшем уровень его снижается, иногда даже ниже

исходного [3, 6]. Точные механизмы повышения уровня холестерина ЛПВП в крови, наблюдаемые нередко при употреблении алкоголя, сегодня остаются неясными, кроме того, нет единого мнения о роли интоксикации этанолом в развитии холестериноза и сосудистой патологии.

Методы

Для изучения влияния хронической интоксикации этанолом на показатели липидтранспортной системы была проведена серия экспериментов на 20 белых беспородных крысах-самцах средней массой тела 170г. Раствор этанола (25%) вводили интрагастрально в дозе 3,5 г/кг с 10 до 11 часов утра ежедневно (количество животных – 10). Контрольные животные в таком же количестве получали воду (количество животных – 10). Эксперимент длился 8 недель (56 дней). На следующий день после

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра биологической химии - Фомченко Г.Н.

последнего приема этанола животных декапитировали.

Содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности (ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПВП), белково-липидный состав основных классов липопротеинов определяли наборами Roshe diagnostics (Германия) на автоматическом анализаторе Hitachi 912 (Япония). Свободный холестерин (СХС) определяли наборами фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Эфиры холестерина (ЭХС) рассчитывали математически. Активность лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ) определяли по методу M.Dobiasova [7]. Статистически данные обработаны с помощью программы Statistica 5.5.

Результаты

Данные гистологического исследования показали наличие белково-жировой дистрофии печени крыс, получавших этанол в течение 56 дней.

У животных после хронической алкогольной интоксикации в сыворотке крови обнаружено достоверное снижение уровня ХС-ЛПОНП ($p < 0,01$), по сравнению с контрольными животными (среднее значение ХС-ЛПОНП было равно $0,24$ ммоль/л, стандартное отклонение $0,02$; у контрольных животных $0,37 \pm 0,03$ ммоль/л, рис. 1). Уровень ОХС и ХС-ЛПВП в крови у животных после введения этанола были такими же, как у контрольных животных, хотя отмечалась тенденция к их снижению

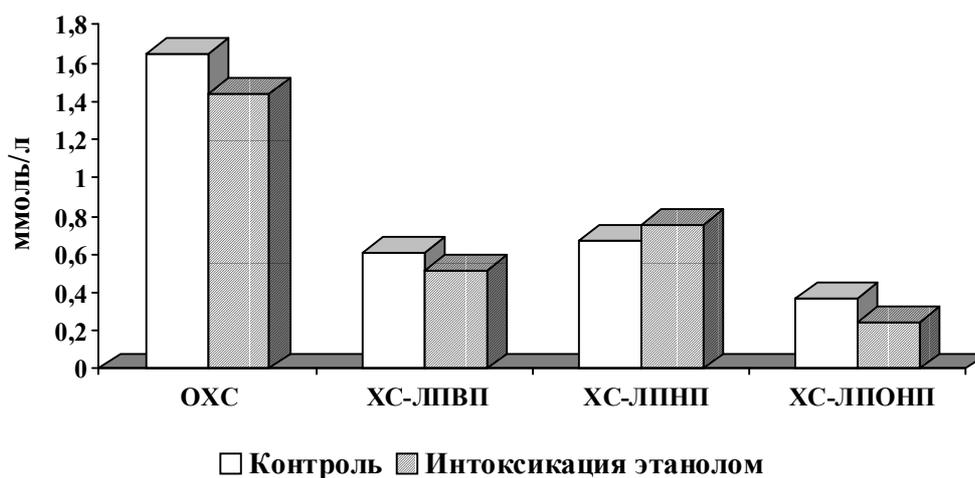


Рис. 1. Холестериновый профиль сыворотки крови крыс при хронической интоксикации этанолом.

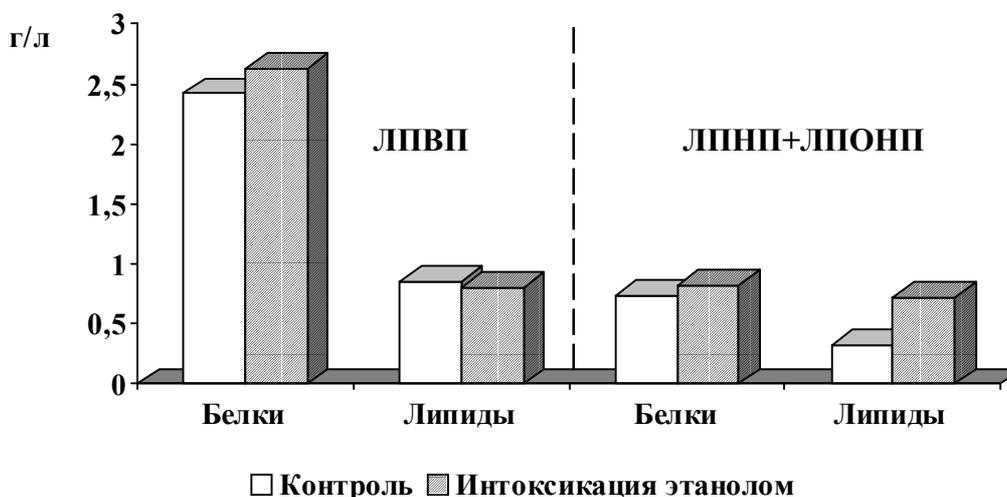


Рис. 2. Белково-липидный спектр основных классов липопротеинов сыворотки крови крыс при хронической интоксикации этанолом.

($p < 0,1$). Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня СХС ($0,75 \pm 0,09$ ммоль/л) по сравнению с группой контрольных животных ($0,90 \pm 0,06$ ммоль/л). В подопытной группе животных было обнаружено достоверное ($p < 0,01$) снижение в крови концентрации триацилглицеринов ($0,53 \pm 0,04$ ммоль/л; у контрольных животных – $0,84 \pm 0,05$ ммоль/л).

Величина индекса атерогенности достоверно не отличалась от контрольных животных.

В белково-липидном составе ЛПВП не наблюдалось достоверных изменений (рис. 2). При исследовании фосфолипидного спектра ЛПВП отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение процентного содержания сфингомиелина, изменений в содержании остальных классов фосфолипидов не было обнаружено. В составе ЛПНП+ЛПОНП было достоверно ($p < 0,05$) увеличено содержание липидного компонента: $0,72 \pm 0,22$ г/л; у контрольных животных – $0,33 \pm 0,05$ г/л. В результате чего отношение липиды/белок в этих классах липопротеинов было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у интактных животных.

У крыс после хронической алкогольной интоксикации было обнаружено достоверное ($p < 0,05$) снижение активности ЛХАТ ($50,83 \pm 9,69$ ммоль/л/ч), по сравнению с контрольными животными ($82,20 \pm 22,43$ ммоль/л/ч; рис. 3).

источник энергии, поэтому отпадает необходимость в синтезе ТГ как депо энергии. В результате в печени меньше синтезируется ЛПОНП (уровень ХС-ЛПОНП у подопытных крыс снижен), а это основной путь транспорта ТГ. При окислении этанола образуется ацетил-КоА, НАДН, в результате страдают реакции, протекающие с участием окисленного НАД⁺, что приводит в свою очередь к накоплению ацетил-КоА и синтезу из него холестерина, т.е. в условиях хронической алкогольной интоксикации холестеринсинтезирующая функция печени не страдает. Более того, в условиях наличия “быстрого” источника энергии – этанола меньше используются жирные кислоты как источник энергии, т.е. возможно образование эфиров холестерина в печени под действием ацилхолестеринацилтрансферазы (АХАТ). Как известно из литературы, алкоголь тормозит ключевые ферменты глюконеогенеза, что может поддерживать синтез апопротеинов на уровне интактных животных у крыс при хронической алкогольной интоксикации. В этих условиях печень покидают ЛПОНП, обогащенные ЭХС (увеличен липидный компонент), вместо ТГ, и ЛПВП, обедненные СХС. Учитывая, что СХС из ЛПВП является предпочтительным субстратом для ЛХАТ-реакции, не удивительно, что при хронической алкогольной интоксикации активность ЛХАТ снижается. Обнаруженное снижение в ЛПВП про-

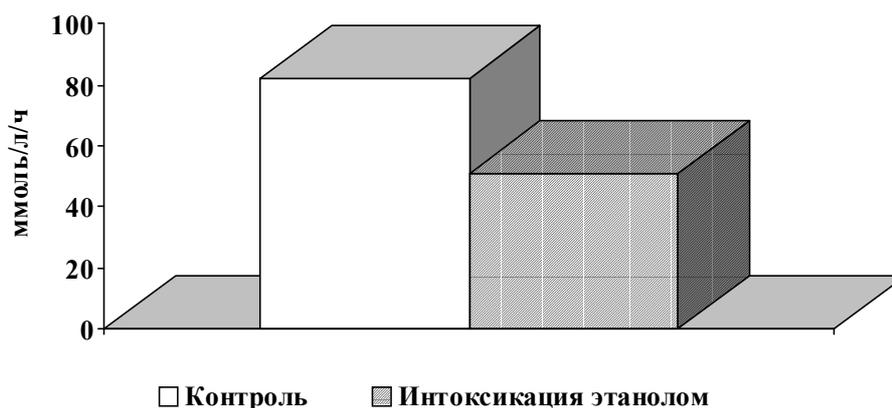


Рис. 3. Активность ЛХАТ сыворотки крови крыс при хронической интоксикации этанолом.

Обсуждение

Уменьшение уровня ТГ при хронической алкогольной интоксикации у крыс может быть связано с тем, что в условиях постоянного поступления этанола он начинает использоваться как

центного содержания сфингомиелина, наиболее гидрофобного фосфолипида ЛПВП, на фоне неизменного содержания липидов в этих частицах, позволяет предположить, что и ЛПВП, покидающие печень, в своем ядре несут и ЭХС, что в свою очередь будет также вызывать снижение актив-

ности ЛХАТ. В этих условиях, даже на фоне нормального содержания ЛПВП в крови, обратный транспорт холестерина нарушается.

Выводы

1. При хронической алкогольной интоксикации в печени уменьшается синтез ТГ и их транспортной формы – ЛПОНП.

2. Холестеринсинтезирующая функция печени не страдает, и создаются условия для синтеза ЭХС в печени, в результате имеющиеся ЭХС в сосудистом русле - это продукт, в основном, АХАТ-реакции, а не ЛХАТ, активность которой снижена.

3. Синтез апопротеинов в печени в условиях хронической алкогольной интоксикации, возможно, поддерживается на должном уровне вследствие торможения этанолом глюконеогенеза из аминокислот.

4. При хронической алкогольной интоксикации печень покидают ЛПВП, обедненные СХС и обогащенные ЭХС, что даже в условиях нормального содержания ЛПВП в крови при-

водит к нарушению обратного транспорта холестерина.

Литература

1. Ахметели М.А., Жуковский А.С. Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. - М: Медицина. - 1983. - С. 253-260.
2. Божко Г.Х. Влияние алкоголя на липопротеины высокой плотности // Кардиология. - 1990. - № 5. - С. 39-43.
3. Божко Г.Х., Волошин П.В. Этанол и биосинтез белков в печени животных // Вопр. мед. химии. - 1991. - № 4. - С. 2-5.
4. Дунаевский О.А., Кушеверская М.Ю. Липидный спектр сыворотки крови у больных затяжным вирусным гепатитом А, злоупотребляющих алкоголем // Терапевтический архив. - 1987. - № 7. - С. 29-32.
5. Климов А.И., Никульчева Н.Т. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. - С-Петербург: Питер. - 1995. - 298 с.
6. Кулабухов В.М., Волошин П.В., Божко Г.Х., Костюковская Л.С. Белки сыворотки крови при интоксикации этанолом и холестеринозе // Укр. Биохим. журнал. - 1987. - Т. 59. - № 6. - С. 19-23.
7. Dobiasova M. Lecithin: cholesterol acyltransferase and regulation of endogenous cholesterol transport advances in lipid research // Vol. 20,107-194. Eds. R. Paoletti and D. Kritschewsky, Academic Press, New York - 1983.

*Поступила 16.08.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.*

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Сушко Е.П. **Пропедевтика детских болезней. Часть I.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 380 с.

Высоцкая Ф.И., Стадник В.А. **Сборник упражнений по русскому языку.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 33 с.

Новиков Д.К. **Медицинская иммунология.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 248 с.

Козлов С.В. **Организация, вооружение и тыл отдельной механизированной бригады.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 96 с.

Лученкова Е.С. **Методические рекомендации по политологии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 42 с.

© ЩЕРБИНИН И.Ю., СОЛОДКОВ А.П., 2003

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО NO-ЗАВИСИМОГО МЕХАНИЗМА РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ У АДАПТИРОВАННЫХ К СТРЕССУ КРЫС

ЩЕРБИНИН И.Ю., СОЛОДКОВ А.П.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра нормальной физиологии*

Резюме. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям приводит к стереотипному усилению продукции NO, полностью предупреждает развитие постстрессорной гипотонии коронарных сосудов у чувствительных к стрессу крыс и ее эффективность находится в связи с изменениями, происходящими на уровне стенки коронарных сосудов.

Ключевые слова: индивидуальная чувствительность, стресс, адаптация, коронарные сосуды.

Abstract. Adaptation to the short stressory influences leads to the stereotypic strengthening of NO production, completely protected the poststressory hypotony development of coronary vessels in animals sensitive to stress and its effectiveness is connected with the changes occurred on the level of coronary vessel wall.

После воздействия различных стрессоров (иммобилизация, холод, тепло) наблюдается увеличение объемной скорости коронарного потока на фоне снижения развиваемого внутрижелудочкового давления, данное явление было охарактеризовано как гиперперфузия миокарда. Вызванные стрессом нарушения тонуса сосудов сердца проявляются у животных в различной степени, и зависит от индивидуально-типологических особенностей поведения. Коронарные сосуды и миокард крыс, характеризующихся высоким уровнем двигательной активности в тесте «открытое поле» менее подвержены действию стресса, в то время как у животных, проявляющих пассивно-оборонительный тип поведения, такие изменения хорошо выражены [8].

В возникновении стресс-индуцированного снижения тонуса коронарных сосудов большое значение имеют неспецифические

изменения функциональной активности эндотелиоцитов. Монооксид азота (NO) является одной из важнейших молекул, модифицирующих тонус сосудов сердца. Увеличение продукции NO эндотелием коронарных сосудов при стрессе имеет двойное значение. Положительной стороной является увеличение кровотока через орган, уменьшение адгезивности и агрегации тромбоцитов, ослабляющих влияние на высвобождение медиаторов из симпатических окончаний, уменьшение потребности миокарда в кислороде, что является следствием подавления активности метаболических процессов. Отрицательным следствием гиперпродукции NO в данном случае как нам представляется, можно считать чрезмерное снижение сосудистого тонуса, что приводит к развитию их гипотонии и снижению эффективности кровоснабжения миокарда, а также является следствием вызванного стрессом достаточно сильного воздействия на эндотелий таких факторов, как свободные радикалы, продукты активации

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии - Щербинин И.Ю.

тромбоцитов и лейкоцитов, что может способствовать повреждению эндотелиоцитов, развитию их дисфункции и старению. Как было показано ранее, адаптация крыс к коротким стрессорным воздействиям предупреждает нарушения коронарного кровообращения [7], однако характер изменения NO-зависимого механизма регуляции тонуса сосудов сердца у животных с разной чувствительностью к стрессу остается не ясен.

Целью исследования было изучение возможности предупреждения постстрессорных изменений коронарного кровообращения у предварительно адаптированных крыс с высокой чувствительностью к стрессу, а также изменение NO-зависимого механизма регуляции тонуса сосудов сердца у адаптированных крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения.

Методы

Опыты проводили на 118 беспородных белых крысах-самках массой 180 - 240 г, которых в тесте «открытое поле» разделяли на группы [3]. Животные первой группы характеризовались укороченным латентным периодом первого движения (до 0-2 с), высокой горизонтальной двигательной активностью (от 70 до 116 пересеченных периферических и центральных квадратов), выраженной вертикальной активностью (свыше 4-11 стоек на периферии и в центре), высокой исследовательской активностью (свыше 3-х обследованных объектов), длительным грумингом (до 9 раз) и низкими показателями вегетативного баланса (0-1 болюс за 3 мин). Таким образом, крысы данной группы обладали высокой двигательной активностью и выраженной поисково-ориентировочной реакцией.

Ко второй группе относили крыс, у которых наблюдался более длительный латентный период первого движения (свыше 3-11 с), низкая периферическая и центральная горизонтальная активность (менее 40 пересеченных квадратов), низкая вертикальная активность (до 0-2 стойки на периферии, отсутствие стоек в центре), пониженная исследовательская активностью (0-2 обследованных объекта), укороченный груминг (до 1-3 раза)

и большее количество актов дефекации (2-4 болюса за 3 мин). Следовательно, данные крысы характеризовались низкой двигательной активностью и слабой поисково-ориентировочной реакцией.

Таким образом, в результате тестирования были выделены 2 группы крыс, у которых изучаемые показатели достоверно различались между собой. Животных первой группы мы условно обозначали как «активных», а второй - как «пассивных». Животные, занимающие среднее положение, из последующих экспериментов были исключены.

Были выполнены 2 серии исследований. В первой серии выделили 4 группы: в 1-ю группу вошли контрольные «пассивные» крысы (n=14), во 2-ю контрольные «активные» крысы (n=15), в 3-ю - «пассивные» животные, перенесшие 6-часовой иммобилизационный стресс (n=14), в 4-ю «активные» животные, подвергнутые стрессорному воздействию (n=16). Стресс вызывали фиксацией животных на предметном столике в течение 6 часов, после 1,5 часового отдыха брали в эксперимент.

Во второй серии животные каждой группы прошли курс адаптации к стрессу по следующей схеме: крыс помещали в пластиковый пенал и погружали вертикально в воду до уровня шеи, при температуре воды (22 °C). Время иммобилизации - 1-й день - 5 мин., 2-й день - 10 мин., 3-й день - 15 мин, далее 2 дня перерыв, 6-й день - 5 мин., 7-й день - 10 мин., 8-й день - 15 мин. [4, 5].

В каждой серии опыта, исследовали вклад монооксида азота в постстрессорные изменения тонуса сосудов изолированного по Лангендорфу сердца (в перфузионный раствор половине животных каждой группы добавляли блокатор синтеза оксида азота L-NAME 60 мкМ/л).

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного сердца, перфузируемого в условиях постоянного давления и сокращающихся в спонтанном ритме (198±21 ударов в 1 минуту).

В начале эксперимента каждому животному внутрибрюшинно вводили гепарин (500 ед/кг) и уретан (0,1 г/100г). Сердце перфузи-

ровалось раствором Кребса - Хензелята следующего состава (мм/л): NaCl - 118, KCl - 4,8, MgSO₄ 1.18, KH₂PO₄ - 1.2, CaCl₂ - 2.5, NaHCO₃ - 25.0, глюкоза - 5.5 рН - 7.3-7.4, насыщенный карбогеном - 95% O₂ и 5% CO₂) при температуре + 36,5 °С. Величину коронарного потока определяли по объему перфузионной жидкости оттекающей через свободный правый и дренированный левый желудочки за 10 секунд. В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт.ст. с шагом в 20 мм рт.ст. (коронарная ауторегуляция). Степень изменения коронарного потока по мере увеличения перфузионного давления, оценивали по индексу ауторегуляции. Количественно ауторегуляторный процесс оценивали по индексу ауторегуляции, отражающему способность сосудов сердца сокращаться, в ответ на их растяжение при увеличивающемся перфузионном давлении [6].

$$IA = \frac{\Delta Q_1 - \Delta Q_2}{\Delta Q_1},$$

где ΔQ_1 - изменение исходного коронарного потока в момент сдвига перфузионного давления; ΔQ_2 - разность между исходным потоком и потоком установившимся при новом давлении перфузионного давления в процессе ауторегуляторной реакции. Индекс равный единице характеризует идеальную ауторегуляцию, равный нулю - отсутствие данного процесса.

Коронарный (расширительный) резерв определяли при перфузионном давлении 40, 80 и 120 мм рт.ст. как отношение коронарного потока, зарегистрированного на высоте реактивной гиперемии, развившейся после 60-секундного прекращения перфузии, к величине исходного коронарного потока.

Концентрацию стабильных продуктов деградации монооксида азота (нитраты/нитриты) в плазме крови определяли по методу Грисса. Конверсию нитратов в нитриты осуществляли цинковой пылью, обработанной аммиачным комплексом сульфата меди, которую добавляли в пробирку с исследуемой плазмой [2].

Цифровой материал обработали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

Влияние иммобилизационного стресса на показатели коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда изолированного сердца. Величины объемной скорости коронарного потока (ОСКП), индекса ауторегуляции (ИА), коронарного расширительного резерва (КРР) и максимального гиперемического коронарного потока (МГКП) в контрольных изолированных сердцах «пассивных» и «активных» крыс не различались. Область наилучшей ауторегуляции начиналась с перфузионного давления 60 мм рт.ст. и не различалась между группами.

В сердцах «пассивных» крыс, после перенесенного стресса, при всех уровнях перфузионного давления коронарный поток возрастал на 36-39% по сравнению с контролем, ИА в среднем уменьшился на 23%, а КРР на 29,5%. Выраженная ауторегуляция коронарного потока прослеживалась уже с более высокого уровня перфузионного давления (80 мм рт.ст.). Следовательно, нижний предел перфузионного давления, с которого коронарный поток начинал пассивно следовать за артериальным давлением, возрастал.

В группе «активных крыс», подвергнутых иммобилизационному стрессу, изменений ОСКП, ИА, КРР не наблюдалось. Стресс существенного влияния на величину МГКП в обеих группах не оказал.

После перенесенного стресса, только в группе «пассивных» крыс наблюдалось снижение развиваемого внутрижелудочкового давления в среднем на 47%. Подъем перфузионного давления в сердцах как «пассивных», так и «активных» крыс сопровождался подобной контролю динамикой увеличения развиваемого давления: наибольший прирост был отмечен при возрастании перфузионного давления от 40 до 60 мм и наименьший от 80 до 120 мм рт.ст. На величины диастолического давления стресс существенного влияния не оказал (таблица 1).

Влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям на постстрессорные изменения коронарного потока и сократительной функции миокарда. У «пассивных» и «активных» животных, прошедших курс адап-

Таблица 1
Влияние иммобилизационного стресса на показатели ауторегуляции коронарного потока и сократительной функции миокарда изолированного сердца крыс, с различной двигательной активностью

Показатель	Группа животных	Перфузионное давление мм. рт. ст.				
		40	60	80	100	120
Объемная скорость коронарного потока, мл/мин/г.	Контроль «пассивные» (n=7)	54,1±8,5	93,5±12,6	98,5±13,7	103,0±13,8	103,9±14,2
	Контроль «активные» (n=7)	64,3±6,7	105,5±10,0	111,5±9,5	116,2±10,0	117,5±9,8
	Стресс «пассивные» (n=9)	73,5±5,5*	113,2±6,8*	136,1±9,1*	140,5±8,4*	144,1±8,7*
	Стресс «активные» (n=10)	67,8±6,4	102,6±7,6	106,8±7,7	109,5±7,4	113,9±6,6
Индекс ауторегуляции	Контроль «пассивные» (n=7)		0,46±0,04	0,883±0,01	0,91±0,01	0,98±0,01
	Контроль «активные» (n=7)		0,46±0,07	0,873±0,02	0,92±0,01	0,98±0,02
	Стресс «пассивные» (n=9)		0,39±0,05	0,544±0,05*	0,841±0,08	0,86±0,03*
	Стресс «активные» (n=10)		0,49±0,03	0,909±0,01	0,94±0,02	0,91±0,08
Коронарный расширительный резерв	Контроль «пассивные» (n=7)	1,77±0,09		1,53±0,05		1,48±0,05
	Контроль «активные» (n=7)	1,64±0,06		1,51±0,07		1,41±0,02
	Стресс «пассивные» (n=9)	1,16±0,04*		1,17±0,05*		1,15±0,03*
	Стресс «активные» (n=10)	1,53±0,05		1,52±0,05		1,44±0,04
Максимальный гиперемический коронарный поток, мл/мин/г.	Контроль «пассивные» (n=7)	94,6±13,1		151,2±21,9		152,3±19,1
	Контроль «активные» (n=7)	104,6±9,8		168,9±16,5		166,2±14,0
	Стресс «пассивные» (n=9)	85,3±7,0		158,6±11,0		165,4±9,4
	Стресс «активные» (n=10)	103,2±9,9		163,7±8,7		171,7±10,1
Развиваемое внутривенное давление, мм.рт.ст.	Контроль «пассивные» (n=7)	34,7±5,3	59,4±6,5	78,0±6,8	87,0±9,6	89,7±9,9
	Контроль «активные» (n=7)	29,0±2,2	56,6±6,8	74,7±7,1	82,7±9,7	85,2±9,6
	Стресс «пассивные» (n=9)	20,0±3,0*	28,7±3,4*	37,2±4,9*	49,1±5,1*	46,7±7,9*
	Стресс «активные» (n=10)	24,1±3,9	48,7±5,0	66,2±5,9	84,1±5,3	96,0±6,4
Диастолическое внутривенное давление, мм.рт.ст.	Контроль «пассивные» (n=7)	11,4±1,6	12,5±3,3	14,3±3,8	17,2±4,2	19,7±4,5
	Контроль «активные» (n=7)	13,5±0,6	15,1±2,6	17,1±2,8	19,6±3,4	22,1±4,1
	Стресс «пассивные» (n=9)	15,1±0,88*	17±1,36	20,2±0,76*	20,7±3,32	26,3±4,5
	Стресс «активные» (n=10)	12,8±0,44	13,8±0,79	16,4±1,26	17,7±1,7	21,1±2,45

Примечание * - здесь и далее - p<0.05 по отношению к соответствующему контролю, n – количество экспериментов.

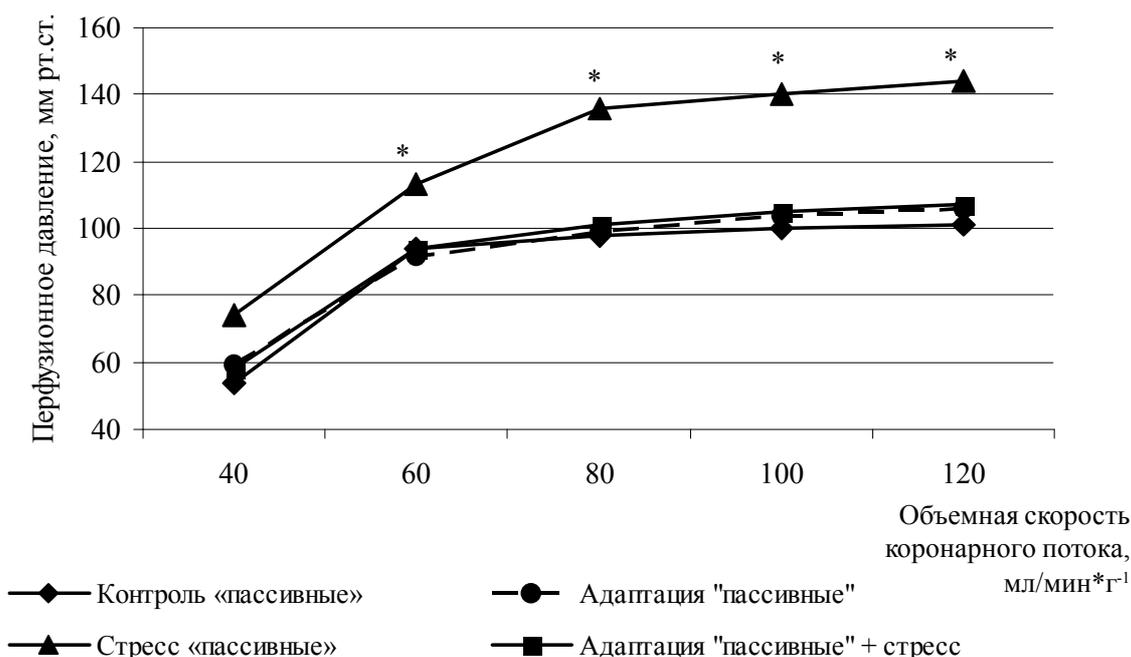


Рис. 1. Влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям на ОСКП в изолированном сердце «пассивных» крыс после перенесенного иммобилизационного стресса: * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

тации, величины коронарного потока, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и развиваемого внутрижелудочкового давления не изменились по сравнению с соответствующим контролем.

После перенесенного иммобилизационного стресса в группе «пассивных» адаптированных крыс полностью исчезли, характерные для них ранее, увеличение ОСКП (рис. 1), снижение ИА и КРР на всех уровнях перфузионного давления.

Показатели сократительной функции миокарда адаптированных «пассивных» крыс, перенесших иммобилизацию, также не отличались от контроля, и были выше, чем в группе «пассивных» крыс, перенесших стресс, в среднем на 78%.

У «активных» животных прошедших курс адаптации и перенесших стресс, изменений со стороны коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда не наблюдалось (таблица 2).

Влияние блокады синтеза монооксида азота на постстрессорные изменения коронарного потока и сократительной функции миокарда у адаптированных крыс. В группе «пассивных» животных введение в перфузионный раствор блокатора NO-синта-

зы - L-NAME, сопровождалось снижением ОСКП при всех уровнях перфузионного давления, в среднем на 33,2%, ИА и КРР в среднем на 39%, и 28 % соответственно (таблица 3). Снижение КРР было обусловлено уменьшением МГКП на 49%. Блокада синтеза монооксида азота достоверно не влияла на величины развиваемого и диастолического внутрижелудочкового давления.

В группе «активных» крыс в условиях блокады синтеза монооксида азота также, как и в группе «пассивных» животных, отмечалось такое же снижение ОСКП, КРР и МГКП на всех уровнях перфузионного давления. Индекс ауторегуляции в этой группе крыс также снижался, но в меньшей мере, чем у «пассивных» животных, в среднем на 29%, что позволяет предположить более выраженную роль монооксида азота в регуляции тонуса коронарных сосудов «пассивных» крыс. Развиваемое и диастолическое внутрижелудочковое давление при добавлении блокатора синтеза монооксида азота L-NAME в изолированных сердцах «активных» крыс не изменилось.

Перфузия изолированных сердец «пассивных» животных, перенесших стресс, раствором, содержащим L-NAME, устраняла характерное для этой группы животных увели-

Таблица 2

Влияние перенесенного иммобилизационного стресса на ОСКП, ИА, КРР и МГКП у крыс с различной двигательной активностью адаптированных к коротким стрессорным воздействиям

Показатель	Группа животных	Перфузионное давление мм. рт. ст.			
		40	60	80	100
Объемная скорость коронарного потока, мл/мин/г.	«Пассивные» + адаптация (n=7)	59,0±7,0	92,4±6,1	98,9±5,5	104,0±5,6
	«Активные» + адаптация (n=7)	56,1±2,6	93,4±4,6	98,1±4,4	99,7±4,6
	Стресс «пассивные» + адаптация (n=7)	62,9±5,1	94,3±8,6	103,5±7,9	108±9,1
	Стресс «активные» + адаптация (n=7)	59,6±10,0	99,8±13,6	105,5±14,1	110,4±14,6
Индекс ауторегуляции	«Пассивные» + адаптация (n=7)	0,46±0,11	0,43±0,03	0,86±0,02	0,89±0,03
	«Активные» + адаптация (n=7)	0,45±0,07	0,43±0,05	0,89±0,05	0,93±0,04
	Стресс «пассивные» + адаптация (n=7)	0,45±0,06	0,45±0,07	0,79±0,08	0,84±0,07
	Стресс «активные» + адаптация (n=7)	0,45±0,06	0,45±0,06	0,87±0,02	0,91±0,01
Коронарный расширительный резерв	«Пассивные» + адаптация (n=7)	1,56±0,08		1,54±0,07	
	«Активные» + адаптация (n=7)	1,52±0,04		1,57±0,08	
	Стресс «пассивные» + адаптация (n=7)	1,54±0,15		1,45±0,09	
	Стресс «активные» + адаптация (n=7)	1,7±0,1		1,56±0,05	
Максимальный гиперемический коронарный поток, мл/мин/г.	«Пассивные» + адаптация (n=7)	90,3±6,8		151,0±16,8	
	«Активные» + адаптация (n=7)	85,3±13,9		152,7±17,8	
	Стресс «пассивные» + адаптация (n=7)	96,1±10,3		145,9±4,1	
	Стресс «активные» + адаптация (n=7)	99,5±12,9		165,8±24,6	
Развиваемое внутрижелудочковое давление, мм рт.ст.	«Пассивные» + адаптация (n=7)	25,2±4,8	54,2±10,1	70,0±5,3	88,2±8,6
	«Активные» + адаптация (n=7)	28,6±5,3	56±6,5	73,4±6,2	89,6±9,7
	Стресс «пассивные» + адаптация (n=7)	29,0±3,3	52,4±8,97	69,8±8,9	85,7±5,6
	Стресс «активные» + адаптация (n=7)	33,0±3,3	58,4±8,9	76,8±9,7	90,4±9,6
Диастолическое внутрижелудочковое давление, мм рт.ст.	«Пассивные» + адаптация (n=7)	12,2±0,86	13,4±0,5	13,8±0,6	16,8±0,8
	«Активные» + адаптация (n=7)	12,8±0,4	14,2±0,4	15,8±0,7	16,4±1,3
	Стресс «пассивные» + адаптация (n=7)	13,0±0,7	15,2±1,5	17,2±4,7	16,2±1,2
	Стресс «активные» + адаптация (n=7)	13,3±1,8	16,1±2,3	18,2±2,7	18,4±1,2

Таблица 3

Влияние иммобилизационного стресса на показатели ауторегуляции коронарного потока и сократительной функции миокарда изолированного сердца крыс с различной двигательной активностью, перфузируемого раствором Krebsa-Хензелята с добавлением L-NAME (60мМ/л).

Показатель	Группа животных	Перфузионное давление, мм рт.ст.				
		40	60	80	100	120
Объемная скорость коронарного потока, мл/мин/г.	Контроль «пассивные»+L-NAME (n=7)	48,3±6,25	53,1±7,08	57,1±7,87	60,86±8,227	63,91±8,72
	Контроль «активные» +L-NAME (n=8)	52,9±5,71	55,1±6,07	58,3±5,72	60,77±6,042	64,05±5,17
	Стресс «пассивные» +L-NAME (n=7)	46,9±4,26	59,5±14,21	64,4±4,67	72,81±6,04	77,09±5,73
	Стресс «активные» +L-NAME (n=7)	64,4±5,09	60,13±6,2	64,9±8,36	68,01±4,8	71,93±6,74
Индекс ауторегуляции	Контроль «пассивные» +L-NAME (n=7)		0,5±0,08	0,51±0,03	0,58±0,03	0,59±0,09
	Контроль «активные» +L-NAME (n=8)		0,55±0,04	0,68±0,09	0,65±0,09	0,52±0,13
	Стресс «пассивные» +L-NAME (n=7)		0,49±0,09	0,68±0,07	0,54±0,03	0,68±0,06
	Стресс «активные» +L-NAME (n=7)		0,61±0,09	0,66±0,07	0,63±0,07	0,69±0,14
Коронарный расширительный резерв	Контроль «пассивные» +L-NAME (n=7)	1,16±0,07		1,23±0,077		1,03±0,20
	Контроль «активные» +L-NAME (n=8)	1,21±0,06		1,23±0,045		1,23±0,03
	Стресс «пассивные» +L-NAME (n=7)	1,15±0,06		1,17±0,009		1,19±0,072
	Стресс «активные» +L-NAME (n=7)	1,1±0,05		1,32±0,098		1,22±0,07
Максимальный гиперемический коронарный поток, мл/мин/г.	Контроль «пассивные» +L-NAME (n=7)	58,1±10,78		70,7±11,92		70,94±8,85
	Контроль «активные» +L-NAME (n=8)	66,1±8,65		77,4±7,59		78,28±5,89
	Стресс «пассивные» +L-NAME (n=7)	53,6±4,52		75,4±8,26		91,86±8,29
	Стресс «активные» +L-NAME (n=7)	59,3±5,32		84,9±10,3		87,86±9,6
Развиваемое внутрижелудочковое давление мм.рт.ст.	Контроль «пассивные» +L-NAME (n=7)	21±4,25	35,5±3,27	53,8±4,2	71,66±2,7	83,66±3,09
	Контроль «активные» +L-NAME (n=8)	23,5±2,2	37,0±2,69	53,1±1,75	68±3,5	79±4,1
	Стресс «пассивные» +L-NAME (n=7)	15,7±1,53	29,0±3,02	38,7±3,2*	47±5,03*	54,6±4,7*
	Стресс «активные» +L-NAME (n=7)	16,4±1,5	25,8±1,2	38,4±1,47*	56,6±2,89*	69±4,65*
Диастолическое внутрижелудочковое давление мм.рт.ст.	Контроль «пассивные» +L-NAME (n=7)	14,1±1,07	14,67±0,61	15,5±0,67	16±0,81	17±1,12
	Контроль «активные» +L-NAME (n=8)	13,3±0,53	13,8±0,87	15,12±1,2	17,1±2,22	18,62±2,45
	Стресс «пассивные» +L-NAME (n=7)	12,4±1,04	16,8±2,9	17,2±3,1	20,4±4,55*	22,4±4,7*
	Стресс «активные» +L-NAME (n=7)	12,7±0,6	14,4±1,46	17,3±2,02	17,3±1,94	17,14±1,96

чение ОСКП. Абсолютные значения ИА, КРР, МГКП были такими же, как в контрольных сердцах, обработанных L-NAME, что может свидетельствовать об устранении влияния стресса в условиях блокады синтеза монооксида азота.

В изолированных сердцах «активных» крыс, перенесших иммобилизационный стресс, под влиянием блокатора синтеза NO, величины ОСКП, ИА, КРР, МГКП также, как и в группе «пассивных» крыс оставались сниженными по сравнению с соответствующим контролем. Следует отметить, что у «активных» животных после 6-часовой иммобилизации на фоне блокады NO-синтазы отмечалось уменьшение сократительной функции миокарда, не характерное для данной группы животных с интактной системой синтеза монооксида азота, в среднем на 42%.

В условиях блокады синтеза монооксида азота в изолированных сердцах адаптированных «пассивных» и «активных» крыс также, как и у неадаптированных, уменьшались: ОСКП, ИА, КРР, и не изменялась сократительная активность миокарда, однако, в группе «пассивных» крыс наблюдалось менее значительное угнетение величины КРР (в среднем на 12%), что связано с более высокими значениями МГКП, наблюдаемого у адаптированных животных. Блокада синтеза монооксида азота достоверно не влияла на величины развиваемого и диастолического внутрижелудочкового давления (таблица 4).

В группе «пассивных» адаптированных крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, блокада NO-синтазы сопровождалась менее выраженным, чем до адаптации, снижением ОСКП на уровнях перфузионного давления 60-120 мм рт.ст. (в среднем на 25,4%), ИА уменьшался в той же степени, что и в контрольных сердцах «пассивных» крыс, обработанных L-NAME, снижение составило 40,6%, КРР был снижен в среднем на 24,5%, благодаря уменьшению МГКП на 34,6%, по сравнению с контролем. Однако величина МГКП в группе «пассивных» адаптированных животных, перенесших иммобилизацию, была выше при перфузионном давлении 120 мм рт.ст. на 41%, по сравнению с таковой у «пассивных» неадаптированных крыс, в перфузионный раствор ко-

торых был добавлен L-NAME.

В группе адаптированных «активных» крыс, перенесших иммобилизационный стресс, добавление в перфузионный раствор блокатора синтеза монооксида азота сопровождалось подобной «пассивным» крысам динамикой изменения показателей ауторегуляции и сократительной активности миокарда. Однако, величина ОСКП на уровне перфузионного давления 120 мм рт.ст. в этой группе животных оказалась выше на 29,6% по сравнению с таковой у адаптированных «активных» крыс, не подвергнутых иммобилизационному стрессу в условиях блокады NO-синтазы (рис. 2).

Индекс ауторегуляции, КРР, МГКП изменялись в той же степени, что и в группе «пассивных» адаптированных крыс, перенесших иммобилизационный стресс, на 36,2%, 22,1% и 46,5% соответственно. Величина сократительной активности миокарда в группе адаптированных «активных» крыс, перенесших иммобилизацию, была сниженной на 44% по сравнению с контролем.

Следовательно, во-первых, в условиях блокады синтеза монооксида азота в изолированных сердцах адаптированных «пассивных» и «активных» крыс также, как и у неадаптированных, уменьшается ОСКП, снижается ИА, КРР, и не изменяется сократительная активность миокарда; во-вторых, в группе «пассивных» крыс наблюдалось менее значительное угнетение под влиянием блокады синтеза NO величин КРР, что связано с более высокими значениями МГКП, наблюдаемого у адаптированных животных. Причем эти изменения, по-видимому не были связаны с усилением активности синтеза монооксида азота.

Влияние адаптации на пострессорные изменения концентрации нитратов/нитритов в плазме крови. В плазме крови «пассивных» животных содержание нитратов/нитритов оказалась на 55% больше, чем у «активных», что может свидетельствовать о более высокой интенсивности продукции монооксида азота эндотелием сосудов «пассивных» крыс. После перенесенного стресса, у «пассивных» животных концентрация нитратов/нитритов плазмы крови увеличилась на 29%, а у «ак-

Таблица 4

Влияние блокады синтеза монооксида азота на постстрессорные изменения ОСКП, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и максимального гиперемического коронарного потока адаптированных крыс с различной активностью

Показатель	Группа животных	Перфузионное давление, мм. рт. ст.			
		40	60	80	100
ОСКП, мл/мин/г.	Адаптация «пассивные» + L-NAME (n=7)	57,3±6,3*	62,9±6,7*	68,5±6,9*	72,0±6,57*
	Адаптация «активные» + L-NAME (n=7)	49,0±8,6*	56,4±10,9*	61,5±11,2*	65,5±11,4*
Индекс ауторегуляции	«Пассивные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)	59,3±4,9	66,6±6,9	71,5±5,6	76,4±5,5
	«Активные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)	52,5±2,5	64,7±4,3	70,6±3,7	78,3±3,3
Индекс ауторегуляции	Адаптация «пассивные» + L-NAME (n=7)		0,46±0,03*	0,47±0,03*	0,53±0,03*
	Адаптация «активные» + L-NAME (n=7)		0,42±0,07*	0,53±0,03*	0,57±0,04*
Индекс ауторегуляции	«Пассивные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)		0,53±0,06	0,51±0,07	0,6±0,10
	«Активные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)		0,53±0,12	0,61±0,07	0,55±0,03
Индекс ауторегуляции	Адаптация «пассивные» + L-NAME (n=7)	1,26±0,07*		1,32±0,05*	
	Адаптация «активные» + L-NAME (n=7)	1,28±0,06*		1,25±0,03*	
Индекс ауторегуляции	«Пассивные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)	1,15±0,02		1,24±0,13	
	«Активные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)	1,13±0,05		1,12±0,13	
Индекс ауторегуляции	Адаптация «пассивные» + L-NAME (n=7)	71,9±8,31*		89,7±7,78	
	Адаптация «активные» + L-NAME (n=7)	64,1±13,3*		76,6±13,8*	
Индекс ауторегуляции	«Пассивные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)	67,7±4,5		89,9±14,5	
	«Активные»+адаптация+стресс+L-NAME (n=7)	59,3±3,2		78,0±6,7	
Индекс ауторегуляции	Адаптация «пассивные» + L-NAME (n=7)	23,0±1,1*	34,6±1,8*	52,8±2,4*	69,2±5,76
	Адаптация «активные» + L-NAME (n=7)	22,6±4,1	33,6±3,3*	52,0±4,5*	70,6±3,04
Индекс ауторегуляции	«Пассивные»+адаптация +стресс+L-NAME (n=7)	15,8±2,27*	28,2±2,29*	38,8±2,67*	53,4±6,39*
	«Активные»+адаптация +стресс+L-NAME (n=7)	16,6±1,21	24,6±3,4**	36,8±3,72**	48,0±5,93**
Индекс ауторегуляции	Адаптация «пассивные» + L-NAME (n=7)	13,2±0,4	13,6±0,6	14,8±0,7	16,0±0,95
	Адаптация «активные» + L-NAME (n=7)	11,8±1,6	12,4±0,2	13,8±0,7	15,4±1,29
Индекс ауторегуляции	«Пассивные»+адаптация +стресс+L-NAME (n=7)	12,4±0,4	12,4±0,51	15,2±2,52	16,0±2,95
	«Активные»+адаптация +стресс+L-NAME (n=7)	12,6±1,5	14,6±1,17	15,0±1,73	17,2±1,32

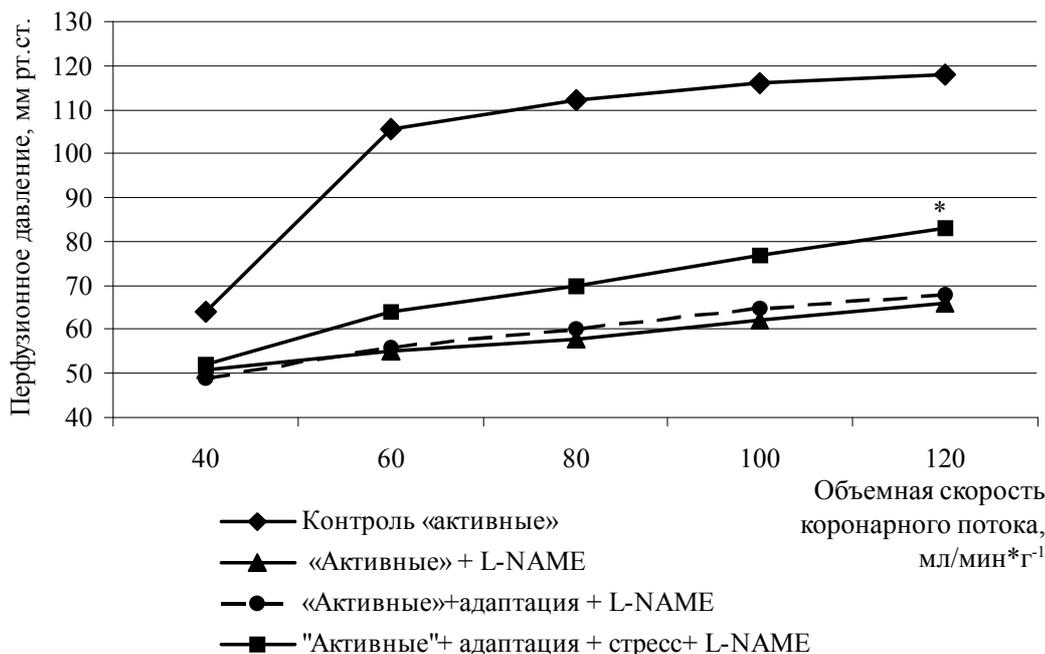


Рис. 2. Влияние блокады синтеза монооксида азота на величины ОСКП в изолированном сердце адаптированных «активных» крыс после перенесенного иммобилизационного стресса:
* - $p < 0,05$ по сравнению с группой «активные» крысы + L-NAME.

тивных» - на 136%, однако абсолютные значения ее между группами не различались.

Под влиянием адаптации к коротким стрессорным воздействиям в группе «пассивных» животных уровень продуктов деградации монооксида азота (нитратов/нитритов) в сыворотке крови возрос на 80%, а в группе «активных» крыс на 170% по отношению к соответствующему контролю. Абсолютные значения концентраций продуктов деградации монооксида азота между группами адаптированных «пассивных» и «активных» крыс не различались. Адаптация крыс к коротким стрессорным воздействиям сопровождалась стереотипным увеличением в плазме крови обеих групп концентрации нитратов/нитритов, причем более выраженная активация системы синтеза монооксида азота проявилась у «активных» животных (рис. 3).

Обсуждение

Как отмечалось нами ранее [1,7], иммобилизационный стресс приводил к увеличению коронарного потока и снижению расширительного резерва сосудов сердца. Эти изменения происходили на фоне уменьшения развиваемого внутрижелудочкового давле-

ния, то есть сопровождалось нарушением, существующей в норме, тесной взаимосвязи величины коронарного потока и сократительной функции миокарда. Изменения коронарного кровообращения и сократительной функции миокарда проявлялись только в изолированных сердцах «пассивных» крыс и практически отсутствовали у «активных». Следовательно, в сердце «пассивных» животных развивалась постстрессорная гиперперфузия миокарда – количество перфузионной жидкости, приходящейся на единицу сократительной функции миокарда, оказалась существенно выше, чем до стресса или в группе «активных крыс», подвергнутых стрессу. Одной из причин ее появления было снижение тонуса коронарных сосудов, происходящее из-за угнетения миогенного тонуса и способности сосудов сердца к ауторегуляции.

Блокатор NO-синтазы полностью устранял постстрессорное ослабление ауторегуляции сосудов сердца «пассивных» крыс. В связи с этим можно предположить, что под влиянием стресса базальная продукция монооксида азота в эндотелии коронарных сосудов крыс, обладающих «пассивным» типом поведения, по сравнению с «активными», увеличена. Кроме того, система l-аргинин-NO, по-

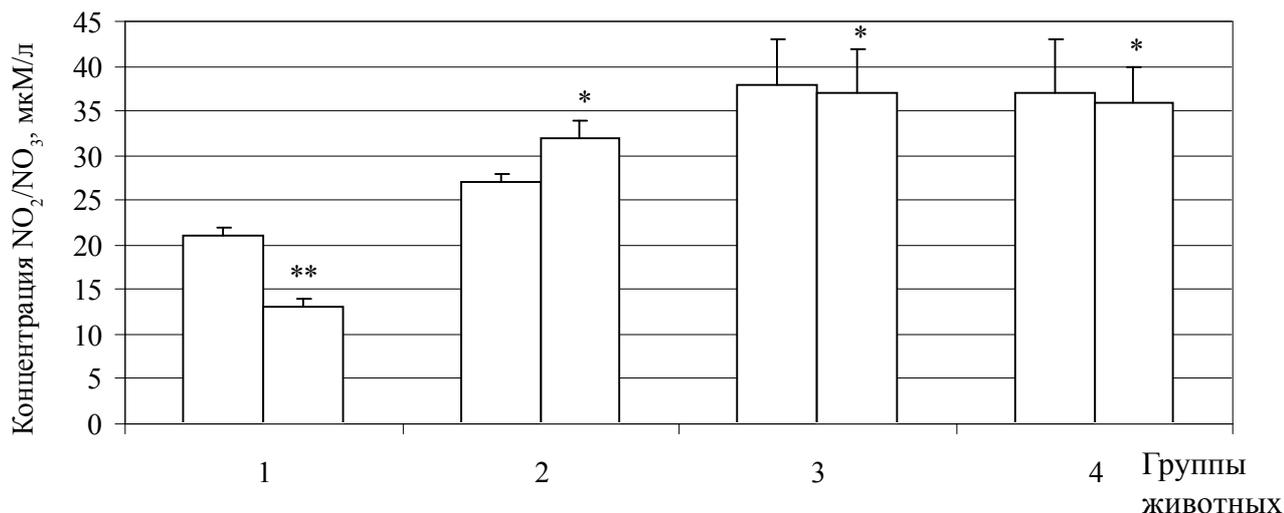


Рис. 3. Влияние 6-часового иммобилизационного стресса на концентрацию стабильных продуктов деградации оксида азота (NO₂-/NO₃-) у крыс с различной двигательной активностью:

*- достоверность $p < 0,05$ по отношению к соответствующему контролю,

** - достоверность $p < 0,05$ между контрольными группами. Светлые столбики - «пассивные крысы», темные - «активные крысы»: 1- контроль, 2 – стресс, 3 – адаптация, 4 – адаптация + стресс.

видимому, имеет более выраженное влияние на тонус коронарных сосудов «пассивных» животных, чем «активных», так как, до стресса концентрация стабильных метаболитов монооксида азота в их плазме была существенно выше и, вызванный стрессом прирост образования монооксида азота у «пассивных» крыс оказался значительно меньшим, чем у «активных», но эффект его на тонус коронарных сосудов более выраженным.

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям в группах «пассивных» и «активных» крыс не повлияла на показатели ауто-регуляции коронарного кровообращения и сократительную функцию миокарда. В группе «пассивных» адаптированных крыс полностью исчезли характерные для них постстрессорное увеличение ОСКП, снижение ИА и КРР на всех уровнях перфузионного давления, т.е. адаптация устранила выявленный ранее в этой группе животных феномен суперперфузии миокарда, возникающий в результате утраты способности коронарных сосудов суживаться в ответ на растяжение их перфузионным давлением. Следовательно, адаптация способствует сохранению тонуса гладких мышц стенки коронарных сосудов «пассивных» крыс в условиях характерного для иммобилизации повышения уровня образования монооксида азота и снижению чув-

ствительности сосудов сердца и миокарда «пассивных» крыс к стрессорному воздействию. Это позволяет предположить увеличение интенсивности процессов депонирования NO в стенке сосудов и мышце сердца у этих животных.

Так как блокада синтеза NO в изолированных сердцах адаптированных «пассивных» крыс, перенесших иммобилизацию, угнетала сократительную активность миокарда на всех уровнях перфузионного давления, можно заключить, что усиление образования монооксида азота у «пассивных» крыс имеет важное значение в регуляции сократительной активности миокарда при адаптации.

Влияние блокатора на коронарный поток изолированного сердца адаптированных крыс, перенесших стресс, было менее выражено по сравнению с неадаптированными животными, причем повышение тонуса коронарных сосудов, вызываемое блокатором синтеза монооксида азота - L-NAME в сердцах «активных» крыс, было меньшим, чем у «пассивных», что сопровождалось более выраженным действием стресса на величину коронарного потока у адаптированных «активных» крыс.

Таким образом, во-первых, адаптация животных к коротким стрессорным воздействиям приводит к стереотипному усилению

продукции NO в обеих группах и возрастанию его роли в регуляции сократительной функции миокарда «активных» крыс, что происходит на фоне неизменной эффективности ауторегуляции коронарного потока, свидетельствуя о том, что под влиянием адаптации лишь часть монооксида азота проявляет свою биологическую активность в отношении регуляции тонуса сосудов сердца; во-вторых, адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупреждает вызываемое гиперпродукцией NO постстрессорное ослабление тонуса коронарных сосудов, уменьшение коронарного расширительного резерва и сократительной функции миокарда «пассивных» крыс, при сохранении в обеих группах характерного для адаптации увеличения концентрации продуктов деградации NO, и возрастания его роли в модуляции сократительной активности миокарда не только «активных», но и «пассивных» крыс. Это свидетельствует о том, что увеличенная продукция NO не является избыточной, поскольку не нарушает ауторегуляцию коронарного потока и может указывать на активацию в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках коронарных сосудов механизмов, предупреждающих патогенный эффект NO.

Работа выполнена при поддержке Белорусского Республиканского Фонда фундаментальных исследований, грант № БОО-305.

Литература

1. Божко А.П., Солодков А.П. Предупреждение стрессорных изменений коронарной ауторегуляции, расширительного резерва коронарных сосудов и сократительной функции изолированного сердца малыми дозами тиреоидных гормонов. Физиол. журн. 36(1): 30-35. 1990.
2. Веремей И.С., Солодков А.П. Восстановление цинковой пылью нитратов в нитриты в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди. Сб.научн. трудов ВГМУ: 274-276. Витебск, 2000.
3. Коплик Е.В., Салиева Р.М., Горбунова А.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу // Журн. высш. нерв. деят. - 1995. - Т. 45. - Вып. 4.-С. 775-781
4. Маленюк Е. Б., Аймашева Н. П., Манухина Е. Б, и др. Вовлечен ли оксид азота в адаптационную защиту органов от стрессорных повреждений // Бюлл.эксперим. биол. мед.- 1998. - Т. 126, №9.- С. 274-277.
5. Манухина Е. Б. Малышев И. Ю., Архипенко Ю. В Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник РАМН №4. 2000, С.16-20.
6. Новикова Е.Б. Об ауторегуляции в коронарной системе // Физиол. журн. СССР. им. И.М. Сеченова.- 1972. - Т. 58, № 1.- С. 61-71.
7. Солодков А.П. Божко А.П. Предупреждение стрессорных изменений коронарного кровотока и сократительной функции миокарда при помощи бета-блокатора обзидана, антиоксиданта ионола и адаптацией животных к коротким стрессорным воздействиям. Весці Акад.Навук БССР. 4: 118. 1989.
8. Солодков А.П., Щербинин И.Ю. К механизму развития изменений ауторегуляции коронарного потока у крыс с различной чувствительностью к стрессу.// Российский физиологический журнал –2002.-№ 2 - С. 166-172.

*Поступила 03.09.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.*

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ С УЧЕТОМ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЕФОРМИРУЕМОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

ПЕТУХОВ И.В.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПКС*

Резюме. У 184 здоровых человека были изучены показатели деформируемости эритроцитов, клинический и биохимические анализы крови, данные инструментальных методов исследования. 108 человек вошли в основную группу и 76 человек - в контрольную. В процессе 6-летнего наблюдения у 14 человек основной группы была выявлена артериальная гипертензия. С помощью многофакторного линейного регрессионного анализа создана модель прогноза развития артериальной гипертензии у здоровых людей, включающая показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови, уровень диастолического артериального давления, скорость оседания эритроцитов и наследственный фактор. Информационная значимость модели 73%, чувствительность 78,6%, специфичность 95,3%.

Ключевые слова: деформируемость эритроцитов, артериальная гипертензия, прогноз.

Abstract. The indices of red cell deformability, clinical and biochemical blood analyses and also the results of instrumental methods of investigation were studied in 184 healthy people. 108 persons were included in the basic group and 76 in the control one. Within 6 years of observation arterial hypertension was revealed in 14 persons comprising the basic group. With the help of stepwise regression and multiple regression analysis a model of arterial hypertension development prognosis in healthy persons was created. The model includes the results of red cell deformability in plasma, the level of diastolic blood pressure, erythrocyte sedimentation rate and also hereditary factor. The information importance of this model is 73%, its sensitivity is 78,6%, its specificity is 95,3%.

Выработка критериев прогноза развития различных заболеваний является актуальной проблемой современной медицины [14, 15]. Определение групп людей, у которых риск формирования патологии сердечно – сосудистой системы выше, может позволить обосновать выполнение целого ряда профилактических мероприятий [7]. Следует отметить, что именно профилактические мероприятия существенно эффективнее и дешевле, нежели лечение уже сформировавшегося заболевания.

В развитии сердечно–сосудистых заболеваний значительную роль играют расстройства микроциркуляции. Они возникают на ранних стадиях, активно прогрессируют в последующем и ве-

дут к поражению органов – мишеней [9, 10, 12, 13]. Важнейшим фактором, определяющим состояние микроциркуляции, являются реологические свойства крови. Следует отметить, что эритроциты, будучи наиболее многочисленной фракцией клеточных элементов крови (составляют около 45% ее объема), являются основным фактором, определяющим ее реологию [2, 3, 6, 8, 11].

Важнейшим показателем функционального состояния эритроцитов является их деформируемость, т.е. способность их изменять свою форму [11, 16]. Жесткие, плохо поддающиеся деформации эритроциты не только блокируют микроциркуляторное русло, но и повреждают интиму сосудов, особенно крупных артерий, где скорость кровотока достаточно высока [13].

Исходя из вышеизложенного, рационально предположить, что именно нарушения микроциркуляции могут быть использованы в качестве ран-

них критериев выделения групп пациентов с высоким риском развития патологии сердечно-сосудистой системы. Однако до настоящего времени не определены показатели микроциркуляции и их критические значения, которые были бы достоверно ассоциированы с повышенным риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Целью нашего исследования было определение значения расстройств деформируемости эритроцитов в формировании поражений сердечно-сосудистой системы у взрослых людей, признанных здоровыми на основании традиционного клинического обследования.

Методы

Для проведения исследования были отобраны 184 добровольца. Обследование включало: сбор анамнеза (отсутствие жалоб и хронических заболеваний), физикальное обследование, ЭКГ, велоэргометрию, эхокардиоскопию, ЦГД, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, глюкоза, билирубин, трансаминазы, холестерин, общий белок, натрий, калий).

Деформируемость эритроцитов в плазме крови, деформируемость отмытых эритроцитов и вязкость плазмы крови определяли по времени их прохождения по пористым фильтрам [4].

В основную группу вошли 108 человек, мужчин - 67, женщин - 41, средний возраст $48,06 \pm 0,9$ года. В контрольную группу вошли 76 человек, отобранных случайным методом, мужчин - 45, женщин - 31, средний возраст $48,32 \pm 0,8$ года.

Через 5 – 8 лет (средний срок наблюдения составил $6,4 \pm 0,2$ года) лица, включенные в исследование, были обследованы повторно. Регистрировали заболевания, возникшие за период наблюдения, подтвержденные медицинской документацией (амбулаторные карты, выписки из карт стационарного больного). Случаи острых инфекционных заболеваний не учитывались. Причины смерти указаны на основании результатов вскрытий.

Материал обработан с помощью базы данных Excel 7.0 и пакета статистических программ Statistica 5.5. Для формирования прогноза использованы методы линейного регрессионного анализа. Для определения пороговых значений фак-

торов, достоверно ассоциированных с повышенным риском развития поражений сердечно-сосудистой системы, использовали пошаговый регрессионный анализ. Для определения связи исходов с выраженностью расстройств деформируемости эритроцитов использован коэффициент корреляции Спирмена [1]. Для оценки рисков развития артериальной гипертензии применены методы, используемые в клинической эпидемиологии [5].

Для формирования математической модели прогноза развития артериальной гипертензии у здоровых людей использовали многофакторный линейный регрессионный анализ. Информационную значимость моделей оценивали по величине коэффициента детерминации (R^2), показывающего степень влияния входящих в модель признаков на дисперсию выходного параметра и коэффициенту множественной корреляции (R), который показывает силу и направленность связи выходного параметра со всеми входящими в модель признаками. Модель считали информационно значимой при значениях R^2 более 0,5 и при значениях R более 0,7. Статистическую достоверность модели определяли по величине F-критерия. Чувствительность и специфичность модели прогноза оценивали по Р. Флетчер и др. (1998).

Результаты

Основные результаты первичного обследования (клинического, лабораторного и инструментального) представлены в таблице 1.

При исследовании реологических свойств крови среднее по группе значение показателя деформируемости эритроцитов в плазме составило $67,08 \pm 0,96$ с, деформируемости отмытых эритроцитов $45,3 \pm 0,81$ с, время фильтрации плазмы крови $26,6 \pm 0,47$ с.

В конце срока наблюдения оказалось, что в основной группе умерло 2 (1,85 %) человека (причины: травма и меланома кожи), у 14 обследованных (12,96%) развилась артериальная гипертензия, у 4 (3,7%) ИЦД. Заболевания, не связанные с патологией сердечно-сосудистой системы, возникли у 3 (2,8%) больных (у 1 хронический панкреатит, у 2 язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). У 85 пациентов (78,7%) заболеваний не выявлено.

Ретроспективно, в основной группе была

Таблица 1

Основные результаты первичного обследования

Показатель	Значение	Показатель	Значение
АДС, мм рт.ст	125,6 ± 0,8	Общий анализ крови	
АДД, мм рт.ст	78,75 ± 0,56	Эритроц., кл×10 ¹² /л	4,48 ± 0,01
ЧСС, в мин	80,6 ± 0,86	Нб, г/л	135,9 ± 0,49
Эхокардиоскопия		ЦП	0,94 ± 0,003
ЗСЛЖ, мм	8,9 ± 0,07	Лейк., кл×10 ⁹ /л	6,36 ± 0,098
МЖП, мм	8,9 ± 0,07	СОЭ, мм/час	11,7 ± 0,39
ДА, мм	29,1 ± 0,11	Биохимический анализ крови	
ФВ, %	69,8 ± 0,31	Общий белок, г/л	70,55 ± 0,26
Велоэргометрия		Холестерин, ммоль/л	4,96 ± 0,08
Вып. работа, кГм	4665 ± 157,4	Мочевина, ммоль/л	5,99 ± 0,2
Мощность, Вт	159,1 ± 3,3	Креатинин, мкмоль/л	76 ± 0,1
Двойное произведение	299,9 ± 6,7	Глюкоза, ммоль/л	4,6 ± 0,11
ЦГД		Билирубин общ., ммоль/л	15,2 ± 0,38
УО, мл	62,3 ± 1,9	Ast, ммоль/(ч*л)	0,26 ± 0,003
МО, л/мин	4,8 ± 0,11	Alt, ммоль/(ч*л)	0,25 ± 0,004
СИ, л/мин/м ²	2,8 ± 0,04	Натрий, ммоль/л	146,7 ± 1,4
УПС, ед	30,8 ± 0,38	Калий, ммоль/л	4,5 ± 0,05

Примечание: ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ДА – диаметр аорты; ФВ – фракция выброса; УО – ударный объем; МО – минутный объем; СИ – систолический индекс; УПС – удельное периферическое сопротивление; Alt – аланиновая аминотрансфераза; Ast – аспарагиновая аминотрансфераза.

выделена подгруппа лиц (85 человек), у которых по прошествии срока наблюдения заболеваний не выявлено, и подгруппа лиц (14 человек), у которых развилась артериальная гипертензия. Отличия между подгруппами по возрасту и длительности наблюдения не достоверны.

Оказалось, что в подгруппе людей, у которых развилась артериальная гипертензия, по сравнению с подгруппой людей, оставшихся здоровыми, были достоверно выше диастолическое артериальное давление (соответственно 84,95 ± 2,47 мм рт.ст. и 78,1 ± 0,55 мм рт.ст.; p < 0,05), частота сердечных сокращений (84,95 ± 2,47 уд./мин и 79,6 ± 0,93 уд./мин; p < 0,05), СОЭ (16,2 ± 1,4 мм/час и 11,1 ± 0,34 мм/час; p < 0,01) и удельное периферическое сопротивление (34,67 ± 1,17 ед. и 30,1 ± 0,37 ед.; p < 0,01). Кроме того, в подгруппах наблюдалось высокодостоверное отличие показателей деформируемости эритроцитов в плазме крови (65,14 ± 0,86 с в подгруппе, оставшихся здоровыми и 78,64 ± 3,17 с в подгруппе людей, у которых развилась артериальная гипертензия; p < 0,001). При этом показатели деформируемости отмытых эритроцитов в подгруппе оставшихся здоровыми хотя и были лучше, чем во второй подгруппе

(44,69 ± 0,84 с и 47,35 ± 3,2 с соответственно), но эта разница оказалась недостоверной.

При проведении корреляционного анализа по методу Спирмена, оказалось, что со случаями развития артериальной гипертензии достоверно коррелировали показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови (r = 0,404; p < 0,01), наличием артериальной гипертензии у ближайших родственников (r = 0,668; p < 0,01), уровнем диастолического артериального давления (r = 0,474; p < 0,01), удельным периферическим сопротивлением (r = 0,360; p < 0,01) и СОЭ (r = 0,375; p < 0,01). Низкая, но достоверная корреляционная связь наблюдалась так же с частотой сердечных сокращений (r = 0,2; p < 0,05).

С помощью пошагового регрессионного анализа обнаружено, что достоверное повышение вероятности развития АГ отмечается при времени прохождения суспензии эритроцитов в плазме по фильтру более чем за 67,2 секунды (p = 0,002). При наличии этого условия относительный риск развития АГ увеличивается в 5,65 раза при доверительном интервале 1,28–24,9 (p = 0,0402), а риск развития сердечно – сосудистых заболеваний в целом повышается в 3,2 раза

при доверительном интервале 1,23–8,33 ($p=0,035$). Полученные данные позволяют обосновать выделение группы людей среди «здоровых» лиц для проведения профилактических мероприятий с целью коррекции расстройств микроциркуляции и снижения риска развития АГ.

С помощью пошагового регрессионного анализа и метода Парето определено, что с развитием артериальной гипертензии достоверно ассоциированы показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови (ДЭпл), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровень диастолического артериального давления (АДД) и факт наличия АГ у близких родственников (Н), (рис. 1).

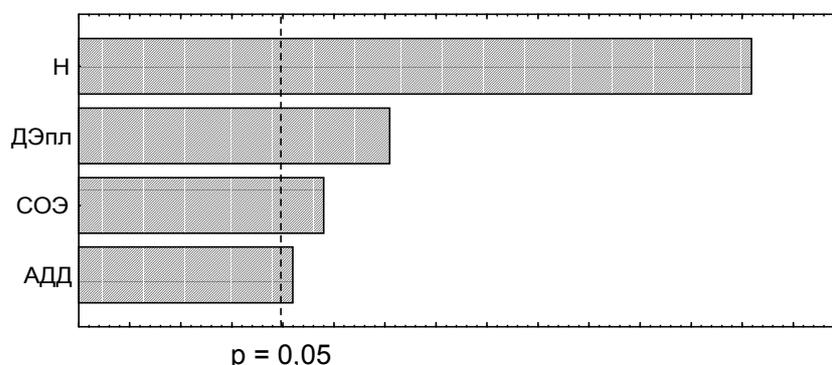


Рис. 1. Показатели, имеющие наиболее значимый вклад при развитии артериальной гипертензии (Pareto chart).

С использованием этих показателей создана регрессионная модель прогноза развития АГ у здоровых людей:

$$АГ = -1,285 + 0,0085 * АДД + 0,0075 * ДЭпл + 0,015 * СОЭ + 0,4808 * Н \quad (1.1)$$

где: АДД – исходный уровень диастолического артериального давления (мм рт.ст.);

ДЭпл – показатель деформируемости эритроцитов в плазме (с);

СОЭ – скорость оседания эритроцитов (мм/час);

Н – наличие артериальной гипертензии у

близких родственников (1 – наличие признака, 0 – отсутствие).

Коэффициент детерминации R^2 был равен 0,53, а коэффициент множественной корреляции R составил 0,73, при $p < 0,01$.

При значении показателя, рассчитанного по формуле 1.1, более 0,38 прогноз считали неблагоприятным. При этом значимость неблагоприятного прогноза составила 78,6%, благоприятного – 96,8% (таблица 2).

Для уточнения чувствительности и специфичности модели прогноза развития артериальной гипертензии, параллельно основной, наблюдали за контрольной группой. Оказалось, что среди них

прогноз был определен как неблагоприятный у 12 человек, из них у 9 развилась артериальная гипертензия. Благоприятный прогноз был определен у 64 человек, однако у 3 из них в процессе наблюдения была выявлена артериальная гипертензия. Исходя из этого, чувствительность метода составляет 78,6%, специфичность 95,3% [5].

Обсуждение

Таким образом, определено, что ухудшение деформируемости эритроцитов в плазме крови ассоциировано с повышением риска развития

Таблица 2

Сопоставление количества верных и неверных прогнозов, при значении расчетного показателя более 0,38

Оцениваемый показатель	Прогноз благоприятный	Прогноз неблагоприятный	Процент правильного прогноза
Артериальная гипертензия не развилась	91	3	96,8
Артериальная гипертензия развилась	3	11	78,6

артериальной гипертензии у здоровых людей. Среднее значение показателей деформируемости эритроцитов в плазме крови в подгруппе людей, у которых развилась артериальная гипертензия, было в 1,2 раза хуже, чем среди оставшихся здоровыми. Показатели деформируемости отмытых эритроцитов в подгруппе людей, оставшихся здоровыми также были лучше, однако отличия эти были не достоверны. Принимая во внимание достоверную разницу между подгруппами в скорости оседания эритроцитов, можно предположить, что именно плазма крови оказывает существенное модифицирующее влияние на эритроцитарную мембрану, и исследование деформируемости отмытых эритроцитов является менее информативным по сравнению с исследованием деформируемости эритроцитов в плазме крови. Созданная математическая модель прогноза, включающая показатели деформируемости эритроцитов в плазме крови, уровень диастолического артериального давления, СОЭ и наследственный фактор, позволяет с высокой степенью вероятности предвидеть развитие артериальной гипертензии у взрослых людей. Наличие достоверной связи между показателями деформируемости эритроцитов в плазме крови и риском развития артериальной гипертензии говорит о необходимости разработки методов коррекции расстройств деформируемости эритроцитов, с целью снижения риска развития артериальной гипертензии у здоровых людей.

Выводы

1. Определено, что у здоровых людей ухудшение показателей деформируемости эритроцитов в плазме крови в 1,2 и более раза достоверно повышает риск развития АГ.

2. Сформирована математическая модель прогноза развития артериальной гипертензии у здоровых людей, проживающих в г. Витебске и Витебской области. Информационная значимость ее составляет 73% ($p < 0,001$), чувствительность и специфичность соответственно 78,6% и 95,3%.

Литература

1. Боровиков В. Statistica: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. С.-Пб.: Питер, 2001. – 656 с.

2. Гуцин А.Г., Муравьев А.В., Шаечкина И.К. Оценка комплекса гемореологических параметров при эритроцитозе // Физиология человека.— 2000.— Т. 26, № 2.— С. 111—114.
3. Зинчук В.В. Значение деформируемости эритроцитов в организме // Медицинские новости.— 1998.— № 4.— С. 14—16.
4. Козловский В.И., Бекиш О.-Я.Л., Петухов И.В. Устройство для определения деформируемости эритроцитов». Патент РФ № 1729 от 12.03.97 г.
5. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. Москва: Медиа Сфера, 1998. – с. 121 – 140.
6. Banerjee R., Nageshwari K., Puniyani R.R. The diagnostic relevance of red cell rigidity // Clin. Hemorheol. Microcirc.— 1998.— Vol.19, №1.— P.21—24.
7. Baska T., Straka S. Epidemiology of modifiable risk factors in cardiovascular diseases. Review of present knowledge // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. - 1997. – Vol. 46. – № 3. – P. 108-114.
8. Baskurt O.K., Edremitlioglu M., Temiz A. Effect of erythrocyte deformability on myocardial hematocrit gradient // Am. J. Physiol.— 1995.— Vol. 268, № 1, Pt 2.— P. H260—H264.
9. Blood viscosity and peripheral vascular resistance in patients with untreated essential hypertension. T.Linde, B.Sandhagen, A.Hagg e.a. // J. Hypertens. - 1993. - Vol. 11, № 7. – P. 731-736.
10. Hemorheological profile in patients with cardiovascular risk factors. A.Vaya, M.Martinez, J.Dalmau e.a. // Haemostasis. - 1996. - Vol. 26. - Suppl. 4. - P. 166-170.
11. Kameneva M.V., Undar A., Antaki J.F. Decrease in blood cell deformability caused by hypothermia, hemodilution, and mechanical stress: factors related to cardiopulmonary bypass // ASAIO. J.— 1999.— Vol.45, №4.— P.307—310.
12. Kikuchi Y., Da Q.W., Fujino T. Variation in red blood cell deformability and possible consequences for oxygen transport to tissue // Microvasc. Res.— 1994.— Vol. 47, № 2.— P. 222—231.
13. Parthasarathi K., Lipowsky H.H. Capillary recruitment in response to tissue hypoxia and its dependence on red blood cell deformability // Am. J. Physiol.— 1999.— Vol. 277, № 6, Pt 2.— P. H2145—H2157.
14. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. P.K.Whelton, J.He, L.J.Appel e.a. // J. A. M. A.— 2002.— Vol. 288.— P. 1882—1888.
15. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. R.S.Vasan, A.Beiser, S.Seshadri e.a. // J. A. M. A.— 2002.— Vol. 287.— P. 1003—1010.
16. Van-Gelder J.M., Nair C.H., Dhall D.P. Erythrocyte aggregation and erythrocyte deformability modify the permeability of erythrocyte enriched fibrin network // Thromb. Res.— 1996.— Vol. 1, № 82.— P. 33—42.

Поступила 26.08.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

КОСИНЕЦ А.Н., ЗЕНЬКОВ А.А.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии факультета повышения квалификации специалистов*

Резюме. Работа основана на результатах обследования 315 больных с гнойно-некротическими поражениями стоп на фоне сахарного диабета. На основании проведенных клинических и лабораторных исследований нами разработан и применен у 208 больных комплексный способ лечения синдрома диабетической стопы, включающий консервативную терапию и активную хирургическую тактику по разработанной нами схеме. Использовалась адекватная обработка гнойно-некротического очага, различные методы улучшения регионарного кровообращения, рациональная антибактериальная терапия с использованием эмпирических схем и внутриартериальным введением антимикробных средств, регионарная цитокинотерапия Ронколейкином®. В результате в основной группе удалось снизить количество высоких ампутаций с 43,9% до 17,3% ($p < 0,05$), среднюю продолжительность лечения с 60,9 до 41,5 койко-дня ($p < 0,05$), летальность с 8,4% до 3,4% ($p < 0,1$), что имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы (СДС), анаэробная неклостридиальная инфекция, эмпирическая антибиотикотерапия, Ронколейкин®, ишемия стопы, реваскуляризация.

Abstract. Basing on the results of clinical and laboratory examination of 315 patients, the authors worked out and put into practice the complex method of treatment for diabetic foot. This method was applied in 208 patients and included the conservative treatment and the active surgical tactics: adequate cleansing up of pyonecrotic focus, improvement of regional blood flow, combined antibiotic therapy with empiric schemes and intra-arterial infusions of antimicrobial medicines, regional cytotoxinotherapy with Roncoleikin®. This resulted in the decrease of the number of amputations from 43,9% to 17,3% ($p < 0,05$), mortality rate - from 8,4% to 3,4% ($p < 0,1$), average duration of treatment - from 60,9 d. to 41,5 d. ($p < 0,05$), which is of great medical, social and economic importance.

В возникновении, развитии и течении гнойно-некротических процессов нижних конечностей на фоне сахарного диабета важную роль играет ишемия тканей дистальных отделов конечности, нейроэндокринные изменения, изменения в системе гемостаза, воздействие на организм патогенных микробов, нарушения иммунного статуса больного, операционная травма [2,4,5,7,15].

Установлено, что почти 25% больных с осложнениями сахарного диабета страдают заболеванием стоп. При глубоком гнойно-не-

кротическом поражении тканей вероятность выполнения высокой ампутации достигает 30-70% [14]. При этом летальность колеблется от 28 до 40%, а в последующие 5 лет выживает только 25-40% больных [1].

В настоящее время достигнуты определенные успехи в вопросах лечения и профилактики синдрома диабетической стопы. Однако, несмотря на имеющиеся достижения в этой области, проблема синдрома диабетической стопы далека от решения. Определение тактики медикаментозного и оперативного лечения данных больных нуждается в уточнении в связи с наличием разных, иногда противоречивых подходов. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение причин и условий, спо-

собствующих возникновению, развитию синдрома диабетической стопы и определяющих исходы данной патологии, что позволит улучшить результаты диагностики, лечения и профилактики этого грозного заболевания.

Методы

Кроме общеклинических, использовали специальные методы исследования. Состояние магистральных сосудов нижних конечностей изучали при помощи ангиографии и ультразвуковой доплерометрии. Нарушения микроциркуляции выявляли с использованием чрескожной полярографии с функциональными пробами и фотоплетизмографии пальцевого кровотока стопы.

Производилось изучение иммунного статуса организма, в том числе регионарной иммунной реактивности. Для этого исследовалась цельная венозная кровь из региона воспаления, взятая из бедренной вены на стороне поражения, а также кровь из системного кровотока, которая забиралась из локтевой вены. Для определения цитокинообразующей функции лимфоцитов выполняли прямую реакцию торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) на фитогемагглютинине [12]. Характер клеточного противоинфекционного иммунитета (КПИ) устанавливали при подсчете индекса иммобилизации миграции лейкоцитов (ИИМЛ). Определяли количество Т-лимфоцитов общих и активных [11], а также их иммунорегуляторные субпопуляции. Базальную и индуцированную метаболическую активность нейтрофильных лейкоцитов изучали в реакции восстановления нитротетразолиевого синего (НСТ-тест) [13]. Подсчитывали также фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) [3].

В динамике изучался микробный пейзаж гнойно-некротического очага. Идентификацию аэробных, факультативно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Выделение и идентификацию анаэробов осуществляли с помощью наборов «Generbox anaer + indicator», а также по методу А.П. Колесова и соавт. [6], с использованием тест-систем производства фирмы «bioMerieux» на автоматизи-

рованном, биохимическом анализаторе АТВ Expression [9,18]. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux» и методами стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой (1982) [10]. Определение чувствительности к наиболее часто используемым антисептикам проводили методом разведений антисептика в плотной питательной среде [8]. Определяли микробную обсемененность раневой поверхности по В.Е. Радоману (1991). Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибактериальных препаратов для основных видов возбудителей выполняли методом стандартных микроразведений в жидкой питательной среде. Определение концентрации антибиотиков в сыворотке крови и тканях гнойно-некротического очага осуществляли при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методикам Эрлича и Джекхила [16, 17].

Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Работа основана на результатах обследования и лечения 315 больных с гнойно-некротическими поражениями стоп на фоне сахарного диабета. Все больные находились на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» в период с 1997 по 2003 годы.

На основании проведенных клинических и лабораторных исследований нами разработана система комплексного лечения больных с гнойно-некротическими осложнениями нижних конечностей на фоне сахарного диабета с учетом изученных причин и условий, способствующих возникновению и развитию синдрома диабетической стопы. Данная система лечения применена у 208 больных. В контрольной группе, где применялись традиционные методы, было 107 больных. В предложенном нами комплексном лечении

выделены консервативные мероприятия и хирургическое лечение.

Консервативное лечение у всех больных включало: 1) диетотерапию (стол №9); 2) инсулинотерапию (инсулинами короткого действия) по гликемии с последующим переводом на базисно-болюсный метод; 3) ортопедическую разгрузку конечности; 4) по показаниям: коррекцию основных видов обмена (устранение метаболического ацидоза, водно-электролитных расстройств, восполнение потерь белка и др.), показателей системы гемостаза и реологических свойств крови, детоксикационную и заместительную инфузионно-трансфузионную терапию; 5) по показаниям: УФОК, ВЛОК, ГБО, при диабетической остеоартропатии - глубокую рентгенотерапию; 6) местное лечение ран с использованием антисептических растворов и мазей на полиэтиленгликолевой основе в соответствии с фазой раневого процесса, ультрафиолетовое и лазерное облучение раневых поверхностей; 7) рациональную антибактериальную терапию.

Учитывая, что у больных с синдромом диабетической стопы наиболее часто выявлялась полимикробная, смешанная аэробно-анаэробная инфекция с выделением из гнойно-некротического очага у каждого больного от 2 до 7 видов микроорганизмов, моноантибактериальная терапия в большинстве случаев была признана тактической ошибкой. В связи с этим применялась комбинированная антибактериальная терапия, воздействующая как на аэробные, так и на анаэробные микроорганизмы. С учетом результатов полученных антибиотикограмм нами были разработаны и применены комбинированные схемы лечения синдрома диабетической стопы антибактериальными препаратами. До получения данных

о характере микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам больным назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия в соответствии с предложенным протоколом эмпирической терапии (таблица 1). В качестве препаратов выбора применяли ципрофлоксацин, амикацин и цефотаксим. Наряду с данными антибиотиками использовался препарат высоко активный в отношении облигатно-анаэробных микроорганизмов - клиндамицин. В качестве препаратов второго ряда использовали имипенем, меропенем, нетилмицин. Указанные антибиотики хорошо переносятся больными, обладают низкой токсичностью, что не маловажно для такой тяжелой группы пациентов. Местно в обязательном порядке применялся антисептик (йодопирон + диоксидин 1:1).

В результате бактериологических исследований установлено, что большинство микроорганизмов оказались чувствительны к эмпирически назначенным антибактериальным препаратам. При необходимости, после выделения микрофлоры и получения данных о ее чувствительности к антибиотикам, производили коррекцию антимикробной терапии.

Важным является вопрос выбора рационального пути введения антибактериального препарата в организм больного и режима его дозирования. Выявлено, что наиболее высокая концентрация антибактериальных препаратов в тканях гнойно-некротического очага достигается при внутриартериальном их введении. Длительные внутриартериальные инфузии осуществлялись, главным образом, путём катетеризации нижней надчревной артерии и глубокой артерии, огибающей подвздошную кость. Дозозависимые антибиотики (фторхинолоны, аминогликозиды) мы считаем целесообразным вводить внутриартери-

Таблица 1

Схема эмпирической терапии гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом

Состав микрофлоры неизвестен	Препараты I ряда	Препараты II ряда
	I. ципрофлоксацин, цефотаксим II. амикацин, клиндамицин III. ципрофлоксацин, амикацин	Имипенем Меропенем Нетилмицин
В каждом случае с обязательным применением местно антисептика (йодопирон 1% + диоксидин 1% 1:1)		

ально болюсно с учетом создания высокой пиковой концентрации препарата в ткани и наличия длительного постантибиотического эффекта. Ежедневно однократно вводилась 1/2 часть суточной дозы антибиотика, что позволяло создавать в тканях гнойно-некротического очага концентрацию, в 30-80 раз превышающую МПК для основных видов возбудителей. При этом в ткани гнойно-некротического очага бактерицидные концентрации антимикробного препарата сохранялись до следующего введения. Времязависимые антибиотики (пенициллины, цефалоспорины) нами вводились внутриа­териально круглосуточно 1/2 суточной дозы, что было оптимальным режимом для постоянного поддержания концентрации антибактериального препарата в тканях гнойного очага, в 2-3 раза превышающей МПК для основных видов возбудителей.

В результате проведения в основной группе антимикробной терапии по разработанной схеме микробная обсемененность тканей гнойно-некротического очага через 10-14 дней после начала лечения была значительно ниже по сравнению с данными в контроле (таблица 2). Антимикробную терапию мы проводили при всех типах синдрома диабетической стопы. При этом надо отметить, что она продолжалась до полного заживления гнойно-некротического очага нижней конечности, что, по нашему мнению, снижает вероятность рецидива заболевания.

8) Рациональная иммунокорригирующая терапия. Анализ полученных данных динамического иммунологического обследования 52 больных свидетельствует о том, что при СДС наблюдалась выраженная дисфункция клеточного противомикробного иммунитета

(КПИ), направленность которой зависела от типа сахарного диабета. Выявлено, что у больных с гнойно-некротическими процессами нижних конечностей на фоне инсулинзависимого сахарного диабета характерным признаком является гиперергическое состояние КПИ (ИИМЛ<0,8). Гипоергическое течение КПИ (ИИМЛ>1,2) свойственно больным с СДС на фоне инсулиннезависимого сахарного диабета. Дисбаланс эффекторных свойств КПИ, наблюдаемый у больных с СДС, сопровождался вторичным иммунодефицитом Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета с характерными признаками этих изменений для каждого типа КПИ. Обнаружены более глубокие сдвиги как Т-системы иммунитета, так и фагоцитарной функции нейтрофилов в регионе воспаления, по сравнению с показателями в системном кровотоке.

На основании полученных нами данных мы разработали новый способ иммунокоррекции рекомбинантным интерлейкином-2 человека - Ронколейкином® - в комплексном лечении гнойно-некротических процессов нижних конечностей на фоне сахарного диабета. Учитывая важную роль регионарных иммунологических нарушений в генезе иммунного ответа при синдроме диабетической стопы, такой способ иммунокорригирующей терапии заключался в длительном (в течение 5-6 часов) регионарном внутриа­териальном введении Ронколейкина® по 500 тыс. ЕД через день № 5. Такое применение считаем обоснованным также и потому, что препарат достаточно быстро разрушается в кровеносном русле. Разработанный способ иммунокоррекции применен у 28 больных с гнойно-некротическими процессами стоп на фоне сахарного диабета. Для сравнения была взята группа из 24 аналогичных больных, по-

Таблица 2

Микробная обсемененность тканей гнойно-некротического очага до лечения и через 10-14 дней после начала лечения

Микробная обсемененность	Контрольная группа (n=19)				Основная группа (n=24)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
$10^4 - 5 \times 10^5$	2	10,5	5	26,3	3	12,5	14	58,3
$5 \times 10^5 - 5 \times 10^6$	7	36,8	8	42,1	10	41,7	8	33,3
$5 \times 10^6 - 5 \times 10^7$	6	31,6	4	21,1	8	33,3	2	8,3
$5 \times 10^7 - 5 \times 10^8$	4	21,1	2	10,5	3	12,5	-	0,0

лучавших традиционное лечение, которым с целью иммунокоррекции Ронколейкин® вводился внутривенно по вышеуказанной схеме. Во всех случаях иммунотерапия рекомбинантным цитокином проводилась в раннем послеоперационном периоде, когда наблюдалась наибольшая иммуносупрессия. Эффективность применяемого иммунокорректирующего лечения оценивалась путем сравнительного анализа клинических данных и иммунного статуса у обеих групп наблюдаемых больных. Полученные результаты клинко-иммунологических исследований свидетельствуют о том, что иммунокорректирующая терапия с помощью Ронколейкина® по разработанной схеме является эффективным средством в комплексном лечении больных с СДС. Регионарная внутриартериальная цитокинотерапия рекомбинантным ИЛ-2 приводила к более выраженным иммунотерапевтическим эффектам, особенно в регионе воспаления, по сравнению с результатами лечения в контрольной группе. При этом иммуностропные действия распространялись на различные (гиперергические и гипоергические) дисфункции КПИ (таблица 3), на Т-лимфоциты и их регуляторные субпопуляции (Т-хелперы и Т-супрессоры) и на функциональные свойства нейт-

рофилов. В контрольной группе иммунотерапевтическое действие было ограниченным, так как положительные сдвиги наблюдались преимущественно в системном кровотоке, в то время как в регионе воспаления после проведенного курса иммунокоррекции сохранялись патологические изменения показателей Т-клеточного иммунитета и функциональных свойств нейтрофилов.

Кроме того, проведение иммунокорректирующей терапии внутриартериальным введением Ронколейкина® сопровождалось положительным клиническим течением, что выражалось в улучшении самочувствия больных, общего состояния и повышении их двигательной активности, уменьшении или исчезновении симптомов эндогенной интоксикации. Эти изменения происходили, как правило, на 5-6 сутки от начала разработанной иммунокорректирующей терапии, в то время как в контрольной группе – на 10-12 сутки.

Хирургическое лечение. При выборе тактики хирургического лечения должны учитываться общее состояние пациента, наличие сопутствующих заболеваний, степень компенсации сахарного диабета, характер и распространенность гнойно-некротического про-

Таблица 3

Влияние иммунокорректирующей терапии Ронколейкином® на клеточный противои инфекционный иммунитет в регионе воспаления и системном кровотоке в основной и контрольной группах

Тип клеточного противои инфекционного иммунитета	Прямая реакции торможения миграции лейкоцитов					
	Контрольная группа			Основная группа		
	n	До лечения	После лечения	n	До лечения	После лечения
Гиперергический	10	$\frac{0,65 \pm 0,13}{0,73 \pm 0,07}$	$\frac{0,70 \pm 0,26}{1,01 \pm 0,3^*}$	11	$\frac{0,65 \pm 0,07}{0,72 \pm 0,17}$	$\frac{0,91 \pm 0,19^{**}}{0,90 \pm 0,22^*}$
Нормергический	6	$\frac{0,92 \pm 0,06}{1,02 \pm 0,14}$	$\frac{0,98 \pm 0,15}{1,01 \pm 0,13}$	8	$\frac{0,97 \pm 0,13}{1,05 \pm 0,11}$	$\frac{1,12 \pm 0,12^*}{1,07 \pm 0,09}$
Гипоергический	8	$\frac{1,38 \pm 0,16}{1,43 \pm 0,14}$	$\frac{1,35 \pm 0,16}{1,28 \pm 0,11^*}$	9	$\frac{1,35 \pm 0,08}{1,47 \pm 0,11}$	$\frac{1,12 \pm 0,14^{**}}{1,24 \pm 0,17^*}$

Примечание: * - $p < 0,05$, достоверность различий показателей до и после лечения, ** - достоверность различий показателей в основной и контрольной группах. В числителе - показатели в регионе воспаления, в знаменателе – показатели в системном кровотоке.

цесса. Тактика хирургического лечения должна быть основана на органосохраняющем принципе с максимальным сбережением функций нижней конечности.

На первом этапе выполняется адекватная хирургическая обработка гнойно-некротического очага, включающая широкое вскрытие и дренирование гнойников. При этом оперативная тактика является строго индивидуальной и зависит от локализации и глубины поражения. Вмешательство предполагает не только удаление гноя и дренирование, но и максимально возможное иссечение всех некротизированных тканей. Удаляются только явно нежизнеспособные ткани, что связано с отсутствием четких границ здоровых тканей из-за наличия ишемии, микротромбозов, иммунодефицита, нарушения процессов репарации при сахарном диабете, сложности анатомического строения стопы. Параллельно с хирургической обработкой гнойно-некротического очага целесообразно выполнение катетеризации магистральной артерии нижней конечности для проведения регионарной терапии. При дальнейшем комплексном лечении некрозы отграничиваются, часть пораженных тканей восстанавливается и увеличивается резерв для пластического закрытия раневых дефектов.

На втором этапе необходимо определить показания и методы улучшения регионарного кровообращения нижних конечностей при поражении магистральных артерий с целью коррекции ишемии стопы. Наличие у больных с СДС мультифокальной патологии сосудистого русла нижних конечностей с преимущественным поражением берцового сегмента, а также гнойно-некротического очага различной глубины и распространенности определяло необходимость дифференцированного комплексного подхода к коррекции регионарных гемодинамических и микроциркуляторных нарушений с использованием как прямых, так и непрямых методов реваскуляризации.

При условии адекватного вскрытия и дренирования гнойно-некротического очага стопы, а также при ограниченном местном процессе (трофическая язва, сухая гангрена), возможно выполнение реконструктивных сосудистых операций на различных сегментах

артериального русла нижних конечностей. Ангиохирургические вмешательства нами выполнены у 28 больных основной группы. При невозможности прямой артериальной реконструкции вследствие протяженных дистальных окклюзий, как попытка ликвидации критической ишемии выполнялась артериализация венозного русла голени и стопы (4 больных).

В качестве непрямых методов улучшения регионарного кровотока мы использовали длительные внутриаартериальные инфузии лекарственных средств (ангиопротекторы, сосудорасширяющие препараты, улучшающие реологию крови, гепарин, антибиотики), а также их сочетание с реваскуляризирующей остеотрепанацией (РОТ) большеберцовой кости.

Основным показанием для проведения длительной регионарной внутриаартериальной перфузии служило: 1) окклюзионно-стенотическое поражение магистральных сосудов нижних конечностей различной локализации при невозможности выполнения прямых реваскуляризирующих операций; 2) наличие распространенного гнойно-некротического процесса при возможности сохранения опорной функции стопы вне зависимости от наличия окклюзионно-стенотического поражения магистральных сосудов нижних конечностей.

Основным показанием для применения фрезевой фенестрации большеберцовой кости (РОТ) в сочетании с длительной внутриаартериальной перфузией у больных с СДС являлось наличие дистального окклюдизирующего поражения артерий нижних конечностей при невозможности выполнения прямых реваскуляризирующих операций или в любых других ситуациях, когда имела угроза высокой ампутации на фоне поражения артерий голени.

Длительная регионарная внутриаартериальная перфузия применена в основной группе у 77 больных. Как правило, использовалась катетеризация нижней надчревной артерии. В контрольной группе введение вышеуказанных препаратов производилось, главным образом, внутривенным путем, а регионарная терапия применена только у 12 больных. РОТ большеберцовой кости в сочетании с катетеризацией нижней надчревной

артерии произведена у 14 пациентов основной группы.

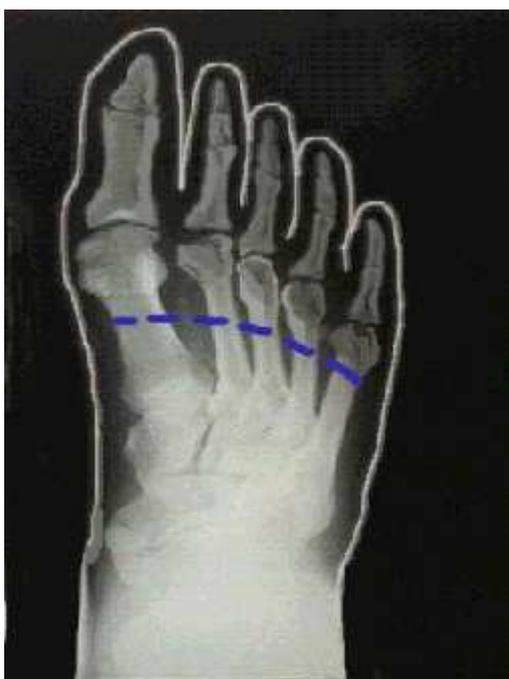
Оценивая результаты применения в основной группе нетрадиционных методов реваскуляризации, мы основывались на клинических данных, а также динамике показателей ультразвуковой доплерометрии, фотоплетизмографии и чрескожной полярографии. Использование регионарной внутриартериальной перфузии и реваскуляризирующей остеотомии большеберцовой кости приводило к более выраженным гемодинамическим эффектам по сравнению с результатами лечения в контрольной группе. При этом не только улучшалось коллатеральное кровообращение, но и повышался уровень компенсаторно-приспособительных механизмов в тканях поражённой конечности, что проявлялось в уменьшении гипоксии и стимуляции окислительных процессов.

Клиническое наблюдение за больными, которым проводились длительные внутриартериальные инфузии, а также их сочетание с РОТ по разработанной схеме, показало, что позитивные изменения наблюдались с самого начала такого лечения. К концу первой недели у больных при наличии глубоких гнойно-некротических процессов наблюдалось улуч-

шение общего состояния, уменьшение гипостатического отека и болей в конечности, исчезновение явлений эндогенной интоксикации и ограничение распространённости гнойно-некротического очага. Продолжение комплексного лечения способствовало очищению трофических язв и гнойных ран на стопе и голени, улучшению общего состояния больных.

При наличии деструкции костных структур дистальных отделов стопы выполнялись малые ампутации (пальцев и стопы). При необходимости, после сосудистой реконструкции малые ампутации на стопе производились спустя 1,5-2 недели на фоне стойкого улучшения притока крови и сформированной демаркации на стопе.

На первом этапе при экономных ампутациях выкраиваются избыточные полноразмерные кожные лоскуты для последующего закрытия раневой поверхности с прилежащими в рану опилами костей. При этом создается резерв для выполнения, в случае необходимости, дополнительных некрэктомий. I и V пальцы удаляются с использованием ракеткообразного разреза. Трансметатарзальная ампутация стопы начинается с выкраивания широких тыльного и более массивного подошвенного лоскутов с отсепаровкой последних



А



Б

Рис. А) Схема трансметатарзальной резекции стопы, Б) Трансметатарзальная резекция стопы.

максимально близко к костным структурам. При этом послеоперационная рана должна иметь форму «рыбьей пасти» (рисунок).

Пальцы стопы ампутируются с обязательной резекцией головок плюсневых костей. Опил последних производится при помощи пилы Джигли – для уменьшения травматизации окружающих тканей. Опил I и V плюсневой кости выполняется под углом 45-50 градусов к ее оси для предотвращения образования дефектов культи пальца.

Для предотвращения распространения инфекции проксимально, прилежащие в рану сухожилия сгибателей и разгибателей пальцев должны быть максимально радикально иссечены.

При ампутации I пальца, с целью предупреждения развития глубокой флегмоны стопы, а также при трансметатарзальной ампутации удаляется сухожилие собственного длинного сгибателя I пальца. С целью более радикального удаления сухожилия мы использовали хирургический доступ, разрез при котором выполняется позади внутренней лодыжки. Далее выделенное сухожилие пересекается и вытягивается одним блоком вместе с удаляемым I пальцем или дистальной частью стопы.

Рану после малой ампутации, как правило, вели открытым путем. Допускалось наложение по краям раны наводящих швов с целью формирования культи и прикрытия опилок костей. После ликвидации воспалительных явлений и появления хорошей грануляционной ткани использовали различные методы укрытия раневой поверхности.

При вскрытии гнойника или выполнении малой ампутации далеко не всегда удаётся полностью удалить нежизнеспособные ткани во время одного оперативного вмешательства. Сохраняются воспалительные явления, может прогрессировать гнойно-некротический процесс с появлением вторичных некрозов в области раны. Это не является показанием к высокой ампутации и требует выполнения этапных некрэктомий.

Завершающим этапом хирургического лечения являются пластические операции на стопе по закрытию раневых поверхностей.

Готовность раны для пластического закрытия определяли:

- по клиническим данным раневого процесса (стихание воспалительных явлений, развитие хорошей грануляционной ткани).

- по цитологической картине раневого экссудата (нарастание элементов регенерации – полибластов, фиброцитов, фибробластов; уменьшение количества нейтрофилов, последние в большинстве своем сохранены; микрофлора в ране не определяется или очень скудная, находится внутриклеточно в фазе завершённого фагоцитоза).

- по количественному содержанию микрофлоры в ране (обсемененность раны ниже критического уровня - 10^5 микробных тел на 1 грамм ткани).

- по уровню пульсового кровенаполнения и кислородного режима тканей стопы (амплитуда фотоплетизмограммы не менее 13-15 мм; стационарное чрезкожное парциальное напряжение кислорода (T_{CrO_2st}) не менее 30 мм рт.ст.).

На этапе выполнения пластических операций имеются различные подходы в зависимости от локализации и характера течения раневого процесса. Для этого могут быть использованы вторичные швы, пластика перемещенным, дезэпителизированным, перфорированным кожным лоскутом, комбинированная кожная пластика.

Надо отметить, что на всех этапах хирургического лечения оперативные вмешательства на стопе должны планироваться с учетом возможных последующих восстановительных операций. При этом необходимо учитывать ангиоархитектонику тканей стопы, а расположение выкраиваемых кожных лоскутов должно быть оптимальным для выполнения пластических операций.

Высокая ампутация выполнялась в следующих ситуациях: 1) наличие распространенных некрозов тканей стопы, когда невозможно сохранить ее опороспособность; 2) прогрессирующая влажная гангрена стопы; 3) нарастающие явления полиорганной недостаточности с угрозой развития сепсиса на фоне сохраняющейся интоксикации.

Из таблицы 4 видно, что в результате проводимого лечения в основной группе у 70 больных (33,6%) выполнены малые ампутации на стопе, из них у 10 (4,8%) вследствие

Таблица 4

**Виды оперативных вмешательств у больных с синдромом диабетической стопы,
выполненные в основной и контрольной группах**

Вид вмешательства	Количество вмешательств				
	Контрольная группа		Основная группа		
	Абс.	%	Абс.	%	
Некрэктомия	28	26,2	39	18,8	
Малые ампутации	Ампутация пальцев	23	21,5	35	16,8
	Ампутация стопы	13	12,2	35	16,8
Высокие ампутации	Ампутация голени	25	23,4	17	8,2
	Ампутация бедра	22	20,5	19	9,1
Вскрытие абсцесса, флегмоны	16	14,9	26	12,5	
Пластические операции	24	22,4	69	33,2	

развития гангрены нижней конечности выполнены высокие ампутации. Всего выполнено 36 высоких ампутаций (17,3%): у 17 больных (8,2%) произведена ампутация голени, у 19 больных (9,1%) - ампутация бедра. Различные пластические операции по закрытию раневых дефектов выполнены у 69 пациентов (33,2%).

В контрольной группе у 36 больных (33,7%) выполнены малые ампутации на стопе, у 11 из них (10,3%) вследствие развития гангрены нижней конечности выполнены высокие ампутации. Всего выполнено 47 высоких ампутаций (43,9%): ампутация голени произведена у 25 (23,4%), ампутация бедра – у 22 пациентов (20,5%). Пластические операции на стопе выполнены у 24 человек (22,4%).

Средняя продолжительность лечения у больных контрольной группы составила 60,9 койко-дня, летальность - 8,4%. При этом 2 больных умерло от инфаркта миокарда, 2 больных - от тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, 1 больной - от острого нарушения мозгового кровообращения, 2 больных - от отека головного мозга на фоне терминальной стадии ХПН и у 2 больных развилась острая сердечно-легочная недостаточность на фоне постинфарктного кардиосклероза. Средняя продолжительность пребывания больных основной группы в стационаре составила 41,5 койко-дней, летальность – 3,4%. При этом 2 больных умерло от инфаркта миокарда, 1 больной - от ТЭЛА и 4 больных имели тяжелую полиорганную недостаточность с ХПН в терминальной стадии.

Выводы

1. При применении традиционных методов лечения в контрольной группе у 36 больных (33,7%) выполнены малые ампутации на стопе, у 11 из них (10,3%) вследствие развития гангрены нижней конечности выполнены высокие ампутации. Всего выполнено 47 высоких ампутаций (43,9%): ампутация голени произведена у 25 (23,4%), ампутация бедра – у 22 пациентов (20,5%). Пластические операции на стопе выполнены у 24 человек (22,4%).

2. Комбинированная антибактериальная терапия, воздействующая на аэробную и анаэробную микрофлору, – необходимый компонент эффективного лечения больных с СДС. До получения бакпосева целесообразно использовать разработанные эмпирические схемы антибактериальных препаратов.

3. Методом выбора является внутривенный путь введения антимикробных средств через катетеризированные ветви магистральных артерий нижних конечностей (нижняя надчревная артерия, глубокая артерия, огибающая подвздошную кость). Выбор пути введения и режима дозирования антимикробного препарата должен осуществляться в соответствии с особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики, с учетом дозо- и времязависимого эффекта антибиотика.

4. Внутривенная иммунокорригирующая терапия Ронколейкином® оказывает более выраженные иммуномодулирующие эффекты, особенно в регионе воспаления, по сравнению с его внутривенным использова-

нием. При этом иммуностропные действия распространяются на различные дисфункции КПИ, на Т-лимфоциты и функциональные свойства нейтрофилов.

5. Наличие у больных с СДС мультифокальной патологии сосудистого русла нижних конечностей с преимущественным поражением берцового сегмента, а также гнойно-некротического очага различной глубины и распространенности указывает на необходимость дифференцированного комплексного подхода к коррекции регионарных гемодинамических и микроциркуляторных нарушений с использованием как прямых, так и непрямых методов реваскуляризации.

6. Важное значение имеет адекватная хирургическая обработка гнойно-некротического очага, включающая широкое вскрытие и дренирование гнойников, радикальное иссечение нежизнеспособных тканей, малые ампутации на стопе.

7. Разработанный комплекс лечебных мероприятий позволил снизить в основной группе количество ампутаций голени до 8,2% (17 человек), ампутаций бедра - до 9,1% (19 человек). В общем, количество высоких ампутаций уменьшилось до 17,3% (36 человек), средняя продолжительность лечения с 60,9 до 41,5 койко-дня, летальность с 8,4% до 3,4%, что имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение.

Литература

1. Гурьева И.В., Кузина И.В., Воронин А.В., Комелягина Е.Ю., Мамонтова Е.Ю. Синдром диабетической стопы: Метод. рекомендации. – М., 2000. – 28с.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы (клиника, диагностика, лечение и профилактика). – М.: Универсиум Паблишинг, 1998. – 138с.
3. Дуглас С.Д., Куи П.Г. Исследование фагоцитоза в клинической практике. – М.: Медицина. – 1983. – 110с.
4. Земляной А.Б., Светухин А.М. Стандарты диагностики и комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: Тез. докл. Нац. Конгр. - М., 2001. - С. 133-139.
5. Калинин А.П., Рафибеков Д.С., Ахунбаев М.И. и др. Диабетическая стопа. - Бишкек, 2000. – 284 с.
6. Колесов А.П. Столбовой А.В., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. - Ленинград, 1989. – 160с.
7. Косинец А.Н., Булавкин В.П., Зеньков А.К. и др. Комплексное лечение «диабетической стопы» // Первый Белорусский международный Конгресс хирургов. - Витебск, 1996. - С. 410-412.
8. Красильников А.П. Справочник по антисептике. – Минск, 1995. – 367с.
9. Медицинская микробиология. // под ред. Покровского В.И., Поздеева О.К. – М., 1998. – 184с.
10. Навашин П.С., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М., 1982. – 496 с.
11. Новиков Д. К., Новикова В. И. Клеточные методы иммунодиагностики. – Минск: Беларусь, 1979. – 222с.
12. Сачек М.Г. Косинец А.Н., Адаменко Г.П. Иммунологические аспекты хирургической инфекции. – Витебск, 1994. – 140с.
13. Сачек М.Г., Булавкин В.П., Новикова И.А. Применение иммунокорректирующих средств в гнойной хирургии и прогнозирование их эффективности: Метод. рекомендации / Витебский гос. мед. ин-т. – Витебск, 1991. – С. 10-12.
14. Холодова Е.А., Мохорт Т.В. Современные принципы лечения инсулиннезависимого сахарного диабета // Медицинские новости. – 1995. - №4. - С. 2-10.
15. Чур Н.Н. Современный подход к лечению влажной диабетической гаврены нижних конечностей // Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов: Материалы юбилейной конф., Санкт-Петербург, дек. 1997г. – СПб., 1997. - С. 300-301.
16. Ehrlich M., Daschner F.D., Kummerer K. Rapid antibiotic drag monitoring // J. Chromatogr. – 2001. - Vol. 751, № 2. - P. 357-363.
17. Jehl F., Gallon C., Monteil H. High-performanse liquid chromatography of antibiotics // J. Chromatogr. – 1990 - Vol. 531. - P. 509-548.
18. Manual of Clinical Microbiology: Fifth Edition (Editor in Chief Albert Balows). - Washington, D.C. - 1991. – 136p.

Поступила 01.09.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

© ЗЕНЬКОВ А.А., КОСИНЕЦ А.Н., 2003

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ЗЕНЬКОВ А.А., КОСИНЕЦ А.Н.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра хирургии факультета повышения квалификации специалистов*

Резюме. У 191 больного с синдромом диабетической стопы изучен характер микрофлоры и чувствительность ее к антибиотикам, а также особенности фармакокинетики и фармакодинамики антимикробных препаратов при различных способах введения их к патологическому очагу. Установлено, что гнойно-некротические процессы нижних конечностей на фоне сахарного диабета представляют собой полимикробную аэробно-анаэробную инфекцию с множественной лекарственной устойчивостью основных возбудителей к антимикробным препаратам. С учетом полученных результатов нами разработана эффективная схема комбинированной антибактериальной терапии больных с синдромом диабетической стопы. Методом выбора является внутриартериальный путь введения антибиотиков с учетом их дозо- и времязависимого эффекта. До получения результатов бакпосева целесообразно использовать разработанные эмпирические схемы антибактериальной терапии.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы (СДС), анаэробная неклостридиальная инфекция, эмпирическая антибиотикотерапия, фармакокинетика и фармакодинамика, внутриартериальная антимикробная терапия.

Abstract. We studied the sensitivity to antibiotics of the strains received from 191 patients with diabetic foot. The peculiarities of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of antibiotics depending on their administration ways and dosage regimens were also studied. Pyonecrotic damage of lower limbs in diabetic patients was found to be on aerobic-anaerobic polyinfection process with polyresistant strains to antibiotics. We worked out and put into practice the effective method of rational antimicrobial therapy in complex treatment of diabetic foot. This method included combined antibiotic therapy with empiric schemes and regional intra-arterial infusions of antimicrobial medicines, their dosage- and time-dependent effect being on into consideration.

Синдром диабетической стопы (СДС) является одним из поздних осложнений сахарного диабета. Он обусловлен сложным комплексом анатомо-функциональных изменений и приводит к развитию различных вариантов гнойно-некротических процессов нижних конечностей. При глубоком гнойно-некротическом поражении тканей вероятность выполнения высокой ампутации достигает 30-70 % [10]. Гнойно-деструктивные процессы у больных сахарным диабетом являются причиной ампу-

тации нижних конечностей в 15-40 раз чаще, чем при других заболеваниях [2, 10]. Своевременно начатое адекватное комплексное лечение позволяет у 80-85% больных перевести влажную гангрену в сухую и избежать высокой ампутации [3]. Одной из наиболее сложных задач хирурга при лечении больных с хирургической инфекцией на фоне сахарного диабета является проведение адекватной антимикробной терапии [5, 11]. Многие авторы показали, что результат лечения больных с СДС во многом определяется инфицирующей микрофлорой и тяжестью течения инфекционного процесса [1, 3]. В связи с этим исследования были направлены: 1) на изучение характера микрофлоры гной-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра хирургии факультета повышения квалификации специалистов - Зеньков А.А.

но-некротического очага и её чувствительности к антибактериальным препаратам с целью составления рациональных схем эмпирической антибиотикотерапии; 2) на изучение динамики концентраций антибиотиков в сыворотке крови и тканях гнойно-некротического очага для определения оптимальных путей введения и режимов дозирования антимикробных препаратов у больных с синдромом диабетической стопы.

Методы

Идентификацию аэробных, факультативно-анаэробных и микроаэрофильных микроорганизмов проводили с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Выделение и идентификацию анаэробов осуществляли с помощью наборов «Generbox anaer + indicator», а также по методу А.П. Колесова и соавт. [4], с использованием тест-систем производства фирмы «bioMerieux» на автоматизированном, биохимическом анализаторе АТВ Expression [7, 17]. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux» и методами стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой (1982) [8]. Определение чувствительности к наиболее часто используемым антисептикам проводили методом разведений антисептика в плотной питательной среде [6]. Определяли микробную обсемененность раневой поверхности по В.Е. Радоману (1991). Определение минимальных подавляющих концентраций (МПК) антибактериальных препаратов для основных видов возбудителей выполняли методом стандартных

микроразведений в жидкой питательной среде. Определение концентрации антибиотиков в сыворотке крови и тканях гнойно-некротического очага осуществляли при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по методикам Эрлича и Джехла [14, 16].

Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производилась по критерию Стьюдента при уровне значимости не ниже $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для изучения роли аэробной и неклостридиальной анаэробной микрофлоры в возникновении и развитии синдрома диабетической стопы были проведены микробиологические исследования у 191 больного с гнойно-некротическими процессами нижних конечностей на фоне сахарного диабета, в том числе у 58 больных с использованием строгой анаэробной техники. Однократно обследовано 99 человек, двукратно - 49, трехкратно - 16, четырехкратно - 14, пять и шесть раз - по четыре человека, один пациент обследован 8 раз. При микробиологическом исследовании материала из гнойно-некротического очага на наличие аэробной и анаэробной инфекции положительные ответы получены у 55 обследованных (94,8%), 3 диагностических посева (5,2%) оказались стерильными, что может быть связано с длительной антибактериальной терапией в предыдущих лечебных учреждениях.

При поступлении больных выявлена высокая микробная обсемененность тканей гнойно-некротического очага. Как видно из таблицы 1, она составила 5×10^5 и более у 88,4% пациентов.

Характер микрофлоры у больных с синдромом диабетической стопы представлен в таб-

Таблица 1

Микробная обсемененность тканей гнойно-некротического очага (n=43)

Микробная обсемененность	Количество больных	
	Абс.	%
$10^4 - 5 \times 10^5$	5	11,6
$5 \times 10^5 - 5 \times 10^6$	17	39,5
$5 \times 10^6 - 5 \times 10^7$	14	32,6
$5 \times 10^7 - 5 \times 10^8$	7	16,3
Всего	43	100

Таблица 2

Характер микрофлоры у больных с синдромом диабетической стопы (n=55)

Заболевание	Характер микрофлоры					
	Анаэробы		Аэробы		Анаэробы и аэробы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Синдром диабетической стопы	2	3,6	7	12,7	46	83,6

лице 2. В результате проведенных исследований установлено, что в 83,6% случаев гнойно-некротический процесс протекал с участием смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры, в 12,7% – с участием только аэробов и в 3,6% случаев – только анаэробов. Ассоциации микроорганизмов в гнойном очаге включали от 2 до 7 видов аэробных, анаэробных и микроаэрофильных бактерий и встречались в 89,1% случаев.

Среди стафилококков в 21,8% (100 штаммов) выделен *S. aureus* и в 14,6% (67 штаммов) коагулазо-отрицательные стафилококки (КОС). КОС в основном были представлены *S. xylosus* - 15 штаммов (3,27%), *S. sciuri* - 18 штаммов (3,92%), по 9 штаммов (1,96%) *S. lentus* и *S. simulans*, *S. epidermidis* – 6 штаммов (1,3%), *S. capitis* – 5 штаммов, *S. hominis* – 4 штамма, *S. varneri* – 1 штамм. В 10 случаях (2,18%) вид стафилококка был не определен (*S. spp.*). В одном случае выделен представитель рода *Micrococcus*

(*Micrococcus lylae*). Среди стрептококков выделено 2 штамма *Str. pyogenes*, 2 штамма *Str. haemolyticus*, 4 штамма *Aerococcus viridans* и 1 штамм *Gemella morbillorum*. В 2 случаях вид стрептококка не определен (*Streptococcus spp.*).

Среди семейства Enterobacteriaceae (энтеробактерий) представители рода *Proteus* выделены в 17,9% случаев (82 штамма), *Enterobacter* – в 6,1% (28 штаммов), *Klebsiella* – в 5,45% (25 штаммов), *Escherichia (E. Coli)* – в 4,58% (21 штамм), *Serratia* – в 1,31% случаев (6 штаммов).

Среди неферментирующих грамотрицательных бацилл выделено 87 штаммов микроорганизмов рода *Pseudomonas*. Из них *P. Aeruginosa* выделена в 81 случае (17,7%), в 2 случаях - *P. putida*, в 4 случаях вид псевдомонады не уточнен (*P. spp.*). Из прочих неферментирующих микроорганизмов в двух случаях выделили представителей рода *Vibrio (V. alginolyticus* и *V. parahaemolyticus*), было выделено 7 штаммов *Acinetobacter spp.* и по од-



Рис. 1. Состав аэробных микроорганизмов, выделенных у больных с синдромом диабетической стопы (n=191).

ному штамму *Plesio. shigelloides* и *Ochrobact. anthropi*.

Состав аэробных микроорганизмов, выделенных у больных с синдромом диабетической стопы, представлен на рисунке 1.

Среди анаэробных грамположительных кокков представители рода *Peptococcus* (*P. niger*) выделены в 21,7% (31 штамм), рода *Peptostreptococcus* – в 24,5% (35 штаммов). Среди анаэробных грамотрицательных бацилл выделено 37 штаммов (25,9%) микроорганизмов рода *Bacteroides*, 30 штаммов (20,9%) – рода *Prevotella* и 7 штаммов (4,9%) – рода *Fusobacterium*. Недифференцированные неспорообразующие грамположительные анаэробные палочки выделены в 3 случаях (2,1%). Состав анаэробных микроорганизмов, выделенных у больных с синдромом диабетической стопы, представлен на рисунке 2.

При изучении чувствительности основных возбудителей гнойно-некротического очага к антибактериальным препаратам было установлено, что большинство штаммов обладало множественной лекарственной устойчивостью. Из антибиотиков наиболее эффективно действовали на аэробные микроорганизмы ципрофлоксацин, амикацин, цефотаксим, имипенем, меропенем, нетилмицин. Анаэробная мик-

рофлора наиболее чувствительна была к метронидазолу, ципрофлоксацину, клиндамицину, карбенициллину, имипенему и меропенему. Из антисептиков наибольшую чувствительность возбудители гнойно-некротических процессов проявляли к 1% иодопирону, 1% диоксидину и их комбинации (иодопирон + диоксидин 1:1).

Как показали проведенные нами микробиологические исследования биоптатов из гнойно-некротического очага нижней конечности, у больных с синдромом диабетической стопы наиболее часто выявляется полимикробная, смешанная аэробно-анаэробная инфекция. Моноантибактериальная терапия в большинстве случаев является тактической ошибкой, поскольку из гнойно-некротического очага у каждого больного выделялось от 2 до 7 видов микроорганизмов. В связи с этим целесообразно применять комбинированную антибактериальную терапию, воздействующую как на аэробные, так и на анаэробные микроорганизмы. С учетом результатов полученных антибиотикограмм нами были разработаны и применены комбинированные схемы лечения синдрома диабетической стопы антибактериальными препаратами.

До получения данных о характере микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам

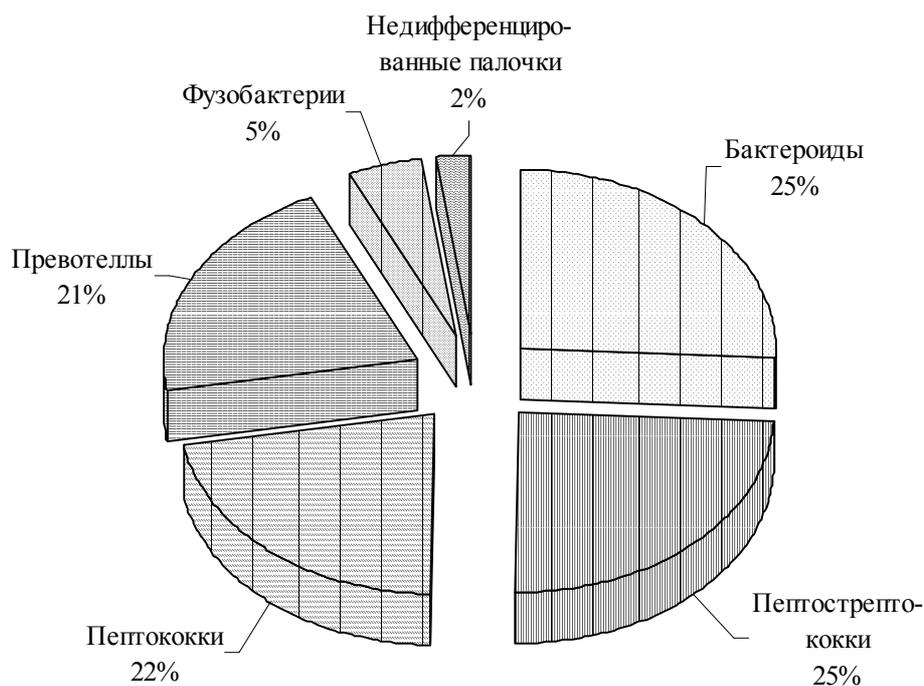


Рис. 2. Состав анаэробных микроорганизмов, выделенных у больных с синдромом диабетической стопы (n=55).

больным назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия в соответствии с предложенным протоколом эмпирической терапии (таблица 3).

В качестве препаратов выбора применяли цiproфлоксацин, амикацин и цефотаксим. Наряду с данными антибиотиками использовался препарат, высоко активный в отношении облигатно-анаэробных микроорганизмов - клиндамицин. В качестве препаратов второго

минируют микробы более быстро, когда концентрация их значительно выше МПК для возбудителя. [18]. Более того, этим препаратам свойственен длительный постантибиотический эффект, связанный с ингибированием синтеза нуклеиновых кислот и белков на уровне рибосом [15].

К антибиотикам с зависимостью эффективности от времени экспозиции с возбудителем относятся беталактамы, макролиды и лин-

Таблица 3

Схема эмпирической терапии гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом

Состав микрофлоры неизвестен	Препараты I ряда	Препараты II ряда
	<p>I. цiproфлоксацин, цефотаксим</p> <p>II. амикацин, клиндамицин</p> <p>III. цiproфлоксацин, амикацин</p>	<p>Имипенем</p> <p>Меропенем</p> <p>Нетилмицин</p>
<p>В каждом случае с обязательным применением местно антисептика (йодопирон 1% + диоксидин 1% 1:1)</p>		

ряда использовали имипенем, меропенем, нетилмицин. Указанные препараты хорошо переносятся больными, обладают низкой токсичностью, что немаловажно для такой тяжелой группы пациентов. Местно в обязательном порядке применялся антисептик (йодопирон + диоксидин 1:1).

В результате бактериологических исследований установлено, что большинство микроорганизмов оказались чувствительны к эмпирически назначенным антибактериальным препаратам. При необходимости, после выделения микрофлоры и получения данных о ее чувствительности к антибиотикам, производили коррекцию антимикробной терапии.

Важным является вопрос выбора рационального пути введения антибактериального препарата в организм больного и режима его дозирования. Согласно современным взглядам [12], большинство антибиотиков подразделяются на две группы: 1 – антибиотики с эффективностью, зависящей от их концентрации, 2 – антибиотики, эффективность которых зависит от времени, в течение которого их концентрация превышает МПК.

Бактерицидное действие, зависимое от концентрации антибиотика в крови и тканях, характерно для фторхинолонов и аминогликозидов (дозозависимые антибиотики). Они эли-

козамиды (времязависимые антибиотики). Здесь значительное превышение МПК не коррелирует с усилением клинического эффекта [13]. Беталактамы и гликопептиды имеют короткий постантибиотический эффект, так как гибель бактерий в данном случае связана с нарушением синтеза клеточной стенки [9].

С помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) изучена динамика концентраций цiproфлоксацина (дозозависимый антибиотик) и цефотаксима (времязависимый антибиотик) в тканях гнойно-некротического очага и периферической крови при различных путях введения и режимах дозирования у больных с синдромом диабетической стопы. Также с помощью метода стандартных разведений на жидкой питательной среде исследованы минимальные подавляющие концентрации (МПК) вышеуказанных антибиотиков для основных аэробных и факультативно-анаэробных возбудителей (рис. 3).

Выявлено, что наиболее высокая концентрация антибактериальных препаратов в тканях гнойно-некротического очага достигается при внутриартериальном их введении. Длительные внутриартериальные инфузии осуществлялись, главным образом, путём катетеризации нижней надчревной артерии и глубокой артерии, огибающей подвздошную кость. Уста-

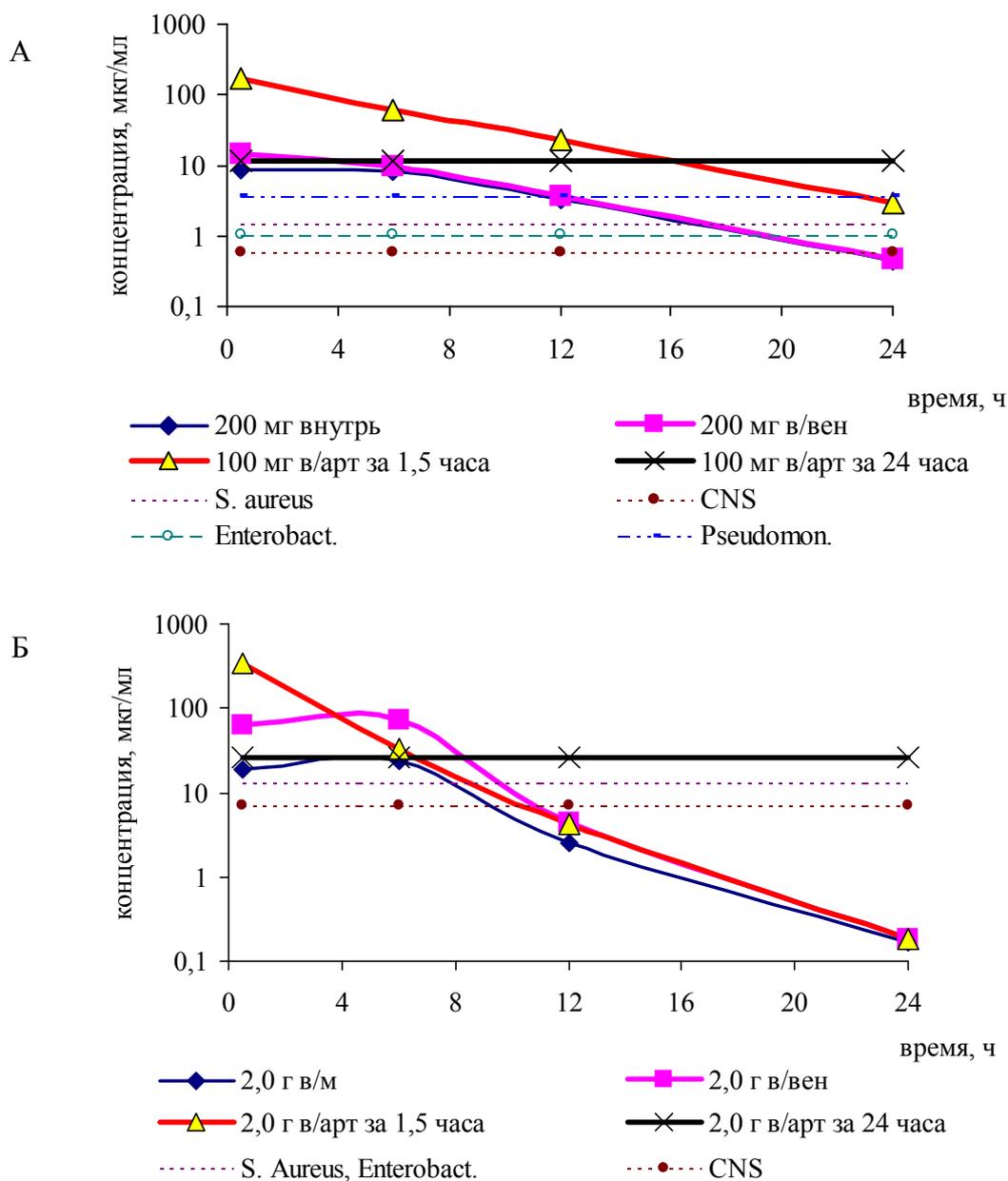


Рис. 3. Динамика концентраций ципрофлоксацина (А) и цефотаксима (Б) в тканях гнойно-некротического очага при различных путях введения и режимах дозирования в соотношении с МПК (М) клинически значимых микроорганизмов.

новлено, чем быстрее скорость введения антибиотика в артериальное русло, тем выше пиковая концентрация антибактериального препарата в ткани гнойно-некротического очага. Так, через 0,5 часа после введения 100 мг ципрофлоксацина внутриартериально в течение 1,5 часа пиковая концентрация антибиотика в ткани гнойно-некротического очага составила $168,9 \pm 18,5$ мкг/мл. При внутривенном введении и пероральном приеме 200 мг препарата пиковая концентрация последнего в ткани была значительно ниже ($14,3 \pm 1,0$ и $8,5 \pm 0,6$ соответственно). При длительном круглосуточном введении

ципрофлоксацина (100 мг в течение 24 часов) средняя концентрация препарата в тканях пораженной стопы была $11,5 \pm 1,0$ мкг/мл. Аналогично, при внутриартериальном введении 2,0 г цефотаксима пиковая концентрация в ткани через 0,5 часа составила $339,2 \pm 41,6$ мкг/мл, что было значительно выше, чем при внутривенном и внутримышечном введении ($64,6 \pm 9,2$ и $18,8 \pm 3,7$ соответственно). При длительном круглосуточном введении 2,0 г цефотаксима концентрация препарата в тканях составила $26,0 \pm 1,7$ мкг/мл. Также видно, что внутриартериальный путь введения антимикробных пре-

паратов позволяет поддерживать концентрацию последних в системном кровотоке на более низком уровне по сравнению с данными при прочих способах введения. Необходимо отметить, что при увеличении скорости внутривенного введения препаратов выше некоторых значений (например, 30,0 мл/час для 0,2% раствора ципрофлоксацина или 4,5% раствора цефотаксима), значительно возрастает вероятность возникновения признаков артериита катетеризированной артерии.

Учитывая полученные данные, а также особенности фармакодинамики антимикробных препаратов, дозозависимые антибиотики мы считаем целесообразным вводить внутривенно болюсно с учетом создания высокой пиковой концентрации препарата в ткани и наличия длительного постантибиотического эффекта. Ежедневно однократно вводилась 1/2 часть суточной дозы антибактериального препарата, что позволяло создавать в тканях гнойно-некротического очага концентрацию, в 30-80 раз превышающую МПК для основных видов возбудителей. При этом в ткани гнойно-некротического очага бактерицидные концентрации антимикробного препарата сохранялись до следующего введения (рис. 3А).

Времязависимые антибиотики нами вводились внутривенно круглосуточно 1/2 суточной дозы, что было оптимальным режимом для постоянного поддержания концентрации антибактериального препарата в тканях гнойного очага, в 2-3 раза превышающей МПК для основных видов возбудителей (рис. 3Б).

Из данных, представленных в таблице 4, видно, что в результате проведения в основной группе антимикробной терапии по разработанной схеме, микробная обсемененность тканей гнойно-некротического очага через 10-14 дней

после начала лечения была значительно ниже по сравнению с данными в контроле.

Антимикробную терапию мы проводили при всех типах синдрома диабетической стопы. При этом надо отметить, что она продолжалась до полного заживления гнойно-некротического очага нижней конечности, что, по нашему мнению, снижает вероятность рецидива заболевания.

Выводы

1. Гнойно-некротические процессы нижних конечностей на фоне сахарного диабета представляют собой полимикробную аэробно-анаэробную инфекцию. В 83,6% случаев выделялась смешанная аэробно-анаэробная микрофлора, в 12,7% – только аэробы и в 3,6% случаев – только анаэробы. Ассоциации микроорганизмов в гнойном очаге включали от 2 до 7 видов аэробных, анаэробных и микроаэрофильных бактерий и встречались в 89,1% случаев.

2. Аэробно-анаэробная инфекция у больных с синдромом диабетической стопы обладает множественной лекарственной устойчивостью к антимикробным препаратам.

3. Комбинированная антибактериальная терапия, воздействующая на аэробную и анаэробную микрофлору, – необходимый компонент эффективного лечения больных с СДС. До получения бакпосева целесообразно использовать разработанные эмпирические схемы антибактериальных препаратов.

4. Выбор пути введения и режима дозирования антимикробного препарата должен осуществляться в соответствии с особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики, с учетом дозо- и времязависимого эффекта антибиотика.

Таблица 4

Микробная обсемененность тканей гнойно-некротического очага в контрольной и основной группах до лечения и через 10-14 дней после начала лечения

Микробная обсемененность	Контрольная группа (n=19)				Основная группа (n=24)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
$10^4 - 5 \times 10^5$	2	10,5	5	26,3	3	12,5	14	58,3
$5 \times 10^5 - 5 \times 10^6$	7	36,8	8	42,1	10	41,7	8	33,3
$5 \times 10^6 - 5 \times 10^7$	6	31,6	4	21,1	8	33,3	2	8,3
$5 \times 10^7 - 5 \times 10^8$	4	21,1	2	10,5	3	12,5	-	0,0

5. Методом выбора является внутриа­рте­риальный путь введения антимикробных средств через катетеризированные ветви магистральных артерий нижних конечностей (нижняя надчревная артерия, глубокая артерия, огибающая подвздошную кость).

Литература

1. Булавкин В.П., Шиленок Д.В., Косинец А.Н. и др. Хирургическое лечение больных с гнойными осложнениями диабетической стопы. // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 1998. - №2. – С.46-47.
2. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы (клиника, диагностика, лечение и профилактика). - М.: Универсиум Паблишинг, 1998. - 138с.
3. Земляной А.Б., Светухин А.М. Стандарты диагностики и комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм диабетической стопы // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: Тез. докл. Нац. Конгр. - М., 2001. - С. 133-139.
4. Колесов А.П. Столбовой А.В., Кочеровец В.И. Анаэробные инфекции в хирургии. - Ленинград, 1989. – 160с.
5. Косинец А.Н., Окулич В.К., Булавкин В.П. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: Руководство. – Витебск: ВГМУ, 2002. - 600 с.
6. Красильников А.П. Справочник по антисептике. – Минск, 1995. – 367с.
7. Медицинская микробиология. // под ред. Покровского В.И., Поздеева О.К. – М., 1998. – 184с.
8. Навашин П.С., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М., 1982. – 496с.
9. Страчунский Л.С., Муко­нин А.А. Влияние фармако­динамики различных классов антибактериальных препаратов на режимы их дозирования // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2000. - №4. – С. 40-44.
10. Холодова Е.А., Мохорт Т.В. Современные принципы лечения инсулиннезависимого сахарного диабета // *Медицинские новости.* – 1995. - №4. - С. 2-10.
11. Чур Н.Н. Современный подход к лечению влажной диабетической гангрены нижних конечностей // Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов: Материалы юбилейной конф., Санкт-Петербург, дек. 1997г. – СПб., 1997. - С. 300-301.
12. Craig W., Ebert S. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1991. - Suppl 74. - P. 63-71.
13. Drusano G., Craig W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in selection of antibiotics for respiratory tract infections // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1997. - Vol. 9. – P. 38-44.
14. Ehrlich M., Daschner F.D., Kummerer K. Rapid antibiotic drug monitoring // *J. Chromatogr.* – 2001. - Vol. 751, №2. - P. 357-363.
15. Forrest A., Nix D., Ballow C. et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1993. - Vol. 37. - 1073-1081.
16. Jehl F., Gallon C., Monteil H. High-performance liquid chromatography of antibiotics // *J. Chromatogr.* – 1990 - Vol. 531. - P. 509-548.
17. Manual of Clinical Microbiology: Fifth Edition (Editor in Chief Albert Balows). - Washington, D.C. - 1991. – 136p.
18. Quintiliani R., Nicolau D.P., Nightingale C.N. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in antibiotic usage. *Infectious Diseases and antimicrobial Therapy of Ears, Nose and Throat* // Johnson J. T., ed. – 1997. - 1st. Ed. – P. 48-55.

Поступила 01.09.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Новиков Д.К., Генералов И.И., Данющенко Н.М., Железняк Н.В., Кардович Г.А., Окулич В.К., Сергеев Ю.В., Сергеев А.Ю., Генералова А.Г. **Медицинская микробиология.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 210 с.

Генералов И.И., Железняк Н.В., Данющенко Н.М., Окулич В.К. **Методические указания по общей микробиологии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 28 с.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

ПРОФИЛЬ ГОРМОНОВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАННЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ И ОПУХОЛЕВИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ЭНДОХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

ДИВАКОВА Т.С., ФОМИНА М.П., КИЧИГИНА Т.Н.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии,
Центральная научно-исследовательская лаборатория*

Резюме. Целью работы явилось определение профиля гормонов эндокринной системы у больных раннего репродуктивного возраста до и после лапароскопического удаления доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Исследовали образцы сывороток у 83 пациенток в возрасте 15 – 32 лет до и через 3 месяца после операции по поводу доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников. Радиоиммунологическим методом определяли содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, тиреотропного гормона, гормонов щитовидной железы, тиреоглобулина, тироксинсвязывающего глобулина, кортизола, эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона в I и II фазы менструального цикла. Результаты работы показали, что у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников имеются разнонаправленные изменения в функционировании гипоталамо–гипофизарно–щитовидно–надпочечниково–яичниковой системы. Дисбаланс гормонов эндокринной системы сохранялся и в некоторых случаях усугублялся через 3 месяца после органосберегающей операции. Усугубление дисбаланса гормонов имело место при наличии и рецидивировании синдрома тазовых болей, дисменорее, сопутствующем воспалительном процессе внутренних половых органов, перенесённых хирургических вмешательств по поводу гинекологических заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексной реабилитации больных после удаления опухолей и опухолевидных образований яичников с включением длительной гормональной терапии и дифференцированной гормональной контрацепции.

Ключевые слова: лапароскопия, гормоны, опухоли, опухолевидные образования, яичники.

Abstract. The study was undertaken to measure the hormone profile of endocrine system in patients of young childbearing age before and after laparoscopic removal of benign tumors and tumor-like neoplasms of ovaries. Serum specimens were investigated in 83 patients aged 15 – 32 years before and 3 months after operation for benign tumors and tumor-like neoplasms of ovaries. Follicle-stimulating and luteinizing hormones, prolactin, thyrotropic hormone, thyroid hormones, thyroglobulin, thyroxine binding globulin, cortisol, estradiol, estriol, progesterone, testosterone were measured by radioimmunoassay during the I and II phases of menstrual cycle. The examination has shown that there are dissociated changes in the functioning of the hypothalamo–pituitary–thyroid–adrenal–ovarian system in patients with benign tumors and tumor-like neoplasms of ovaries. Hormone disorder of endocrine system persisted and aggravated in some cases 3 months after the organ protective intervention. The hormone disorder aggravation occurred in pelvic pain syndrome and its recurrences, in dysmenorrhoea, associated internal genital inflammatory diseases, after previous surgical interventions for gynecological diseases. The data obtained indicate the necessity of complex rehabilitation in patients after the removal of benign tumors and tumor-like neoplasms of ovaries, including prolonged hormone therapy and differential oral contraceptives.

Возникновение доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников тесно связано с длительными гормональными нарушениями в организме женщины. С учётом 5-

кратного роста эндокринной патологии и нарушений формирования репродуктивной системы у подростков [2] можно предполагать значительное увеличение риска возникновения объёмных образований яичников в раннем репродуктивном возрасте. Внедрение малоинвазивной хирургии в практику гинекологии [1], выполнение симультанных лапароскопических вмешательств

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии - Дивакова Т.С.

при хирургических заболеваниях органов брюшной полости [4] позволили использовать метод лапароскопии преимущественно для органосохраняющих операций при объёмных образованиях яичников. Щадящие вмешательства под увеличением эндоскопа дают возможность предотвратить рецидив опухоли, сохранить фолликулярный потенциал гонад, избежать формирования спаечного процесса в малом тазу. Остаются недостаточно изученными вопросы изменения функции эндокринной системы после эндоскопических операций, степени её нормализации и необходимости подготовки организма пациентки к последующей беременности.

Целью исследования явилось определение профиля гормонов эндокринной системы у больных раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников до и после хирургической лапароскопии.

Методы

Профиль гормонов эндокринной системы был исследован у 83 больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников в возрасте от 15 до 32 лет до операции и через 3 месяца после эндоскопического вмешательства, у 13 практически здоровых женщин, подвергнутых лапароскопической стерилизации (контрольная группа). Объём лапароскопического вмешательства заключался в удалении опухоли или кисты с резекцией яичника в пределах здоровых тканей или без резекции с фулгуляцией ложа. По результатам морфологического и цитологического исследований удалённых тканей, содержимого образований, перитонеальной жидкости были сформированы группы на основании общепринятой классификации опухолей яичников [3]. В I группу вошли 18 пациенток с серозными цистаденомами, во II – 8 с муцинозными цистаденомами, в III – 17 с дермоидными кистами, в IV – 15 с эндометриоидными кистами, в V – 9 с паровариальными кистами, в VI – 8 с фолликулярными кистами, в VII – 8 с кистами жёлтого тела. Больные до операции обследованы клиническим, эхографическим, эндоскопическим методами. Определён уровень опухолевых маркёров крови (СА-125, ферритин, онкофетальный антиген) с применением имму-

ноферментного, иммунорадиометрического, радиоиммунологического методов. Выполнены бактериоскопические, бактериологические, иммуноферментные исследования и полимеразная цепная реакция на инфекцию, передающуюся половым путём. Пациентки не имели клинических проявлений сопутствующей патологии эндокринных желёз и обострения экстрагенитальных заболеваний на момент обследования, не применяли гормональных препаратов в течение последних 6 месяцев.

Состояние эндокринной системы изучали по уровню фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3), тиреоглобулина (ТГ), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), кортизола (К), эстрадиола (Е2), эстриола (Е3), прогестерона (П), тестостерона (Т) в I фазу (5–7-й день) и во II фазу менструального цикла (21–24-й день), применяя радиоиммунологический метод с использованием стандартных наборов реактивов «Хозрасчётного опытного производства Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси». Обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ «STATISTICA for Windows» на основе методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов показал, что уровень ФСГ до операции был высоким ($P < 0,05$) в I и II фазы менструального цикла в I, II, IV, VI группах (таблицы 1, 2). Концентрация ФСГ превышала уровни гормона здоровых в 2,9 раза при серозных цистаденомах, в 3,2 раза – при муцинозных цистаденомах, в 2,3 раза – при эндометриоидных и фолликулярных кистах, в 3 раза (I фаза) – при дермоидных кистах, в 2,2 раза (II фаза) – при паровариальных кистах (таблицы 1, 2). Уровень ФСГ в VII группе (таблица 2) не отличался от контрольного ($P > 0,05$). После операции в I, II, III, IV, V, VI группах (таблицы 1, 2) концентрация ФСГ в I и II фазы цикла оставалась высокой, превышая показатели контрольной группы в 1,8 – 5 раз ($P < 0,05$). В IV группе (таблица 2) уровень ФСГ возрос в I фазу в 5 раз, во II – в 2,8 раза ($P < 0,05$).

Исходная концентрация ЛГ в I, II, III и IV группах (таблицы 1, 2) в сравнении со здоровыми в I фазу цикла оказалась выше в 2,8 – 3,8 раза ($P < 0,05$), во II фазу – выше в 6,7 и 2 раза только в I и II группах (таблица 1) соответственно ($P < 0,05$). Тенденция к повышению концентрации ЛГ ($P > 0,05$) в обе фазы менструального цикла наблюдалась в V группе (таблица 2). Во II фазу в III группе (таблица 1) уровень ЛГ был ниже в 2,6 раза ($P < 0,05$), а в VII группе (таблица 2) показатель ЛГ имел тенденцию к снижению ($P > 0,05$). Не отличались от контрольных ($P > 0,05$) показатели ЛГ во II фазу в IV группе, в I – в VII группе, в обе фазы цикла – в VI группе (таблица 2). После операции в I, II и III группах (таблица 1) во II фазу цикла отмечена тенденция к снижению концентрации ЛГ ($P > 0,05$). В то же время в I, II и IV группах (таблицы 1, 2) в I фазу уровень ЛГ превышал контроль в 1,8 – 2 раза ($P < 0,05$). Низкий уровень ЛГ ($P < 0,05$) наблюдался в VII группе во II фазу цикла (таблица 2).

Соотношение ЛГ/ФСГ до операции во II фазу во II, III, IV, V группах и в обе фазы цикла в VI группе (таблицы 1, 2) было меньше контрольных значений в 1,6 – 3,3 раза ($P < 0,05$). Только в I группе (таблица 1) во II фазу цикла коэффициент ЛГ/ФСГ был высоким ($P < 0,05$). В IV, V и VI группах значения коэффициента во II фазу после операции не изменились (табл. 2). Лишь в I, II и VII группах (таблицы 1, 2) во II фазу цикла он снизился в 3,1 раза ($P < 0,05$). В III группе (таблица 1) в I фазу цикла соотношение ЛГ/ФСГ лишь незначительно возросло ($P > 0,05$).

Исходные уровни ПРЛ оказались выше в 1,5 – 2,3 раза ($P < 0,05$) у больных I, II, IV и VI групп (таблицы 1, 2). В III группе (таблица 1) во II фазу цикла уровень ПРЛ был выше в 4,7 раза в сравнении с контролем ($P < 0,05$). Показатели концентрации ПРЛ в V группе (таблица 2) были в 2,5 раза ниже ($P < 0,05$). Уровень ПРЛ в VII группе (таблица 2) не отличался от контрольного ($P > 0,05$). Через 3 месяца после операции нормализация уровней ПРЛ отмечена в VI группе (таблица 2). В I, II, III, IV и V группах (таблицы 1, 2) наблюдалось снижение концентрации ПРЛ в 1,6 – 2,5 раза ($P < 0,05$).

Анализ уровней ТТГ в дооперационном периоде показал, что в I и II фазах цикла в I, II, III, IV, V и VI группах (таблицы 1, 2) значения ТТГ оказались высокими ($P < 0,05$). Достоверных

отличий между показателями ТТГ в VII и контрольной группах не отмечено (таблица 2). После операции в I, II, III, V и VI группах (таблицы 1, 2) концентрация ТТГ оставалась повышенной ($P < 0,05$), а после удаления эндометриоидных кист (таблица 2) уровень ТТГ достиг ещё более высоких показателей ($P < 0,05$).

Концентрация Т4 в I, II, III группах (таблица 1) до операции имела тенденцию к повышению ($P > 0,05$). В IV и VII группах (таблица 2) была отмечена тенденция к снижению уровня Т4 ($P > 0,05$). Показатели Т4 в V, VI группах соответствовали уровню здоровых (таблица 2). После операции в I, II, IV и VI группах (таблицы 1, 2) сохранялась тенденция к снижению уровня Т4 ($P > 0,05$). Нормализация показателей Т4 наблюдалась в III и VII группах (таблицы 1, 2). Различий в концентрации Т4 до и после операции не отмечалось только в V группе (таблица 2).

Уровень Т3 в I, II, III и VI группах (таблицы 1, 2) имел тенденцию к снижению (ниже в 1,5 раза в сравнении с контролем; $P > 0,05$). В IV и V группах (таблица 2) уровень Т3 был ниже контрольных значений в 1,9 и 2,2 раза соответственно ($P < 0,05$). После операции концентрация Т3 оставалась достоверно низкой во всех группах (таблицы 1, 2).

Концентрация ТГ во II фазу цикла в I, II, IV и V группах (таблицы 1, 2) превышала значения контрольной группы (в 2,6; 2,3; 2; 1,6 раза соответственно; $P < 0,05$). Уровень ТГ на протяжении цикла в III и VI группах (таблицы 1, 2) был выше в 2 и 2,9 раза ($P < 0,05$). Лишь в VII группе (таблица 2) показатели ТГ имели тенденцию к снижению ($P > 0,05$). После операции выявлена нормализация показателей ТГ во II и III группах (таблица 1). В I, IV и VII группах (таблицы 1, 2) отмечалась тенденция к снижению концентрации ТГ ($P > 0,05$). Уровень ТГ в V и VI группах (таблица 2) был выше в 2 раза ($P < 0,05$).

Концентрация ТСГ у всех больных (таблицы 1, 2) до операции была высокой ($P < 0,05$). После операции полной нормализации уровня ТСГ не выявлено ни в одной из групп больных. Однако концентрация ТСГ несколько снизилась в I, II, V, VI и VII группах (таблицы 1, 2).

Анализ значений коэффициента Т4/ТСГ (оценка степени нарушений в транспортном звене тиреоидной регуляции) показал, что у больных всех групп (таблицы 1, 2) данное соотношение

ние было низким ($P < 0,05$). В I, II, IV, VI и VII группах Т4/ТСГ был снижен в 2,1 раза, в III и V группах – в 1,6 раза (таблицы 1, 2). После операции значения коэффициента Т4/ТСГ остались достоверно низкими в I, II, III, IV и VI группах (таблицы 1, 2), а в V и VII группах (таблица 2) сохранялась тенденция к снижению показателя Т4/ТСГ ($P > 0,05$).

Уровень К до операции был высоким ($P < 0,05$) во всех группах больных (таблицы 1, 2). В I, II, III и IV группах (таблицы 1, 2) имели место наиболее высокие уровни К (выше в 2,4 раза в сравнении со здоровыми; $P < 0,05$). После операции во всех группах (таблицы 1, 2) сохранялась тенденция к повышению показателей К ($P > 0,05$).

Концентрация Е2 до операции в I, II, III и V группах (таблицы 1, 2) на протяжении менструального цикла имела тенденцию к снижению ($P > 0,05$). Уровень Е2 оказался высоким ($P < 0,05$) в I фазу цикла в IV и VI группах (таблица 2). Концентрация Е2 в VII группе (таблица 2) достоверно не отличалась от контрольных значений. После операции уровень Е2 нормализовался только в III группе (таблица 1). В I, II и V группах (таблицы 1, 2) в I фазу цикла концентрация Е2 превышала контрольные значения в 1,7 раза ($P < 0,05$), во II фазу – сохранялась тенденция к его снижению ($P > 0,05$). В IV группе (таблица 2) в I фазу цикла концентрация Е2 оставалась, как и до операции, высокой ($P < 0,05$). Уровень Е2 в обе фазы менструального цикла в VI группе (таблица 2) был низким ($P < 0,05$).

Концентрация Е3 в I фазу цикла во всех группах (таблицы 1, 2) была ниже порога чувствительности выявления гормона набором реактивов. Во II фазу цикла концентрация Е3 превышала контрольные значения ($P < 0,05$) в III и VI группах (таблицы 1, 2). Через 3 месяца после операции в обе фазы цикла гормон обнаруживался в минимальных концентрациях во всех группах (таблицы 1, 2) за исключением III, где оставался повышенным в 1,5 раза в сравнении с контролем ($P < 0,05$).

Дооперационный уровень П во II фазу цикла был низким ($P < 0,05$) у больных I, II, III, IV, V и VI групп (таблицы 1, 2). В I и II группах (таблица 1) в I фазу цикла П был в 3,1 раза ниже ($P < 0,05$). В III, IV и VII группах (таблицы 1, 2) в I фазу цикла отмечена высокая концентрация П ($P < 0,05$). После операции уровень П нормали-

зовался только в VII группе (таблица 2). В I, II и III группах (таблица 1) концентрация П в I фазу имела тенденцию к повышению ($P > 0,05$), а во II фазу оставалась низкой ($P < 0,05$). В IV группе (таблица 2) уровень П значительно снизился в сравнении с контролем и дооперационным уровнем. Тенденция к снижению П сохранялась в V и VI группах (таблица 2) во II фазу цикла ($P > 0,05$).

Анализируя значения коэффициента Е2/П на дооперационном этапе, следует отметить, что в I, II, V, VI группах в обе фазы и в III, IV группах во II фазу цикла (таблицы 1, 2) данный показатель превышал контрольные значения ($P < 0,05$). Соотношение Е2/П было низким ($P < 0,05$) только в III, IV группах в I фазу и в VII группе в обе фазы цикла (таблицы 1, 2). После операции значения коэффициента Е2/П нормализовались только в VII группе (таблица 2). В I, II и III группах (таблица 1) показатели данного соотношения оставались высокими ($P < 0,05$), а в V и VI группах (таблица 2) коэффициент Е2/П имел тенденцию к повышению ($P > 0,05$). У пациенток IV группы послеоперационный показатель Е2/П возрос в сравнении с дооперационным (таблица 2).

Во всех группах больных (таблицы 1, 2), за исключением VII, имели место высокие исходные значения соотношения ЛГ/П ($P < 0,05$). Характерно, что коэффициент ЛГ/П до операции оказался особенно высоким ($P < 0,001$) в обе фазы в I, II группах и во II фазу в V группе (таблицы 1, 2). После операции коэффициент ЛГ/П сохранял тенденцию к повышению ($P > 0,05$) в V и VI группах (таблица 2). В I и II группах (таблица 1) значения ЛГ/П оставались высокими ($P < 0,05$). У пациенток III и IV групп (таблицы 1, 2) коэффициенты ЛГ/П возросли ещё более по сравнению со значениями до операции ($P < 0,05$). После операции в VII группе (таблица 2) коэффициент ЛГ/П оставался низким ($P < 0,05$).

Уровень Т у пациенток I, II, III, IV, VI групп (таблицы 1, 2) до операции был высоким ($P < 0,05$) в обе фазы цикла. В III и VI группах (табл. 1, 2) отмечена максимальная концентрация Т ($P < 0,001$). В V и VII группах (таблица 2) отличий в уровнях Т не выявлено ($P > 0,05$). После операции во всех группах имело место повышение уровня Т в сравнении с исходным (таблицы 1, 2). В I, II, III группах (таблица 1) зарегистрированы наибольшие изменения концентрации Т ($P < 0,05$).

Таблица 2

Гормональный профиль крови у больных с опухолевидными образованиями яичников

Группы	Эндометриодные кисты (IV), n = 15						Паровариальные кисты (V), n = 9						Фолликулярные кисты (VI), n = 8						Кисты жёлтого тела (VII), n = 8						Здоровые, n = 13	
	До операции			После операции			До операции			После операции			До операции			После операции			До операции			После операции			I фаза	II фаза
	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза	III фаза	I фаза	II фаза			
ФСТ, МЕ/л	10,47± 2,16*	10,56± 1,87*	14,40± 1,49*	20,70± 3,46*	3,46± 1,49*	14,40± 1,49*	5,74± 1,22	11,60± 1,44*	4,51± 1,26	9,40± 0,91*	9,40± 0,91*	4,51± 1,26	11,03± 1,43*	10,10± 1,08*	9,71± 1,16*	7,72± 1,87	3,41± 1,21	4,15± 0,04	4,85± 1,45	6,79± 2,28	4,85± 1,45	4,16± 0,53	5,18± 0,31			
ЛГ, МЕ/л	15,63± 2,03*	8,67± 2,72	12,10± 0,96	7,30± 0,39*	0,39± 2,72	12,10± 0,96	6,12± 0,99	13,40± 0,96	5,10± 1,52	10,20± 1,84	10,20± 1,84	5,10± 1,52	3,34± 0,52	9,05± 0,77	5,67± 0,31	6,37± 0,14	4,23± 0,18	6,40± 1,02	3,90± 1,50	4,68± 1,01	4,11± 0,52	9,54± 1,52				
ЛГ/ФСГ	1,49± 0,07*	0,82± 0,09*	0,84± 0,02*	0,35± 0,05*	0,05± 0,09*	0,84± 0,02*	1,07± 0,15	1,16± 0,27	1,13± 0,98	1,09± 0,03	1,09± 0,03	1,13± 0,98	0,30± 0,25*	0,90± 0,02*	0,58± 0,29	0,83± 0,03*	1,24± 0,13	1,54± 0,27	0,80± 0,07	0,69± 0,03*	0,99± 0,06	1,84± 0,26				
ПРЛ, ммЕ/л	549,84± 104,73*	172,56± 43,04*	124,0± 11,12*	206,40± 37,92	43,04± 37,92	124,0± 11,12*	106,08± 5,52*	120,0± 35,96*	231,84± 29,76	180,0± 20,28*	180,0± 20,28*	231,84± 29,76	554,64± 56,40*	715,92± 89,91*	235,20± 44,88	271,92± 50,40	274,32± 45,36	294,0± 72,0	213,60± 52,56	223,68± 27,84	247,20± 68,64	312,48± 72,72				
ТТГ, ммЕ/л	3,94± 0,90*	3,80± 0,74*	4,05± 0,66*	4,0± 0,65*	0,65± 0,74*	4,05± 0,66*	2,53± 0,52*	2,80± 0,25*	2,34± 0,44*	2,25± 0,08*	2,25± 0,08*	2,34± 0,44*	3,67± 0,94*	3,83± 0,49*	3,21± 0,75*	3,60± 0,36*	1,45± 0,87	1,30± 0,74	1,39± 0,27	1,78± 0,69	1,32± 0,07	1,63± 0,09				
Т4, нмоль/л	81,51± 13,05	94,30± 5,66	65,60± 5,58*	65,60± 5,58*	5,58± 13,05	65,60± 5,58*	110,41± 5,92	116,40± 18,93	121,04± 3,34	112,50± 22,35	112,50± 22,35	121,04± 3,34	98,96± 22,69	103,75± 6,41	83,32± 12,34	94,39± 9,43	85,55± 2,89	86,30± 6,37	98,27± 2,54	101,23± 21,34	106,10± 5,02	104,71± 5,92				
Т3, нмоль/л	1,20± 0,15*	1,39± 0,09*	1,35± 0,04*	1,47± 0,11*	0,11± 0,09*	1,35± 0,04*	1,10± 0,07*	1,15± 0,04*	1,19± 0,09*	1,20± 0,09*	1,20± 0,09*	1,19± 0,09*	1,60± 0,17*	1,53± 0,27*	1,56± 0,18*	1,45± 0,13*	1,34± 0,21*	1,60± 0,15*	1,46± 0,21*	1,59± 0,33	2,48± 0,10	2,40± 0,52				
ТГ, нг/мл	8,70± 5,04	24,15± 4,14*	7,45± 0,75*	14,17± 2,22	0,75± 2,22	7,45± 0,75*	15,76± 1,87	18,90± 1,29*	26,36± 2,21*	23,10± 2,36*	23,10± 2,36*	26,36± 2,21*	31,30± 4,23*	37,98± 5,87*	22,35± 1,77*	29,23± 1,98*	7,34± 0,32*	8,30± 0,29*	9,26± 1,28	7,89± 0,51*	12,29± 1,99	12,17± 0,84				
ТСГ, нмоль/л	459,40± 50,80*	495,0± 48,80*	614,0± 18,92*	614,0± 18,92*	18,92± 50,80*	614,0± 18,92*	488,80± 37,40*	517,0± 95,47*	457,80± 40,24*	439,0± 49,60*	439,0± 49,60*	457,80± 40,24*	507,40± 19,60*	572,0± 94,72*	393,0± 25,0*	426,60± 53,42*	427,0± 33,92*	482,0± 40,89*	375,80± 21,40*	393,20± 37,20	273,40± 9,80	262,40± 39,60				
Т4/ТСГ	0,18± 0,02*	0,19± 0,03*	0,26± 0,04*	0,11± 0,03*	0,03± 0,04*	0,26± 0,04*	0,23± 0,03*	0,23± 0,03*	0,26± 0,02*	0,26± 0,02*	0,26± 0,02*	0,20± 0,03*	0,20± 0,03*	0,18± 0,04*	0,21± 0,03*	0,22± 0,03*	0,20± 0,04	0,18± 0,03*	0,26± 0,02*	0,26± 0,03*	0,39± 0,01	0,40± 0,02				
К, нмоль/л	516,43± 103,51*	385,53± 30,70*	279,20± 17,27	416,60± 52,59*	30,70± 52,59*	279,20± 17,27	348,62± 23,05*	372,0± 4,54*	312,67± 12,32*	355,35± 32,56	355,35± 32,56	410,07± 40,30*	431,68± 27,98*	390,45± 23,49*	390,45± 23,49*	401,11± 18,58*	382,92± 33,37*	376,40± 86,60	342,29± 22,28*	351,47± 45,59	218,75± 17,61	281,0± 20,42				
Е2, нмоль/л	0,63± 0,14*	0,47± 0,13	0,55± 0,04	0,50± 0,07*	0,07± 0,13	0,55± 0,04	0,27± 0,04	0,35± 0,13	0,34± 0,02*	0,45± 0,04	0,45± 0,04	0,37± 0,01*	0,65± 0,32	0,15± 0,01*	0,15± 0,01*	0,32± 0,02	0,21± 0,01	0,50± 0,15	0,26± 0,03	0,58± 0,11	0,23± 0,04	0,53± 0,11				
Е3, нмоль/л	0	0,40± 0,06*	0	0	0,06± 0,06*	0	0	0	0	0	0	0	0	1,46± 0,18*	0	0	0	0,35± 0,05*	0	0	0,28± 0,001	0,61± 0,03				
П, нмоль/л	12,87± 3,60*	14,33± 6,67*	0,80± 0,12*	0,35± 0,12*	0,12± 0,12*	0,80± 0,12*	2,35± 0,29	4,80± 0,21*	2,84± 0,35	28,20± 16,30	28,20± 16,30	2,10± 0,21	20,18± 14,62	2,41± 0,34	2,41± 0,34	24,22± 1,13	4,52± 0,35*	38,33± 3,81	2,84± 0,04	34,90± 1,45	2,61± 0,26	37,42± 4,29				
Е2/П	0,05± 0,009*	0,03± 0,005*	0,69± 0,08*	1,43± 0,07*	0,07± 0,08*	0,69± 0,08*	0,11± 0,02	0,07± 0,01*	0,12± 0,01	0,02± 0,01	0,02± 0,01	0,18± 0,02	0,03± 0,02	0,11± 0,06	0,11± 0,06	0,01± 0,002	0,05± 0,01	0,01± 0,001	0,09± 0,03	0,02± 0,01	0,09± 0,001	0,014± 0,001				
ЛГ/П	1,21± 0,11*	0,61± 0,07*	15,13± 5,24*	20,86± 5,64*	0,07± 5,64*	15,13± 5,24*	2,60± 0,23*	2,79± 0,52*	1,80± 0,12	0,36± 0,09	0,36± 0,09	1,59± 0,05	1,45± 0,04*	2,35± 0,98	2,35± 0,98	0,26± 0,02	0,94± 0,07	0,17± 0,01	1,37± 0,25	0,13± 0,01*	1,57± 0,05	0,25± 0,02				
Т, нмоль/л	2,93± 0,38*	3,07± 0,33*	1,95± 0,22	2,50± 0,18*	0,18± 0,22	1,95± 0,22	1,28± 0,18	1,35± 0,13	2,88± 0,23*	3,75± 0,35*	3,75± 0,35*	3,94± 0,32*	4,93± 0,27*	4,01± 0,49*	4,01± 0,49*	5,0± 0,67*	1,90± 0,34	2,0± 0,22	2,41± 0,12*	2,57± 0,24	1,82± 0,36	1,94± 0,51				

Примечание: * - P ≤ 0,05 в сравнении с группой здоровых соответствующей фазы менструального цикла.

Итак, исследование гормонального профиля у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников выявило дисбаланс функционирования системы гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа – надпочечники – яичники как до, так и после эндоскопического вмешательства. Общим для всех групп больных до операции были следующие нарушения: высокие показатели ЛГ в I фазу цикла (исключая группы с ретенционными кистами яичников), ТСГ, К, снижение коэффициентов ЛГ/ФСГ, Т4/ТСГ и уровня ТЗ. При доброкачественных опухолях яичников (I, II, III группы), эндометриoidных и фолликулярных кистах имели место высокие уровни ФСГ, ПРЛ, ТТГ, ТГ, Т, коэффициентов Е2/П, ЛГ/П и снижение П во II фазу цикла. Специфичным для большинства доброкачественных опухолей яичников являлось снижение концентрации Е2 в обе фазы менструального цикла. Лишь при эндометриoidных и фолликулярных кистах синтез Е2 оказался высоким. Наименьшие изменения гормонального фона имели место при паровариальных кистах и кистах жёлтого тела. После лапароскопического удаления доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников полной нормализации гормонального профиля не возникало. При этом сохранялся высокий уровень ФСГ, ТТГ, ТСГ, К, Е2 в I фазу и коэффициентов (Е2/П, ЛГ/П), возрастание Т, низкие значения ТЗ, Е2 и П во II фазу цикла, соотношений ЛГ/ФСГ и Т4/ТСГ.

Проведённые нами исследования показали [1], что у 71 % больных доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников имели место визуальные лапароскопические признаки перенесённого воспаления в малом тазу и по данным цитологического исследования перитонеальной жидкости констатирован хронический воспалительный процесс внутренних половых органов. При этом у 2/3 больных отсутствовали положительные реакции на урогенитальную инфекцию, передающуюся половым путём. Этот факт, по-видимому, является дополнительным моментом, усугубляющим нарушения стероидогенеза в яичниках при объёмных образованиях в них и препятствующий его нормализации после их эндоскопического удаления. Рецидивирующий синдром тазовых болей и дисменорея у больных могут являться факторами, повышающими напряжённость адапта-

ционных систем организма, определяя выраженную секрецию ПРЛ, ТТГ, К, формирование субклинической формы гипотиреоза.

Выводы

1. При доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников имеются разнонаправленные изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-щитовидно-надпочечниково-яичниковой системы, наиболее выраженные при истинных опухолях и наличии сопутствующего воспалительного процесса внутренних половых органов.

2. Дисфункция эндокринной системы характеризуется нарушениями циклического и базального выброса гонадотропных гормонов (повышение ФСГ, ПРЛ, ТТГ, повышение либо снижение ЛГ), изменениями синтеза гормонов и глобулинов щитовидной железы, повышением синтеза К, нарушением стероидогенеза в яичниках, сопровождающимся возрастанием Т.

3. После эндоскопического удаления объёмных образований яичников дисбаланс эндокринной системы, имевший место до оперативного лечения, не только не исчезает, но может усугубляться, свидетельствуя о необходимости коррекции этого состояния.

Литература

1. Дивакова Т.С., Артюховская М.П., Иконостасова И.В. Лапароскопия в обследовании и лечении женщин раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // VII съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь: Материалы съезда. – Гродно, 2002. – С. 85 – 91.
2. Кротин П.Н., Юрьев В.К., Куликов А.М. Репродуктивный потенциал современных девушек-подростков и пути его сохранения // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. - №3 (7). – С. 5 – 8.
3. Серов С.Ф., Скалли Р.Е., Собин Л.Г. и др. Гистологическая классификация опухолей яичников. – М.: Медицина, 1977. – 54 с.
4. Стебунов С.С. и др. Основные принципы проведения симультанных лапароскопических вмешательств при различных заболеваниях органов брюшной полости и малого таза // Малоинвазивная хирургия в Республике Беларусь. – Гомель, 2002. – С. 121 – 123.

ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЮХНОВЕЦ А.А.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации специалистов*

Резюме. Цель исследования – изучение цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови при аутоиммунном и подостром тиреоидитах, при диффузном и диффузно-узловом токсическом и при диффузном нетоксическом зобе, а также при раке щитовидной железы. Цитохимический анализ лейкоцитов периферической крови произведен у 38 человек с аутоиммунным тиреоидитом (12 из них находились в эутиреоидном состоянии, 4 – в гипертиреоидном, 22 – в состоянии гипотиреоза), у 40 человек с диффузным токсическим зобом (28 имели среднюю степень тяжести тиреотоксикоза, 12 – тиреотоксикоз тяжелой степени), у 29 человек с диффузно-узловым токсическим зобом (12 – с диффузно-узловым токсическим зобом легкой степени, 10 – со средней степенью тяжести, 7 – с тяжелой степенью диффузно-узлового токсического зоба), у 22 человек с подострым тиреоидитом, у 16 человек с диффузным нетоксическим зобом, у 11 человек с диагнозом рака щитовидной железы. Показано, что цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови при заболеваниях щитовидной железы выражено изменены и имеют специфические характеристики в зависимости от вида тиреоидной патологии. Имеется общность изменений цитохимических показателей лейкоцитов (понижение уровня катионных белков, повышение активности кислой и щелочной фосфатаз, увеличение содержания гликогена и липидов) при аутоиммунном тиреоидите, диффузном токсическом зобе и диффузно-узловом токсическом зобе, что является ещё одним признаком единства патогенетических процессов при данных заболеваниях. При диффузном токсическом зобе тяжелой степени и диффузно-узловом токсическом зобе средней степени тяжести кислая фосфатаза не изменена. Уровень гликогена и липидов при диффузно-узловом токсическом зобе средней и тяжелой степеней не изменены. При подостром тиреоидите увеличено содержание гликогена и активность щелочной фосфатазы в лейкоцитах капиллярной крови и снижены показатели катионных белков. Активность кислой фосфатазы и уровень липидов лейкоцитов не изменены. Содержание катионных белков, активность щелочной фосфатазы и уровень гликогена увеличены при раке щитовидной железы и диффузном нетоксическом зобе. Активность кислой фосфатазы снижена в лейкоцитах больных раком щитовидной железы.

Ключевые слова: лейкоциты периферической крови, щитовидная железа, гликоген, липиды, кислая и щелочная фосфатазы, катионные белки.

Abstract. This study was performed to investigate cytochemical features of peripheral blood leukocytes in patients with autoimmune and subacute thyroiditis, diffuse and diffuse-nodular toxic and diffuse nontoxic goiter and also with thyroid gland cancer. Cytochemical analysis of peripheral blood leukocytes was performed in 38 patients with autoimmune thyroiditis (12 out of them were in euthyroid state, 4 – in hyperthyroid state, 22 – in hypothyroid state), in 40 patients with diffuse toxic goiter (28 patients with moderate thyrotoxicosis, 12 with severe thyrotoxicosis), in 29 patients with diffuse-nodular toxic goiter (12 – with mild, 10 – with moderate, 7 – with severe thyrotoxicosis), in 22 patients with subacute thyroiditis, in 16 patients with diffuse nontoxic goiter, in 11 patients with thyroid gland cancer and 23 persons comprising the control group. Cytochemical features of peripheral blood leukocytes in patients with thyroid diseases were changed in comparison with those in controls and had specific characteristics depending on the type of thyroid pathology. Similarity of cytochemical changes (decrease of cationic proteins level, increase of acid and alkaline phosphatases activity, increase of glycogen and lipids amount) was observed in autoimmune thyroiditis, diffuse and diffuse-nodular toxic goiter. These data may additionally indicate that pathogenetic processes in these diseases have similar features. Acid phosphatase was not changed in severe diffuse toxic goiter and in moderate diffuse-nodular toxic goiter. The levels of glycogen and lipids in moderate and severe diffuse-nodular toxic goiter were not changed. The amount of glycogen and the activity of alkaline phosphatase in peripheral blood leukocytes in subacute thyroiditis were increased and cationic proteins level was decreased. Acid phosphatase activity and the level of lipids in leukocytes were not changed. Cationic proteins amount, alkaline phosphatase activity and glycogen level were increased in thyroid gland cancer and in diffuse nontoxic goiter. Acid phosphatase activity in leukocytes was decreased in patients with thyroid gland cancer.

В настоящее время заболевания щитовидной железы имеют большое значение для практического здравоохранения. Это обусловлено широкой распространённостью среди населения различных форм гипо- и гипертиреоза, аутоиммунных и онкологических поражений щитовидной железы и зависимостью её патологии от ухудшающейся экологической обстановки.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является одним из наиболее распространённых заболеваний щитовидной железы. Он встречается в различных странах с частотой от 0,1 до 1,2% у детей и от 6 до 11% среди женщин старше 60 лет [2]. Частота клинически явных форм АИТ среди населения достигает 1%, а субклинический тиреоидит и повышенные уровни антитиреоидных антител в крови могут быть обнаружены у 10-15% практически здоровых людей. АИТ является самой частой причиной развития спонтанного гипотиреоза, требующего заместительной терапии [5].

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и относится к болезням, при которых выявляется иммунологическая недостаточность. В его патогенезе большое место занимают нарушения гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета. Установлено, что при ДТЗ значительно снижена супрессорная активность мононуклеарных клеток и лимфоцитов периферической крови [2].

Проблема эндемического зоба является чрезвычайно актуальной для республики Беларусь, которая относится к странам со значительным распространением этого заболевания. Это обусловлено тем, что в связи с биогеохимическими особенностями большая часть территории республики Беларусь характеризуется недостаточностью йода во внешней среде. В последние годы в патогенезе эндемического зоба определённую роль отводят аутоиммунным механизмам, развивающимся в ответ на образование аномальных тиреоидных белков в щитовидной железе [5].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии №2 факультета повышения квалификации специалистов - Юхновец А.А.

Подострый тиреоидит (ПОТ) – воспалительное заболевание щитовидной железы вирусной этиологии. Заболевание встречается в 3-6 раз чаще у женщин в возрасте 20-50 лет. В начале заболевания характерной патоморфологической особенностью является интерстициальный отёк щитовидной железы с её инфильтрацией нейтрофилами, гигантскими клетками и деструкция тиреоидной паренхимы. В более поздней фазе нейтрофильная инфильтрация сменяется лимфоидной [2].

Почти во всех странах мира отмечается увеличение частоты встречаемости рака щитовидной железы. Определённая роль в этом отводится йодной недостаточности, воздействию ионизирующей радиации, нарушению иммуно-нейро-эндокринного гомеостаза [2].

В настоящее время большое внимание уделяется проблемам морфологии и структурной организации обменных процессов, составляющих важнейший объект молекулярной биологии. Патологи пытаются связать обнаруживаемые ими структурные изменения с нарушением процессов обмена. В связи с этим большое значение приобретает цитохимическое исследование лейкоцитов периферической крови, что даёт возможность получить не только количественные и морфологические сведения, но и понять некоторые стороны обмена веществ в лейкоцитах здорового и больного человека, сущность патологических сдвигов в них, динамику компенсации и приспособительных реакций [3]. В настоящее время достигнуты большие успехи в расшифровке роли отдельных защитных факторов нейтрофильных гранулоцитов (“микрофагов”), лимфоцитов и других клеток белого ростка крови.

Динамичным показателем биологических свойств клетки является гликоген. Он служит главным источником энергии, которую потребляют лейкоциты в процессе своей жизнедеятельности. Уровень гликогена в клетке отражает её функциональное состояние [8], и определение его содержания в лейкоцитах при болезнях щитовидной железы является целесообразным.

Тиреоидные гормоны играют значительную роль в обмене липидов. Вполне вероятно наличие изменений уровня липидов в лейкоцитах крови при сдвигах показателей липид-

ного статуса при дисфункциях щитовидной железы, что может свидетельствовать ещё об одном аспекте функциональных изменений клеток белого ростка крови при рассматриваемой патологии.

Катионные белки (КБ) занимают одно из ведущих мест в реализации и координации неспецифических защитных реакций организма. Они обладают широким спектром антимикробного действия, свойствами медиатора воспаления, регулируют проницаемость сосудов, стимулируют метаболические процессы, фагоцитоз; участвуют в развитии микроциркуляторных нарушений и в накоплении лейкоцитов в очаге воспаления, в развитии лихорадки, в гемостазе и в реакциях, связанных с функцией комплемента. Однако при ряде заболеваний КБ могут оказывать повреждающее действие [4].

Биологическое значение щелочной фосфатазы (ЩФ) в лейкоцитах связано с обменом в них нуклеопротеидов, жиров и гликогена, с процессами глюконеогенеза и регенерации. ЩФ принимает участие в образовании фибриллярных белков и в переносе метаболитов биологических полимеров через клеточные мембраны и в их катаболизме. Показатели ЩФ изменяются при многих физиологических и патологических состояниях [7].

Кислая фосфатаза (КФ) является преимущественно лизосомальным ферментом, участвует в процессах фагоцитоза. Активность её может возрастать при повышении интенсивности иммунологических реакций. Установлено значительное увеличение активности КФ нейтрофилов при заболеваниях, в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные процессы, - при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, дерматомиозите, хроническом гломерулонефрите, при склеродермии, при ревматизме [7].

На функциональное состояние лейкоцитов существенное влияние оказывает щитовидная железа [9]. Исследование лейкоцитарного функционально-метаболического статуса при помощи методов цитохимии позволяет полнее изучить клинико-диагностические особенности заболеваний щитовидной железы и сделать заключение о характере и степени участия лейкоцитов в развитии тиреоидной патологии. О функциональном состоянии лейкоцитов мож-

но судить на основании изучения определённых цитохимических показателей.

Целью нашего исследования явилось изучение цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови (гликогена, липидов, кислой и щелочной фосфатаз, катионных белков) при аутоиммунном и подостром тиреоидитах, при диффузном и диффузно-узловом токсическом и при диффузном нетоксическом зобе, а также при раке щитовидной железы.

Методы

Цитохимический анализ лейкоцитов периферической крови произведен у 38 человек с АИТ (12 из них находились в эутиреоидном состоянии, 4 – в гипертиреоидном, 22 – в состоянии гипотиреоза), у 40 человек с ДТЗ (28 имели среднюю степень тяжести тиреотоксикоза, 12 – тиреотоксикоз тяжёлой степени), у 29 человек с диффузно-узловым токсическим зобом (ДУТЗ) (12 – с ДУТЗ лёгкой степени, 10 – со средней степенью тяжести, 7 – с тяжёлой степенью ДУТЗ), у 22 человек с ПОТ, у 16 человек с диффузным нетоксическим зобом (ДНТЗ), у 11 человек с диагнозом рака щитовидной железы. Диагнозы были установлены на основании характерных жалоб, анамнеза, клинической картины и лабораторно-инструментальных исследований. АИТ был верифицирован на основании пункционной биопсии щитовидной железы и определения в крови уровня антител к тиреоглобулину. Рак щитовидной железы был подтверждён послеоперационным гистологическим исследованием. Данные цитохимических исследований были сопоставлены с показателями 23 человек контрольной группы с нормально функционирующей щитовидной железой.

Взятие капиллярной крови производилось натошак из безымянного пальца левой руки с помощью скарификатора после предварительной обработки кожи спиртом. Далее капля крови наносилась на обезжиренное предметное стекло для приготовления мазка, и после высыхания крови выполнялась её фиксация с последующей окраской согласно выбранным методикам.

Определение гликогена производилось с помощью ШИК-реакции в модификации Шабадаша А.Л. с использованием реактива Шиф-

фа [8]. Катионные белки лизосом лейкоцитов определяли с помощью лизосомально-катионного теста по методу Пигаревского В.Е. с использованием спиртового раствора прочного зелёного [6]. Выявление липидов выполнялось с применением судана чёрного Б [1]. Активность кислой фосфатазы изучалась по методу Barka и Anderson [1]. Для определения щелочной фосфатазы мазки крови окрашивали по методу Beurston [3].

После окраски мазков крови их изучали под световым микроскопом МБИ -3 на иммерсионном увеличении (об. 90, ок. 10). Подсчитывали по 100 лейкоцитов и в каждой клетке определяли степень интенсивности окраски: 0-ая степень - отсутствие окраски цитоплазмы; 1-ая степень – наличие в цитоплазме единичных гранул красителя или слабое диффузное её окрашивание; 2-ая степень – умеренное количество гранул красителя или умеренное диффузное окрашивание, остаются неокрашенные участки цитоплазмы; 3-я степень – большое количество гранул красителя в цитоплазме, высо-

(0а+1б+2в+3г+4д) / 100, где цифры обозначают интенсивность окраски, буквы – количество (в %) клеток с соответствующей положительной цитохимической реакцией.

При обработке результатов была применена непараметрическая статистика. Степень достоверности различий (р) определяли при помощи критерия U (Вилкоксона - Манна - Уитни). Для сравнения изучаемых показателей между собой была использована корреляция рангов по Спирману (вычисляли коэффициент корреляции (ρ) и определяли степень его достоверности).

Результаты

У больных АИТ цитохимические показатели лейкоцитов менялись следующим образом (таблица 1): повышались количество гликогена и липидов и активность щелочной и кислой фосфатаз, и снижалось содержание катионных белков. Активность кислой и щелочной фосфатаз положительно коррелировали между собой (ρ=0,421, p<0,005).

Таблица 1

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных аутоиммунным тиреоидитом (вся группа в целом) в сопоставлении с контрольной группой

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
n	36	35	36	36	27
СЦК (у. е.)	3,0	2,7	0,9	1,3	0,6
Контр. гр., СЦК (у. е.)	2,7	2,3	0,7	0,3	0,8
р контроль	<0,05↑	<0,01↑	<0,005↑	<0,001↑	<0,01↓

Примечание: n – количество человек, СЦК - средний цитохимический коэффициент, выраженный в условных единицах, контр. гр. – контрольная группа, р – степень достоверности, ↑ - повышение показателя, ↓ - снижение показателя, Г – гликоген, Л – липиды, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, КБ – катионные белки.

кая интенсивность окраски; 4-ая степень – гранулами красителя заполнена вся цитоплазма, неокрашенных участков нет, интенсивность окраски наибольшая, часто покрывается ядро.

Цитохимическую оценку изучавшихся показателей в лейкоцитах производили в условных единицах полуколичественным методом Kaplow L. [11] в модификации Astaldi G. и Verga L. [10]. Вычисляли средний цитохимический коэффициент (СЦК) по формуле: СЦК =

Анализ цитохимических показателей в зависимости от функционального состояния щитовидной железы выявил следующие особенности (таблица 2): при эутиреоидном АИТ повышение уровня гликогена, а у больных АИТ с гипертиреоидным состоянием увеличение содержания липидов были статистически недостоверными. В остальном изменения в рассматриваемых подгруппах АИТ были сходными с данными всей группы в целом.

Таблица 2

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных аутоиммунным тиреоидитом в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
Аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз					
n	10	10	10	10	8
СЦК (у. е.)	2,9	2,8	0,9	1,1	0,6
p контроль	>0,05	=0,01↑	<0,01↑	<0,001↑	<0,05↓
Аутоиммунный тиреоидит, гипертиреоз					
n	4	4	4	4	3
СЦК (у. е.)	3,0	2,7	1,1	1,3	0,4
p контроль	=0,01↑	>0,05	<0,05↑	<0,005↑	<0,05↓
Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз					
n	22	21	22	22	16
СЦК (у. е.)	3,0	2,7	0,9	1,3	0,6
p контроль	<0,05↑	<0,05↑	<0,005↑	<0,001↑	<0,05↓

Примечание: n – количество человек, СЦК - средний цитохимический коэффициент, выраженный в условных единицах, p – степень достоверности, ↑ - повышение показателя, ↓ - снижение показателя, Г – гликоген, Л – липиды, КФ – кислая фосфатаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, КБ – катионные белки.

При ДНТЗ отмечено повышение содержания гликогена, катионных белков, высокая активность щелочной фосфатазы и тенденция к повышению уровня липидов (таблица 3). Отрицательная корреляция установлена между гликогеном и катионными белками ($\rho=-0,538$, $p<0,025$).

фосфатазы оказалась ниже контрольных данных. Была выявлена положительная корреляция содержания гликогена с уровнем липидов ($\rho=0,684$, $p=0,05$) и активностью щелочной фосфатазы ($\rho=0,761$, $p<0,0025$), а также показателей липидов и щелочной фосфатазы ($\rho=0,973$, $p<0,0005$).

Таблица 3

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных с диффузным нетоксическим зобом

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
n	16	16	16	15	15
СЦК (у. е.)	3,0	2,5	0,7	1,3	1,4
p контроль	<0,05 ↑	>0,05	>0,05	<0,001↑	<0,01↑

Примечание: см. примечание к таблице 2.

У пациентов с ПОТ наблюдалось увеличение содержания гликогена и активности щелочной фосфатазы и снижение уровня КБ, что продемонстрировано в таблице 4. Установлена отрицательная взаимосвязь между липидами и КБ ($\rho=-0,377$, $p<0,05$).

В таблице 5 отражено, что уровень гликогена, катионных белков и показатели щелочной фосфатазы при раке щитовидной железы были повышены, в то время как активность кислой

Данные таблицы 6 показывают, что в группе диффузного токсического зоба средней степени тяжести наблюдалось увеличение содержания гликогена, активности кислой и щелочной фосфатаз, тенденция к повышению уровня липидов и снижение содержания КБ в лейкоцитах капиллярной крови. Коррелятивных взаимоотношений между показателями не выявлено.

У больных с диффузным токсическим зобом тяжелой степени показатели гликогена, ли-

Таблица 4

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных подострым тиреоидитом

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
n	22	22	22	22	21
СЦК (у. е.)	3,1	2,5	0,8	1,6	0,5
p контроль	<0,005 ↑	>0,05	>0,05	<0,001 ↑	<0,005 ↓

Примечание: см. примечание к таблице 2.

Таблица 5

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных с диагнозом рака щитовидной железы

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
n	11	11	10	11	11
СЦК (у. е.)	3,2	2,5	0,5	0,7	1,4
p контроль	=0,001 ↑	>0,05	<0,05 ↓	<0,005 ↑	<0,05 ↑

Примечание: см. примечание к таблице 2.

пидов, щелочной фосфатазы были высокими, а содержание КБ оказалось ниже контрольного (таблица 6). Коррелятивных взаимоотношений между показателями не обнаружено.

ным (таблица 7). Между показателями гликогена и катионных белков данной группы установлена положительная корреляционная связь ($\rho=0,683$, $p<0,05$).

Таблица 6

Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных диффузным токсическим зобом с учётом степени тяжести

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
Диффузный токсический зоб средней степени тяжести					
n	28	28	28	28	24
СЦК (у. е.)	3,2	2,5	0,8	1,1	0,6
p контроль	<0,001 ↑	>0,05	=0,05 ↑	<0,001 ↑	<0,05 ↓
Диффузный токсический зоб тяжёлой степени					
n	12	12	11	12	11
СЦК (у. е.)	3,1	2,6	0,6	1,3	0,6
p контроль	<0,005 ↑	<0,05 ↑	>0,05	<0,001 ↑	<0,05 ↓

Примечание: см. примечание к таблице 2.

В группе диффузно-узлового токсического зоба лёгкой степени тяжести отмечалось увеличение всех цитохимических показателей лейкоцитов, кроме КБ, содержание которых было снижено (таблица 7). Коррелятивных взаимоотношений между показателями не выявлено.

У больных с диффузно-узловым токсическим зобом средней степени тяжести активность ЩФ была высокой, а содержание КБ снижен-

Как отражено в таблице 7, при диффузно-узловом токсическом зобе тяжёлой степени активность кислой и щелочной фосфатаз лейкоцитов была повышена, а уровень КБ – понижен.

Выявленные изменения цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови при патологии щитовидной железы можно объяснить следующим образом.

Таблица 7

**Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови больных
диффузно-узловым токсическим зобом с учётом степени тяжести**

	Цитохимические показатели				
	Г	Л	КФ	ЩФ	КБ
Диффузно токсический зоб лёгкой степени тяжести					
n	12	12	12	10	12
СЦК (у. е.)	3,3	2,8	0,8	0,8	0,4
p контроль	<0,001↑	<0,005↑	<0,05↑	<0,001↑	=0,001↓
Диффузно-узловой токсический зоб средней степени тяжести					
n	10	10	10	9	10
СЦК (у. е.)	3,0	2,3	0,7	1,2	0,3
p контроль	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001↑	<0,001↓
Диффузно-узловой токсический зоб тяжёлой степени					
n	6	7	7	7	3
СЦК (у. е.)	2,9	2,3	1,1	1,8	0,4
p контроль	>0,05	>0,05	<0,05↑	<0,001↑	<0,05↓

Примечание: см. примечание к таблице 2.

Метаболизм гликогена является индикатором функциональной активности клетки. Возрастание содержания гликогена можно объяснить его мобилизацией в клетке для выполнения различных функций, в том числе фагоцитарной.

Уровень липидов связан с их использованием в качестве энергетического и пластического материала для обеспечения фагоцитарной функции лейкоцитов.

Таким образом, увеличение содержания в лейкоцитах гликогена при всех формах патологии щитовидной железы, и липидов - при АИТ и токсическом зобе обусловлено необходимостью адекватного обеспечения фагоцитоза.

Повышение активности ЩФ при патологии щитовидной железы является отражением активации глюконеогенеза и синтетических процессов в клетке.

КФ характерна для молодых гранулоцитов, выполняет метаболическую функцию и может служить в качестве показателя напряжения внутриклеточных процессов. Повышение активности КФ обеспечивает интенсификацию фагоцитоза. Возрастание активности КФ служит признаком интенсификации катаболических процессов и активности иммунопатологических реакций при аутоиммунном тиреоидите. Функция лизосом, для которых свойственно наличие КФ, связана с процессом самораз-

рушения и дегенерации – цитопатогенетического эффекта патологического процесса.

Снижение содержания катионных белков в лейкоцитах при АИТ, ДТЗ, ПОТ можно связать с действием на лейкоциты иммунных комплексов, которые дестабилизируют лизосомальные и клеточные мембраны, что способствует выходу КБ во внешнюю среду. Потеря клеткой КБ обуславливает подавление защитных свойств макрофагов.

Повышение содержания катионных белков и снижение кислой фосфатазы при раке щитовидной железы можно считать отражением высокой защитной активности лейкоцитов.

Выводы

1. Цитохимические показатели лейкоцитов периферической крови при заболеваниях щитовидной железы значительно изменены и имеют специфические характеристики в зависимости от вида тиреоидной патологии.

2. Имеется общность цитохимических изменений (понижение уровня катионных белков, повышение активности кислой и щелочной фосфатаз, увеличение содержания гликогена и липидов) при аутоиммунном тиреоидите, диффузном токсическом зобе и диффузно-узловым токсическом зобе, что является ещё одним признаком единства патогенетических процессов

при данных заболеваниях. При диффузном токсическом зобе тяжёлой степени и диффузно-узловом токсическом зобе средней степени тяжести кислая фосфатаза не изменена. Уровень гликогена и липидов при диффузно-узловом токсическом зобе средней и тяжёлой степеней не изменен.

3. При подостром тиреоидите увеличено содержание гликогена и активность щелочной фосфатазы в лейкоцитах капиллярной крови и снижены показатели катионных белков. Активность кислой фосфатазы и уровень липидов лейкоцитов не изменены.

4. Содержание катионных белков, активность щелочной фосфатазы и уровень гликогена увеличены при раке щитовидной железы и диффузном нетоксическом зобе.

5. Активность кислой фосфатазы снижена в лейкоцитах больных раком щитовидной железы.

6. Цитохимический анализ лейкоцитов периферической крови можно рекомендовать в качестве лабораторно-диагностического теста при обследовании больных с заболеваниями щитовидной железы.

Литература

1. Атлас клеток крови. / Под ред. Козинца Г.И. - М.: Триада-Х, 1998. - 173 с.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. - М.: Универсум паблишинг, 1998. - 582 с.
3. Берстон М. "Гистохимия ферментов". - М.: Мир, 1965. - 247 с.
4. Мазинг Ю.А. // Вопросы медицинской химии. - 1990. - Т. 36, №6. - С. 8 - 10.
5. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Практическое руководство: В 3 т. Т.2. - Витебск, 1998. - 576 с., ил.
6. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. - М.: Медицина, 1978. - 275 с.
7. Соколов В.В., Нарциссов Р.П., Иванова Л.А. Цитохимия ферментов в профпатологии. - М.: Медицина, 1975. - 120 с.
8. Хейхоу Ф.Г.Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия. - М.: Медицина, 1983. - 320 с., ил.
9. Чеботарёв В.Ф. Эндокринная регуляция иммуногенеза. - Киев: Здоров'я, 1979. - 160 с.
10. Astaldi G., Verga L. // Acta hematology (Basel) // 1957. - V. 17. - P. 129 - 135.
11. Kaplow L.S. Histochemical procedure for localizing and evaluating leukocyte alkaline phosphatase activity in smears of blood and marrow // Blood. - 1955. - V. 10, №10. - P. 1023 - 1029.

Поступила 18.08.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Новиков Д.К. **Медицинская вирусология.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 104 с.

Горбатов В.В. **Курс лекций по общей химии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 82 с.

Кадушко Р.В., Пупа И.А. **Лексический минимум к учебнику Егоровой Р.Г. «Deutsch für pharmaziestudenten».** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 57 с.

Орлова Л.Г., Данченко Е.О. **Методические указания по биологической химии. Часть 2.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 36 с.

Яблонский М.Ф. **Избранные лекции по судебной медицине.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 400 с.

Пашков А.А. **Лекции по медицинской генетике.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 160 с.

Онкология. Том 1. Под ред. Луда Н.Г. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 321 с.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ

ХАССУНА С.М.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра дерматовенерологии*

Резюме. Работа посвящена диагностике паранеопластических синдромов в дерматологии. Обследовано 255 больных с заболеваниями кожи (94 больных с паранеопластическими дерматозами и 161 больной с кожными заболеваниями без наличия неоплазий). Установлены паранеопластические дерматозы группы риска (кожный зуд, дерматомиозит, черный акантоз, герпетиформный дерматит Дюринга, эритродермия), которые отличаются непрерывно-рецидивирующим течением, возрастом больных старше 60 лет, резистентностью к общепринятой терапии с нарастанием общих симптомов (слабость, утомляемость, потеря веса). Разработан двухэтапный диагностический алгоритм обследования кожных больных (на первом этапе скрининговое и на втором – углубленное обследование) с подозрением на неоплазию внутренних органов.

Ключевые слова: паранеопластические дерматозы, группа риска, диагностический алгоритм.

Abstract. The study deals with the diagnosis of paraneoplastic syndromes in dermatology. We examined 255 patients with skin diseases (94 with paraneoplastic dermatosis and 161 with skin diseases without neoplasias). We singled out paraneoplastic dermatosis of the risk group (skin itching, dermatomyositis, acanthosis nigricans, dermatitis herpetiformis, erythroderma) characteristic of which is a continuous recurrent course, the age of patients over 60 and resistance to traditional therapy with increasing general symptoms (weakness, fatigue, weight loss). We developed a two-step diagnostic algorithm (screening at the 1st stage and thorough survey at the 2nd) for examining patients with skin diseases suspected of neoplasia of inner organs.

В последние годы в связи с ростом заболеваемости злокачественными опухолями кожи большое значение приобретает проблема паранеопластических поражений, возникающих под влиянием злокачественного процесса в результате обменных нарушений или других реакций, происходящих в организме [4, 8, 12, 15].

Паранеопластические синдромы являются отдаленными эффектами рака, а не прямыми воздействиями, вызванными инвазией опухоли [3, 4, 10]. Эти синдромы обычно вызываются пептидными гормонами или являются результатом активности антител [4, 12, 14]. Паранеопластические синдромы развиваются у сравнительно небольшого количества раковых больных. Распознавание этих синдромов важно, по-

скольку они могут быть первыми признаками или симптомами рака. Паранеопластические синдромы, вызванные производством пептидных гормонов, встречаются наиболее часто и больше всего изучены.

Паранеопластические синдромы представляют собой неоднородную группу состояний, поражающих практически каждую органную систему [1, 6, 12, 13]. По определению они отражают отдаленные эффекты рака, а не прямое воздействие, вызванное ростом и инвазией опухоли, осложнениями терапии, дефицитами питания или ишемическими осложнениями. Распознавание этих симптомов важно, поскольку они часто оповещают о присутствии опухоли, и их диагностика может привести к более раннему нахождению опухоли и более раннему лечению [3, 7, 10]. Признаки и симптомы паранеопластических синдромов являют-

ся результатом производства пептидных гормонов, стимуляции производства аутоантител и возможно, повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям [3, 9]. Последние данные предполагают роль производных факторов роста опухоли [4, 11]. Паранеопластические синдромы являются диагностическим вызовом, прямые осложнения рака и его лечения должны быть исключены, прежде чем можно будет поставить определенный диагноз.

Паранеопластические кожные синдромы, ассоциирующиеся со злокачественными заболеваниями, известны уже давно [1, 6, 8, 13]. Эти кожные изменения могут сосуществовать с диагностированным раком или предшествовать ему. Дифференцирование таких кожных изменений от сходных с ними дерматологических проявлений у пациентов с доброкачественными состояниями представляет собой диагностическую проблему.

Целью настоящего исследования явилось клиническое изучение особенностей кожных заболеваний с наличием неоплазий внутренних органов и разработка методов целенаправленной диагностики паранеопластических синдромов в дерматологии.

Методы

В работе использовались следующие методы исследования: клинические, параклинические, ультразвуковые, радиоизотопные, рентгенологические, патоморфологические. По показаниям проводилась компьютерная томография, лапароскопия, ректороманоскопия, сканирование печени.

Клиническое исследование включало подробное описание дерматологического статуса у обследуемых пациентов (карты обследования больных паранеопластической эритродермией и паранеопластическим кожным зудом).

Для оценки тяжести больных эритродермией и эффективности проведенной терапии применялся индекс эритродермии (ИЭ), разработанный В.П. Адаскевичем [2001]. В основу индекса положены расчеты площади поражения всех областей тела (голова и шея, верхние конечности, туловище, нижние конечности), а также 6 клинических признаков заболевания (эритема, инфильтрация, шелушение, зуд кожи, сухость кожи, лихенизация).

За основу исследования больных паранеопластическим зудом взят опросник McGill Pain Questionnaire, который разработали Melzak & Katz [1978]. История возникновения зуда включала вопросы о времени появления и длительности зуда, о применяемых противозудных лекарствах. Пациентов просили оценить нарушения сна вследствие зуда по трем определениям: почти всегда, иногда, никогда по следующим категориям – трудность засыпания, нарушение сна, необходимость приема лекарств. Оценивалось влияние зуда на повседневное поведение и привычки с целью выяснить, как повседневная деятельность и физическое состояние пациентов соотносятся с интенсивностью испытываемого ими зуда. Кроме того, отмечались места топографической локализации кожного зуда у больного.

Тяжесть кожного зуда оценивалась по визуальной аналоговой шкале (VAS) для 4 состояний: на момент осмотра, на время наихудшего состояния, на время наилучшего состояния, в момент приступа зуда. Индекс профиля тяжести кожного зуда (ИПТКЗ) включает 20 его характеристик. Первые 10 слов используются для описания сенсорных нарушений, последующие 10 слов используются для описания эмоциональных нарушений. Каждое описание зуда оценивалось по шкале: 0 = нет, 1 – слабый, 2 = умеренный, 3 = тяжелый. Максимальное количество баллов составляет 60. Вопросы, касающиеся чувствительных и эмоциональных нарушений, относятся к зуду в течение последних 4-6 месяцев.

Статистическая обработка проводилась с помощью базы данных Excel-7 и пакета статистических программ «Статистика – 5,5». Проведен статистический анализ частоты признаков. Для количественных параметров использовались корреляция Spearman или тест Mann-Whitney и корреляция Pearson. Для обработки данных по шкале VAS применялся тест Wilcoxon. Статистическая достоверность учитывалась при показателях $p < 0,05$.

Результаты

Под нашим наблюдением в течение 2000-2003 гг. находились 94 больных паранеопластическими дерматозами в возрасте от 45 до 87

лет, мужчин - 43, женщин – 51. Все больные были тщательно обследованы и консультированы онкологом. До госпитализации на обследование в клинику кожных болезней пациентам ставились разные диагнозы и предшествующее амбулаторное и стационарное лечение были не всегда эффективным и мало успешным.

Группу сравнения составил 161 больной с различными дерматозами без паранеоплазии, которые наблюдались в кожном отделении в период с 1999 по 2003 гг. Из них - 82 больных кожным зудом, 64 пациента с аутоиммунными заболеваниями кожи (пузырчатка – 14, буллезный пемфигоид – 2, герпетиформный дерматит Дюринга – 14, красная волчанка – 18, склеродермия – 16), 15 больных с идиопатической эритродермией.

Под нашим наблюдением находилось 35 больных, которые предъявляли жалобы на кожный зуд в течение нескольких месяцев (от 1-3 до 30). Средний возраст больных составил 55 лет (от 35 до 76 лет). Распределение больных по полу и возрасту в таблице 1. Из них мужчин – 20, женщин – 15. Средний возраст больных составил $55,0 \pm 1,3$ лет (мужчины – $55,7 \pm 1,5$ лет, женщины $54,3 \pm 2,2$ лет). Средняя продолжительность зуда составила $6,7 \pm 0,63$ месяца (мин. – 0,75 мес., макс. – 30 мес.).

68% больных, у 17% больных зуд всегда мешал спать. Нарушения сна иногда отмечали 74% больных, всегда – 17% больных. Изредка принимали снотворные средства большинство больных (67%), никогда не принимали снотворные препараты – 30% больных. Противозудные средства (антигистаминные препараты) оказались неэффективны у 71% больных, а 29% больных отмечали кратковременный эффект до 24 часов. Местная противозудная терапия проводилась у 28,6% больных, включая кортикостероидные мази и кремы (гидрокортизоновая, преднизолоновая, флуцинар, фторокорт) у 6 пациентов. Жировые взбалтываемые взвеси с 1%-ным ментолом получали 5 больных. 86% больных отмечали влияние зуда на поведение и привычки (настроение, способность к концентрации, изменение аппетита). У 8 пациентов (22,86%) отмечалась депрессия. Повседневные занятия у большинства больных ослабляли зуд (60%). При изучении локализации поражения зуд наиболее часто отмечался на спине (94%), животе 91%), груди (88%), голених (86%). Изредка отмечался зуд волосистой части головы (11%), аногенитальной области (20%), шеи (30%). Основными факторами, провоцирующими и ухудшающими зуд, были стресс и трение (по 97% соответственно), физическая нагрузка

Таблица 1

Распределение больных с паранеопластическим кожным зудом по полу и возрасту

Возраст, годы	Всего	Женщин	Мужчин
30 – 40	14 (9,59%)	10 (6,85%)	4 (2,74%)
41 – 50	17 (11,65%)	5 (3,43%)	12 (8,22%)
51 – 60	21 (14,38%)	7 (4,79%)	14 (9,59%)
61 – 70	73 (50%)	27 (18,49%)	46 (31,51%)
Старше 70	21 (14,38%)	8 (5,48%)	13 (8,90%)

Большинство пациентов (48,5%) страдали от зуда в течение 3-6 месяцев (в среднем $4,7 \pm 0,63$ месяца), 28,6% - 6-12 месяцев, 22,9% - более одного года. Ежедневный зуд отмечался у 54,3% больных, еженедельный – у 28,6%, редкие приступы (менее одного раза в неделю) – у 17,1%. У 71% больных зуд беспокоил днем и ночью, только ночью – у 6%, в течение дня зуд был сильнее у 23% больных. На трудность засыпания вследствие зуда иногда жаловались

(74%), жара (60%), спиртные напитки (54%), потение (51%). Основными отвлекающими факторами были: работа (86%), лекарства (80%), горячий душ (71%), расчесывание (51%).

Интенсивность зуда оценивалась по визуальной аналоговой шкале. Отмечена корреляционная зависимость между VAS и длительностью зуда. Не наблюдалось зависимости по полу, возрасту и чувствительными характеристиками зуда. Средний индекс профиля тяжести кожно-

го зуда (ИПТКЗ) составил $30,46 \pm 2,4$, что значительно превышало данные ИПТКЗ при других кожных заболеваниях ($P < 0,001$). В таблице 2 приведены данные ИПТКЗ у больных паранеопластическим зудом и при зудящих дерматозах.

дермией не было отмечено: соотношение мужчин и женщин - 1 : 1. Возраст больных - от 62 до 85 лет. В группе сравнения (идиопатическая эритродермия) мужчин - 12, женщин - 3 (соотношение м : ж = 4 : 1). Длительность эритро-

Таблица 2

Показатели индекса профиля тяжести кожного зуда (ИПТКЗ) у больных с кожным зудом при различных дерматозах

Заболевание	ИПТКЗ (M±m)
Паранеопластический кожный зуд	$30,4 \pm 2,3$
Атопический дерматит	$22,6 \pm 5,7^*$
Чесотка	$23,1 \pm 5,7^*$
Нейродермит неатопический	$22,0 \pm 3,8^*$
Псориаз	$22,9 \pm 5,2^*$
Красный плоский лишай	$22,4 \pm 5,5^*$
Крапивница	$22,8 \pm 5,6^*$
Герпетиформный дерматит Дюринга	$27,8 \pm 4,3^*$

Примечание: * - ($P < 0,001$) сравнение ИПТКЗ у больных паранеопластическим дерматозом с показателями ИПТКЗ у больных зудящими дерматозами.

Наиболее значимыми сенсорными характеристиками кожного зуда у онкологических больных оказались следующие: щекочущий (97%), колющий (94%), ноющий (94%), жгучий (88%). Эмоциональные характеристики зуда были выражены менее значимо. Отмечена корреляция между эмоциональной шкалой профиля тяжести кожного зуда и VAS во время наилучшего состояния ($r = 0,58$, $p < 0,001$). Не выявлено корреляции между чувствительной и эмоциональной шкалой профиля тяжести кожного зуда. Нет корреляции между чувствительной шкалой индекса тяжести кожного зуда и VAS. При изучении влияния противоопухолевой терапии на кожный зуд, было отмечено, что удаление опухоли в большинстве случаев приводило к значительному ослаблению или исчезновению зуда, а при симптоматическом лечении он сохранялся. В результате лечения у 35 онкологических больных дерматологический статус улучшился у всех больных, кроме 4 пациентов с неоперабельными опухолями, которые получали симптоматическое лечение.

Под нашим наблюдением находились 8 больных (4 женщины и 4 мужчин) с паранеопластической эритродермией. В качестве группы сравнения выбраны 15 больных идиопатической эритродермией. Гендерных различий в группе больных паранеопластической эритро-

дермии составляла от 2 до 30 месяцев. Провоцирующими факторами эритродермии в группе обследуемых больных чаще всего были местные раздражающие мази или кремы, различные медикаменты, сопутствующие заболевания. Клинически высыпания у больных были представлены в виде шелушащегося эритематозного дерматита, поражающего свыше 90% и более кожного покрова. Состояние больных характеризовалось эритемой, шелушением, зудом, лимфаденопатией, субфебрильной температурой. У некоторых больных отмечена ладонно-подошвенная кератодермия, поражение слизистых оболочек, дистрофия ногтевых пластинок.

При сравнительном анализе паранеопластической и идиопатической эритродермии нами установлены различия в оценке индекса эритродермии. В день осмотра больного (до лечения) показатели ИЭ были незначительно различимы: $93,45 \pm 6,75$ балла у больных паранеопластической эритродермией и $89,85 \pm 25,97$ балла у больных идиопатической эритродермией ($p > 0,05$). При сравнительном анализе паранеопластической и идиопатической эритродермии установлены достоверные различия в оценке индекса эритродермии до и после терапии: $p < 0,001$.

Наиболее многочисленной группой были больные паранеопластическим дерматомиози-

Таблица 3

Характеристика больных паранеопластическим дерматомиозитом с учетом стадии и времени возникновения опухоли

№/ пол/ возраст	Локализация опухоли	Стадия опухоли*	Время возникновения дерматомиозита	Лечение	Сведения о больном на май 2003	Мета-стазы**
1/ж/66	Верхушка правого легкого	T ₂ N ₀ M ₀	5 мес. после опухоли	Хирургическое+ Кортикостероиды+ Лучевая терапия	Жив	-
2/ж/70	Верхушка левого легкого	T ₃ N ₁ M ₀	18 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Лучевая терапия	Умер	-
3/ж/69	Яичники	T ₂ N ₁ M ₁	24 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Умер	+
4/ж/60	Прямая кишка	T ₂ N ₁ M ₀	6 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
5/ж/68	Прямая кишка	T ₂ N ₁ M ₀	Синхронно	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
6/м/65	Периферический рак правого легкого	T ₃ N ₁ M ₁	Синхронно	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Умер	+
7/м/56	Правое легкое	T ₂ N ₀ M ₀	3 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
8/м/47	Верхушка правого легкого	T ₂ N ₁ M ₀	5 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
9/м/65	Аденокарцинома желудка	T ₂ N ₂ M ₀	18 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Умер	-
10/ж/51	Правое легкое	T ₂ N ₀ M ₀	5 мес. до опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
11/ж/58	Желудок	T ₂ N ₀ M ₀	11 мес. после опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
12/ж/47	Правое легкое	T ₂ N ₀ M ₀	15 мес. после опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
13/ж/63	Молочная железа	T ₂ N ₁ M ₀	Синхронно	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
14/ж/70	Верхушка левого легкого	T ₂ N ₀ M ₀	3 мес. после опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
15/ж/48	Верхушка левого легкого	T ₂ N ₁ M ₀	12 мес. после опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
16/ж/56	Молочная железа	T ₂ N ₀ M ₀	Синхронно	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-
17/ж/49	Правое легкое	T ₂ N ₀ M ₀	12 мес. после опухоли	Кортикостероиды+ Хирургическое+ Химиотерапия	Жив	-

Примечание: * стадия опухоли: Т – опухоль, N – лимфатические узлы, М – метастазы; метастазы** – нет, + имеются.

том – 17 больных, из них женщин – 13, мужчин – 4. Возраст больных – от 47 до 70 лет. Выделены 3 возрастные группы пациентов: 41 – 50 лет (3 женщины и 1 мужчина); 51 – 60 лет (4 женщины и 1 мужчина); 61 – 70 лет (6 женщин и 2 мужчин). Характеристика больных дерматомиозитом с наличием паранеоплазии представлена в таблице 3. У 11 больных (64,7%) заболевание началось до обнаружения опухоли, а у 6 (35,3%) пациентов дерматомиозит развился после выявления опухоли. По локализации опухоли получены следующие данные: у 10 больных дерматомиозитом выявлен рак легкого, у одной больной – рак яичника. У 2-х больных дерматомиозитом был обнаружен рак прямой кишки, рак желудка, рак молочной железы. Больные жаловались на постоянное и неуклонное нарастание слабости в проксимальных мышцах рук и ног. Острое и быстро прогрессирующее начало заболевания отмечено у 4 из 17 больных дерматомиозитом. Пациенты отмечали быстрое (в течение 2-6 недель) резкие боли и слабость в мышцах, повышение температуры тела, появление высыпаний на коже. Подострое течение заболевания выявлено у 5 больных дерматомиозитом и характеризовалось постепенным нарастанием симптомов, цикличностью течением и развернутой клинической картиной спустя 1,5-2 года от начала появления первых признаков дерматомиозита. Хроническое течение заболевания установлено у 8 больных и проявлялось умеренной мышечной слабостью, миалгиями, эритематозными высыпаниями, благоприятным исходом. Умершие больные имели дерматомиозит задолго (от 18 до 24 месяцев) до возникновения опухоли и соответственно запоздалую диагностику онкологического характера дерматоза.

В течение последних 4 лет нами также наблюдались больные другими аутоиммунными дерматозами, у которых в процессе обследования были выявлены неоплазии. Эту группу составили 17 больных, из них герпетическим дерматитом Дюринга – 5, склеродермией – 4 больных, буллезным пемфигоидом – 2, красной волчанкой – 2, узловой эритемой – 2, узелковым периартериитом – 2 пациента. В данной группе было 8 мужчин и 9 женщин в возрасте от 44 до 80 лет. Возрастная группа 60 лет и старше преобладала в структуре больных аутоиммунными паранеопластическими дерматозами (52,9%).

Под нашим наблюдением находились больные паранеопластическим герпетическим дерматитом Дюринга (ГДД) в возрасте от 58 до 74 лет (4 мужчины и 1 женщина). Группу контроля составили 14 больных ГДД (7 женщин и 7 мужчин), которые проходили обследование и лечение в кожном отделении в течение последних 5 лет. Все пациенты консультированы онкологом.

Характерной особенностью герпетического дерматита Дюринга у больных с паранеоплазией явилось внезапное начало высыпаний, отсутствие поражений слизистых оболочек полости рта, расположение высыпаний на туловище и области живота, крупные пузыри, сильный раздражающий зуд в местах высыпаний. Кроме того, больные паранеопластическим дерматозом Дюринга отмечали общую слабость, утомляемость, внезапную потерю веса в течение нескольких месяцев, отсутствие эффекта после проводимой терапии, многократное лечение в стационаре (3-5 раз в течение года).

Мы наблюдали 5 больных черным акантозом. Возраст больных – от 47 до 63 лет, мужчин – 2, женщин – 3. У всех больных неоплазии были выявлены спустя 4-26 месяцев после появления черного акантоза. Локализация опухоли была разной у обследованных больных: аденокарцинома желудка, рак желудка III стадии, рак яичников, рак печени, рак молочной железы. Чёрный акантоз характеризовался гиперпигментированным серо-коричневым бархатисто-мягким утолщением кожи. Наиболее распространенные места поражения – задняя часть шеи, подмышечные впадины, ладони, подошвы, перианальная область, интертригинозные участки и локтевая складка. Заболевание характеризовалось у всех больных торпидным, непрерывным рецидивирующим течением, устойчивостью к проводимой терапии или отсутствием ее эффекта. Все больные отмечали усталость, слабость, потерю в весе, отсутствие аппетита. Пациенты тщательно были обследованы на наличие неоплазий, особенно с целью исключения рака желудка.

У 6 больных псориазом в течение 2000-2003 гг. были выявлены разные онкологические заболевания: базально-клеточный рак, рак толстой кишки, периферический рак правого легкого, рак молочной железы, рак желудка, рак ле-

вого нижнедолевого легкого. Из 6 больных 4 были в возрасте старше 60 лет. Все больные в анамнезе имели продолжительные сроки заболевания псориазом и только спустя годы у них развились онкологические заболевания. У 5 из 6 больных псориаз был распространенным (у 3 больных – экссудативная форма, у одного – рупиоидная форма, у 1 – обыкновенная форма). У двух больных псориазом (мужчины 61 года и 45 лет) в анамнезе заболевания выявлено длительное местное применение препаратов дегтя и каменного угля, окклюзионных повязок, многократного применения ПУВА-терапии и ультрафиолетового облучения. У 4 пациентов не выявлено особенностей в анамнезе заболевания псориазом, кроме многочисленных курсов традиционной терапии).

Себорейная экзема выявлена у 3 больных (мужчина – 1, женщины – 2) в возрасте от 58 до 68 лет), которые страдали раком желудка (2 пациента) и раком толстой кишки. У 2 больных из 3 при обследовании обнаружены многочисленные себорейные кератомы (свыше 60-80), что позволило установить диагноз “Синдром Лезера-Треля”. Появление большого числа себорейных кератом в течение непродолжительного периода (1-3 месяца) послужило основанием для тщательного обследования на неоплазию внутренних органов.

Обсуждение

Паранеопластические поражения кожи различаются по этиологии, патогенезу, клиническим особенностям, частоте встречаемости [3, 6]. Напоминая известный дерматоз, они, однако, обладают отличиями в клинической картине заболевания или ответной реакцией на терапию, что создает определенные диагностические трудности [8, 12, 14]. Наличие таких особенностей должно всегда вызывать онкологическую настороженность. Из многих методов, предложенных для преคลินิกеской и ранней диагностики рака, ни один не является абсолютно надежным [12, 14]. Кожные изменения, рассматриваемые как паранеопластические симптомы, заслуживают большого внимания, их правильная и своевременная диагностика весьма важна [4, 7, 15].

Вопрос о патогенетической связи между злокачественными заболеваниями внутренних

органов и дерматозами обсуждается давно [13, 14]. Так, Peloti Y et al. [14] приводят данные о различных кожных проявлениях как следствие опухолевых процессов пищевода, кишечника, желудка, печени, почечкивая, что изменения кожи развиваются в результате метастазирования в нее опухоли. В то же время другие авторы рассматривают эти изменения кожи как неспецифические, нематастатические [6, 15].

Большинство исследователей относят многие дерматозы к группе повышенного риска: черный акантоз, пузырчатка, герпетиформный дерматит Дюринга, эксфолиативная эритродермия, синдром Свита, эритемы (мигрирующая гирляндобразная, мигрирующая некролитическая), кератоз ладоней и подошв, псориазиформный акрокератоз [1, 3, 4, 8, 10, 14].

Кожный зуд является одной из самых частых жалоб в дерматологии. При онкологических заболеваниях кожный зуд регистрируется у 10 - 30% больных и иногда предшествует клиническим симптомам новообразования [10, 15]. Больные старше 50-60 лет, которые раньше не страдали кожными заболеваниями, сообщающие о наличии кожного зуда, должны быть обследованы для исключения злокачественных опухолей внутренних органов [1, 4].

На основании обследования 255 больных с заболеваниями кожи выявлены паранеопластические дерматозы группы риска, к которым относятся кожный зуд, дерматомиозит, черный акантоз, герпетиформный дерматит Дюринга, эритродермия. Заболевания этой группы отличаются непрерывным рецидивирующим течением, возрастом больных старше 60 лет, резистентностью к общепринятой терапии с нарастанием общих симптомов: слабость, утомляемость, потеря веса. Нами разработан двухэтапный диагностический алгоритм обследования кожных больных с подозрением на неоплазию внутренних органов (таблица 4).

Наши исследования были направлены на определение типичных признаков и симптомов у кожных больных с наличием неоплазии внутренних органов. Окончательное установление групп риска возможно лишь при условии отсутствия значимых различий в их численности между популяциями онкологических больных с доказанным паранеопластическим характером кожной патологии и с кожными заболеваниями

Таблица 4

Алгоритм обследования больных паранеопластическими дерматозами группы риска (возраст старше 60 лет, непрерывно-рецидивирующее течение, отсутствие клинического эффекта с нарастанием общих симптомов: слабость, утомляемость, потеря веса)

I этап (скрининговое обследование)
Общий анализ крови
Биохимический анализ крови (щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, билирубин, мочевины, креатинин, креатинфосфокиназа, α -амилаза)
Анализ крови на глюкозу (натощак)
Анализ крови на железо, железосвязывающую способность сыворотки
Анализ крови на общий белок и белковые фракции (α_1 , α_2 , β , γ)
Анализ кала на скрытую кровь
Анализ кала на яйца гельминтов
Пальцевое ректальное исследование
Исследование на гормоны: Т ₄ , ТСГ, АКТГ, эстроген
ВИЧ-серология (ИФА-ВИЧ)
Рентгенография органов грудной клетки
II этап (углубленное обследование)
Анализ мочи (5-гидроксииндолуксусная кислота, 17-кетостероиды)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза
Фиброэзофагогастродуоденоскопия, ректороманоскопия, колоноскопия
Ирригография с барием
Рентгенография желудка с контролем эвакуации бариевой взвеси
Бронхоскопия, медиастиноскопия, цитологическое исследование мокроты
Диагностическая лапаротомия
Биопсия кожи (гистология, иммунофлуоресценция, электронная микроскопия)
Стернальная пункция
Биопсия лимфатических узлов
Сканирование печени
Рентгенография позвоночника и костей
Компьютерная и магнитно-резонансная томография
Маммография, дуктография, пункционная биопсия
Трансректальное ультразвуковое исследование и секстантная биопсия предстательной железы, определение уровня простатспецифического антигена в сыворотке крови

ми, паранеопластическая природа которых только предполагается. Такое сравнение важно и для определения возможной локализации новообразования и при решении вопроса о включении больных в группу риска, что позволяет проводить целенаправленное онкологическое обследование больных дерматозами.

Выводы

1. На основании обследования 255 больных с заболеваниями кожи (94 больных с паранеопластическими дерматозами и 161 больной с кожными заболеваниями без наличия неоплазий) установлены паранеопластические дерма-

тозы группы риска (кожный зуд, дерматомиозит, черный акантоз, герпетиформный дерматит Дюринга, эритродермия), которые отличаются непрерывно-рецидивирующим течением, возрастом больных старше 60 лет, резистентностью к общепринятой терапии с нарастанием общих симптомов (слабость, утомляемость, потеря веса), что требует обязательного обследования на неоплазию внутренних органов.

2. При подозрении на неоплазию внутренних органов у дерматологических больных группы риска разработан двухэтапный диагностический алгоритм, который включает на первом этапе скрининговое и на втором – углубленное обследование пациентов.

Литература

1. Адаскевич В.П., Хассуна С.М. Облигатные паранеопластические дерматозы // Медицинская панорама. – 2002. - № 1. – С. 16-18.
2. Бутов Ю.С., Азимова Т.В., Анисимова Т.В., Чумаков А.М. Злокачественная форма черного акантоза, развившаяся у больных раком мочевого пузыря // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2001. - № 2. – С. 4-5.
3. Дерматология. Атлас-справочник / Фицпатрик Т., Джонсон Р., Вулф К. и др. – Пер. с англ. – Мак-Гроу-Хилл – «Практика», 1999. – С. 512 - 539.
4. Кряжева С.С. Паранеоплазии в дерматологической практике // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 1999. - № 2. - С. 4-8.
5. Малишевская Н.П., Райцева С.С., Кохан М.М., Куклин И.А. Паранеопластическая эритродермия // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. - № 5. – С. 9-12.
6. Пономарев А.А., Куликов Е.П., Караваев Н.С., Федосеев А.В. Редкие кожно - висцеральные синдромы. - Рязань, 1998. - 648 с.
7. Сосновский А.Т., Яговдик Н.З., Белугина И.Н. Дерматологический справочник. Под общ. ред. Н.З. Яговдика. – 2-е изд., доп. и перераб. – Мн.: Выш. школа, 2001. – 734 с.
8. Яговдик Н.З., Качук М.В., Сергейчик З.Т. Паранеопластические буллезные дерматозы // Вестник дерматологии и венерологии. - 1992. - № 6. - С. 45-47.
9. Bonnetblanc J.M., Bernard P., Fayol J. Dermatomyositis and malignancy. A multicenter cooperative study // Dermatologica. - 1990. - Vol. 180. - P. 212-216.
10. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. Dermatologie und Venerologie. - Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg-New York, 1997. - S. 1456 - 1464.
11. Callen J.P. Dermatomyositis as a paraneoplastic disease // JEADV. – 2002. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 23.
12. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome / Nguyen V.T., Ndoye A., Bassler K.D. et al. // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 137. – P. 193-206.
13. Cohen P.R., Kurzrock R. (eds.) Cutaneous paraneoplastic syndromes // Clin. Dermatol. - 1993. - Vol. 11. - P. 1-187.
14. Peloti Y., Ophir J., Brenner S. Cutaneous paraneoplastic syndromes // Acta Derm. Venereol. (Stockh). - 1993. - Vol. 73. - P. 161-170.
15. Poole S. Fenske N.A. Cutaneous markers of internal malignancy. II. Paraneoplastic dermatoses and environmental carcinogenes // J. Am. Acad. Dermatol. - 1993. - Vol. 28. - P. 147-164.

Поступила 20.08.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Косинец А.Н., Петухов В.И. **Варикозное расширение вен нижних конечностей.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 200 с.

Косинец А.Н., Деркач Ю.Н., Криштопов Л.Е., Коневалова Н.Ю., Гурина Н.С., Кабанова С.А., Сушков С.А., Москалев К.В., Кунцевич З.С. **Справочное пособие для поступающих в Витебский государственный медицинский университет.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2002. - 58 с.

Кузнецов В.И., Божко А.П., Солодков А.П., Городецкая И.В. **Курс лекций по нормальной физиологии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 611 с.

Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. **Курс лекций по патофизиологии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 631 с.

Фармацевтическая ботаника. Учебное пособие. Под ред. Гуриной Н.С. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 230 с.

Кулик С.П., Тиханович Н.У. **История философии. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 410 с.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖЕНЩИН С АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

ВАСИЛЬЕВА Н.В., КИРПИЧЕНКО Ан.А.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра психиатрии и наркологии*

Резюме. Исследована психотерапевтическая резистентность женщин с алкогольной зависимостью, мужчин с алкогольной зависимостью и контрольных лиц. Установлены: низкая психотерапевтическая резистентность пациентов с алкогольной зависимостью по сравнению с контрольными исследованиями; низкая психотерапевтическая резистентность больных алкогольной зависимостью с агрессивными и асоциальными тенденциями; мужчины поддаются психотерапии легче, чем женщины.

Ключевые слова: *психотерапевтическая резистентность, алкогольная зависимость.*

Abstract. Psychotherapeutic resistance of women with alcohol abuse, men with alcohol abuse and controls was investigated. It was determined that patients with alcohol abuse (in comparison with control researches) had low psychotherapeutic resistance patients with alcohol abuse with aggressive and asocial trends had low psychotherapeutic resistance; men yielded to psychotherapy more easily than women.

Семья в любом обществе – это важнейшая ценность; здоровая семья – ячейка благополучия. Основная роль в семье принадлежит женщине, женщине–хозяйке, хранительнице домашнего очага. Здоровая женщина – это здоровые дети, здоровое общество, здоровая нация [6]. В связи с этим вызывает сожаление, что в последние годы во всем мире отмечен значительный рост числа лиц с алкогольной зависимостью. Особенно вызывает беспокойство, что среди пациентов наркологических диспансеров все чаще встречаются женщины. Рост числа женщин с алкогольной зависимостью связан с социально–психологическими проблемами. Постоянные стрессовые ситуации в современную эпоху экономических реформ, потеря близких людей, экономическое неблагополучие детей и другое способствуют развитию зависимости.

Раньше считалось, что алкогольной зависимостью страдают женщины сферы обслуживания, общественного питания и торговли. В настоящее время много пьющих среди тех, кто называет себя предпринимателем. Приобретение и доставка товаров, торговля на рынках, особенно в зимнее время, сопровождается употреблением спиртного. Постепенно происходит привыкание и возникает патологическая зависимость от алкоголя. Вначале у них сохраняется критическое отношение к своему состоянию, они пытаются бросить пить, однако укреплению патологического условно–рефлекторного стереотипа способствуют эмоциональные переживания. Развивается патологическое влечение к алкоголю, которое может быть пассивным «непротивлением» или «импульсивностью». Приступы могут возникать внезапно, «как гром среди ясного неба» [3]. В то же время главный признак алкогольной зависимости – болезненное влечение – присутствует практически постоянно.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии - Васильева Н.В.

Наряду с медикаментозным ведущими методами лечения алкогольной зависимости являются различные виды психотерапии. Приводимые следующие три главные группы различаются по характеру психотерапевтического воздействия:

1. Методы манипулятивной стратегии;
2. Методы, развивающие личность;
3. Синтетические методы.

При применении манипулятивных методов пациентка рассматривается как объект воздействия с целью изменения поведения. Терапия непродолжительна. Психотерапевт берет на себя ответственность за результаты лечения. Сюда относятся гипносуггестивные методы, поведенческая психотерапия, когнитивно-бихевиоральная терапия и другие.

К методам, развивающим личность, относятся приемы восстановления компенсаторных процессов. Целью воздействия является рост личности. Взаимодействие психотерапевта и пациентки характеризуется партнерством. Результаты достигаются медленно, но они более устойчивы. К этой группе относятся психоанализ, трансактный анализ, гештальт-терапия, терапия по К. Роджерсу и другие методы гуманистического ориентирования.

К синтетическим методам относятся приемы психотерапии, взятые из двух вышеназванных и объединенные для получения психотерапевтического эффекта. Например, ситуационно-психологические приемы, предложенные Ю.В. Валентиком, являются синтетическими методами групповой психотерапии, ролевого воспроизводства дежурных ситуаций, состояний и психической саморегуляции [1, 2].

Во всех методах психотерапии важно определить психотерапевтически резистентных пациенток и применяемую психотерапию. Обычно используются клинические методы для определения внушаемости. Применение компьютерных методов для определения внушаемости женщин с алкогольной зависимостью в доступной нам литературе не установлено.

В связи с этим целью наших исследований являлось применение современных технологий для определения психотерапевтической резистентности у женщин и мужчин с алкогольной зависимостью и у здоровых лиц.

Результаты и обсуждение

Исследованы группы критериев Тоулби у 160 пациентов с алкогольной зависимостью. Среди обследуемых было 100 женщин с алкогольной зависимостью и 60 мужчин с алкогольной зависимостью в возрасте от 20 до 50 лет. Контрольную группу составили 72 человека, из них 60 женщин и 12 мужчин, идентичных по возрасту обследованным пациентам. Клиническая картина заболевания соответствовала II–III стадии алкогольной зависимости по МКБ–10. Обследование проводилось на высоте клинических проявлений абстинентного синдрома (синдрома отмены).

Для определения непригодности того или иного лица к курсу психотерапевтического лечения определялась группа критериев Тоулби по методике СМИЛ (Систематизированное многофакторное исследование личности):

1. Третья шкала больше седьмой;
2. Третья шкала больше восьмой;
3. Четвертая шкала больше шестой;
4. Четвертая шкала больше седьмой;
5. Девятая шкала больше шестой;
6. Девятая шкала больше седьмой;
7. Девятая шкала больше восьмой.

Каждый из указанных критериев добавлял 1 балл к величине психотерапевтической резистентности.

Проведенные исследования позволили установить, что индекс Тоулби (психотерапевтическая резистентность) у всех исследованных пациентов достоверно ниже контрольных данных, что говорит о повышенной внушаемости лиц, подвергающихся хронической алкогольной интоксикации. В частности, индекс Тоулби всех исследованных женщин составлял $2,87 \pm 0,14$ балла, в то время как в контрольных случаях – $3,72 \pm 0,18$ балла. Аналогичная динамика наблюдалась и со стороны показателей у мужчин, страдающих алкогольной зависимостью. Индекс Тоулби у них составлял $2,20 \pm 0,18$ балла, при контрольных исследованиях этот индекс составил $3,33 \pm 0,15$ балла.

Следовательно, можно было думать, что пациенты с алкогольной зависимостью достоверно больше подвержены психотерапевти-

ческому воздействию и применение различных психотерапевтических приемов должно было бы оказать положительный эффект. Это фактически подтверждается и на практике, так как различные методы психотерапевтического воздействия способствуют достижению ремиссии при алкогольной зависимости, в то время как медикаментозное лечение может применяться как дополнительный, вспомогательный метод. Мало того, вопреки сложившемуся в обывательской среде мнению, что женщины более внушаемы по сравнению с мужчинами, компьютерное исследование психотерапевтической резистентности показало, что это не соответствует действительности. Психотерапевтическая резистентность значительно выше у женщин, как у здоровых, так и страдающих алкогольной зависимостью, по сравнению с усредненными данными, полученными у мужчин (таблица 1).

ванных лиц приближаются к контрольным данным.

В частности, индекс Тоулби у женщин с агрессивными тенденциями и асоциальным поведением составляет $2,83 \pm 0,12$ балла и $2,77 \pm 0,15$ балла соответственно; у адаптированных пациенток – $3,01 \pm 0,13$ балла.

У исследованных мужчин отмечается аналогичная динамика, хотя и видна их повышенная психотерапевтическая внушаемость. Величина индекса Тоулби у группы лиц с агрессивными тенденциями составляет $1,86 \pm 0,16$ балла, у адаптированных лиц – $2,68 \pm 0,20$ балла.

Так почему же психотерапевтический эффект у женщин и мужчин с асоциальным поведением и агрессивными тенденциями относительно не стоек, несмотря на повышенную психотерапевтическую внушаемость? Психотерапевтическая резистентность

Таблица 1

Уровень терапевтической резистентности по Тоулби (в баллах)

	Количество исследованных лиц	Терапевтическая резистентность
Женщины с алкогольной зависимостью	100	$2,87 \pm 0,14$
Женщины (контрольные исследования)	60	$3,72 \pm 0,18$
Мужчины с алкогольной зависимостью	60	$2,20 \pm 0,18$
Мужчины (контрольные исследования)	12	$3,33 \pm 0,15$

Не все пациентки и пациенты одинаково «чувствительны» к психотерапевтическому воздействию. Если испытуемых лиц разделить на три группы по уровню адаптации к окружающей среде (адаптированные, асоциальные и с агрессивными тенденциями), то при сравнении индекса Тоулби мы обнаружим, что наибольшая внушаемость и, следовательно, наиболее низкий индекс Тоулби наблюдается у лиц, склонных к агрессивному и асоциальному поведению [4, 5]. Именно агрессивные и асоциальные лица подвергаются повышенной психотерапевтической внушаемости и могут, на первый взгляд довольно успешно выйти в ремиссию. Показатели социально адаптиро-

Тоулби повышена у здоровых людей, у адаптированных лиц с алкогольной зависимостью; и в то же время основа для психотерапевтического лечения благоприятна для других указанных выше групп пациентов (агрессивных и склонных к асоциальным тенденциям). Следовательно, последние лучше поддаются психотерапевтическому воздействию при проведении лечебных мероприятий. Они, однако, и более внушаемы, находясь в окружающей их микросоциальной среде, которая в большинстве своем отрицательно влияет на становление ремиссии. Образовавшийся патологический стереотип, окружающий наших пациенток, играет роль «отрицательного» воздей-

ствия. Алкогольные обычаи, алкогольные компании, вся внешняя среда, связанная с приемом алкоголя, – благодатная почва для рецидива болезни, особенно у лиц с повышенной внушаемостью, т.е. у лиц асоциальных и склонных к агрессивным тенденциям. Непосредственное «алкогольное микросоциальное окружение» является для пациенток со стойкой алкогольной зависимостью этапной группой. В этой группе система взглядов используется по принципу эталонов [7].

Следовательно, группы лиц со склонностью к асоциальному поведению нуждаются в применении психоаналитических приемов с современными их вариантами (транзактный анализ, нейролингвистическое программирование и др.) в сочетании с медикаментозным лечением (психотропным и транквилизирующим) с привлечением для психотерапевтического воздействия правоохранительных и административных органов. При выраженной алкогольной деградации с развитием признаков алкогольной энцефалопатии и неоднократно асоциальными и агрессивными тенденциями пациентки нуждаются в направлении в реабилитационные центры или в лечебно–трудовые профилактории.

Выводы

1. Лица с алкогольной зависимостью, как женщины, так и мужчины, обладают более низкой психотерапевтической резистентностью, чем здоровые люди.

2. Психотерапевтическая резистентность у женщин достоверно выше, чем у мужчин.

3. Наиболее низкая психотерапевтичес-

кая резистентность у лиц с агрессивными тенденциями и асоциальным поведением, что может сказываться на нестойкости психотерапевтического эффекта в связи с отрицательным влиянием алкогольного микросоциального окружения на повышенно внушаемую личность.

4. У лиц с агрессивными и асоциальными тенденциями должна быть применена массивная эмоционально–стрессовая психотерапия, психоаналитические приемы наряду с применением медикаментозных средств (психотропных и транквилизирующих).

5. Лица с выраженными патопсихологическими расстройствами (энцефалопатии, грубая социальная деградация) нуждаются в направлении на лечение в реабилитационные центры или лечебно–трудовые профилактории.

Литература

1. Валентик Ю. В. Клиническая характеристика и терапия патологического влечения к алкоголю: Автореф. канд. дисс. М., 1984.
2. Валентик Ю. В. Континуальная психотерапия больных алкоголизмом: Автореф. докт. дисс. М., 1993.
3. Дмитриева Т. Б. Альянс права и милосердия: О проблеме защиты прав человека в психиатрии: – М.: Наука, 2001. – 156с.
4. Жигунова О. А. Адаптация женщин, злоупотребляющих алкоголем. // Социальная и клиническая психиатрия. – 2003. – №1. – С.61–63.
5. Кирпиченко Ан. А. Некоторые социально–психологические проблемы у женщин с алкогольной зависимостью. // Российский психиатрический журнал. – 2003. – №1. – С.63–65.
6. Предвыборная программа Президента Республики Беларусь А. Г. Лукашенко «Вместе за сильную и процветающую Беларусь!» (2001г.)
7. Шибутани Т. Социальная психология. Пер. с англ. М., «Прогресс», 1969.

Поступила 20.08.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

АНАЛИЗ СОЦИАЛЬНО–ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ У ЖЕНЩИН

КИРПИЧЕНКО Ан.А.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра психиатрии и наркологии*

Резюме. Исследованы 753 женщины, страдающие алкогольной зависимостью, с помощью метода биографического анкетирования, контент–анализа, клинического и катamnестического методов. Выявлены основные социально–психологические особенности алкоголизации у женщин.

Ключевые слова: *алкогольная зависимость, женщины, социально–психологические особенности личности.*

Abstract. 753 women with alcohol abuse were examined. The basic social - psychological features of women alcoholism were revealed.

Как известно, важнейшими причинами процесса развития алкогольной зависимости являются социально–психологические и экономические факторы в сочетании с биологическими изменениями. В последние годы алкогольная зависимость рассматривается в социально–психологическом аспекте. Если клиническая картина алкогольной зависимости изучена относительно полно, то проблема социально–психологических основ крайне разнообразна и сложна. Она тесно связана с постоянно меняющимися социально–психологическими и социально–экономическими причинами развития алкогольной зависимости. Это особенно отчетливо видно на примере развития женской алкогольной зависимости. Отличия клинической картины женской алкогольной зависимости по сравнению с мужской опубликованы в литературе [1, 2, 5, 6].

Что же касается социально–психологических различий, то данный вопрос можно ре-

шить лишь путем тщательного анализа специальной литературы [7] и наблюдения за пациентами, длительного изучения их социально–психологического статуса. Несмотря на различия методических подходов к решению данного вопроса, можно с уверенностью сказать, что за последние столетия доля женщин среди учтенных больных с алкогольной зависимостью увеличилась в 5 раз. Распространенность женской алкогольной зависимости с 1964г. по 1985г. увеличилась от 4% до 50%. Соотношение распространенности алкогольной зависимости у мужчин и женщин в 1941г. в США составило в среднем по стране 10:1, в 1963г. в СССР 12,6:1; в США в 1972, 1975гг. 1:1; в Италии в 1986г. 4:1; Англии в 1988г. 3:2; в СССР в 1984г. 7,7:1 [7]. В Республике Беларусь, по данным отдела наркологии Министерства здравоохранения, соотношение мужской и женской алкогольной зависимости составило в 2002г. 7:1.

В материалах ВОЗ выделены три категории женщин употребляющих алкоголь: сильно пьющие, которые потребляют в среднем в день не менее 0,22 унции (28,3г) чистого ал-

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр.Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии - Кирпиченко Ан.А.

коголя; умеренно пьющие – от 0,22 унции (6,23г) до 0,99 унции (28г) и малопьющие – менее 0,22 унции. По данным различных научных исследований [4, 8, 9], в США сильно пьющие женщины употребляют 10,33 литра чистого спирта в год. В Республике Беларусь потребление на душу населения 100% алкоголя составило в 2001 году 9,4 литра, в 2002 году – 10 литров. Таким образом, потребление алкоголя в Республике Беларусь на душу населения соответствует потреблению этого напитка сильно пьющими женщинами в США. Вполне понятно, что эти цифры не совсем сопоставимы, т.к. расчет в нашей Республике идет на душу населения, т.е. на младенцев, престарелых, тяжело больных и других лиц. Тем не менее, потребление алкоголя в нашей стране слишком велико, т.к. потребление свыше 8 литров на душу населения приводит к вырождению нации. Можно отметить снижение потребления спиртного у женщин в возрасте от 20 до 35 лет. Это связано с выполнением женщинами своих непосредственных функций: создание семьи и воспитание детей. В более старшем возрасте (от 36 до 50 лет) число женщин, употребляющих алкоголь, возрастает и в последующем еще больше увеличивается, равно как и склонность к асоциальным поступкам и противоправным действиям [3]. Исследования клиницистов по данному вопросу [1, 4, 8, 9] показывают, что потребление в больших количествах алкогольных напитков женщинами в более позднем возрасте приводит к относительно благоприятному течению болезни. Абстинентный синдром (синдром отмены) формируется в первые 5 лет у 60% женщин в возрасте до 35 лет; в более позднем возрасте абстинентный синдром развивается медленно и при развитии соматического заболевания возможно самоизлечение женщин.

Целью данного исследования явилось определение социально-психологических особенностей алкогольной зависимости у женщин по данным Витебского областного психоневрологического диспансера.

Методы

Применялись следующие методики обследования:

1. Автобиографическое анкетирование. На основании беседы с испытуемыми, а также при желании в соответствии с самоотчетом пациенток оценивался их микросоциально-психологический статус, склонность к асоциальным поступкам, противоправным действиям.

2. Контент-анализ. Под контент-анализом понимается сбор необходимой информации из специальной документации. В наших исследованиях речь идет об изучении медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт), а также выписок из историй болезни, учебных и производственных характеристик и направлений районных психиатров.

3. Клинический метод. В основе этого метода лежит обследование испытуемых с помощью расспроса (беседы) пациентки, анализа анамнестических, субъективных и объективных сведений, а также клинического обследования соматического состояния пациентки и наблюдения за ее поведением. Важное место среди анамнестических данных занимают жалобы пациенток, их социальное окружение, уровень образования, профессия. Особое место следует уделять вопросам семейного анамнеза, играющего важную роль в формировании алкогольной зависимости. Клиника психопатологического обследования включала оценку контактности пациенток, наличие расстройств восприятия бреда, галлюцинаций в настоящее время и в прошлом, особенности пассивного и активного внимания, памяти, мышления, эмоциональной сферы, двигательных-волевых функций, интеллекта; длительность злоупотребления алкоголем, характер употребления спиртосодержащих веществ в виде запоев, псевдозапоев, перемежающегося пьянства, используемые виды терапии и их эффективность и др.

4. Катамнестический метод, который заключается в динамическом наблюдении за определенной категорией людей с целью установления возможностей изменения их клинического состояния.

Исследованы 758 женщин, страдающих алкогольной зависимостью в основном II–III стадией заболевания, клиническая картина которых соответствовала МКБ 10. Оценивался возраст испытуемых, образование, семейное положение, наличие детей, трудоспособность, место проживания и др.

Результаты и обсуждение

Как уже указывалось, алкогольная зависимость у молодых женщин развивается значительно быстрее, чем у мужчин. Однако для женщин характерно и более позднее начало злоупотребления спиртными напитками в пределах от 25 до 45 лет. Мужчины начинают злоупотреблять алкоголем в возрасте до 25 лет. В то же время у женщин отмечается более быстрый темп становления алкогольной зависимости по сравнению с мужчинами. Так, для развития клинического варианта синдрома отмены женщинам требуется около трех лет, мужчинам – 3–7 лет.

Остановимся на некоторых специфических, провоцирующих факторах развития алкогольной зависимости у женщин. В частности, в обществе до настоящего времени существует снисходительное отношение к женщинам умеренно– или малопьющим. В то же время сильно пьющие вызывают резкое осуждение со стороны окружающих. Снисходительное отношение общества к пьющей женщине приводит к утрате со стороны окружающих регулирующей, предписывающей функции, направленной против пьянства. Постепенно женщина начинает привыкать к сложившимся межличностным отношениям, примыкая к различным социальным группам с целью употребления алкоголя. Выбор женщин падает на компании, общение в которых сопровождается употреблением алкоголя. В этих компаниях они находят себе сожителей, мужчин, так же страдающих алкогольной зависимостью, в результате чего образуются семьи быстро распадающиеся и сопровождающиеся асоциальным поведением, а в ряде случаев нарушающие Уголовный кодекс.

Около 15–20 лет назад говорилось, что развитие алкогольной зависимости связано с особенностями профессии женщин (сфера обслуживания, строительство, торговля). В настоящее время можно сказать, что кроме специфичности данных профессий, способствующих развитию алкогольной зависимости, существует и новый род занятий, в частности индивидуальное предпринимательство, торговля на минирынках и др.

Установлено, что у женщин с алкогольной зависимостью обнаруживается акцентуация

личностных черт с преобладанием эмоциональной неустойчивости, лабильности, истероформности, эксплозивности, что провоцирует употребление алкогольных напитков.

Развитие демократических тенденций в нашей стране, приобретение женщиной самостоятельности, стремление самой заботиться о семье и не отставать от мужчин - все это приводит к попыткам получения экономической самостоятельности и обеспечения материальными средствами, в том числе и приобретения спиртных напитков. Это приводит к ослаблению контроля со стороны общества.

Наличие разноречивой информации, поступающей из различных источников, в том числе из государственных средств информации (телевидение, печать), позволяет женщине проявлять склонность к подражанию и индукции. Навязываются чуждые обществу взгляды, внедряются архаические принципы мышления, сопровождающиеся алкоголизацией и курением.

Различные психотравмирующие ситуации, связанные с семейными или личными невзгодами, чрезвычайными ситуациями в жизни страны, способствуют развитию низкой толерантности к дисгармонии в семейной и личной жизни, проявлению признаков фрустрации. Постоянные конфликтные взаимоотношения в семье на фоне злоупотребления алкоголем членами семьи, возникающие проблемы в воспитании детей, конфликтные отношения на работе, сексуальная неудовлетворенность, смерть мужа или развод и т.д. вызывают длительную отрицательную эмоциональную реакцию, нарушения адаптации организма, чувство тревоги и напряжения. Все это приводит к потреблению алкогольных напитков, часто в сочетании с приемом лекарственных препаратов (транквилизаторов).

Отмечена высокая чувствительность женщин к обычаям микросоциального окружения. Желание быть в центре внимания, получать одобрение общества, несмотря на наличие семейных неурядиц и пьющего мужа, приводит к возникновению состояния безысходности в семье и, следовательно, возможному употреблению алкоголя.

Наличие эндокринных заболеваний, климактерических явлений также способствует умеренному употреблению алкоголя женщина-

ми. Наступает так называемая социально-биологическая аритмия – несоответствие между адаптационными способностями организма женщины и быстрыми изменениями окружающей среды, которые чаще всего следует относить к категории негативных явлений.

Выводы

Исследования социально-психологических особенностей алкоголизации у женщин позволили сделать следующие выводы:

– после проведенного амбулаторного и стационарного лечения рецидивы чаще всего возникают в период ремиссии до 6 месяцев, являются результатом различных эмоционально-стрессовых воздействий, которым постоянно подвергаются женщины с алкогольной зависимостью;

– лечение зависимости от алкоголя, предупреждение рецидивов женщины преимущественно стараются проводить в амбулаторных условиях у врачей-наркологов, куда они обращаются по настоянию родных, соседей, сослуживцев по работе, местной администрации;

– у женщин отмечен более высокий уровень социальной адаптации (возвращение в семью в 55,33%, рациональное трудоустройство в 11,33%, возврат на прежнее место работы в 27,33% и др.) после проведенного лечения;

– алкогольная интоксикация у женщин вызывает меньший уровень уличного или профессионального травматизма;

– отмечается значительное увеличение поражения сомато-вегетативной сферы и обращения к смежным специалистам по поводу различных соматических заболеваний (сомато-неврологические заболевания – 59,00%; венерические заболевания – 22,67%; гинекологические – 31,33%);

– алкогольные психозы у женщин наблюдаются преимущественно в виде алкогольного делирия (20,67%) и алкогольного галлюциноза (30,00%) с меньшим развитием алкогольных энцефалопатий (7,33%), синдрома Корсакова, алкогольного псевдопаралича;

– запои бывают более короткими (до 7 дней у 50%), психотические расстройства возникают раньше, являются более кратковременными, чем у мужчин;

– реже отмечаются амнестические формы опьянения (33,33%);

– чаще наблюдается прием алкоголя с лекарственными веществами из группы транквилизаторов, реже используются суррогаты (7,33%);

– постоянно скрываются и отрицаются факты асоциального поведения в нетрезвом состоянии со склонностью ко лживости, витиеватости суждений, эмоциональной эксплозивности;

– в случае предоставления возможности употребляется преимущественно алкоголь меньшей крепости из более «благородных» напитков;

– для сокрытия фактов употребления алкоголя чаще наблюдается одиночное пьянство и реже групповые формы употребления алкоголя;

– чаще знакомство с алкоголем происходит в зрелом возрасте, а начало злоупотребления относится к 45–50 и более старшим годам.

Литература

1. Альшулер В. Б. Клинические варианты алкоголизма у женщин с наличием признаков пароксизмальности влечения к алкоголю. // Вопросы наркологии. – 1988. – № 4. – С.13–16.
2. Гузиков Б. М., Мейроян А. А. Алкоголизм у женщин. – Л.: Медицина, 1988. – 224с.
3. Дмитриева Т. Б., Иммерман К. Л., Качаева М. А., Ромасенко Л. В. Криминальная агрессия женщин с психическими расстройствами. – М.: 1998. – 272с.
4. Качаев А. К. Алкоголизм и соматические заболевания // Здравоохр. Таджикистана. – 1970. – С.5–15.
5. Кирпиченко Ан. А. Сравнительная клинико-психологическая характеристика личности мужчин и женщин с алкогольной зависимостью. // Здравоохранение. – 2002. – № 8. – С.12–13.
6. Лекции по наркологии. Издание второе, переработанное и расширенное. Под редакцией Н. Н. Иванца. – М.: «Нолидж», 2000. – 448с.
7. Лисицын Ю. П., Сидоров П. И. Алкоголизм. Медико-социальные аспекты (Руководство для врачей). – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
8. Портнов А. А., Пятницкая И. Н. Клиника алкоголизма. – Л.: Медицина, 1973. – 368с.
9. Соколова Е. П., Пузиенко А. Я., Бурлаков А. Я. Алкоголизм у женщин пожилого возраста // Вопр. наркол. – 1988. – № 1. – С.48–52.

© ФЕДОСЕЕНКО В.С., 2003

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ФЕДОСЕЕНКО В.С.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра психиатрии и наркологии*

Резюме. В психоневрологической практике возникают сложности в постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики только на основании клинической картины заболевания. Применение психологической, электроэнцефалографической методик не вполне удовлетворяют клиницистов в представленном аспекте.

Предлагается, на основании имеющихся преимуществ по сравнению с электроэнцефалографией, в качестве дополнительного критерия при дифференцировке, применение методики исследования вызванной биоэлектрической активности мозга. Регистрация вызванной активности у больных шизофренией, различными формами эпилепсии, неврастенией показала рациональность использования предложенного автором метода в психоневрологической практике, в качестве дополнительного, при решении дифференциально-диагностических вопросов.

Ключевые слова: дифференцировка, вызванные потенциалы, психоневрологическая патология.

Abstract. Trustworthy differences in the functioning of the brain were found on the basis of the comparative analysis of amplitude temporary meetings of induced activity in the patients ill with schizophrenia, different types of epilepsy, neurasthenia.

In this case we propose to use as an additional criterion the method of induced potential for differential diagnostic aims.

В современной психоневрологии в связи с явлениями патоморфоза дифференцировочный процесс становится все более сложным, что не может не влиять на тактику ведения больного и на сроки пребывания его в стационаре.

Трудно отрицать тот факт, что при постановке диагноза и проведении дифференцировки с другими сходными патологиями наиболее оптимальным является комплексный подход к решению указанных вопросов. На первом месте при этом был и остается клинический подход.

В то же время даже опытный клиницист, особенно при решении экспертных вопросов, высоко оценит появление дополнительного критерия, который поможет разрешить те сомнения, без которых не обходится ни один клинический разбор сложного больного. При пси-

хоневрологической патологии, где вопросы диагностики тесно переплетаются с социальным, правовым статусом человека, правильность заключения приобретает особую значимость.

Современная электроэнцефалография (ЭЭГ) способна представить ряд опосредованных сведений о вероятности заболевания, являющихся причинами обнаружения электроэнцефалографических изменений при фиксации работы мозговых структур [2, 3].

Мы не ставили задачей анализировать и сопоставлять другие имеющиеся способы регистрации электрической активности мозга, используемые для дифференциально-диагностических целей в психоневрологии в качестве дополнительного критерия, т.к. такой анализ достаточно хорошо представлен в имеющейся научной литературе [3].

Не умаляя достигнутых успехов в применении ЭЭГ и других методов как дополнительных факторов при постановке диагноза больным и проведении дифференцировки, нам бы

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и наркологии - Федосеенко В.С.

хотелось показать возможность применения в таком же аспекте метода регистрации вызванной биоэлектрической активности мозга. Вызванный потенциал (ВП) по сравнению с ЭЭГ имеет ряд преимуществ: его компоненты отражают деятельность специфических и неспецифических систем мозга (т.е. системную работу мозга в целом); вызванный ответ обладает такими четкими характеристиками, как амплитудно-временные показатели, удобные для количественной обработки; выявлена определенная корреляция основных психических функций человека и состояния психики с характеристиками ВП [1,5]. Нами были проведены исследования с использованием методики ВП в динамике эпилептического процесса и показана возможность применения его для определения этапа течения болезни у конкретного больного [5]. При этом применялись нейрофизиологические «эталонные», представляющие собой усредненные показатели амплитудно-временных значений 50 больных на каждом этапе заболевания, которые сравнивались с конкретными данными отдельного больного [6].

Полученные результаты привели нас к мысли, что мы сможем получить достоверные отличия показателей ВП при сравнении нейрофизиологических «эталонных» различных форм психоневрологической патологии с диффузным поражением мозга, при регистрации ВП с идентичных точек, что можно будет использовать с дифференциально-диагностической целью. Исходя из этого наша задача заключалась в том, чтобы показать целесообразность применения методики ВП в психоневрологической практике.

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 4 группы больных по 50 человек в каждой с различной психоневрологической патологией: генерализованной идиопатической эпилепсией (G40.3), органическими расстройствами личности, посткоммоционными проявлениями и эпилептиформными припадками, характерными для генерализованных форм (F07.2), параноидной шизофренией (F20.0), неврастенией (F48.0). При постановке диагноза использовались критерии классификации неврологических и психических расстройств МКБ-10. Группы больных подбирались идентичные по половому и возрастному составу (18-35 лет), со сроками заболе-

вания до 10 лет, без признаков слабоумия. Контрольная группа состояла из 50 практически здоровых людей, сходная по полу и возрасту с больными.

Методы

Регистрация вызванной биоэлектрической активности мозга производилась на зрительный раздражитель (световая вспышка) с учетом основных рекомендаций при использовании данной методики [6, 8]. Активный электрод располагался в теменной области (макушка), индифферентный на мочке уха. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась методом вариационной статистики [4]. Достоверность различий устанавливалась с вероятностью 95% ($P < 0,05$), учитывалась тенденция к достоверности. Вычислялся средний показатель, квадратические отклонения и коэффициент корреляции, использовалась оценка достоверности различий по критерию t-теста Стьюдента по программе Excel.

Результаты и обсуждение

В процессе регистрации зрительного вызванного потенциала были получены амплитудно-временные значения в каждой исследуемой группе больных и здоровых людей (таблицы 1, 2), позволяющие провести сравнительный анализ показателей. Обсуждение полученных результатов производилось нами исходя из общепринятых положений о том, что ранние компоненты вызванного ответа (Ia, I волны) отражают деятельность специфических отделов мозга, поздние (II-VII волны) – неспецифических; по величине амплитудных значений можно судить о возбудимости структур мозга, по временным показателям – о проводимости и реактивности этих структур.

Наиболее сложным для клиницистов является проведение внутринозологической дифференцировки, которая в нашей работе представлена амплитудно-временными показателями ВП больных генерализованной идиопатической эпилепсией и эпилепсией, связанной с травматическим поражением центральной нервной системы.

Суммируя основные отличительные диагностические признаки, отраженные в пока-

Таблица 1

Усредненные значения амплитудных параметров волн вызванного ответа на свет больных шизофренией, эпилепсией, неврастениями и здоровых лиц в мкВ

Волны ответа	Амплитудные значения в мкВ					Контрольная группа (Е)	Достоверность Р
	Шизофрения (А)	Генерализованная идиопатическая эпилепсия (В)	Эпилепсия травматического генеза (С)	Неврастения ()	Неврастения ()		
Ia	8,2±0,22	9,0±0,68	5,6±0,24	5,75±0,18	6,73±0,55	АС-xxx, АЕ-xx, АД-xxx, ВС-xxx, ДЕ-т	
I	8,05±0,16	8,7±0,42	7,8±0,12	7,3±0,12	8,9±0,21	АВ-т, АЕ-xx, АД-xxx, ВС-х, ДЕ-xxx	
II	2,2±0,25	1,8±0,34	2,0±0,15	3,6±0,24	3,15±0,55	АЕ-т, АД-xxx	
III	4,4±0,16	5,9±0,38	5,25±0,46	7,4±0,48	6,3±0,38	АВ-xxx, АС-т, АЕ-xxx, АД-xxx, ДЕ-т	
IV	11,75±0,28	24,3±0,71	19,7±0,48	12,2±0,21	14,02±0,41	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, ВС-xxx, ДЕ-xxx	
V	3,0±0,25	5,9±0,21	6,8±0,27	3,5±0,24	5,25±0,45	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-т, ВС-xx, ДЕ-xxx	
VI	4,25±0,32	4,5±0,44	6,45±0,18	5,0±0,32	5,4±0,34	АС-xxx, АЕ-xx, АД-т, ВС-xxx	
VII	9,8±0,11	11,3±0,76	11,5±0,45	11,8±0,26	12,6±0,42	АВ-xx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-xxx, ДЕ-т	
Сумма	51,65±0,15	71,4±0,17	65,1±0,11	56,55±0,19	62,35±0,12	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-xxx, ВС-xxx, ДЕ-xxx	

Таблица 2

Усредненные значения временных параметров волн вызванного ответа на свет больных шизофренией, эпилепсией, неврастениями и здоровых лиц в мс

Волны ответа	Временные значения параметров в мс					Контрольная группа (Е)	Достоверность Р
	Шизофрения (А)	Генерализованная идиопатическая эпилепсия (В)	Эпилепсия травматического генеза (С)	Неврастения ()	Неврастения ()		
Ia	60,4±0,87	61,5±0,95	60,1±0,46	57,1±0,41	59,8±0,78	АД-xxx, ВС-т, ДЕ-xx	
I	86,0±0,38	92,9±1,02	89,8±0,51	83,9±0,88	88,4±1,25	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-т, АД-xx, ВС-xx, ДЕ-xx	
II	119,9±0,72	109,4±0,85	104,3±0,64	104,4±1,25	105,0±0,61	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-xxx, ВС-xxx	
III	136,2±1,15	122,7±1,34	130,5±0,55	131,5±0,74	127,4±0,88	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-xxx, ВС-xxx, ДЕ-х	
IV	179,4±0,64	180,5±1,12	178,9±0,62	180,6±0,97	176,8±1,71	АЕ-т, ДЕ-xxx	
V	226,3±1,05	269,0±2,06	257,6±1,08	236,9±1,21	228,8±1,45	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-т, АД-xxx, ВС-xxx, ДЕ-xxx	
VI	271,5±0,92	316,9±1,98	301,2±0,95	269,5±0,52	260,0±2,23	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-т, ВС-xxx	
VII	364,9±0,52	368,6±2,6	365,3±0,71	360,8±1,05	361,4±3,43	АВ-т, АД-xxx	
Сумма	1444,4±0,83	1521,5±1,24	1487,7±1,05	1424,7±0,78	1407,6±2,12	АВ-xxx, АС-xxx, АЕ-xxx, АД-xxx, ВС-xxx, ДЕ-xxx	

Примечание: т - тенденция к достоверности (P=0,1); х - P<0,05; xx - P<0,01; xxx - P<0,001.

зателях вызванной активности мозга между двумя представленными группами больных, можно констатировать следующее: пять волн и суммарные значения ответа статистически достоверно отличаются у сравниваемых двух видов эпилепсии по своим амплитудно-временным показателям, что уже может служить достаточным критерием для дифференцировки (таблицы 1, 2). Для больных с травматическим поражением мозга с эпилептиформными припадками, в отличие от генерализованной идиопатической эпилепсии, характерно: достоверное снижение амплитудных показателей ранних компонентов ответа (Ia, I); дифференцированное увеличение волн «эмоционального реагирования» (V-VI), относящихся к поздним компонентам ответа; меньшая выраженность изменений для временных параметров.

Исходя из генеза волн вызванного ответа и процессов, отраженных в амплитудно-временных значениях, у больных с генерализованной идиопатической эпилепсией наблюдается патологическая активизация работы корковых структур (увеличение Ia, I волн по сравнению с контролем), при травматической эпилепсии – ослабление деятельности специфических отделов мозга, проводимость и реактивность мозга при травматическом поражении ЦНС, более сохранно, исходя из анализа временных значений ВП, чем можно объяснить меньшую выраженность инертности психической деятельности у этих больных по сравнению с больными идиопатической эпилепсией.

Еще более показательными и статистически достоверными ($P < 0,001$) являются отличительные данные амплитудно-временных значений при межнзологическом сравнении между больными шизофренией, эпилепсией и невротическими расстройствами (таблицы 1, 2). Таким образом, полученные нами своеобразные нейрофизиологические «эталонные» амплитудно-временные значения указанных форм психоневрологических патологий можно использовать при сопоставлении с данными ВП конкретного больного при решении диагностического вопроса. Предложенный дополнительный критерий дифференцировки между больными эпилепсией и шизофренией может быть применен при первичной госпитализации больных эпилепсией с приступом психоза при безсудорожной форме эпилепсии или с

шизоэпилепсией. В клинической практике часто приходится дифференцировать тяжело курабельные случаи невротических расстройств с ипохондрическими формами шизофрении. При указанных формах трудно выявить основную шизофреническую триаду и в этом случае предложенный дополнительный критерий, анализ амплитудно-временных показателей ВП поможет не совершить диагностическую ошибку.

Выводы

1. Сравнительный анализ показателей амплитудно-временных значений зрительного вызванного потенциала, при исследовании патологий с диффузным поражением мозга, выявил достоверно значимые отличия.

2. Метод вызванных потенциалов может быть применен в качестве дополнительного критерия для дифференциально-диагностических целей в психоневрологической практике.

Литература

1. Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков Н.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. – М.: Наука, 1984 – 200 с.
2. Макаров А.Ю., Садыков Е.А., Холин А.В. Картированная ЭЭГ у больных с эпилептическими припадками в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы // Неврол. журнал., 2000. – Т.5, №2. – С. 15-18.
3. Монахов К.К., Бочкарев В.К., Никифоров А.И. Прикладные аспекты нейрофизиологии в психиатрии. – М.: Медицина, 1983. – 191 с.
4. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. – М.: «Медицина», 1989. – 304 с.
5. Федосеенко В.С. Нейрофизиологические исследования функциональных состояний мозга в норме и при психоневрологических расстройствах. – Витебск: Изд. ВГМУ, 2000. – 143 с.
6. Федосеенко В.С. Способ определения этапа течения и степени тяжести эпилептического процесса: инструкция по применению. - Мн: МЗ РБ, 2002. – 12с.
7. Федосеенко В.С. Применение нейрофизиологической «эталонной» системы в психоневрологии // Журн. Вестник ВГМУ. – Витебск: Изд. ВГМУ, 2003. – С.95-99.
8. Шагас У. Вызванные потенциалы в норме и патологии. // М.: изд. «Мир», 1975 – 314 с.

ЭПИЛЕПСИЯ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

АЛЬ-ХОЛАЙДИ МАХФУД

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра психиатрии и неврологии*

Резюме. С целью изучения патогенетических, клинических и медико-организационных аспектов особенностей дебюта и течения эпилепсии, впервые развившейся у людей зрелого возраста, а также путей оптимизации медико-социальной помощи этой категории больных в настоящий период времени исследовано 150 больных. Выявлено, что ведущее значение как причине, повлекшей развитие «поздней» эпилепсии, у 42,6% больных может быть отдано перенесенным ЧМТ, у 26% – хронической алкогольной интоксикацией в «чистом виде», у 16% – цереброваскулярной патологии, у 5,3% – перенесенной нейроинфекции. У 1,3% пациентов выявлены объемные процессы, у 8,7% – причина осталась неустановленной. Отмечена значительная роль алкогольной интоксикации как возможного пускового механизма и в случаях, где имелись другие соматические или неврологические эпилептогенные факторы. Показано значение необходимости расширенного комплексного обследования данной категории больных, а также полисистемной направленности противосудорожной терапии.

Ключевые слова: эпилепсия у взрослых, этиология, клиника.

Abstract. 150 patients were examined with the purpose of studying pathogenetic, clinical and medico-organizational aspects of peculiarities of the onset and the course of primary epilepsy in patients of mature age as well as the ways of optimization of medico-social aid to such patients at present.

It was determined that “late” epilepsy in 42,6% of patients was caused mainly by craniocerebral injuries, in 26% - by chronic alcoholic intoxication in “pure” form, in 16% - by cerebrovascular pathology, in 5,3% of patients – by neuroinfections. In 1,3% of patients tumor processes were revealed. In 8,7% of patients the cause of the disease remained undetermined.

Alcoholic intoxication was determined to be a possible important trigger of the disease in the cases where other somatic or neurological epileptogenic factors occurred.

The importance of the necessity of comprehensive complex examination of this category of patients and polysystemic orientation of antiepileptic therapy was shown.

Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается 40 млн. человек, или 0,68% всего населения Земного шара, больных эпилепсией. Число новых случаев составляет 2 млн. в год. Число случаев длительной инвалидизации достигает 10 млн. Считается, что заболеваемость эпилепсией равняется 50 – 70 случаям на 100 тыс. человек, распространенность 5 – 10 на 1000 населения. Не менее одного припадка в течение жизни переносят 5% населения, у 20 – 30%

больных заболевание сопровождает их всю жизнь [5].

К этиологическим факторам эпилепсии исследователи относят разнообразные неврологические и соматические заболевания, вызывающие нарушения структуры мозга или метаболизма в его тканях. Сюда включаются абсцессы и цистицеркоз мозга, туберозный и рассеянный склероз, нарушения мозгового кровообращения, наследственные дегенеративные заболевания мозга, различные варианты гидроцефалии, артериальные и артериовенозные аневризмы, черепно-мозговая травма, острые и хронические алкогольные энцефалопатии,

опухоли, отравления и др. [2, 5, 6, 7, 10, 11]. Эпилепсию, причины возникновения которой клинически и инструментально или лабораторно доказаны, согласно «Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов», принятой в октябре 1989 г. Международной лигой по борьбе с эпилепсией, относят к симптоматической и она составляет большую часть данной группы расстройств. Ряд разновидностей эпилепсии, ассоциированной с наследственными факторами и при которой современные методы исследования не позволяют выявить конкретные структурные изменения в мозге, относятся к идиопатическим формам. Диагноз «криптогенная эпилепсия» выставляется в случае, если имеющейся информации недостаточно для отнесения ее к одной из отмеченных выше разновидностей [4].

Частыми причинами симптоматической эпилепсии являются черепно-мозговая травма, перинатальная травма, цереброваскулярные заболевания, опухоли мозга, гипоксия, нейроинфекции, включая СПИД, дегенеративные заболевания. В развивающихся странах к частым причинам эпилептических припадков относятся паразитарные заболевания: малярия, нейроцистицеркоз и парагонимоз [2, 5, 12].

На протяжении последних лет во всем мире, в Беларуси в частности, отмечено увеличение количества больных зрелого возраста, поступающих в стационары или обращающихся к врачам в связи с появлением у них впервые в жизни эпилептических припадков. Так, по Витебской области за период с 1999 по 2002 г. невропатологами взят на учет по причине впервые развившейся эпилепсии 961 человек

(взрослое население). При этом заболеваемость эпилепсией имела тенденцию к повышению от 25,02 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 27,6 на 100 тыс. в 2001 г. преимущественно из-за увеличения числа новых случаев эпилепсии у взрослых. Эту статистику нельзя оценивать как полную, так как в большом количестве случаев диагноз «эпилепсия» не выставлялся, а маскировался вынесением на первое место других соматических или неврологических диагнозов с добавлением определения «судорожный синдром».

Учитывая изложенное выше, целью настоящего исследования явилось изучение этиологических и клинических особенностей эпилептических расстройств, впервые возникающих в настоящее время у людей зрелого возраста.

Объект исследования

Было обследовано 150 больных, пролечившихся в 2001-2002 г. в неврологических отделениях городской больницы скорой медицинской помощи, областной больницы и областной клинической психиатрической больницы.

Возраст больных колебался от 21 года до 85 лет, в среднем равнялся 46,4±1,0 года. Количество больных, у которых припадки впервые развились в возрасте 20-29, составило 17 человек или 11,3%, 30-39 лет – 23 человека или 15,3%, 40-49 лет – 48 или 32%, 50-59 лет – 42 или 28%, 60-69 – 14 или 9,3%, 70 лет и больше – 6 человек или 4% (рис. 1). Основное количество госпитализированных больных (60%) находилось в возрасте от 30 до 60 лет. Из всего числа обследованных мужчины составили 76%, женщины – 24%.

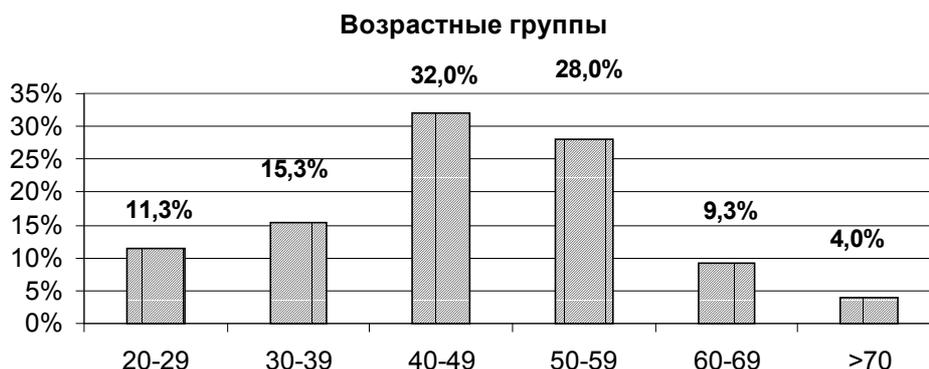


Рис. 1. Соотношение обследованных больных по возрастным группам.

Методы

1. Анамнестический – у всех больных собирались подробные сведения о перенесенных заболеваниях, травмах, интоксикациях, социальных условиях, особенностях профессиональной деятельности, характере предыдущего медицинского наблюдения и т.д.

2. Клинический – производился общепринятый врачебный осмотр: оценка соматического, неврологического, психического статуса, измерение артериального давления, частоты пульса. В момент осмотра на основании полученных данных, анамнеза, сведений от родственников, медперсонала, сотрудников или других лиц производилась оценка характера эпилептического пароксизма. По показаниям больные осматривались смежными специалистами: терапевтом, хирургом, нейрохирургом, онкологом и др.

3. Инструментально-лабораторный – производились электроэнцефалография (ЭЭГ), эхоэнцефалоскопия, электрокардиография (ЭКГ), офтальмоскопия, общее и биохимическое исследование мочи, крови; по показаниям – рентгенография, компьютерная рентгеновская или магнитно-резонансная томография, ультразвуковая доплерография сосудов мозга и т.д.

4. Экспертная оценка историй болезни па-

циентов, ранее находившихся на обследовании.

5. Клинико-анамнестическая и анкетная экспресс-диагностика хронической алкогольной интоксикации. Экспресс-диагностика осуществлялась с помощью апробированных в мире и адаптированных для российской популяции вопросников CAGE; тест-анкеты ПАС (постинтоксикационный алкогольный синдром); “сетки LEGO”, констатирующей и оценивающей значимость объективных физических признаков хронической алкогольной интоксикации [10].

Результаты исследования

Анализ анамнестических данных у обследованных больных показал, что большинство из них ранее имели те или иные заболевания, вызывающие морфофункциональные расстройства головного мозга, которые можно было расценить как этиологические значимые в развитии эпилепсии. Так, 42,6% больных, госпитализированных для обследования по поводу развившегося эпилептического припадка, перенесли в прошлом различные варианты черепно-мозговой травмы (ЧМТ); 26% пациентов на протяжении ряда лет имели признаки хронической алкогольной интоксикации; 16% больных перенесли расстройства мозгового кровообращения разной степени тяжести или стра-



Рис. 2. Частота заболеваний, перенесенных ранее больными с дебютом эпилепсии в зрелом возрасте.

Таблица 1

Сочетание заболеваний у больных с впервые развившимися эпилептиками

	Число случаев		ЧМТ	ХАИ	НИ	ОГМ	ОНМК	ДЭП	ИБС	АГ	АМКд	Пнв	ХрБ	ТбЛ	Бра	ХрГ	ЗЖКТ	ХрПН	СД	ОРВИ
	Число	%																		
ЧМТ	64	35	64	35	0	0	0	5	9	17	2	10	4	3	1	6	15	4	0	0
	42,6	100	100	54,7	0	0	0	7,8	14,1	27	3,1	15,6	6,2	4,7	1,6	9,4	23,4	6,2	0	0
ХАИ	39	39	0	39	0	0	0	4	5	12	4	15	6	1	0	4	11	2	0	1
	26	100	0	100	0	0	0	10,3	12,8	31	10,3	38,5	15,4	2,6	0	10	28,2	5,1	0	2,6
ЦВЗ	24	3	2	3	0	0	9	19	15	12	1	2	6	0	4	2	7	3	0	1
	16	8,3	8,3	12,5	0	0	37,5	79,2	62,5	50	4,2	8,3	25	0	16,7	8,3	29,2	12,5	0	4,2
НИ	8	1	2	1	4	0	0	1	1	2	1	2	1	0	0	1	2	1	1	4
	5,3	25	25	12,5	50	0	0	12,5	12,5	25	12,5	25	12,5	0	0	13	25	12,5	13	50
ОГМ	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	1,3	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0
НВ	13	0	0	0	0	0	0	0	1	6	1	1	0	0	0	1	2	1	1	0
	8,7	0	0	0	0	0	0	0	7,7	46	7,7	7,7	0	0	0	7,7	15,4	7,7	7,7	0

Примечание: ЧМТ - черепно-мозговая травма, ХАИ - хроническая алкогольная интоксикация, НИ - последствия нейроинфекции,

ОГМ - опухоль головного мозга, ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения,

ДЭП- дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия, ИБС - ишемическая болезнь сердца,

АГ - артериальная гипертензия, АМКд.- алкогольная миокардиодистрофия, Пнв - пневмония,

ХБ - хронический бронхит, ТбЛ - туберкулез легких, Бра - бронхиальная астма, ХрГ - хронический гепатит,

ЗЖКТ - заболевания желудочно-кишечного тракта, СД - сахарный диабет, ОРВИ - острые респираторно-вирусные инфекции,

ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания, НВ - невыясненная этиология, ХрПН - хронический панкреатит.

дают хронической его недостаточностью на фоне атеросклероза, артериальной гипертензии; 5,4% ранее лечились по поводу воспалительных заболеваний мозга (арахноидиты, менингиты, менингоэнцефалиты или переболели тяжелыми формами гриппа, ОРВИ); у 1,3% причиной развития эпилепсии явились мозговые опухоли; у 8,7% обследованных не выявлено никаких анамнестических и клинических сведений, которые можно было бы оценить как этиопатогенетически значимые для развития эпилептического пароксизма (рис. 2). Клинико-анамнестический анализ свидетельствовал и о различных вариантах сочетания перенесенной патологии или перенесенной ранее и имеющейся на момент обследования. Наиболее часто имелось сочетание перенесенных ЧМТ с хронической алкогольной интоксикацией (54,7%), сердечно-сосудистыми расстройствами (48,5%), заболеваниями легких (26,5%) и т.д. В группе больных, с указанием на ЧМТ в анамнезе, на момент обследования отягощенность другой соматической патологией, исключая хроническую алкогольную интоксикацию, составила 118,7%, т.е. более одного заболевания на человека. В группе, где ведущая роль в генезе эпилепсии отведена хронической алкогольной интоксикации, отягощенность другой соматической патологией составила 166,9%, т.е. более 1,5 других заболеваний на человека. В группе больных, ранее перенесших острые нарушения мозгового кровообращения или имевших на момент обследования признаки хронической недоста-

точности мозгового кровообращения, процент дополнительных отягощающих факторов составил 241,8%, т.е. почти 2,5 иных болезней на человека (таблица 1).

Выявлено, что сроки обращения за медицинской помощью по причине появления эпилептических приступов у обследуемых больных были различными. Только 69 человек, или 46% от всего количества больных, были доставлены в стационар после приступа (припадков), развившегося впервые. У 13 пациентов (8,6%) приступы возникали на протяжении одного месяца, у 12 человек (8% обследованных) судорожные приступы наблюдались в течение 2-3 месяцев, у 27 больных (18,0%) – на протяжении 4-6 месяцев, у 19,4% впервые госпитализированных больных (29 человек) эпилептические пароксизмы имели место на протяжении 7-12 месяцев (рис. 3).

Дебют эпилепсии у людей зрелого возраста характеризовался различной изначальной частотой эпилептических приступов. Из 69 больных, госпитализированных сразу после впервые развившегося приступа (припадков), у 49 человек (32,7% от всего числа обследованных) он был однократным. У 20 пациентов этой группы (13,3%) приступы отличались серийностью и повторялись или до момента госпитализации, или в течение 1-2 суток после нее. В группе больных, обратившихся (доставленных) в приемный покой в более поздние от начала заболевания сроки, у 7 человек (4,6%) приступы повторялись один раз каждые 1-2 недели, у

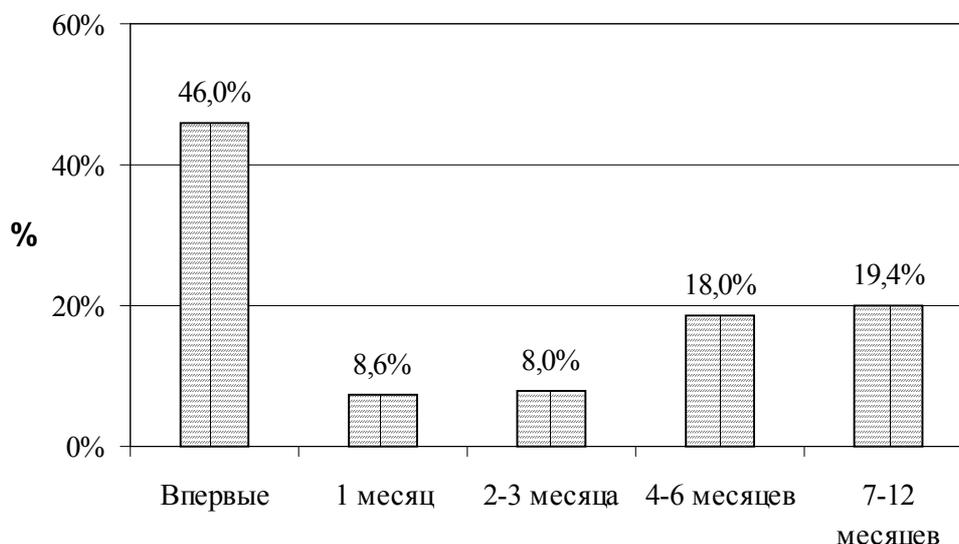


Рис. 3. Продолжительность эпилептических расстройств у впервые госпитализированных больных.

46 (30,7%) эти припадки беспокоили в среднем каждые 1-2 месяца. У остальных 28 пациентов (18,7%) судороги возникали примерно один раз в 3-6 месяца.

Международная классификация эпилептических припадков 1981 г. выделяет парциальные и генерализованные их формы. Наиболее часто дебют поздней эпилепсии характеризуется развернутыми тонико-клоническими судорогами. При этом первоначально бывает затруднительным их соотношение с генерализованным или парциальным с генерализацией вариантами, так как наблюдается припадок не медицинскими работниками [5].

По нашим данным, основанным на анализе описания припадков сопровождающими лицами, у 118 (78,7%) больных имели место генерализованные тонико-клонические пароксизмы, у 2 больных (1,3%) развились простые парциальные припадки. Сложные парциальные припадки наблюдались у 11 пациентов (7,3%), у 10 человек (6,7%) припадки можно было оценить как сложные парциальные со вторичной генерализацией. Абсансы констатированы у 3 (2%) обследуемых, у 6 человек (4%) классификация припадков оказалась затруднительной, и они были отнесены к неклассифицируемым. У 5 пациентов (3%) припадки имели серийный характер, у 8 (5,3%) дебютировали или достигали уровня эпилептического статуса (таблица 2).

При первичном клиническом неврологическом обследовании госпитализированных больных у большинства из них обнаруживалась неврологическая симптоматика, чаще указывавшая на структурно-функциональную недостаточность эфферентного отдела головного моз-

га. Так, атаксический синдром выявлен у 38,6% осмотренных, псевдобульбарный – у 20,6%; тремор рук – у 29,3%, легкая пирамидная недостаточность – у 16%, полинейропатический синдром – у 20,6%, расстройства, описываемые как диффузные очаговые неврологические знаки – у 20,6% пациентов. Психопатологические расстройства у 22% больных укладывались в рамки астено-невротического синдрома, у 13,3% оценены как абстинентный синдром, а у 5,3% судорожными пароксизмами дебютировал алкогольный делирий.

Одним из ведущих методов функциональной диагностики эпилепсии считается электроэнцефалография [3, 5, 8, 10, 13, 14]. В то же время результаты, получаемые с ее помощью, нельзя оценивать как диагностические абсолютные. Постановка диагноза эпилепсии на основании даже специфических для заболевания изменений ЭЭГ без клинической констатации повторных эпилептических пароксизмов считается необоснованной [13, 14]. Нередко в межприступном периоде диагноз эпилепсии не может быть подтвержден или опровергнут по ее результатам [5, 8, 14]. Обнаружение изменений на ЭЭГ делает диагноз эпилепсии более достоверным. При этом особенно важное значение придается фокальным или асимметричным медленным волновым компонентам ЭЭГ или комплексам «пик-волна», указывающим на наличие и возможную локализацию эпилептического очага [5, 3, 8, 7, 14].

Из 150 обследованных пациентов у 138 (92%) проведена электроэнцефалография. В итоге у 49,1 % больных были обнаружены характерные для эпилепсии признаки: специфическая пароксизмальная активность в правом

Таблица 2

Формы эпилептических припадков и их частота у больных с дебютом поздней эпилепсии

Тип припадков	Количество больных	% от общего количества
I. Генерализованные припадки:	121	80,7
• тонико-клонические;	118	78,7
• абсансы.	3	2
II. Парциальные припадки:	23	15,3
• простые парциальные припадки;	2	1,3
• сложные парциальные припадки;	11	7,3
• парциальные припадки со вторичной генерализацией.	10	6,7
III. Неклассифицированные припадки	6	4

полушарии у 4 человек (2,9%); у 5 пациентов (6%) – специфическая пароксизмальная активность в левом полушарии; диффузная судорожная готовность у 21 пациента (15,2%); усиление медленноволновой активности в правом полушарии у 14 больных (10,1%) и у 25 (18,1%) – в левом полушарии. В 25 случаях (18,1%) констатированы признаки, могущие косвенно способствовать подтверждению диагноза и описываемые нейрофизиологами как ирритация коры мозга. Как в группе больных с наличием прямых или косвенных признаков эпилептической активности, так и в группе без них (90% обследованных) зарегистрированы общемозговые функциональные изменения. У 129 биоэлектрическая мозговая дизритмия оценивалась как умеренная. При этом дизритмия, связанная с дисфункцией срединных структур, выявлялась у 69 пациентов (49,6%). Из них 12 (17,4%) имели дисфункцию срединных структур с доминированием проявлений в левом полушарии и 8 (11,6%) – в правом; у 49 больных (71%) латерализация

дизритмии не определена. У 9 пациентов (6,5%) изменения на электроэнцефалограмме отнесены к разновидности ЭЭГ «плоского типа». Выявлено, что наличие специфической или косвенной эпилептической активности на ЭЭГ у всех больных дополняется другими признаками дизритмической функции мозга (таблица 3). В итоге анализ ЭЭГ показал, что все обследованные больные имели неспецифические или специфические нарушения ритмики, по отдельности (1 признак) или в совокупности (2 и более) (таблица 4).

Большое распространение за последние годы получили методы прижизненной визуализации мозга – компьютерная и магнитно-резонансная томография. Они позволяют выявить нередко встречающиеся при эпилепсии участки атрофии мозга, опухоли и грубые дизонтогенезии, кисты, гидроцефалию, мелкоочаговую эктопию как следствие нарушения миграционных процессов на поздних этапах эмбриогенеза и другие структурные нарушения [3, 4, 8, 12].

Таблица 3

Качественная и количественная совокупность изменений ЭЭГ у обследованных больных

Число признаков на ЭЭГ	Кол-во больных		Патологические признаки на ЭЭГ (% от обследованных)												
	Число	%	ЛОМИ	УОМИ	ВОМИ	ДСС	ДССП	ДССЛ	СПП	СПЛ	СГ	МВП	МВЛ	ИР	ПЭЭГ
1	45	32,6	0	91,1	2,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6,7
2	49	35,5	4	93,3	2	46,9	6,1	16,3	0	0	0	8,1	10,2	2	10,2
3	20	14,5	0	100	0	35	15	15	0	0	25	15	40	50	5
4	17	12,3	5,9	94,1	0	82,4	11,8	0	17,6	17,6	52,9	29,4	41,2	47	0
5	6	4,3	0	83,3	16,7	66,7	0	16,7	16,7	16,7	100	33,3	66,7	83,3	0
6	1	0,8	0	100	0	100	0	0	0	100	100	0	100	100	0

Примечание: ЛОМИ – легкие общемозговые изменения;
 УОМИ – умеренные общемозговые изменения;
 ВОМИ – выраженные общемозговые изменения;
 ДСС – дисфункция срединных структур;
 ДССП – дисфункция срединных структур с доминированием проявлений в правом полушарии;
 ДССЛ – дисфункция срединных структур с доминированием проявлений в левом полушарии;
 СПП – специфическая пароксизмальность в правом полушарии;
 СПЛ – специфическая пароксизмальность в левом полушарии;
 СГ – судорожная готовность;
 МВП – медленноволновая активность в правом полушарии;
 МВЛ – медленноволновая активность в левом полушарии;
 ИР – ирритативные явления;
 ПЭЭГ – плоский тип.

Таблица 4

Количество признаков нарушения ЭЭГ у больных с разными предположительно ведущими причинами дебюта эпилепсии

Предположительная причина дебюта	Число больных	Количество выполненных ЭЭГ		Количество признаков (% от общего количества изменений ЭЭГ)					
		Число	%	1	2	3	4	5	6
ЧМТ	64	56	87,5	21,4	33,9	21,4	17,9	5,4	0
ХАИ	39	39	100	38,4	41	10,3	7,7	2,6	0
ЦВЗ	24	21	87,5	38	42,9	14,3	4,8	0	0
НИ	8	8	100	37,5	0	0	37,5	25	0
ОГМ	2	2	100	0	0	50	0	0	50
НВ	13	12	92,3	58,3	41,7	0	0	0	0

Примечание: ЧМТ - черепно-мозговая травма;
 ХАИ - хроническая алкогольная интоксикация;
 ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания;
 НИ - последствия нейроинфекции;
 ОГМ - опухоль головного мозга;
 НВ - невыясненная этиология.

В нашей группе обследованных рентгеновская и ядерно-магнитная компьютерная томография, по независимым от стационара обстоятельствам, выполнены только 28 больным (18,6%) в период их госпитализации, что нельзя считать достаточным, так как еще не менее 35% пациентов имели относительные показания для нейровизуализации (очаговая неврологическая симптоматика, ограниченные анамнестические и клинические данные, эпистатус и т.д.).

Изменения, выявленные при КТ, ЯМРТ головного мозга, указывали на наличие в изолированном или сочетанном виде смешанной, умеренно выраженной гидроцефалии у 18 из 28 больных (64,2%), умеренно выраженных атрофических изменений у 9 (32,1%); участков энцефаломалии у 4 (14,2%); расширение желудочковой системы у 4%; объемных процессов у 2 (7,1 %); ушиба головного мозга у 1 (3,5 %); ишемического инсульта у 2 (7,1 %); порэнцефалии у 2 (7,1%); участков обызвествления у 2 (7,1%) пациентов. В среднем на каждого обследованного приходилось 1,4 признака деструкции вещества мозга. Даже малое количество обследованных пациентов показало высокую информативную ценность данных исследований для выяснения наиболее вероятных патогенетических факторов возникновения судорожных припадков в зрелом возрасте.

Как уже отмечено ранее, факт избыточной алкогольной нагрузки прослеживался во всех

группах больных, независимо от предположительно выделенного ведущего этиопатогенетического фактора. Как известно, во всем мире распознавание лиц, злоупотребляющих алкоголем, среди пациентов общесоматического профиля представляет значительные трудности из-за частого отсутствия явных признаков алкогольной зависимости и недостаточно достоверного наркологического анамнеза [9].

Для достоверного выявления скрытой хронической алкогольной интоксикации всем больным была проведена экспресс диагностика, основанная на сочетанном применении трех тестов. Результаты проведенных тестов среди больных выглядели следующим образом:

- из 150 опрошенных итоговые данные опросника CAGE свидетельствовали в пользу алкогольной зависимости у 34,6% обследованных;

- итоги тест-анкеты ПАС (послеинтоксикационный алкогольный синдром) были положительными у 48,6% больных;

- физические признаки хронической алкогольной интоксикации “сетка LEGO” обнаруживались у 24,6% больных;

- положительные ответы на два теста одновременно дали 35,3% обследованных, а на три теста одновременно – 15,3% больных.

В совокупности эти данные позволили говорить, что 26% больных имели хроническую алкогольную зависимость, которую, с учетом

других анамнестических и клинических данных, не без основания можно было считать причиной эпилептических приступов в «чистом виде».

Среди пациентов, у которых предположительно причиной развития эпилептического приступа явились другие неврологические или соматические расстройства, факт избыточного употребления алкоголя констатирован у 58% обследованных (т.е. один тест из трех был положительный) или 26% от всей группы (табл. 1). В целом же в 52% случаев алкоголизация в чистом виде или в сочетании с другой патологией констатирована при сборе анамнеза или тестировании.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Преимущественно заболеваемость эпилепсией в зрелом возрасте приходится на возрастную группу от 30 до 60 лет.

2. Пациенты, у которых в зрелом возрасте впервые в жизни развились эпилептические приступы, представляют собой неоднородную по этиопатогенетическим факторам группу и чаще к моменту их развития имеют более одного заболевания прямо или опосредованно меняющих мозговые метаболические процессы или структуру мозговой ткани.

3. Важным отягощающим или пусковым механизмом в возникновении эпилептических приступов у лиц зрелого возраста является алкоголь.

4. В случаях «поздней» эпилепсии постановка этиологически и патогенетически обоснованного диагноза требует значительного объема обследований, среди которых электроэнцефалография и нейрвизуализация должны считаться обязательными, но не могут быть отнесены к абсолютно значимым.

5. Учитывая большой удельный вес хронической алкогольной интоксикации в генезе мозговой дисфункции у данной категории больных в базовый набор диагностических методов необходимо включение прямых и опосредованных тестов на алкогольную зависимость.

6. Эпилепсия, развившаяся впервые у лиц зрелого возраста, имеет все доказуемые основания расцениваться как симптоматическая.

7. Положительный эффект противосудорожной терапии у таких больных прогнозируем только в случае целенаправленного воздействия на все выявляемые у конкретного больного патогенетические механизмы с акцентом на ведущий.

8. Преобладание у подавляющего большинства пациентов генерализованных судорожных приступов свидетельствует о наличии выраженного влияния патогенетических факторов на деятельность мозга с преимущественным нарушением функции коры.

Литература

1. Болдырев А. И. Эпилептические синдромы. – М.: Медицина, 1976. – 262 с.
2. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. (Изд. 2-е, переработанное и дополненное). – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
3. Болезни нервной системы: Руководство для врачей: в 2-х т. – Т.1/ Под редакцией Яхно Н.Н, Штульмана Д.Р. – М.: Медицина, 2001. – 744 с.
4. Бурд Г.С. Международная классификация эпилепсии и основные направления ее лечения// Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1995. – № 3. – С. 4–12.
5. Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе.// Ж. неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. – 1999. – № 7. – С. 4–7.
6. Карлов В.А. Лекции по эпилепсии. – М., 1976. – 72 с.
7. Карлов В.А. Неврология: руководство для врачей.// Эпилептические приступы. Эпилепсия. – М., 1999. – С. 234–259.
8. Карлов В.А. Эпилепсия. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
9. Неврология. Под редакций М. Самуэльса. – М.: Практика, 1997. – 640 с.
10. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля.// Ж. клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 10. – С 34–39.
11. Сараджишвили П.М., Геладзе Т. Ш. Эпилепсия – М.: Медицина, 1977. – 304 с.
12. Хопкинс Э., Эплтон Р. Эпилепсия: Факты./ Пер. с англ. – М.: Медицина, 1998. – 208 с.
13. Epilepsy: questions and answers / Eds J.W. Sander, Y. M. Hart. -London: Merit Publishing international, 1999. – 184p.
14. Ilo E. Leppik. Contemporary Diagnosis and Management of the Patient With Epilepsy. Published by Handbooks in Health Care, Newtown, Pennsylvania, USA, 2001. – 224p.

© ГОЛЬДИНБЕРГ Б.М., ПЛИШ В.И., 2003

ОТНОШЕНИЕ К ДОНОРСТВУ ТЕРАПЕВТОВ АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ СЕТИ

ГОЛЬДИНБЕРГ Б.М., ПЛИШ В.И.

*Могилевская областная станция переливания крови,
Витебская областная станция переливания крови*

Резюме. Анонимным анкетированием 252 врачей терапевтических участков территориальных поликлиник в городах Витебске и Могилеве было изучено их отношение к донорству крови и ее компонентов. Респонденты разделены на две группы: тех, кто непосредственно участвовал в донорстве, и тех, кто эти функции никогда не выполнял.

В работе показано влияние отношения врачей на комплектование донорских кадров по результатам параллельного опроса 205 первичных доноров из числа студентов.

На основании представленных материалов авторы заключают, что трансфузионная медицина нуждается в повышении активной позиции терапевтов амбулаторно-поликлинической сети по привлечению населения к донорству и оптимизации отбора безопасных доноров. Для этого высшая медицинская школа должна оказать действенную помощь в разработке современных образовательных программ и новых методических подходов по пропаганде безвозмездного донорства при подготовке врачей общей практики.

Ключевые слова: *участковый терапевт, донор, отношение, мотивация, пропаганда, отвод.*

Abstract. Questioning 252 district internists of the territorial clinics in Vitebsk and Mogilev, we studied their attitude to blood donation and that of its components. The respondents were divided into 2 groups: those who directly took part in blood donation and those who had never fulfilled such functions.

This article deals with the position of doctors on the completing of blood donation staff in accordance with the parallel questioning results of 205 single-donors among the students.

On the basis of the presented data we have made a conclusion that transfusion medicine needs an increased active position of the internists of the ambulatory-polyclinic network to attract the population to blood donation and to optimize safe blood donor selection. Thus higher medical schools should encourage the development of modern educational programs and new methodical approaches to propagandize free blood donation when training general practitioners.

Ни один из видов современной медицинской помощи не нуждается в такой степени поддержки населением, как донорство крови и ее компонентов. Ухудшение индивидуального и социального здоровья населения обострили проблемы комплектования донорских кадров. Первыми, кто осуществляет отбор лиц, желающих выполнить донорские функции, являются терапевты амбулаторно-поликлинической сети. В их обязанности входит: пропаганда донорства; определение противопоказаний к донациям; оформление пациентам направлений в учреждения службы крови, содержащие гарантии

безопасности как для здоровья доноров, так и реципиентов.

О роли участковых терапевтов в решении проблем донорства крови и ее компонентов в публикациях за последние два десятка лет мы не встретили, что и обусловило написание данной работы.

Методы

Нами анонимным анкетированием было опрошено 252 участковых терапевта территориальных поликлиник (130 в г. Витебске и 122 в г. Могилеве). В перечень вопросов вошли: определение понятия «донор»; мотивация донорства; предпочтение социальному виду донор-

Адрес для корреспонденции: 212030, г. Могилев, ул. Пионерская, 17, Могилевская областная станция переливания крови - Гольдинберг Б.М.

ства. Ответы респондентов группировались с учетом их возраста, стажа работы и собственного участия в донорстве крови.

Параллельно было опрошено 205 первичных доноров в возрасте 18-20 лет из числа студентов (80 юношей и 125 девушек) Могилевской области на предмет приобщения их к донорству: источники информации, побудительные мотивы.

В работе использовали материалы о дефектуре работы врачей терапевтических участков при комплектовании донорских кадров, установленные экспертно специалистами службы крови.

Результаты и обсуждение

В г. Витебске на период анкетирования работало 166 участковых терапевтов, из которых число опрошенных составило $78,3 \pm 6,4\%$ и в г. Могилеве из 146 – $83,6 \pm 6,1\%$. Выборка репрезентативна в обоих городах ($p < 0,05$). Поскольку из 252 респондентов мужчин оказалось 2,8% ($p > 0,05$), анализ результатов проводился без учета половой принадлежности.

Из таблицы 1 видно, что наибольший удельный вес в г. Витебске приходится на возраст 25-34 года (29,5%). Далее по вектору убывания в г. Витебске: 45-54 года (32,3%); 25-34 года (12,3%); г. Могилеве 45-54 года (27,0%), в 35-44 года (25,4%). Наименьшую долю в обоих городах составили возрастные группы до 25 лет и старше 55 (соответственно в г. Витебске 5,4% и 6,2%; в г. Могилеве 3,3% и 14,8%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что для

г. Витебска характерна стабильность состава врачей участковой сети с существенным его омоложением после достижения пенсионного возраста: группа 45-54 лет по сравнению с 55-64 годами сократилась с 42 до 8 респондентов, то есть на 34 человека, или 81,0%. В г. Могилеве этот показатель менее контрастный и составил 15 врачей, или 50,0%, что обусловлено дефицитом кадров (из 265 должностей укомплектовано 146, или 55,1%).

В таблице 1 показано, что среди витебчан донорами являются 56,1% респондентов, в том числе в возрасте 25-34 года – 5,4%; 35-44 года – 23,8%; 55-64 года – 2,3%. Среди могилевчан в донорстве участвовало 59,0% опрошенных и по возрастам: в 25-34 года – 9,8%; 35-44 года – 16,4%; 45-54 года – 20,5%; 55-64 года – 12,3%. В обоих городах в возрасте до 25 лет ни один респондент не участвовал в донорстве. Для элиминирования возрастных различий методом стандартизации уточнено, что в г. Витебске число доноров среди респондентов составляет 68,8%, а в г. Могилеве 61,5%, и это позволяет утверждать о большей величине этого показателя у витебчан.

Все респонденты в обоих городах были разделены на 2 группы: на тех, кто участвовал в донорстве, даже если однократно в своей жизни (1-я группа), и тех, кто донорские функции не выполнял (2-я группа).

Проведение сравнительного анализа корректно и потому, что 97% в г. Витебске и 84% в г. Могилеве опрошенных врачей являются выпускниками Витебского мединститута (ныне медицинского университета).

В Законе Республики Беларусь «О донор-

Таблица 1
Распределение опрошенных врачей терапевтических участков городов Витебска и Могилева по возрасту и личному участию в донорстве

Возраст в годах	Респонденты г. Витебска			Респонденты г. Могилева			Стандартизированные показатели		
	абс. число	в %	из них доноров (в %)	абс. число	в %	из них доноров (в %)	число респондентов	число доноров	
								г. Витебск	г. Могилев
До 25	7	5,4	-	4	3,3	-	5,5	-	-
25-34	16	12,3	5,4	36	29,5	9,8	26	7	12
35-44	57	43,8	24,6	31	25,4	16,4	44	31	21
45-54	42	32,3	23,8	33	27,0	20,5	37,5	47	26
55-64	8	6,2	2,3	18	14,8	12,3	13	3	16
Итого	130	100	56,1	122	100	59,0	126	88	75

стве крови и ее компонентов» от 31.01.1995 г с изменениями и дополнениями от 09.07.1999г. [1] даны следующие дефиниции: донорство крови и ее компонентов – добровольная сдача лицом крови и ее компонентов для медицинских нужд, проявление им гуманизма и милосердия, его почетный вклад в охрану здоровья граждан Республики Беларусь; доноры крови и ее компонентов – лица, добровольно сдающие свою кровь и ее компоненты для медицинских нужд.

В таблицах 2 и 3 мы попытались найти взаимосвязь понимания врачами дефиниции

«донор» с их отношением к донации.

В г. Витебске официальной дефиниции «донор» придерживается 46,5% респондентов, в г. Могилеве – 69,4%. В том числе в 1-ой и 2-ой группах соответственно 49,1% и 64,0%. Не смогли четко сформулировать определение донор в г. Витебске 6,9% дипломированных специалистов 1-ой группы, в г. Могилеве 5,6% 1-ой группы и 14,0% 2-ой. 9,6% опрошенных 1-ой группы и 5,3% 2-ой в г. Витебске и соответственно 9,7% и 4% в г. Могилеве вообще не дали определения этому понятию. Большинство

Таблица 2

Интерпретация дефиниции «донор» и ее связь с отношением к донации у респондентов г. Могилева, участвовавших и не участвовавших в донорстве (в %)

Дефиниции	1-ая группа (n=72)				2-ая группа (n=50)			
	Отношение к донациям							
	положительное	отрицательное	неопределенное	всего	положительное	отрицательное	неопределенное	всего
Сдающий	44,4	23,6	1,4	69,4	36,0	26,0	2,0	64,0
Дающий	5,6	6,9	1,4	13,9	6,0	10,0	-	16,0
Дарящий, отдающий	-	1,4	-	1,4	2,0	-	-	2,0
Неопределенно	-	5,6	-	5,6	4,0	10,0	-	14,0
Отсутствует определение	4,1	5,6	-	9,7	-	4,0	-	4,0
Итого	54,1	43,1	2,8	100,0	48,0	50,0	2,0	100,0

Таблица 3

Интерпретация дефиниции «донор» и ее связь с отношением к донации у респондентов г. Витебска, участвовавших и не участвовавших в донорстве (в %)

Дефиниции	1-ая группа (n=73)				2-ая группа (n=57)			
	Отношение к донациям							
	положительное	отрицательное	неопределенное	всего	положительное	отрицательное	неопределенное	всего
Сдающий	30,1	13,7	2,7	46,5	17,5	31,6	-	49,1
Дающий	6,9	20,5	1,4	28,8	14,0	28,1	-	42,1
Дарящий, отдающий	-	8,2	-	8,2	-	-	-	-
Неопределенно	1,4	5,5	-	6,9	-	-	-	-
Отсутствует определение	4,1	5,5	-	9,6	-	5,3	3,5	5,3
Итого	42,5	53,4	4,1	100,0	31,5	65,0	3,5	100,0

респондентов из 1-ой группы с дефиницией «сдающий» имеет положительное отношение к донорству: в г. Витебске 30,1% и г. Могилеве 44,4%, отрицательное соответственно 13,7% и 23,6% и неопределенное 2,7% и 1,4%. Среди опрошенных витебчан 2-ой группы, правильно выразивших свое понимание определения «донора» как «сдающего», положительное отношение к донорству имели только 17,5% против отрицательного 31,6%, а в г. Могилеве соответственно 36,0% и 26,0%, да еще неопределенно – 2,0%.

Самый низкий рейтинг отношения к донорству в г. Витебске приходится на дефиницию «дающий»: у доноров 20,5%, а у не доноров 28,1%, что хоть и в меньшей степени, но наблюдается и в г. Могилеве – 6,9% и 10,0%.

Пропаганда донорства проводилась и проводится на общественных началах медицинскими работниками и активистами общества Красного Креста (таблица 4).

К обстоятельствам, при которых пропаганда существенно влияет на ее эффективность, следует отнести особенности личности пропаган-

Таблица 4

Динамика состава пропагандистов донорства в г. Могилеве в 1990, 1995 и 2000 гг. (в %)

№ пп	Категории пропагандистов донорства	Годы		
		1990	1995	2000
1	Медперсонал службы крови	20	50	86
2	Медперсонал здравпунктов, предприятий и учреждений	46	30	6
3	Участковые терапевты, семейные врачи	5	3	1
4	Медперсонал стационаров	12	11	-
5	Социальные педагоги ВУЗов, СУЗов	-	1	-
6	Активисты общества Красного Креста	15	-	-
7	Журналисты СМИ	-	1	2
8	Доноры	2	4	5
	Итого	100	100	100

Таблица 5

Ранжирование значимости средств для приобщения к донорству (в баллах, в т.ч. в средних баллах)

№ пп	Средства	Мужчины n=80		Женщины n=125		Оба пола n=205	
		взвешен. оценка	ср. балл	взвешен. оценка	ср. балл	взвешен. оценка	ср. балл
1	Беседа преподавателя	370	4,63	650	5,2	1020	4,98
2	Беседа врача службы крови	360	4,5	590	4,72	950	4,63
3	Беседа врача поликлиники	200	2,5	485	3,88	685	3,34
4	Передача по TV	170	2,13	375	3,0	545	2,66
5	Передача по радио	140	1,75	300	2,4	440	2,15
6	Статья в газете	200	2,5	170	1,36	370	1,8
7	Сообщение по спец. листовке	190	2,38	265	2,12	455	2,22
8	Общение с друзьями	330	4,13	435	3,48	765	3,73

диста: его социальный статус; престиж используемых им источников; мнение окружающих о нем как о высоконравственной личности; внешний вид; культура речи. Для сравнения действия недостаточно того, чтобы задача субъектом была понята, она должна быть субъектом принята.

Ранжирование значимости средств для приобщения к донорству на основе результатов анкетирования 205 студентов показано в таблице 5. Из нее видно что, беседа с врачами поликлиники занимает 4-ю позицию из 8-ми, в том числе для мужчин – 5-ю, а для женщин – 3-ю.

Из таблицы 6 видно, что 8,5% респондентов г. Витебска и 18,9% г. Могилева считают, что население мотивировано на донорство из альтруистических побуждений. В то же время, самым частым ответом в обоих городах был мотив материальной выгоды (в г. Витебске – 62,3%, в г. Могилеве – 51,6%). Около одной трети опрошенных склонилось в своих ответах к родственному донорству. Заметно, что чем моложе респонденты, тем меньше признания ими мотивации альтруизма у доноров и выше значимость личной выгоды.

от 42,7 до 44,7% при средней кроводаче 450 мл [2]. По данным Э.Л.Свирновской и соавт. (2002), за счет привлечения постоянных кадров общее число доноров за 10 лет снизилось на 12%, а объем заготовки крови вырос на 13% и составил в 2001 г 18,1 мл цельной крови на 1 жителя, что соответствует стандарту ВОЗ для обеспечения страны безопасными продуктами крови [3].

Сравнительный анализ развития донорства в Республике Беларусь, Могилевской и Витебской областях с 1990 г. по 2001 г. представлен в таблице 7.

В Витебской области, в отличие от Могилевской, имеется больше доноров (соответственно 16,7 и 13,1 на 1000 нас. в 2001 г.), преимущественно за счет безвозмездных с интенсивностью кроводач до 1,9 на 1 донора в год с высокой средней дозой кроводачи – 463 мл.

В Могилевской области общее число доноров в 2001г. по сравнению с 1990 г. снизилось более чем в 2 раза (с 28,6 до 13,1 на 1000 нас.) и поддерживается в основном за счет привлечения первичных доноров крови (18,1% от общего числа доноров), интенсив-

Таблица 6

Ответы респондентов гг. Витебска и Могилева о мотивации участия населения в донорстве (в %)

Возраст респондентов	г. Витебск				г. Могилев			
	мотивация				мотивация			
	альтруизм	матер. выгода	родственное	всего	альтруизм	матер. выгода	родственное	всего
До 25	-	3,1	2,3	5,4	-	3,3	-	3,3
25-34	-	11,5	0,8	12,3	3,3	22,1	4,1	29,5
35-44	3,1	26,2	14,6	43,9	2,5	9,0	13,9	25,4
45-54	3,1	20,0	9,2	32,3	5,7	12,3	9,0	27,0
55-64	2,3	1,5	2,3	6,1	7,4	4,9	2,5	14,8
Итого	8,5	62,3	29,2	100,0	18,9	51,6	29,5	100,0

Современная трансфузиология предусматривает полное самообеспечение страны донорской кровью и производными из нее. Это обеспечивается достаточным количеством донорских кадров и тщательностью отбора безопасных доноров. Эта цель достигается необходимостью иметь 40-60 кроводач на 1000 населения, то есть теоретически около 5% населения. На протяжении последних 5 лет число кроводач в Беларуси на 1000 населения колеблется

ности кроводач (2,6 на 1 донора в год) и плазмодач (13,5 на 1 донора в год) при средней кроводаче 455 мл.

Несмотря на то, что существуют чувствительные и специфические тесты микробиологического скрининга крови, тщательность в отборе добровольных доноров продолжает оставаться самым важным моментом в обеспечении безопасности продуктов крови. Удержание отобранных доноров обеспечивает более безо-

Таблица 7

Сравнительный анализ развития донорства в Республике Беларусь, Могилевской и Витебской областях в 1990, 1995, 2000 и 2001 годах

Показатели	Республика Беларусь				Могилевская область				Витебская область			
	годы				годы				годы			
	1990	1995	2000	2001	1990	1995	2000	2001	1990	1995	2000	2001
Общее число доноров на 1000 насел.	30,6	21,4	13,9	14,5	28,6	18,3	14,3	13,1	30,6	26,6	14,7	16,7
Число безвозмездных доноров на 1000 насел.	28,1	20,7	12,9	13,5	27,0	21,9	10,9	11,2	25,5	25,4	13,6	15,7
Число первичных доноров к общему числу доноров(%)	25,8	22,0	16,3	18,4	25,1	11,6	12,9	18,1	24,2	21,1	18,0	16,6
Число платных доноров на 1000 насел.	2,5	0,7	1,0	1,0	1,6	1,2	2,7	1,8	5,1	1,3	1,1	1,0
Число безвозмездных кроводач на 1000 насел.	45,0	35,4	27,0	27,0	55,7	44,0	30,1	24,4	41,7	36,5	26,1	26,6
Число плазмадач на 1000 насел.	3,2	6,5	13,8	13,5	3,1	14,7	28,5	24,5	1,7	6,4	11,4	11,5
Средняя доза кроводачи (мл)	305	382	455	451	297	554	436	455	315	397	464	463
Число кроводач на 1 донора в год	1,3	1,8	2,3	2,2	1,3	2,5	3,4	2,6	1,3	1,4	1,9	1,8
Число плазмадач на 1 донора в год	7,2	6,5	13,9	13,5	6,5	10,0	10,6	13,5	3,1	7,9	10,2	11,5

пасную и более дешевую заготовку крови и ее продуктов и, следовательно, гарантию качества [4]. В инструкциях по отбору доноров предусматривается выполнение двух главных задач: защита потенциальных реципиентов от опасности передачи трансмиссивных заболеваний; максимальное снижение риска для здоровья доноров крови и ее компонентов.

Таким образом, отбор доноров становится важным моментом гарантии качества продуктов крови. Успешное применение критериев отбора доноров зависит от квалификации врачей терапевтических участков, кабинетов инфекционных заболеваний территориальных поликлиник, персонала службы крови и сохранности постоянного контингента доноров. Взаимоотношение территориальной поликлиники с учреждением службы крови при отборе доноров представлено на рисунке.

Хотя пополнение числа доноров за счет привлечения первичных является необходимо-

стью для обеспечения потребности в компонентах крови, сохранение проверенных на надежность систематическими донациями более безопасно и более рентабельно. От числа обратившихся в г.Могилеве было отведено 9,4% безвозмездных доноров и 10,8% платных, в том числе соответственно на этапах: единого донорского центра (ЕДЦ) областной станции переливания крови 17,1% и 18,5%; предварительного лабораторного обследования 40,1% и 54,2%; врачебного осмотра 42,8% и 27,3%.

Постоянные отводы по ЕДЦ составили 152 случая (50,5%) по следующим причинам: сифилису – 26 (8,6%), гепатиту В – 17 (5,6%), гепатиту С – 25 (8,3%), хроническому гепатиту – 13 (4,3%), туберкулезу – 2 (0,7%), хроническому алкоголизму – 62 (20,7%), ВИЧ-положительных – 7 (2,3%). Среди остальных причин – 149 (49,5%), досрочная явка 43,9% и контакт по инфицированному гепатиту – 17 человек (5,6%).

Безусловно, что такая патология как тубер-

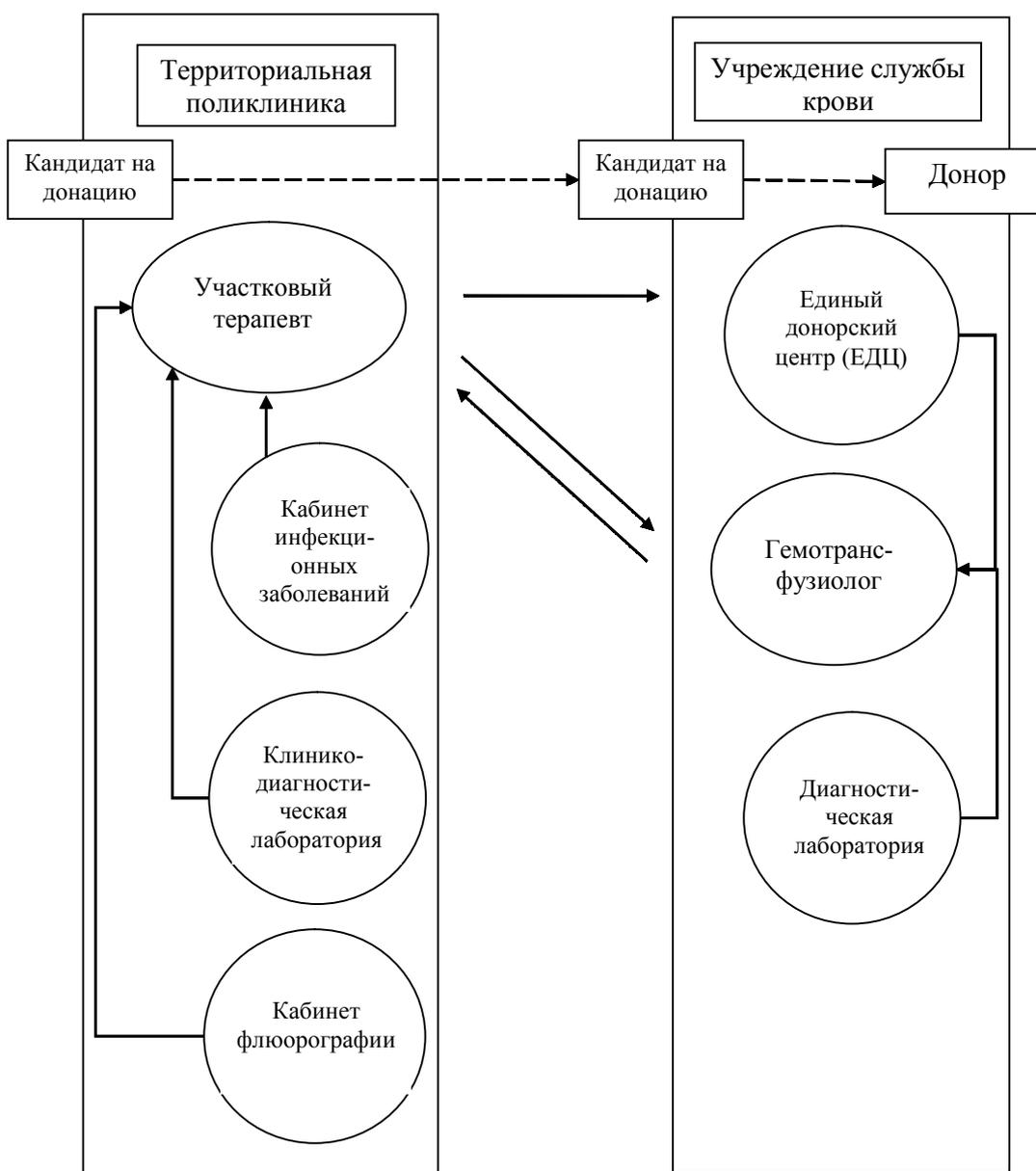


Рис. Взаимоотношение территориальной поликлиники с учреждением службы крови при отборе доноров.

кулез, хронический гепатит, контакты по инфекционным гепатитам должна быть известна участковому терапевту как противопоказания при оформлении пациента на донацию. Но, к сожалению, при врачебном осмотре в службе крови выявляются еще более многочисленные дефекты со стороны поликлиник. В 2002 г. в г. Могилеве из 640 отстраненных на врачебном приеме у 62 (9,7%) выявлена гипотензия, у 146 (22,8%) гипертензия, у 83 (13,0%) тахикардия или аритмия, у 27 (4,2%) повышение температуры тела, у 37 (5,8%) распространенная патология кожи, у 116 (18,1) нарушение липидного обмена (хилезная сыворотка), хронические заболевания у 20 (3,1%), прочие заболевания, в том числе удаление органа – 149 (23,3%).

По каждому выявленному случаю противопоказания донаций по клиничко-лабораторным или клиническим причинам службой крови информируется участковый терапевт. В свою очередь, территориальная поликлиника сообщает службе крови результаты углубленного обследования пациента, отстраненного от донорства для решения вопроса о его дальнейшем участии в донорстве [5].

Обществу необходимо безопасное донорство [2]. Это достигается четкой работой цепочки отбора доноров для получения качественной гемотрансфузионной продукции: амбулаторно-поликлиническая сеть → служба крови (с накопленной базой данных из учреждений здравоохранения по профилям о лицах, имеющих

противопоказания к донорству) → клинические учреждения здравоохранения (потребители для нуждающихся пациентов, возможно из числа того же участкового врача). Врач терапевтического участка поликлиники в лучшем случае выступает теоретиком в знаниях по клинической трансфузиологии, поскольку, как правило, ему нет необходимости использовать для пациентов продукцию из донорской крови. Учитывая недостаточную укомплектованность специалистами первичного звена здравоохранения, обращения лиц, желающих выполнить донорские функции, увеличивают нагрузку на прием.

Выводы

1. Современная трансфузионная медицина нуждается в повышении активной позиции терапевтов амбулаторно-поликлинической сети по привлечению населения к донорству и оптимизации отбора безопасных доноров.

2. В программах медицинских вузов при подготовке врачей общей практики и последипломном обучении целесообразно предусмотреть изучение вопросов по трансфузиологии и, в частности, по организации донорства как составной части профессионального круга их обязанностей.

3. Формирование здорового образа жизни, особенно молодежи, должно ориентироваться на эталоны физического и нравственно-

го здоровья, которыми в идеале могут быть доноры. Этим же достигается и обратная связь: удовлетворение потребностей общества в безопасном донорстве.

4. От высшей медицинской школы требуется разработка современных образовательных программ и новых методических подходов в пропаганде безвозмездного донорства крови и ее компонентов как насущной потребности общества.

Литература

1. Закон Республики Беларусь «О донорстве крови и ее компонентов» от 31.01.1995 г. 3 3559-ХП // Ведомости Верх. Сов. Республики Беларусь. - 1995. - 3 4. - ст. 134; изм. и доп. от 9.07.1999 г. № 291-3 // Ведомости нац. собр. Республики Беларусь. - 1999. - 3 25 – ст. 429.
2. Гольдинберг Б.М., Радамович Д.Л. Экономическая эффективность донорства крови для общества // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2003. - №1. - С. 36-40.
3. Свирновская Э.Л., Бондаренко В.С., Уварова Р.Г. Проблемы безопасности донорской крови // Медико-социальные проблемы ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов и инфекций, передаваемых половым путем: Матер. респ. конф. Минск, 27-28 нояб. 2002 г. - Минск, С. 8-11.
4. Руководство по программам качества в службе крови. - Женева: ВОЗ, 1995. - 58 с.
5. Гольдинберг Б.М. К вопросу профилактики трансфузионного инфицирования // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Междунар. науч.-практич. конф. Минск, 25 - 27 окт. 2000 г. / Бел. науч.-исслед. ин-т гематол. и переливания крови – Минск, 2000. - С. 133.

*Поступила 09.06.2003 г.
Принята в печать 11.09.2003 г.*

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Бекиш О.-Я.Л. **Medical biology.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 346 с.

Шелюто В.Л. **Лекарственные растения Беларуси. Справочник.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 216 с.

Родионова Р.А., Якутович В.Г., Куликов В.А. **Курс лекций по фармацевтической химии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 385 с.

© ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П., 2003

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ЭСТЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ФРОНТАЛЬНЫХ ГРУПП ЗУБОВ

ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.

Витебская областная стоматологическая поликлиника

Резюме. Внешний вид человека, его зубо-губная улыбка, создаваемая стоматологом, дает пациенту не только физическое, но и психологическое здоровье. При обследовании 232 студентов в возрасте 18-25 лет 64,2% из них имели дефекты фронтальной группы зубов, основными причинами которых явились кариес (26,7%) и измененные в цвете пломбы (25,8%). Это указывает на организацию профилактических мероприятий по снижению кариеса зубов, а также на использование в практической стоматологии только современных композиционных материалов.

Ключевые слова: фронтальные зубы, эстетические нарушения, организация врачебной помощи.

Abstract. The appearance of a person, his dentilabial smile, which a dentist creates, give a patient not only physical but also psychological health. On examination of 232 students aged 18-25 we revealed in 64,2% cases the defects of frontal groups of teeth caused mainly by caries (26,7%) and the fillings with changes in colour (25,8%). This is the result of the organized preventive measures aimed at the decrease of tooth caries and also the use of only modern composite materials in practical dentistry.

Одна из потребностей человека – желание иметь приятный внешний вид, особенно это касается лица и улыбки.

Зубо-губная улыбка, внешний вид зубов начали играть более важную роль в жизни человека в первые десятилетия XX века. Больше стало уделяться внимания лицу, его открытости и меньшему сдерживанию эмоций, кроме того, изменилось восприятие красоты, что обусловило интерес к улучшению эстетики улыбки.

Научно-технический прогресс внёс значительные изменения в стоматологическую практику. Сегодня во власти врача-стоматолога не только здоровье пациента, но и его внешность. А вернуть человеку возможность свободно улыбаться – значит уменьшить количество стрессов, т.е. способствовать поддержанию общего здоровья населения [3]. С 2001 г. в Беларуси благодаря активному внедрению

Национальной программы профилактики кариеса и болезней периодонта (1998) впервые за 30 лет остановлен рост заболеваемости кариесом, стало улучшаться стоматологическое здоровье. Так, интенсивность кариеса зубов у 12-летних детей не превысила средний показатель КПУ – 3,0 к 2002 г., в 1998 г. он составлял 3,6 [2].

Однако, согласно данным литературы, большинство современных людей имеют видимые эстетические недостатки зубов и зубных рядов, которые вызваны различными причинами. Так, проведенные обследования молодых людей в возрасте от 18 до 23 лет выявили эстетические нарушения в 82% случаев [4].

Наиболее частыми среди них оказались аномалии положения зубов – 26% (скученность, тремы, диастемы, неправильное положение зубов в зубной дуге), отсутствие зубов – 20%, изменённые в цвете депульпированные зубы – 14%, далее следовали врождённые (5%) и приобретенные дефекты (12%) твердых тканей зубов.

Адрес для корреспонденции: 210027 г. Витебск, пр-кт Черняховского, д.34, к.3, кв.95, тел./факс 21-18-28 - Чернявский Ю.П.

Согласно другим авторам, основной причиной нарушения эстетики фронтальных групп зубов является кариес – 48,36%, изменение цвета зуба после девитализации – 18,69%, некариозные поражения – 15,19%, аномалии положения зубов – 12,62% наблюдений [1]. Причем патологические изменения твердых тканей преимущественно локализовались в области верхних центральных зубов в/ч (53,77%) и боковых резцов (35,61%) [1].

Аналогичное изучение распространенности эстетических дефектов на территории Республики Беларусь до настоящего времени не проводилось.

Поэтому представляет интерес изучение распространенности эстетических нарушений фронтальных групп зубов среди лиц молодого возраста на территории РБ, в частности в г. Витебске.

Методы

Для оценки эстетического стоматологического статуса и изучения распространенности эстетических нарушений обследовано 232 студента из двух вузов г. Витебска в возрасте от 18 до 25 лет. Из них женщин – 154, мужчин – 78. Критерием наличия эстетического дефекта являлись показания для его устранения, т.е. нуждаемость в лечении (по мнению стоматолога). При наличии эстетического дефекта отмечалась его возможная причина: видимое окрашивание зубов, скученность зубов, тремы, диастема, аномальное расположение зубов, кариес и некариозное поражение, изменение эстетики вследствие ранее наложенных пломб, а также врожденные дефекты зубов. В отдель-

ную группу выделялись студенты, не имеющие эстетических нарушений. Для оценки собственного эстетического статуса, студенты отвечали на вопрос: «Считаете ли вы, что у вас имеются эстетические нарушения фронтальных групп зубов?» Если ответ был положительным, то выяснялось: «Желаете ли вы исправить или устранить эстетические нарушения?»

Результаты и обсуждение

В результате обследования установлено, что имели эстетические нарушения фронтальных групп зубов 149 студентов или 64,2%. Из них лиц женского пола – 86 (51%), мужского – 63 (49%).

Полученные данные эстетических нарушений приведены в таблице.

Самым распространенным видом эстетических нарушений оказались: кариес фронтальных зубов и измененные в цвете (некачественно наложенные) пломбы. Эти нарушения имели место у 62 студентов (26,7%) и 60 (25,8%) соответственно. Далее, по мере уменьшения следовали следующие виды нарушений: скученность зубов выявлена у 36 молодых людей (15,5%); трема, диастема - у 20 студентов (8,6%); некариозные поражения у 16 (7%); аномально расположенные зубы диагностированы у 12 человек, что составило 5%.

При этом у 83 студентов не выявлено эстетических нарушений, что соответствовало 35,7%.

137 человек, или 92% из 149, желали бы исправить или устранить имеющиеся эстетические нарушения, что указывает на актуаль-

Таблица
Распространенность эстетических нарушений фронтальных групп зубов

№ п/п	Вид нарушения	Абсолютное число	%
1.	Кариес зубов	62	26,7
2.	Измененные в цвете (некачественные) пломбы	60	25,8
3.	Скученность зубов	36	15,5
4.	Трема, диастема	20	8,6
5.	Некариозные поражения	16	7,0
6.	Аномальное расположение зубов	12	5,0
7.	Отсутствие эстетических нарушений	83	35,7

ность исследуемой проблемы устранения эстетических дефектов зубов, особенно у лиц молодого возраста.

Выводы

Результаты проведенных исследований позволяют сделать заключение о высокой распространенности (64,2%) эстетических нарушений фронтальных групп зубов у лиц молодого возраста. Основными причинами их возникновения являются кариес зубов (26,7%) и измененные в цвете (некачественно наложенные) пломбы (25,8%). Существующие нарушения способны вызвать неловкость, неуверенность в себе, развить чувство неполноценности личности. Поэтому 92% молодых людей, имеющих дефекты передних зубов, желали бы устранить их как можно быстрее.

Главными задачами по улучшению эстетического стоматологического статуса населения являются:

- организация и внедрение мероприятий по профилактике кариеса зубов и его ослож-

нений как на популяционном, так и индивидуальном уровнях;

- использование в практической стоматологии только современных композиционных материалов;

- разработка и внедрение в практику новых методов, технологий эстетических реставраций с применением стоматологических материалов последних поколений.

Литература

1. Леонова Л.Е. Молодежная мода и эстетика улыбки/ Л.Е. Леонова, М.В. Железницких, Л.Н. Максимовская// Клинич. стоматология.- 2002.- № 1.- С. 8-11.
2. Леус П.А. О состояниях и мерах по улучшению стоматологической помощи населению Республики Беларусь// Современ. стоматология.- 2002.- № 3.- С. 3-6.
3. Наумович С.А. Современные материалы и конструкции в ортопедической стоматологии// Современ. стоматология.- 2002.- № 2.- С. 3-7.
4. Петрикас О.А. Распространенность эстетических нарушений зубных рядов/ О.А. Петрикас, И.В. Петрикас// Новое в стоматологии.- 1999.- № 3.- С. 21-23.

Поступила 24.08.2003 г.

Принята в печать 11.09.2003 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Солодков А.П. **Коронарное кровообращение и стресс.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 187 с.

Бразулевич В.И., Рабкин А.Д., Уланова Е.А., Прищепо А.Л., Судибор Н.Ф., Сиваков В.П. **Поликлиническая терапия. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 278 с.

Алексеев Ю.В. **Лекции по неврологии и нейрохирургии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 201 с.

Калмыкова Н.Ю. **Маркетинг в фармации. Курс лекций.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 248 с.

Мерещак Н.Г., Семенюк Л.П., Чернявская Л.Г. **Латинский язык для студентов-стоматологов. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 186 с.

Судибор Н.Ф. **Основы гомеопатии. Элективный курс.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 90 с.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медвузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.
- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно для специалистов смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать, главным образом, на результатах современных исследований.
- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.
- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.
- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.
- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Оформление рукописи:

Статья должна быть напечатана на белом листе бумаги 216*279 мм на одной стороне листа через два интервала (30 строк на страницу, не более 65 знаков в строке). Размеры полей: сверху – 2,5см; снизу – 2,5см; слева – 2см; справа – 2см. В редакцию направляются два экземпляра рукописи, в том числе обязательно первый машинописный экземпляр. Максимальный размер статьи – 8 страниц (без учета резюме, таблиц, иллюстраций, списка литературы). Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 12 страниц. Редколлегия будет поощрять одновременное представление текста статьи и графических файлов иллюстраций на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна состоять из следующих страниц: титульной страницы; страницы с информативным резюме; страницы с информативным резюме на английском языке; страниц самой рукописи, разбитой на разделы («Вводная часть», «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы» и «Список использованной литературы»).

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы, номера страниц следует вносить в правый верхний угол страницы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Все необходимые иллюстрации должны быть пронумерованы согласно порядку их следования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы.

Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ – 7.1-84 и помещается в конце рукописи в алфавитном и хронологическом порядке. Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. Библиографические ссылки должны быть пронумерованы, в тексте статьи они даются в квадратных скобках в строгом соответствии со списком литературы. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 25.09.03 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Компьютерный набор. Усл. печ. листов 14,4.

Тираж 150 экз. Заказ № 2213.

Издательство Витебского государственного медицинского университета.

210602, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27. Лицензия ЛВ № 91 от 22.12.97г.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210602, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27. Лицензия ЛП № 326 от 05.01.99г.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.