

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 2

№ 4

2003



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА

Том 2

№ 4

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

Внутренние болезни**Головкин С.П.**

Современные возможности объективизации индуцированного болевого восприятия в клинике

Кардиология**Адерихо К.Н.**

Характеристика степени иммунной недостаточности при ишемической болезни сердца у лиц с неблагоприятным радиационным анамнезом

Подпалов В.П., Сиваков В.П., Деев А.Д.

Стратификация риска прогрессирования артериальной гипертензии на основе факторов риска и параметров variability ритма сердца

Хирургия**Окулич В.К., Федянин С.Д.**

Рациональное использование антибактериальных препаратов у пациентов с гнойными ранами, фурункулезом, фурункулами и карбункулами

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

Коррекция эндокринной системы в раннем репродуктивном возрасте при малоинвазивных вмешательствах по поводу объёмных образований яичников

Лысенко О.В., Лысенко С.В.

Психофизиологическая модель течения беременности

Педиатрия**Рябова Т.М.**

Острые пневмонии у детей раннего возраста

Заблодский А.Н., Крылов Ю.В., Крылов А.Ю.

Гетеротопированная слизистая желудка в пищеводе у детей

Заблодский А.Н., Крылов Ю.В., Крылов А.Ю.Желудочная метаплазия и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей, инфицированных *Helicobacter pylori***Инфекционные и паразитарные болезни****Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я.**

Свободнорадикальные процессы в системе паразит – хозяин при гельминтозах

Internal medicine**5 Golovkin S.P.**

Modern possibilities to make induced pain perception in hospital objective

Cardiology**13 Aderykho K.N.**

Characteristic of immune deficiency degree in ischemic heart disease in patients with unfavorable radiation anamnesis

23 Podpalov V.P., Sivakov V.P., Deev A.D.

Stratification of arterial hypertension progression risk on the basis of risk factors and heart rate variability parameters

Surgery**30 Okulich V.K., Fedyanin S.D.**

Rational use of antibacterial preparations in patients with purulent wounds, furunculosis and carbuncles

Obstetrics and gynecology**37 Fomina M.P., Divakova T.S.**

Correction of the endocrine system in patients of young childbearing age after minimal invasive procedures for ovarian masses

44 Lysenko O.V., Lysenko S.V.

Psychophysiological model of pregnancy

Pediatrics**50 Ryabova T.M.**

Acute pneumonia in children of early age

56 Zablodsky A.N., Krylov Y.V., Krylov A.Y.

Heterotopic columnar epithelium in the esophagus of children

60 Zablodsky A.N., Krylov Y.V., Krylov A.Y.Gastric metaplasia and duodenal ulcer in children infected with *Helicobacter pylori***Infectious and parasitic diseases****67 Bekish O.-Y. L., Bekish V.I.Y.**

Free radical processes in host-parasite system in helminthiasis

Бекиш Вл.Я. Защита наследственного аппарата клеток хозяина при трихинеллезе	77	Bekish V.I.Y. Host cells genome protection in trichinellosis
Побяржин В.В., Бекиш Вл.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении	84	Pobyarzhin V.V., Bekish V.I.Y. Host genome damages in experimental hymenolepiasis depending upon the dose of invasion material on infection
Нервные болезни		Nervous diseases
Сидорович Р.Р. Транспозиция большой грудной мышцы как метод восстановления активного сгибания предплечья при травматическом повреждении плечевого сплетения	90	Sidorovich R.R. The transposition of musculus pectoralis major as a technique to restore the active flexion function of the forearm following an injury of the brachial plexus
Аль-Холайди Махфуд, Глушанко В.С., Пашков А.А. Медицинские и организационные аспекты стационарной помощи больным эпилепсией, дебютирующей в зрелом возрасте	96	Al-Holaydi Mahfud, Glushanko V.S., Pashkov A.A. Medical and organizational aspects of hospital treatment of patients with «delayed» epilepsy
Дятлова А.М. Особенности организации догоспитальной медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения	104	Dyatlova A.M. Peculiarities of organization of pre-hospital medical care for patients with acute disturbances of cerebral circulation
Психология		Psychology
Девярых С.Ю. Образ семьи в оценочных эталонах юношей и девушек	112	Devyatykh S.Y. Family image in estimated standards of male and female adolescence
Биохимия		Biochemistry
Мотузко И.С., Хвостова О.В. Возрастная динамика липопротеидов сыворотки крови крупного рогатого скота	116	Motuzko I.S., Khvostova O.V. Lipoprotein age dynamics of bovine blood serum
Правила для авторов	119	Instructions for authors

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОБЪЕКТИВИЗАЦИИ ИНДУЦИРОВАННОГО БОЛЕВОГО ВОСПРИЯТИЯ В КЛИНИКЕ

ГОЛОВКИН С.П.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Резюме. В настоящее время существуют два основополагающих аспекта в исследовании болевого восприятия: сенсометрический и нейрофизиологический. Сенсометрические методы способствуют объективизации перцепции боли посредством стимуляции различными физическими факторами и определяются субъективным отчетом испытуемого. Нейрофизиологические методы позволяют исследовать центральные механизмы болевого восприятия, функциональное состояние периферических нейрональных терминалей, проводящих путей спинного мозга, лимбической системы и ретикулярного комплекса.

Ключевые слова: боль – сенсометрическая оценка, нейрофизиологическое исследование центральных механизмов.

Abstract. Nowadays there are two main trends in studying pain perception: sensometry and neurophysiology. Sensometry makes pain perception objective through inducing pain with different physical factors and it is determined by the subjective patient's report.

Neurophysiology studies central mechanisms of pain perception (functional state of peripheral receptors, spinal tracts, limbic system and reticular complex).

1. Клинико-диагностическое значение исследования болевого синдрома

Проблема боли и обезболивания занимает одно из центральных мест в современной биологии и медицине. В структуре известных симптомов и синдромов различных патологических состояний патофизиологический субстрат боли является наиболее частым проявлением, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациента. Острые и хронические болевые синдромы, вызванные различными заболеваниями, являются наиболее распространенной причиной потери трудоспособности. Следовательно, решение настоящей про-

блемы имеет важное социальное и экономическое значение. Однако, несмотря на успехи современной физиологии и патофизиологии в исследовании центральных механизмов боли, актуальными в настоящее время остаются вопросы прикладной клинической диагностики и лечения болевого синдрома, а также оценка эффективности анестезиологического пособия.

Количественная оценка состояния болевой перцепции играет важную роль в диагностике ряда заболеваний, протекающих с болевым синдромом. Объективизация жалоб больных и получение количественной характеристики индуцируемой в момент исследования боли является залогом адекватной диагностики, экспертизы и контроля эффективности проводимого лечения. Широко используемые для этих целей классические методы физикального обследо-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней - Головкин С.П.

ния, представленные, главным образом, пальпацией и перкуссией, дают клиницисту количественное представление о характере исследуемого явления.

К настоящему времени опубликовано немало работ, трактующих различные аспекты исследования чувствительной сферы и индуцированной боли. В частности, создано множество приборов, предназначенных для улучшения методики исследования [1, 3, 4, 12, 15, 22]. Анализ литературных источников по данной проблеме позволяет определить два основополагающих аспекта в исследовании болевой восприимчивости – сенсометрический и нейрофизиологический.

Методы сенсометрического исследования имеют большое значение в объективизации перцепции боли. Оценка перцептуальных ноцицептивных особенностей субъекта в данном случае осуществляется через стимуляцию различными физическими факторами [1, 3, 4, 5, 9, 12, 22, 26, 28, 43] и определяется последующим субъективным отчетом испытуемого о боли. Нейрофизиологические методики позволяют исследовать центральные механизмы болевой восприимчивости, в частности функциональное состояние периферических нейрональных терминалей, проводящих путей спинного мозга и неспецифических звеньев лимбико-ретикулярного комплекса [6, 8, 13, 36, 51].

2. Сенсометрические методы оценки болевой восприимчивости

Сенсометрические методы количественного исследования индуцированной боли касаются поверхностной, глубокой и висцеральной болевой чувствительности. Первую попытку количественного исследования поверхностной болевой чувствительности предпринял доктор А.И. Кульбин в 1894 г. Он измерял боль с помощью давления иглой на кожные покровы испытуемого [цит. по 16]. В 1897 г. была предложена методика, в которой использовался набор градуированных конских волосков, закрепленных в рукоятках [38]. Тактильное и болевое ощущения вызывались при постепенном надавливании одним волоском на кожу исследуемого до того момента, когда он начинал прогибаться.

В дальнейшем было признано, что для исследования поверхностной боли наиболее удобны игольчатые альгозиметры, которые являются в большинстве своем небольшими по размеру и несложными в эксплуатации приборами. Одной из первых удачных конструкций для количественного исследования поверхностной болевой чувствительности был «Прибор для определения болевой чувствительности кожи», предложенный С.Ф. Кротковым в 1915 г. [19]. Прибор состоял из подковообразного магнита и набора стальных игл разного сечения. Уколы наносились с одинаковой силой, определяемой силой магнита, массой иглы и скоростью ее приложения.

В 1945 г. отечественный исследователь Л.В. Бошно модернизировал иглу Франка, остро заточив ее конец и установив пружину, выдерживающую сопротивление в 20 г. При этом автор указывал, что применение данного прибора позволяет дозировать наносимое раздражение и, таким образом, способствует уточнению постановки топического диагноза [4].

Альгозиметры конструкции М.М. Мамедова и Э.Ш. Халфена [22, 33] не имеют особых отличий и преимуществ перед приборами, изготовленными их предшественниками.

Весьма портативный и удобный в использовании «Прибор для исследования болевой и тактильной чувствительности» сконструирован С.Г. Исаевым [15]. Данный альгозиметр был оформлен в виде авторучки, устройство инструмента обеспечивало точную дозировку раздражения, так как «скользящий держатель иглы или другого раздражителя опирается на оттарированную пружину, сила сжатия которой изменяется при помощи ввинчивающегося стержня». Прибор был снабжен шкалой, отградуированной в граммах и миллиграммах, и позволял наносить раздражения одинаковой силы независимо от степени давления. Этот прибор, отличаясь значительной простотой устройства, по своей точности не уступал альгозиметру конструкции И.А. Вожжевой, позволяющему «...при помощи микрометрической резьбы регулировать выдвижение иглы с точностью до 0,01 мм при диапазоне всей шкалы – 5 мм [9]. Это обеспечивает во всех случаях и с большой точностью определение степени изменения болевой чувствительности. Прибор позволяет

также наносить испытуемому болевой раздражитель с различной, строго дозированной интенсивностью».

Для исследования изменений болевого восприятия при сирингомиелии Э.А. Монжиевский использовал чувствительную хронаксию [24], а И.А. Осемян – пневматический аппарат, позволяющий наносить строго дозированные болевые раздражения (укол под контролем показателя воздушного манометра) [26].

А.Е. Алексеевым в 1959 г. было сконструировано универсальное устройство, пригодное для нанесения болевого и температурного раздражения [1]. Прибор работал от гидравлического привода и имел дистанционное управление. Сходный по устройству прибор для количественного исследования индуцированной боли посредством давления (баралгезиметрии) был изготовлен О.Г. Коганом и В.В. Шедловским [17], а С.Д. Ролле – для нанесения болевых и тактильных раздражений [30].

С целью нанесения дозированного ноцицептивного воздействия В.Д. Джорджикия и А.Ф. Пирогова модернизировали ртутный сфигмоманометр таким образом, чтобы индуцировать ноцицептивное воздействие с помощью укола иглы [12]. Интенсивность оказываемого воздействия учитывалась в соответствии с показаниями манометра, а поверхностная болевая чувствительность выражалась в миллиметрах давления ртутного столба.

Принципиально аналогичная конструкция альгозиметра была предложена И.И. Шогамом [34]. Интенсивность индуцирующего ноцицептивного воздействия в данном случае учитывалась с помощью пружинного манометра, стрелки которого показывали длину видимого конца иглы в миллиметрах (малая стрелка) и десятых долях миллиметра (большая стрелка). Позднее стали применять специальный прибор (альгометр) [43], обеспечивающий постепенно возрастающее давление на исследуемую область тела до появления чувства боли.

Для осуществления электроальгометрии широкое распространение получили промышленные образцы (сенсометры), работающие по принципу хронаксиметра [27]. Разработанный А.К. Сангайло и Р.Б. Стрелковым способ исследования болевой чувствительности с помощью хронаксиметрии приемлем лишь в экспе-

риментальной практике, в частности для исследования влияния фармакологических средств на состояние чувствительной сферы [32]. В последующем некоторые авторы применяли сенсорную хронаксию кожи для исследования особенностей болевой перцепции при различных заболеваниях [14].

Несомненный интерес представляет попытка Л.А. Короткова объективировать болевое восприятие путем графической регистрации кожно-гальванического рефлекса [18]. Автор констатировал отклонение пера осциллографа в ответ на болевое раздражение в виде укола иглой, наносимого в зоне нормальной чувствительности. В случае приложения раздражителя в зоне гиперестезии отклонение пера было значительно более резким. По мнению исследователя, кожно-гальванический рефлекс «... может в известной мере служить объективным показателем динамики процесса и эффективности лечения». По результатам тестирования у многих испытуемых была отмечена «... ориентировочная реакция на обстановку, а также на индифферентное безболезненное раздражение (прикосновение)», которое, как правило, быстро угасало.

Для детального исследования особенностей ноцицепции испытуемого в 1955 г. впервые применен метод плетизмографии [21]. Сущность метода заключается в том, что сосудистая реакция на тот или иной вид чувствительного раздражения (болевого, температурного и др.) может служить объективным показателем состояния чувствительности. Применяя плетизмографию, Л.Б. Литвак и сотрудники исследовали болевую, температурную и вибрационную чувствительность у здоровых людей и больных с органическими поражениями головного и спинного мозга. При этом была установлена отчетливая корреляция интенсивности раздражений и характера сосудистых реакций. Таким образом, осциллограмма позволяла судить о силе прилагаемого раздражения и давала возможность изучить время и характер адаптации различных видов чувствительности.

Однако применение плетизмографии для диагностических и экспертных целей, по мнению Б.И. Ласкова [20], связано с определенными трудностями. Наиболее существенная из них – крайняя лабильность сосудистых реакций, на

состояние которых существенное влияние оказывают разнообразные факторы внешней среды. В месте с тем, автор предлагает использовать оригинальную методику «... условно рефлекторной диагностики и экспертизы нарушения чувствительности». В основу ее был положен феномен условнорефлекторного реагирования на строго определенный раздражитель. В своих суждениях о состоянии чувствительной сферы автор базировался на наличии или отсутствии условнорефлекторного ответа на применение различных сенсорных раздражителей. Для учета рефлекторного ответа применялась регистрация сосудистых реакций и кожно-гальванического рефлекса [20].

Использование лучевого тепла для исследования болевого восприятия предусматривает фокусировку через линзу пучка света от электролампы, который направляется на определенную точку тела (обычно лоб или руку). Основным преимуществом метода является отсутствие тактильного раздражения, вносящего определенную долю ошибки в результат исследования. Несмотря на несомненное преимущество способа, у него также имеются недостатки, которые заключаются в широком колебании величины порогов индуцируемой боли, а также зависимости достоверности данных от температуры тела и скорости нагревания [29].

Метод, базирующийся на применении контактного тепла, был признан более выгодным, чем предыдущий, в силу большей безопасности исследования [3, 5]. Сущность способа заключается в том, что к поверхности кожи испытуемого прикладывается металлический стержень, который нагревается с помощью электрического тока до появления чувства боли. Боль при этом измеряется как по времени экспозиции, так и по мощности тока. О.М. Биневская [3] предложила прибор для регистрации болевой чувствительности, так называемый доляриметр. Индуцированное болевое восприятие с его помощью определяется как реакция на раздражение кожи при соприкосновении с нагретым точечным металлическим стержнем. Момент контакта стержня и кожи фиксируется с помощью микропереключателя, замыкающего цепь питания гальванометра; длительность соприкосновения визуализируется на ленте электрокардиографа. По мнению автора, это

дает возможность наглядно судить об изменениях болевого восприятия.

Способ термоальгометрии с использованием контактного тепла позволил А.М. Василенко и соавт. [5] разработать новый диагностический метод вариационной термоальгометрии. Предлагаемая авторами методика основана на вариационном анализе порогов болевой чувствительности точек акупунктуры при их тепловой стимуляции. В качестве диагностического критерия данный метод предусматривает характеристики разброса порогов боли, отражающие адаптационный потенциал вегетативной нервной системы.

«Способ объективизации боли», предложенный Е.Н. Панченко [28], основан на изменении проницаемости тканей, зависящей от функционального состояния регионарного иннервационного аппарата. Суть данной методики заключается в том, что на определенный, связанный с болью, участок кожи наносят каплю 2-3% раствора кристаллического йода в 90-100% димексида, получая при этом пятно буровато-красного цвета. Аналогичный раствор наносят на симметричный участок тела. Время нанесения раствора на каждый участок тела отмечают по секундомеру. Затем наблюдают за постепенным изменением цвета образовавшихся на коже пятен. При отсутствии боли изменение цвета (побледнение окраски) происходит на обоих участках синхронно, при наличии боли - асинхронно. По данным автора, «... через 10-15 мин. различия в интенсивности окраски в болевой зоне и вне ее проявляются наиболее четко и может служить объективным признаком болевого синдрома.», на области, связанной с болью, пятно обесцвечивается быстрее, чем на здоровой.

Проблема количественной оценки висцеральной боли является наиболее сложной. Интересными с клинической точки зрения являются данные Whitehead и Palsson [50], исследовавших особенности висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника. Раздувая резиновый баллон в толстой и прямой кишке, авторы установили, что приблизительно у 50% пациентов, страдающих синдромом раздраженного кишечника, имеет место пониженный порог ощущений по сравнению с лицами без симптомов. Повышен-

ная висцеральная чувствительность также обнаружена и в тонкой кишке у больных с синдромом раздраженного кишечника [42]. Данный способ количественной оценки висцеральной боли принадлежит к числу механических и выполняется с помощью прибора, работающего по типу сфинктеротонометра.

3. Нейрофизиологические методы исследования центральных механизмов боли

С целью комплексной оценки центральных механизмов болевого восприятия применяется ряд нейрофизиологических методик. Довольно широко вошел в практику метод вызванных потенциалов [31].

Вызванный потенциал представляет собой продукт сложной обработки афферентного импульса на уровне рецепторов, периферических нервов, специфических реле спинального уровня, неспецифических звеньев ретикулярной формации и лимбической системы. Вызванные потенциалы определенным образом отображают влияния каждого из перечисленных уровней на характер болевого восприятия субъекта, а отдельные компоненты вызванных потенциалов отражают преимущественно влияние структур разных отделов нервной системы [13]. Применяются вызванные потенциалы различной модальности: соматосенсорные, зрительные, слуховые. Метод вызванных потенциалов нашел широкое применение в неврологической практике для оценки уровня поражения тройничного нерва при его невралгии [10].

Одним из современных и объективных методов изучения ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов, а также оценки действия различных лекарственных средств является условная негативная волна. Последняя представляет собой негативное отклонение электрического потенциала мозга, получаемое при нанесении двух сочетанных стимулов, разделенных определенным промежутком времени [6].

В характеристиках условной негативной волны находят отражение такие сложные психофизиологические феномены, как ожидание, внимание, активация, волевое намерение, мотивация, готовность к действию, вероятный

прогноз и др. Изменение параметров условной негативной волны, связанное с психологическим состоянием испытуемых, позволило некоторым авторам использовать данный метод для оценки клинической эффективности фармако-терапии [6]. В настоящее время условная негативная волна является важным нейрофизиологическим методом, применяемым при обследовании больных с головной болью в клинике нервных болезней [7, 35].

В последние годы для объективной оценки болевого восприятия у человека предложены новые нейрофизиологические подходы: ноцицептивный флексорный рефлекс (RП), экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности и лазерные вызванные потенциалы.

Ноцицептивный флексорный рефлекс относится к группе защитных рефлексов. Ноцицептивный флексорный рефлекс интересен тем, что позволяет объективно количественно оценить порог боли у человека [8, 36, 51]. Доказано, что у здорового человека имеет место тесная взаимосвязь между порогом субъективного болевого ощущения и порогом возникновения данного рефлекса [51]. Ноцицептивный флексорный рефлекс позволяет оценить состояние ноцицептивных и антиноцицептивных систем, а также изучать роль различных медиаторов, вовлеченных в контроль боли. Кроме того, он может быть использован для исследования патофизиологии различных клинических синдромов, характеризующихся хронической болью или измененной болевой перцепцией. Ноцицептивный флексорный рефлекс также применяется для изучения эффективности и механизмов действия различных лекарственных средств [40].

С целью изучения центральных механизмов боли разработан новый нейрофизиологический метод, основанный на исследовании произвольной электромиографической активности жевательных и/или височных мышц при их электрической стимуляции [39].

В основе метода лежит рефлекс открывания рта (опускания нижней челюсти) в ответ на болевой стимул внутри полости рта, впервые описанный Sherrington у децеребрированных кошек в 1917 г. [48]. Открывание рта в ответ на электрическую стимуляцию оральных структур

у человека в настоящее время описано многими авторами [11, 39, 46]. Термин «экстероцептивная супрессия», предложенный Godaux и Desmedt, является в настоящее время принятым в литературе [39]. Суть метода заключается в электрической стимуляции области прохождения второй и третьей ветвей тройничного нерва, что приводит к возникновению периодов ранней и поздней экстероцептивной супрессии произвольной активности жевательной и височной мышц. Стимулируются также такие структуры, как пульпа зуба, десна, слизистая оболочка губ, кайма губ, n. mentalis, n. mandibularis, или непосредственно n. trigeminus. Периоды супрессии в мышце регистрируются с помощью поверхностных электродов с использованием обычной аппаратуры для электромиографического исследования. В процессе регистрации данных определяется период времени, в течение которого кривая электромиограммы подавляется (снижается) более чем на 80% по сравнению с исходной достимульной кривой (относительная экстероцептивная супрессия). В некоторых случаях определяют время, в течение которого электромиографическая активность полностью подавлена (абсолютная экстероцептивная супрессия) [39].

Изучение экстероцептивной супрессии оральных структур нашло широкое применение в обследовании больных, страдающих головными болями напряжения [44], а также пациентов с эндогенной депрессией [37] и паркинсонизмом [41]. Schoenen также показаны перспективные пути использования экстероцептивной супрессии в оценке эффективности психофармакотерапевтических средств у больных с головными болями напряжения [46].

Одним из самых привлекательных современных методов изучения нейрофизиологических коррелятов боли является исследование так называемых лазерных вызванных потенциалов. Механизм действия лазерной инфракрасной стимуляции заключается в генерировании в коже тепловых импульсов, чрезвычайно быстро повышающих температуру кожи ($500^{\circ}\text{C}/\text{с}$), что вызывает активацию интраэпидермально расположенных ноцицепторов. Интенсивное термическое воздействие на ноцицепторы обуславливает мощный синхронный афферентный поток импульсов, достигающих коры головного

мозга, что при регистрации выглядит как двухфазный негативно-позитивный потенциал. Показано, что инфракрасная лазерная стимуляция селективно активирует афферентные А-дельта и С-волокна (главные периферические ноцицептивные афференты), а амплитуда потенциала позитивно коррелирует с болевыми ощущениями, испытываемыми во время стимуляции [49].

Таким образом, приведенный обзор литературы по данному вопросу отражает актуальность проблемы объективизации болевого восприятия в клинике. Использование приборов, позволяющих дозировать величину наносимого ноцицептивного раздражения, несомненно, дает определенные преимущества перед нанесением тех же раздражений пальпаторно. Однако подавляющее большинство перечисленных выше приемов базируются на исследовании, главным образом, субъективного отчета о боли при предъявлении нарастающих по интенсивности болевых стимулов. Поэтому они не могут быть свободны от элементов внушения или самовнушения, а также в значительной мере зависят от интеллекта испытуемого и от его целевых установок, что существенно ограничивает их применение для экспертизы испытуемых.

Возможности регистрации кожно-гальванического рефлекса и исследования сосудистых реакций с помощью плетизмографа также ограничены вследствие их высокой чувствительности. Эмоционально-личностные особенности испытуемого, ориентировочная реакция на обстановку и прикосновение способствуют получению ложноположительных данных исследования. Исключение составляют только новые нейрофизиологические методики, позволяющие в полной мере объективно оценить порог болевого ощущения. Главным достоинством этих методов является техническая возможность дифференцировать органическую природу боли, что решает вопрос об их использовании при экспертизе боли в клинике.

Литература

1. Алексеев А.Е. Комбинированный прибор для температурного и болевого раздражений // Физиологический журнал. – 1959. - № 11. - С. 1349 – 1395.

2. Амелин А.В., Зайцев А.А., Иванов В.Е. и др. Изучение механизмов действия амитриптилина и акупунктуры с помощью ноцицептивного сгибательного рефлекса у больных с хроническими формами головных болей напряжения // *Анестезиология и реаниматология*. - 1998. - № 5. - С. 19–21.
3. Биневская О.М. Прибор для регистрации болевой чувствительности / Программа и тезисы докладов 6 науч. конф. по усовершенствованию совр. аппаратуры, методов исследования, диагностики и лечения в практике здравоохранения. – Харьков. - 1964. - С. 15.
4. Бошно Л.В. К технике исследования кожной чувствительности // *Воен. мор. врач.* – 1945. - № 2. - С. 59–61.
5. Василенко А.М., Демин С.А., Демина И.Ф., Жернов В.А. Метод вариационной термоальгометрии в традиционной диагностике: Методические рекомендации. Москва, 1999. - 24 с.
6. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. Влияние аспирина на УНВ у здоровых испытуемых // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1995. - № 4. - С. 45–46.
7. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. Применение УНВ в неврологии и психиатрии // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1995. - № 4. - С. 99–102.
8. Вейн А.М., Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Ноцицептивный флексорный рефлекс: метод изучения мозговых механизмов контроля боли // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1996. - № 1. - С. 101–107.
9. Вожжова А.И. О новом приборе и методике определения болевой чувствительности человека // *Вопросы психиатрии и невропатологии / Сборник трудов Ленингр. научного общ. невропатологов. и психиатров. Вып. IX (под ред. А. Г. Панова).* - Л. 1962. - С. 518–521.
10. Грачев Ю.В. Патогенетические механизмы и нейрофизиологическая диагностика невралгии тройничного нерва // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1995. - № 6. - С. 20–24.
11. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б., Вейн А.М. Экстероцептивная супрессия произвольной мышечной активности – новый метод изучения центральных ноцицептивных механизмов // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1995. - № 3. - С. 90–95.
12. Джорджия Б.Д., Пирогова А.Ф. К методике определения болевой чувствительности кожных покровов // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1962. - № 10. - С. 1482–1484.
13. Зенков Л.Р., Мельничук П.В. Центральные механизмы афферентации у человека. Москва. - 1985. - 271 с.
14. Ильина Л.И. Исследование чувствительности кожи у людей, страдающих гипертонической болезнью // *Гипертоническая болезнь: Сб. науч. тр. Акад. мед. наук, 1950. - Т. 7. - С. 64–74.*
15. Исаев С.Г. Прибор для исследования болевой и тактильной чувствительности // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1965. - № 8. - С. 1182–1183.
16. Кассиль Г.Н. Наука о боли. М: Москва. - 1975. - 399 с.
17. Коган О.Г., Шедловский В.В. К методике баралгезиметрии // *Врач. дело.* - 1961. - № 6. - С. 140.
18. Коротков Л.А. Кожно-гальванический рефлекс как объективный показатель болевых ощущений // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1954. - № 1. - С. 23–25.
19. Кротков С.Ф. Прибор для определения болевой чувствительности // *Врач. газета.* - 1915. - № 44. - С. 825–826.
20. Ласков Б.И. Методика условнорефлекторной диагностики и экспертизы нарушений чувствительности // *Материалы XXXI итоговой научной сессии Курского мед. института.* – Курск, 1965. - С. 331–333.
21. Литвак Л.Б. К патофизиологической характеристике нарушений чувствительности в неврологической клинике // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1955. - № 5. - С. 372–377.
22. Мамедов М.М. Прибор (альгозиметр) для исследования кожно-болевой чувствительности: Сб. науч. тр. АН. Азербайдж. ССР, 1957. - Т.13. - № 11. - С. 1209–1213.
23. Марков Д.А. Клиническая хронаксия. Минск, 1935. - 225 с.
24. Монжиевский Э.А. Сирингомиелия (некоторые новые клинические и рентгенологические данные) // *Вопросы клинической неврологии.* - Иркутск. - 1957. - С. 165–181.
25. Николаев В.Г., Цыгунов В.А. Экспериментальные исследования по проблеме боли. Луганск. - 1968. - С. 91–104.
26. Оsepян И.А. Аппарат для дозированного болевого раздражения // *Физиологический журнал.* - 1958. - № 11. - С. 1086.
27. Осипова Н.А., Абрамов Ю.Б., Рыбакова Л.В. и др. Сенсометрия в оценке эффективности премедикации // *Анестезиология и реаниматология.* - 1984. - № 1. - С. 54–59.
28. Панченко Е.Н. Способ объективизации боли // *Журнал невропатол. и психиатр.* - 1990. - № 4. - С. 18–20.
29. Папин А.А., Петров О.В., Вагина М.А. Тепловой альгезиметр // *Анестезиология и реаниматология.* - 1983. - № 4. - С. 63–64.
30. Ролле С.Д. К методике дозированного раздражения (тактильного и болевого) кожного анализатора // *Журн. невропатол. и психиатр.* - 1952. - № 9. - С. 70.
31. Рудько В.Ф., Дуринян Р.А., Бизяев А.Ф. Объективная оценка интенсивности болевых ощущений методом вызванных потенциалов // *Стоматология.* - 1983. - Т. 62. - С. 42–46.
32. Сангайло А.К., Стрелков Р.Б. Новый вариант исследования болевой чувствительности с помощью хронаксиметрии: Сб. науч. тр. Свердловского мед. института. – Свердловск, 1962. - Вып. 5. - С. 28–36.
33. Халфен Э.Ш. Клиническое значение исследования кожной болевой чувствительности при некоторых заболеваниях внутренних органов // *Азербайджан. мед. журн.* - 1961. - № 11. - С. 22–26.
34. Шогам И.И. Методика исследования кожной чувствительности // *Врач. дело.* - 1960. - № 3. - С. 315–316.
35. Bocher K.V.E., Timsit-Berthier M., Schoenen J. et al. Contingent negative variation in migraine // *Headache.* - 1990. - Vol. 30. - P. 604–609.

36. Danilov A., Sandrini J., Antonaci F., Caparao M., Alfonsi E., Nappi G. Bilateral sympathetic skin response following nociceptive stimulation: study in healthy individuals // *Funct. Neurol.* - 1994. - Vol. 3: 141 – 51.
37. Dawans A., Schoenen J., Timsit M., Timsit - Bertheir M. Correlative study of psychopathological features and temporalis second exteroceptive silent period in chronic tension-type headache // *Cephalalgia.* - 1991. - Vol. 11: 310 – 11.
38. Frey M. – *Abn. Ges. Wiss. Cottingen.* - 1877. Bd. 40. - S 175 – 266.
39. Godaux E., Desmedt J. E. Exteroceptive suppression and motor control of the masseter and temporalis muscles in normal man // *Brain Res.* - 1975. - Vol. 85: 447 – 58.
40. Guieu R., Pieletta P., Porchet H.C., Dayer P. Central analgesis effect of acetaminophen but not of aspirin // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 1991. - Vol. 49: 350 – 4.
41. Nacashima K., Takahashi K., Azumi T., Ishida G. Exteroceptive suppression of masseter and temporalis muscles produced by electrical stimulation of the mental nerve in patients with Parkinson disease // *Acta Neurol. Scand.* - 1990. - Vol. 81: 407 – 10.
42. Philips S.F., Talley N.J., Camilleri M. The irritable Bowel Syndrome. In *Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract*, edn 1. Edited by Anuras S, ed. New-York: Raven Press. - 1992. - P. 299 – 326.
43. Russel W.J., Tate M.A. A device for applying nociceptive stimulation by pressure // *J. Physiol. (London).* - 1975. - Vol. 248. - P. 2 – 7.
44. Reinecke M., Konen T., Langohr H. Autonomic cerebrovascular reactivity and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headaches // In: Clifford Rose F. ed. *New advances in headache research*, 2nd ed. - 1991. - P. 18 – 115.
45. Sandrini G., Andrea A., Bono G., Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes // *Cephalalgia.* - 1993. - Vol. 13. - P. 7 – 21.
46. Schoenen J. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: methodological and physiological aspects // *Cephalalgia.* - 1993. - Vol. 13. - P. 3 – 10.
47. Schoenen J. Tension-type headache: pathophysiological evidence for a disturbance of limbic pathways to the brainstem // *Headache.* - 1990. - Vol. 30/5: 314 – 15.
48. Sherington C. S. Reflex excitable in the cat from pinna, vibrissae and jaws // *J. Physiology. (London).* - 1917. - Vol. 51: 404 – 31.
49. Towell A., Boyd S. Sensory and cognitive components of the CO2 laser evoked cerebral potential // *EEG and Clin. Neurophysiol.* - 1993. - V. 88. - P. 237 – 239.
50. Whitehead W.E., Palsson O.S. Is rectal pain sensitivity a biological marker for irritable bowel syndrome: psychological influences on pain perception // *Gastroenterology.* - 1998. - Vol. 115. - P. 1263 – 1271.
51. Willer J.C. Nociceptive flexion reflex as a tool for pain research in man // In: Desmedt JE ed *Motor control mechanisms in health and disease.* New-York: Raven Press. - 1983. - P. 809 – 27.

*Поступила 30.10.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.*

**Издательство Витебского государственного
медицинского университета**

Коневалова Н.Ю., Гребенников И.Н., Куликов В.А., Орлова Л.Г., Осочук С.С., Фомченко Г.Н., Яцкевич В.В. **Биохимия. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 492 с.

Баранов А.П., Клименок М.Ф. **Медицинская и биологическая физика. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 392 с.

Морхат В.И. **Глазные болезни. Избранные лекции.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 446 с.

Цобкало Ж.А., Кунцевич З.С. **Развитие исследовательской деятельности учащихся при изучении естественнонаучных дисциплин.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 98 с.

Мерещак Н.Г., Семенюк Л.П., Чернявская Л.Г. **Латинский язык для студентов-стоматологов. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 186 с.

Гидранович Л.Г., Галаницкая Т.А. **Руководство к лабораторно-практическим занятиям по биоорганической химии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 128 с.

ХАРАКТЕРИСТИКА СТЕПЕНИ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ЛИЦ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ РАДИАЦИОННЫМ АНАМНЕЗОМ

АДЕРИХО К.Н.

*Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Резюме. Изучена степень иммунной недостаточности при ишемической болезни сердца у лиц с неблагоприятным радиационным анамнезом. У больных этих групп в сравнении с пациентами контрольной группы, проживающими на условно «чистых» территориях, выявлена более высокая степень иммунной недостаточности, о чем свидетельствует более высокий процент лиц с измененными иммунологическими показателями, а также регистрация среди существенно большего количества лиц, имеющих снижение от 3 до 5 и более иммунологических показателей. У каждого второго пациента с сердечно-сосудистой патологией независимо от радиационного анамнеза выявлены признаки аутоиммунного процесса, о чем свидетельствуют высокие (более 100 усл. ед.) уровни циркулирующих иммунных комплексов и активация системы комплемента (более 180 усл. ед.).

Ключевые слова: иммунная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, радиация.

Abstract. The degree of immune deficiency in ischemic heart disease was studied in patients with unfavorable radiation anamnesis. Such patients had greater degree of immune deficiency in comparison with control group patients living on relatively «pure» territories. This is proved by the greater percentage of persons with changed immunologic indices as well as the registration of the greater number of persons having from 3 to 5 and more decreased immunologic indices. Every second patient with cardiovascular pathology irrespective of radiation anamnesis had the signs of autoimmune process confirmed by high (more than 100 units) levels of circulating immune complexes and complement system activation (more than 180 units).

Для полной оценки состояния гомеостатического баланса у лиц с неблагоприятным радиационным анамнезом входит изучение иммунологического статуса. Здесь важно изучить влияние «малых» доз радиации в отсроченных реакциях на степень поражения иммунной системы с последующей коррекцией выявленных нарушений. Наибольшую опасность и социальную значимость из всех пораженных звеньев организма человека составляет сердечно – сосудистая система (ССС) [1]. По данным многих исследований, при заболеваниях ССС выявляется снижение среднестатистических показателей Т - общих

($T_{\text{общ}}$) и Т - теофиллинчувствительных ($T_{\text{тч}}$)- лимфоцитов при нормальных уровнях Т - теофиллинрезистентных ($T_{\text{тр}}$) клеток [2, 3, 4, 5]. Однако в ряде работ показано повышение содержания Т- клеток с хелперной активностью и часто негативные изменения в иммунном статусе (ИС) на 6-10 месяцев опережали клиническую манифестацию соматического заболевания [6, 7]. В отношении В-лимфоцитов в литературе имеются также противоречивые данные. Так, большинство исследователей выявили снижение содержания В- лимфоцитов у больных с неблагоприятным радиационным анамнезом [5, 8, 9, 10, 11,], а по данным других авторов, отмечалось относительное увеличение их количества в периферической крови [3, 4, 12].

Подчеркивается ведущая роль тимуса в развитии разных пострадиационных нарушений в ИС. Подтверждением этой гипотезы является зарегистрированное достоверное уменьшение продукции тимулина (α_1 -тимозина) в группах лиц, подвергшихся действию радиации, при одновременном существенном увеличении уровней аутоантител к тимическому антигену и эпителиальным клеткам тимуса [4, 13, 14, 15].

У участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС в 1986 году и населения, пострадавшего от этой и других радиационных катастроф, многими исследователями выявлены изменения иммунного статуса, которые можно охарактеризовать как стойкие иммуномодуляции, ассоциированные синдромом общей вариабильной иммунодефицитной болезни [16, 17, 18, 19]. Однако в настоящее время в открытой печати сведений о результатах воздействия «малых» доз радиации на иммунную систему при поражении ССС не имеется [20, 21, 22] или они носят противоречивый характер [4, 5, 6, 7, 23].

Цель работы - произвести качественную оценку иммунного статуса при хронической ишемической болезни сердца у лиц, пострадавших от радиационных катастроф.

Методы

Определение состояния ИС проводили у больных с сердечно-сосудистой патологией - ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с артериальной гипертензией или без нее - и имеющих неблагоприятный радиационный анамнез в следующих группах: 1) ликвидаторов (400 пациентов); 2) переселенцев (274); 3) проживающих на загрязненных территориях (223 больных); 4) ветеранов Тоцких учений 1954 года и некоторых других военных учений (82 пациента) с применением ядерного оружия в сравнении с ИС больных с тем же диагнозом, но проживающих на условно «чистых» территориях (контрольная группа, 397 пациентов). Возраст больных основных и контрольных групп колебался от 40 до 70 лет и старше. Средний возраст обследованных пациентов составлял: ликвидаторов - $54,5 \pm 2,5$ лет, переселенцев - $56,5 \pm 3,0$, проживающих на загрязненных территориях - $55,0 \pm 3,3$, Тоцких ветеранов - $66,0 \pm 5,2$ и больных контрольной группы - $55,2 \pm 2,5$ лет. Во всех группах преобладали муж-

чины. Стенокардия напряжения у больных основной и контрольной групп распределялась по функциональным классам равномерно и относилась во всех группах в большинстве случаев ко второму и третьему классам. Артериальная гипертензия, включая симптоматическую, имела место у $71,6 \pm 2,3$ % лиц контрольной группы до $81,8 \pm 1,9$ % у ликвидаторов ($P < 0,05$), а в остальных основных группах отличий по встречаемости этой патологии от пациентов, проживающих в «чистых» регионах, не было.

Определяли относительное и абсолютное количество $T_{\text{общ}}$, $T_{\text{тр}}$ и $T_{\text{тч}}$ и T - активных ($T_{\text{акт}}$) - лимфоцитов и B - лимфоцитов, содержание иммуноглобулинов A , M , G ($Ig A$, M , G), лизоцима, а также фагоцитарный показатель (Фп), фагоцитарное число (Фч), комплемент и уровень 2 (ЦИК) [16].

Верификацию диагноза ИБС и сопутствующих заболеваний проводили как общеклиническими методами обследования, так и современными, применяя холтеровское мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления, велоэргометрическую пробу, обязательное ультразвуковое исследование сердца и щитовидной железы, а также при необходимости - REST – и STRESS – скintiграфию миокарда и других органов, ядерную магнитно-резонансную томографию, рентгенографические, эндоскопические и другие методы. Статистический анализ данных проводили с помощью t -теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение

С целью определения характера и степени иммунной недостаточности нами проведено определение процента лиц с измененными иммунологическими показателями (ниже минимальной границы нормы и выше максимальной границы нормы) в каждой из перечисленных групп больных.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, среди больных с неблагоприятным радиационным анамнезом во всех основных группах в сравнении с пациентами контрольной группы процент лиц с низким (ниже минимальной границы нормы) абсолютным и относительным количеством $T_{\text{общ}}$, $T_{\text{тр}}$ и $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов, а также абсолютным количеством $T_{\text{тч}}$ - лимфоци-

Таблица 1

Процент лиц с показателями Т-системы иммунитета, выходящими за границы нормы*

Показатели (единицы измерения)	Группы									
	Ликвидаторы, n=400	t	Переселенцы, n=274	t	Проживающие на загрязненных территориях, n=223	t	Тоцкие ветераны, n=82	t	Контрольная группа, n=397	
Относительное кол-во (%) ↓ T _{общ} – лф.***	27,2±2,22	1,73	26,6±2,67	1,91	23,7±2,85	1,0	34,0±5,23	2,46**	20,2±2,02	
Абсолютное кол-во (кл)\мкл	38,7±2,44	2,11**	39,8±2,96	2,18**	42,0±3,31	2,57**	40,2±5,41	1,64	31,6±2,33	
Относительное кол-во (%) ↓ T _{пр} – лф.	11,5±1,60	1,3	11,3±1,91	1,06	9,86±2,0	0,45	13,4±3,76	1,2	8,75±1,42	
Абсолютное кол-во (кл)\мкл	19,7±1,99	1,7	20,4±2,43	1,73	24,2±2,87	2,66**	17,0±4,15	0,33	15,15±1,82	
Относительное кол-во (%) ↓ T _{туч} – лф.	44,0±2,48	1,08	36,4±2,91	1,42	31,8±3,12	2,51**	46,0±5,5	0,70	41,8±2,48	
Абсолютное кол-во (кл)\мкл	22,7±2,09	2,22**	20,0±2,42	1,15	21,5±2,75	1,5	18,3±4,27	0,39	16,5±1,86	
Относительное кол-во (%) ↓ T _{акт} – лф.	26,2±2,20	2,26**	27,0±2,68	2,25**	17,9±2,57	0,49	39,0±5,39	3,4**	19,5±1,99	
Абсолютное кол-во (кл)\мкл	33,2±2,35	1,85	33,5±2,85	1,66	30,9±3,09	1,05	43,9±5,48	2,87**	26,9±2,23	
Относительное кол-во (%) ↑ T _{туч} – лф.	21,7±2,06	4,15**	27,0±2,68	2,15**	25,0±2,9	2,9**	25,6±4,82	1,76	34,7±2,39	
Абсолютное кол-во (кл)\мкл	16,6±1,86	0,71	14,9±2,15	1,24	14,8±2,38	1,2	17,0±4,15	0,33	18,5±1,95	

Примечание: * - данные, выходящие за границы нормы; ↓ - показатель ниже минимальной границы нормы; ↑ - показатель выше максимальной границы нормы – (M±m); ** - достоверность различий в сравнении с контрольной группой (P <0,05-0,001); *** лф. – лимфоциты.

тов был выше. При этом существенно более высокий процент лиц по сравнению с контрольной группой, имеющих низкое относительное $T_{\text{общ}}$ - лимфоцитов, выявлен среди больных, принимавших участие в Тоцких учениях ($P < 0,05$); имеющих низкое абсолютное количество $T_{\text{общ}}$ - лимфоцитов в следующих группах: ликвидаторов ($P < 0,05$), переселенцев ($P < 0,05$) и проживающих на загрязненных территориях ($P < 0,02$). Достоверно более высокий процент больных с низким абсолютным количеством $T_{\text{тп}}$ - лимфоцитов ($P < 0,01$) и относительным количеством $T_{\text{тч}}$ - лимфоцитов ($P < 0,01$) также выявлен в группе больных, проживающих на загрязненных территориях. Существенно более высокий процент лиц с низким содержанием относительного количества $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов по сравнению с контролем выявлен в группах ликвидаторов и переселенцев ($P < 0,05$ и $P < 0,05$). Среди ветеранов Тоцких учений зарегистрирован достоверно более высокий процент лиц с низким содержанием как относительного, так и абсолютного количества $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов ($P < 0,001$ и $P < 0,01$).

В то же время установлено, что во всех группах больных с неблагоприятным радиационным анамнезом процент лиц с высоким (выше максимальной границы нормы) относительным и абсолютным количеством $T_{\text{тч}}$ - лимфоцитов был ниже, чем у больных контрольной группы (табл. 1). При этом существенно более низкий процент лиц с высоким относительным количеством $T_{\text{тч}}$ - лимфоцитов выявлен в группах: ликвидаторов ($P < 0,001$), переселенцев ($P < 0,05$) и проживающих на загрязненных территориях ($P < 0,01$).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, процент лиц с измененными (ниже минимальных или выше максимальных границ нормы) относительным и абсолютным количеством В - лимфоцитов у больных с сердечно-сосудистой патологией и неблагоприятным радиационным анамнезом во всех основных группах (1-4 гр.) значительно ниже, чем процент лиц с измененными иммунологическими показателями, характеризующими Т - систему иммунитета. В то же время, самый высокий процент пациентов с низким относительным количеством В - лимфоцитов выявлен в группе переселенцев, а в группе больных, проживающих на загрязненных территориях, зарегистрирован самый высокий процент лиц с низким абсолют-

ным количеством В - лимфоцитов. При этом эти показатели существенно отличались ($P < 0,05$ и $P < 0,01$ соответственно) от аналогичных параметров в контроле.

Показатели гуморального иммунитета, а именно, концентрация сывороточных Эг А и М у большинства больных с ИБС различных групп (>90%) колебались в пределах нормы (табл. 2). Снижение концентрации ЭгА было выявлено у низкого процента обследованных больных всех групп: у 1,19% - в группе ликвидаторов ($P < 0,05$), у 0,45% - в группе проживающих на загрязненных территориях. У ветеранов Тоцких учений и в контрольной группе таких пациентов вообще не обнаружено. Процент больных со снижением концентрации ЭгМ в разных группах колебался от 2,4 до 5,75% и не отличался ($P > 0,05$) от аналогичного показателя в контроле. Снижение концентрации ЭгG у обследованных больных во всех группах зарегистрировано в более высоком проценте случаев. При этом самый высокий и одинаковый процент (13,8%) выявлен у больных переселенцев и пациентов контрольной группы. В то же время самый низкий процент (6,09%) зарегистрирован у ветеранов Тоцких учений, который был существенно ($P < 0,02$) ниже аналогичного показателя в контроле. Процент лиц с повышенной концентрацией иммуноглобулинов классов А, М, G был небольшим. Так, пациентов с увеличением концентрации ЭгМ в группе больных, проживающих на загрязненных территориях, и в контроле не было выявлено, в остальных группах он составил 1,182 и 1,2% соответственно (табл. 2). Самый высокий процент с повышенной концентрацией ЭгG (8,39%) зарегистрирован в группе переселенцев, который существенно отличался от контроля ($P < 0,05$). Наряду с этим у более чем половины больных (от 53,0 до 55,8%) во всех обследованных группах, в том числе и в контрольной (табл. 2), обнаружено высокое содержание ЦИК. При оценке состояния системы неспецифической резистентности у больных с сердечно-сосудистой патологией (табл. 3) самый высокий процент лиц, имеющих снижение Фп (25,6%, $P < 0,001$), по отношению к контролю, выявлен среди ветеранов Тоцких учений. Только у переселенцев отмечалось достоверное увеличение количества лиц с повышенным Фч как ответная реакция организма на воспалительный процесс ($P < 0,01$). Высо-

Таблица 2
Процент лиц с показателями В – системы иммунитета и с уровнем иммуноглобулинов, выходящими за границы нормы*

Показатели (единицы измерения)	Группы									
	Ликвидаторы, n=400	t	Переселенцы, n=274	t	Проживающие на загрязненных территориях, n=223	t	Тоцкие ветераны, n=82	t	Контрольная группа, n=397	
Относительное кол-во В – лф. ↓***	14,7±1,77	0,9	17,5±2,3	2,17**	13,4±2,28	0,72	9,75±3,28	0,45	11,4±1,6	
	2,0±0,7	1,64	2,5±0,94	1,78	4,5±1,39	2,64**	1,2±1,2	0,42	0,67±0,41	
Относительное кол-во В – лф. ↑	0,5±0,35	0,6	0,73±0,51	0,38	0,9±0,63	0,12	1,2±1,2	0,15	1,0±0,5	
	4,75±1,06	0,26	2,9±1,01	1,0	2,2±0,98	1,53	3,65±2,07	0,31	4,37±1,03	
Абсолютное кол-во (к\л\мкл)	1,19±0,5	2,01**	0,36±0,36	1,0	0,45±0,45	1,0	0	0	0	
	5,75±1,16	0,66	3,6±1,13	0,71	5,38±1,51	0,37	2,4±1,69	0,9	4,7±1,06	
IgG г\л ↓	10,7±1,55	1,34	13,8±2,08	0	11,2±2,11	0,95	6,09±2,64	2,44**	13,8±1,73	
	5,5±1,14	1,88	4,4±1,24	0,68	4,9±1,46	1,13	7,3±2,87	1,44	3,0±0,86	
IgM г\л ↑	1,0±0,5	2,01**	1,82±0,81	2,25**	0	0	1,2±1,2	1,0	0	
	6,0±1,19	1,3	8,39±1,67	1,96**	3,2±1,18	0,55	8,5±3,08	1,37	4,04±0,99	
ЦИК усл. ед.	54,5±2,49	0,37	57,3±2,99	0,39	55,0±3,33	0,19	53,0±5,51	0,46	55,8±2,49	

Примечание: * - данные, выходящие за границы нормы; ↓ - показатель ниже минимальной границы нормы; ↑ - показатель выше максимальной границы нормы – (M±m); ** - достоверность различий в сравнении с контрольной группой (P < 0,05-0,001); *** лф. – лимфоциты.

Таблица 3

Процент лиц с измененными показателями*, характеризующими систему неспецифической резистенции у пациентов с ИБС

Показатели (единицы измерения)	Группы									
	Ликвидаторы, n=400	t	Переселенцы, n=274	t	Проживающие на загрязненных территориях, n=223	t	Тоцкие ветераны, n=82	t	Контрольная группа, n=397	
Фл, % ↓	19,2±1,97	1,3	13,5±2,06	0,83	15,2±2,4	0,20	25,6±2,39	3,4**	15,8±1,83	
Фч, усл. ед. ↓	13,3±1,7	0,81	9,12±1,74	0,96	10,8±2,08	0,23	10,9±3,44	0,13	11,4±1,6	
Комплемент, усл. ед. ↓	14,0±1,73	0,93	13,8±2,08	0,76	9,0±1,92	1,11	13,4±3,76	0,39	11,8±1,62	
Лизоцим, мкг\м ↓	21,2±2,04	2,48**	14,2±2,11	0,11	11,2±6,58	0,48	30,4±5,08	2,96**	14,5±1,77	
Фл, % ↑	0	1,11	0	1,11	0,45±0,45	0,29	1,2±1,2	1,47	0,3±0,27	
Фч, усл. ед. ↑	0,5±0,35	1,43	2,9±1,01	2,87**	0,9±0,63	1,43	0	0	0	
Комплемент, усл. ед. ↑	40,0±2,45	0,97	40,8±2,97	0,98	43,0±3,32	1,53	31,7±5,14	0,87	36,7±2,42	
Лизоцим, мкг\м ↑	0,75±0,43	0,38	2,5±0,94	1,41	0,45±0,45	0,82	1,2±1,2	0,15	1,0±0,5	

Примечание: * - данные, выходящие за границы нормы; ↓ - показатель ниже минимальной границы нормы; ↑ - показатель выше максимальной границы нормы - (M±m); ** - достоверность различий в сравнении с контрольной группой (P < 0,05-0,001); *** - лф. - лимфоциты.

кий процент лиц с низкой концентрацией лизоцима (21,2% и 30,4%, $P < 0,02$ и $P < 0,01$) в сравнении с контролем зарегистрирован в группе больных ликвидаторов и в группе ветеранов Тоцких учений соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с ИБС, имеющих неблагоприятный радиационный анамнез, практически у каждого 3 из них была активизирована система комплемента. Процент лиц, у которых зарегистрирована активация системы комплемента, колебался в этих группах от 31,7% до 43,0% и не отличался от контроля (36,7%, $P > 0,05$).

Для определения степени тяжести иммунной недостаточности у каждого конкретного больного определяли число иммунологических показателей, выходящих за пределы нижних границ нормы; при этом в случае выявления 1-3 сниженных иммунологических показателей степень иммунной недостаточности оценивали как 1 (метод ЦНИИ ВС им. И.И. Мечникова, Караулов, 1999 год), в случае выявления 4-5 сниженных показателей - как 2 степень иммунной недостаточности и более 5 - как 3 степень. Как видно из данных, представленных в таблице 4, лица с 1 степенью иммунной недостаточности встречались во всех группах больных с частотой от 42,7% до 54,0%, что не отличалось от этого показателя в контрольной группе. Лица со второй степенью недостаточности встречались чаще во всех группах

больных с ИБС и имеющих радиационный анамнез по сравнению с группой больных из контрольной группы. При этом самый большой процент лиц (27,75%) со 2 степенью иммунной недостаточности зарегистрирован среди больных ликвидаторов наряду с самой высокой степенью существенности различий по сравнению с больными из группы контроля (15,9%). Лица с 3 степенью иммунной недостаточности также выявлены во всех группах больных с радиационным анамнезом в более высоком проценте случаев по сравнению с контролем. На рисунке 1 представлен суммарный процент лиц со второй и третьей степенью иммунной недостаточности. Как видно из данных, представленных на нем, процент лиц со 2 и 3 степенью иммунной недостаточности в группах больных ликвидаторов, переселенцев, у лиц, проживающих на загрязненных территориях, и ветеранов Тоцких учений в 1,6-2 и более раза превышает аналогичный показатель в контроле ($P < 0,001$).

Таким образом, установлено, что наибольший процент лиц с измененными иммунологическими показателями (ниже или выше границ нормы) выявлен в группе больных с сердечно-сосудистой патологией, имеющих неблагоприятный радиационный анамнез. Как видно из приведенных выше материалов, в наибольшей степени у них страдает Т-система иммунитета, о чем свидетельствует выявление среди них бо-

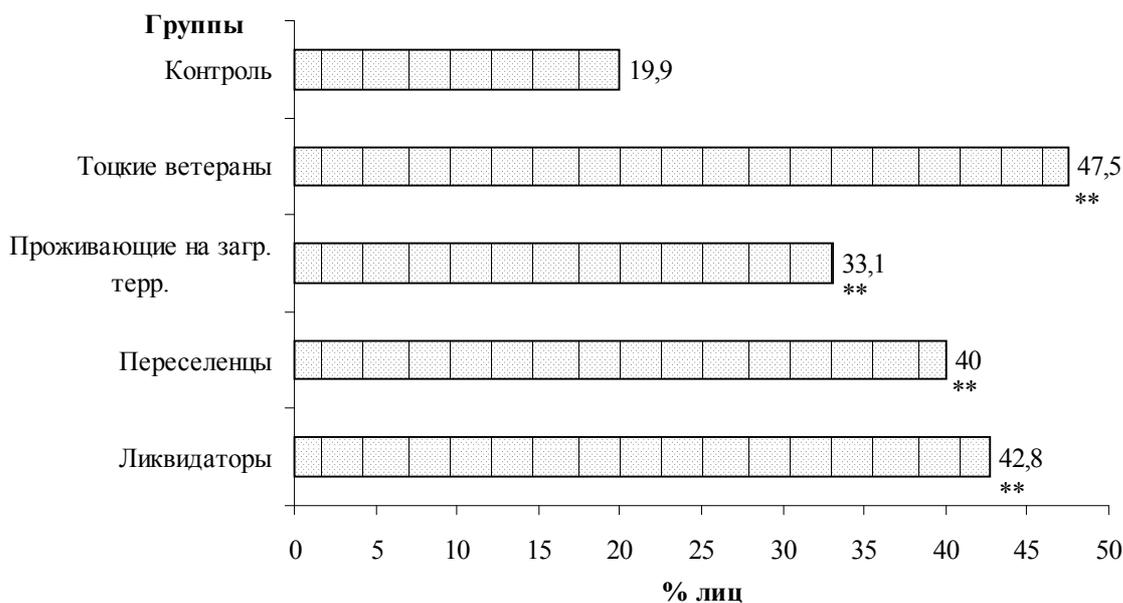


Рис. 1. Процент лиц со второй и третьей степенью иммунной недостаточности:
 ** - достоверность различий основных групп по сравнению с контролем ($P < 0,001$).

Таблица 4
Абсолютное и относительное (%) количество лиц с разной степенью тяжести иммунной недостаточности * среди больных ИБС с различным радиационным анамнезом

Группы больных	Общее число больных в группе, чел.	Число больных с различной степенью иммунной недостаточности								
		легкая			средняя			тяжелая		
		абсолютное кол-во, чел.	%	t	абсолютное кол-во, чел.	%	t	абсолютное кол-во, чел.	%	t
Ликвидаторы	400	192	48,0±3,61	0,27	111	27,75±4,25	1,89	60	15,0±4,61	1,63
Переселенцы	274	148	54,0±4,1	1,89	70	25,5±5,21	1,38	40	14,5±5,57	1,41
Проживающие на загрязненных территориях	223	110	49,3±4,77	0,45	49	21,9±5,91	0,8	25	11,2±6,31	0,90
Тошkie ветераны	82	35	42,7±8,36	0,43	22	26,8±9,44	1,04	17	20,73±9,83	1,52
Контроль	397	185	46,6±3,67		63	15,9±4,61		16	4,03±4,92	

Примечание: * - степень тяжести иммунной недостаточности:

легкая – снижены не более 3 иммунологических показателей;

средняя – снижены от 3 до 5 иммунологических показателей;

тяжелая – снижены более 5 иммунологических показателей.

лее высокого процента лиц с низким содержанием $T_{\text{общ}}$, $T_{\text{тр}}$, $T_{\text{тч}}$, $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов. При этом в группе больных - ликвидаторов процент лиц со сниженным абсолютным количеством $T_{\text{общ}}$ - лимфоцитов, $T_{\text{тч}}$ - лимфоцитов и относительным количеством $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов был существенно ($P < 0,05$) выше в сравнении с больными контрольной группы. В группе переселенцев аналогичная закономерность выявлена в отношении процента лиц со сниженным абсолютным количеством $T_{\text{общ}}$ - лимфоцитов и относительным количеством $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов ($P < 0,05$); в группе, проживающих на загрязненных территориях, - в отношении процента больных со сниженным абсолютным количеством $T_{\text{общ}}$ - лимфоцитов и $T_{\text{тр}}$ - лимфоцитов ($P < 0,01$); в группе ветеранов Тоцких учений - в отношении процента больных со сниженным количеством $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов, а также абсолютным количеством $T_{\text{акт}}$ - лимфоцитов ($P < 0,05$; $P < 0,001$; $P < 0,01$). На различия в состоянии T - клеточного иммунитета у больных с наличием радиационного анамнеза и у пациентов контрольной группы указывает также больший процент лиц (34,7%) с увеличенным относительным количеством $T_{\text{тч}}$ - лимфоцитов в последней группе, в то время как этот процент в группе ликвидаторов (21,7%), переселенцев (27%) и проживающих на загрязненных территориях (25%) был существенно ниже ($P < 0,001$; $P < 0,05$; $P < 0,01$ соответственно). В группах больных с неблагоприятным радиационным анамнезом со стороны B - системы иммунитета выявлена тенденция к развитию ее недостаточности, о чем свидетельствует более высокий процент лиц с низким содержанием относительного и абсолютного количества B - лимфоцитов. При этом в группе переселенцев и проживающих на загрязненных территориях эти показатели существенно ($P < 0,05$ и $P < 0,01$) превышали аналогичные параметры в контрольной группе. Однако в целом изменения в состоянии B - системы иммунитета у больных всех групп регистрировались в меньшем проценте случаев в сравнении с T - системой. Установлена также умеренная тенденция к ингибции ряда факторов неспецифической резистентности у больных с неблагоприятным радиационным анамнезом. Однако существенные различия были выявлены только между более высоким процентом лиц, имеющих низкий Фп у ветеранов Тоцких уче-

ний ($P < 0,001$), а также низкую концентрацию лизоцима в группах больных - ликвидаторов ($P < 0,02$) и ветеранов Тоцких учений ($P < 0,01$) в сравнении с аналогичными параметрами в контроле.

Выявление параллельного увеличения практически в одинаковом проценте числа лиц с активацией системы комплемента и высоким уровнем ЦИК у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией, как в группах больных с неблагоприятным радиационным анамнезом, так и в контрольной группе, указывает на значительную роль аутоиммунного воспаления в патогенезе атеросклероза и ИБС.

В заключение следует отметить, что проведенная нами оценка состояния ИС с помощью определения процента лиц с измененными иммунологическими показателями, характеризующими T-, B - клеточный иммунитет и систему неспецифической резистентности, а также по проценту лиц, имеющих различное число сниженных иммунологических показателей (до 3, от 3 до 5 и более 5), у больных с сердечно-сосудистой патологией с различным радиационным анамнезом, позволило выявить различия в характере иммунной недостаточности и обосновать следующие выводы.

Выводы

1. У больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией или без нее, и имеющих неблагоприятный радиационный анамнез, изменения со стороны T- и B- клеточного звена иммунитета встречаются достоверно чаще, а тяжесть иммунной недостаточности выражена в большей степени по сравнению с пациентами контрольной группы, проживающими на условно «чистых» территориях.
2. В группе больных ликвидаторов и ветеранов Тоцких учений зарегистрирован статистически достоверно более высокий процент лиц с низким содержанием лизоцима и сниженным фагоцитарным показателем.
3. У каждого второго больного с сердечно-сосудистой патологией, независимо от радиационного анамнеза, выявлены признаки аутоиммунного процесса (увеличение содержания циркулирующих иммунных комплексов и активация системы комплемента).

4. На основании результатов иммунного обследования больных с сердечно-сосудистой патологией возможна разработка индивидуальных схем иммунореабилитации и иммунокоррекции.

Литература

1. Тахаутов Р.М. Изучение состояния здоровья населения ЗАТО Северск. Задачи и пути решения. Медицинские и экологические эффекты ионизирующего излучения: Материалы II Междунар. науч.-практ. конф., 20-21 мая, 2003г., Северск-Томск. Отв. ред. Р.М. Тахауов. - Северск-Томск, 2003. - с.199-207.
2. Иваницкая Н.Ф., Савченко М.В., Сорокина С.Ф., Ли Я.Б. Состояние иммунной системы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Врачебное дело. 1996. - № 3-4. - с. 31-33.
3. Любченко П.Н., Юрина Т.М., Дубинина Е.Б., Шабалин В.Н. Динамика некоторых показателей иммунитета у мужчин, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС в 1986 и 1987 гг. Иммунология. 1994. - 3: 53-55.
4. Корытько С.С., Янович О.О., Михалюк С.В., Хмелевская Л.А. Иммунный статус участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Иммунология, аллергол., инфектол. 2000. - 2: 34-42.
5. Адерихо К.Н. Состояние иммунной системы и частота встречаемости соматической патологии у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС с ишемической болезнью сердца. Здравоохранение. 2003. - 9: 15-17.
6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Пылева Т.А., Зацаринная С.К. Клинико-иммунологические особенности вторичных иммунодефицитных состояний у лиц-ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. Отдаленные последствия облучения в иммунной и гемопозитической системах: Сб. тезисов науч.-практ. конф. Киев, 1996: 16.
7. Потапова С.М., Кузьменок О.И., Потапнев М.П., Ржеутский В.А. Особенности поликлональной активации Т-лимфоцитов под действием фитогемагглютинации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Экологическая антропология. Минск – Люблин – Лодзь, 1997. - Вып. 2: 280-282.
8. Клименко Д.И., Снисарь И.А., Самофалова Е.Г. и др. Иммунологическая реактивность и состояние слухового аппарата и вестибулярного анализатора у ликвидаторов аварии на ЧАЭС. Отдаленные последствия облучения в иммунной и гемопозитической системах: Сб. тезисов науч.-практ. конф. Киев, 1996. - с. 29-30.
9. Матвеев В.Н., Жаворонок С.В., Сачек М.М. Проточный цитометрический анализ субпопуляций лимфоцитов периферической крови участников ЛПА на ЧАЭС. Медико-биологические эффекты и пути преодоления последствий аварии на ЧАЭС: Сб. науч. тр., посвящен. десятилетию аварии на ЧАЭС. Витебск, 1997. - с. 34-35.
10. Свирновский А.И., Бакун А.В., Тарас И.Б., Волкова Е.В., Назарова Н.А. Хромосомные aberrации в лимфоцитах участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС. Материалы науч.-практ. конф., посвящен. десятилетию Респ. диспансера радиац. медицины. Минск, 1997. - с.70-71.
11. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Гребенюк А.Н. Характер изменений иммунитета у женщин – ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС и эвакуированных с радиоактивно загрязненной территории. Военно-медицинский журнал. 1997. - №1. - с. 38-42.
12. Орадовская И.В., Рузыбакиев Р.М., Прокопенко В.Д., Дмитриев А.Л. и др. Клинико-иммунологическая характеристика контингента лиц, работавших в 30-километровой зоне аварии на Чернобыльской АЭС через 4 года после радиационной аварии. Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. - Т. 34. - Вып. 4-5: 611-619.
13. Титова Л.Д., Орадовская И.В., Шарова Н.И., Ярилин А.А. Сравнительная оценка содержания субпопуляций Т- лимфоцитов, $\alpha 1$ - тимозина и аутоантител к эпителиальным клеткам тимуса у персонала 30- километровой зоны контроля аварии на Чернобыльской АЭС. Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. - Т. 36. - Вып. 4: 601-609.
14. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гринева Ю.А. Структура тимуса и дифференцировки Т-лимфоцитов. Киев: Наукова думка, 1991.
15. Ярилин А.А., Шарова Н.И., Кузьменок О.И., Митин А.М. и др. Изменения в иммунной системе пострадавших от действия факторов аварии на ЧАЭС. Проявления, природа, возможные последствия. Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. - Т. 36. - Вып.4: 587-600.
16. Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.: 1996.
17. Иммунодефицитные состояния. Под ред. В.С. Смирнова и И.С. Фредлина. С.-Петербург: «Фролиант», 2000.
18. Новиков Д.К. Медицинская иммунология. Витебск, 2002.
19. Новиков Д. К., Новикова В.И., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д. Вторичные иммунодефицитные болезни. Иммунология, аллергол., инфектол. 2003. - 2: 8-27.
20. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000.
21. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: АПП «Джангар», 2000.
22. Першин Б.Б. Вторичные иммунодефициты и заболеваемость. М.: 1994.
23. Малютин Н.Н., Шевчук В.В., Строганов Д.А. Нарушения иммунного статуса и некоторых показателей гомеостаза у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период. Междунар. журн. радиац. медицины, 2001. - Т.3. - № 1–2: 235.

Поступила 17.11.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ОСНОВЕ ФАКТОРОВ РИСКА И ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

ПОДПАЛОВ В.П.*, СИВАКОВ В.П.*, ДЕЕВ А.Д.**

*Витебский государственный медицинский университет**,

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия***

Резюме. Проведено пятилетнее когортное исследование 64 больных с АГ I ст., риск 1-2, из них у 20 человек развилась АГ II-III ст., риск 2-3. Исследовались факторы риска и параметры вариабельности ритма сердца при проведении активной ортоклиностагической пробы. Созданы логит-модели риска прогрессирования артериальной гипертензии, рассчитаны коэффициенты риска.

Ключевые слова: когортное исследование, артериальная гипертензия, факторы риска, вариабельность ритма сердца, прогнозирование.

Abstract. The five-year cohort study of 64 patients with I grade, arterial hypertension risk 1-2 was carried out. II-III grade, risk 2-3 arterial hypertension developed in 20 patients out of them. The risk factors and heart rate variability parameters were investigated while conducting active orthoclinostatic test. The logit-models of arterial hypertension progression risk were created; the risk coefficients were calculated.

Артериальная гипертензия является одной из основных причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Важное значение эта проблема приобретает в связи с интенсивным ростом заболеваемости, инвалидизации и ростом экономических затрат на лечение и реабилитацию трудоспособного населения [6]. В настоящее время особое внимание придается выявлению факторов риска развития артериальной гипертензии, ее прогрессирования и, прежде всего, развития осложнений. При этом важным вопросом является определение роли симпатической нервной системы, поскольку повышение ее тонуса не только оказывается фактором риска, влияющим на течение болезни, но и повышает риск смертности боль-

ных артериальной гипертензией [21, 15]. В то же время, несмотря на проведенные ранее исследования по изучению параметров вариабельности ритма сердца при артериальной гипертензии [11], имеется недостаточное количество данных о взаимосвязи параметров вариабельности ритма сердца и прогрессирования артериальной гипертензии. Исходя из того, что в условиях покоя автономная регуляция сердечной деятельности отличается значительной вариабельностью, представляется целесообразным изучение динамики параметров вариабельности ритма сердца во время проведения активной ортоклиностагической пробы [3].

Целью нашего исследования явилась оценка возможности прогнозирования индивидуального прогрессирования артериальной гипертензии на основе традиционных факторов риска и параметров вариабельности ритма сердца.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии - Сиваков В.П.

Методы

Проведено пятилетнее когортное исследование жителей 4 населенных пунктов с числом обследованных 519 человек. Из них мужчин было 56,5 %, женщин - 43,5 %, в возрасте от 18 до 60 лет. Процент охвата населения составил 71,7. После рандомизации для дальнейшего исследования были выбраны 2 населенных пункта, общей численностью 218 человек. Исследование variability ритма сердца проведено 186 человекам. У 89 из них была артериальная гипертензия (АГ) I ст., риск 1-2, эти лица были взяты для дальнейшего наблюдения. На повторное исследование явилось 64 человека. По результатам исследования были сформированы две группы: первая группа лиц с АГ I ст., риск 1-2 за весь период исследования (АГ I – АГ I, n=44, 23 мужчины и 21 женщина, 44,1±1,8 года) и вторая группа лиц с АГ I ст. в начале исследования и с развившейся АГ II-III ст., риск 2-3 при конечном исследовании (АГ I - АГ, n=20, 10 мужчин и 10 женщин, 49,6±2,3 лет).

Обследуемые лица наблюдались в амбулаторных условиях на протяжении 10-14 дней, медикаментозных препаратов они не принимали. Диагноз «артериальная гипертензия I ст.» устанавливался при систолическом артериальном давлении 140-159 мм. рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении 90-99 мм. рт. ст.,

себя следующие данные: Ф.И.О., возраст, пол, семейное положение, профессию, данные из амбулаторной карты, данные антропометрического обследования и объективного осмотра, а также стандартный опросник ВОЗ для выявления стенокардии, перемежающейся хромоты, одышки, отеков и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. При необходимости пациенты направлялись для проведения дообследования.

Наличие основных факторов риска устанавливалось на основании следующих критериев, которые могут влиять на прогноз прогрессирования артериальной гипертензии: индекс Кетле (WHO, 1995) [25], порог вкусовой чувствительности к поваренной соли по модифицированной методике Henkin R.I. [5], гиперлипидемия [19], курение, употребление алкоголя, низкая физическая активность [2].

Проводилась активная ортоклиностатическая проба; цифры артериального давления, частота сердечных сокращений определялись до пробы в положении лежа, на 1^й, 3^й и 5^й минутах пробы в положении стоя и на тех же минутах после пробы в положении лежа. На каждом этапе пробы проводилось исследование variability ритма сердца по общепринятой методике, анализировались не менее чем 100 интервальных стационарных участков записи ЭКГ (табл. 1) [4, 24].

Таблица 1

Параметры оценки variability ритма сердца

Показатель	Определение
RRNN, мс	средняя длительность интервалов R-R
SDNN, мс	стандартное отклонение интервалов R-R
LF %	мощность в диапазоне низких частот в нормализованном виде, показатель симпатического влияния на деятельность синусового узла
HF %	мощность в диапазоне высоких частот в нормализованном виде, показатель парасимпатического влияния на деятельность синусового узла
LF/HF, у.е.	симпато-вагусный индекс

диагноз «артериальная гипертензия более высокой степени» устанавливался при систолическом артериальном давлении > 160 мм. рт. ст. и/или диастолическом артериальном давлении > 100 мм. рт. ст., стратификация риска проводилась согласно рекомендациям ВОЗ/МОАГ (1999) [7].

Обследование начиналось с заполнения регистрационной карты, которая включала в

В исследовании нами использовались отношения показателей активной ортоклиностатической пробы и variability ритма сердца при проведении активной ортоклиностатической пробы: отношение показателя стоя к показателю до пробы в горизонтальном положении (С/О) и отношение показателя стоя к показателю в горизонтальном положении после пробы (С/П). Анализировались исход-

ные показатели факторов риска и вариабельности ритма сердца в исследуемых группах, т.е. определенные в начале пятилетнего исследования.

Первым этапом исследования явилось определение межгрупповых различий по факторам риска и параметрам вариабельности ритма сердца при проведении активной ортоклино-статической пробы. Вторым этапом явилось построение уравнений риска прогрессирования артериальной гипертензии по показателям факторов риска и параметрам вариабельности ритма сердца.

Статистическая обработка

Выбор метода построения модели риска определяется целями исследования и характером наших данных (оценка каждого фактора риска и их взаимосвязей, определение индивидуального прогноза). Статистическая обработка материала исследования проводилась при использовании статистического пакета StatSoft Inc. - Statistica 6.0. Для выявления межгрупповых различий применялся дисперсионный анализ (ANOVA). В плане построения моделей риска использовалась нелинейная логит-регрессия с пошаговым включением переменных, параметры оценивались квазиньютоновским методом (quasi-Newton), выбор метода оценки определялся наименьшим числом итераций, а функция потерь выбиралась автоматически и соответствовала методу наибольшего правдо-

подобия (maximum likelihood). По поведению остатков судили об адекватности описания моделью данных исследования, о распределении остатков судили по графикам на полунормальной вероятностной бумаге [1, 14, 17]. Далее по построенным логит-моделям проводилось вычисление коэффициентов риска.

Результаты

Сравнительные характеристики обследуемых групп приведены в таблице 2. По основным показателям факторов риска развития артериальной гипертензии в исследуемых группах различий не было, вместе с тем, в обеих группах выявлены повышенные уровни ХС (в группе АГ I - АГ $6,81 \pm 0,45$ ммоль/л и в группе АГ I – АГ I $6,48 \pm 0,24$ ммоль/л, $P > 0,05$) и ХС-ЛПНП (в группе АГ I - АГ $4,96 \pm 0,44$ ммоль/л и в группе АГ I – АГ I $4,62 \pm 0,22$ ммоль/л, $P > 0,05$).

При сравнительном анализе данных показателей индекса Кетле достоверных различий в исследуемых группах не отмечалось ($28,8 \pm 1,7$ кг/м² в группе АГ I - АГ и $28,5 \pm 0,8$ кг/м² в группе АГ I – АГ I), хотя были повышенными в обеих группах.

Чтобы стандартизировать условия проведения исследования вариабельности ритма сердца, мы использовали активную ортоклино-статическую пробу и рассматривали параметры в динамике (отношения). При исследовании отношений параметров вариабельности ритма

Таблица 2

Сравнительная характеристика групп

Показатель	АГ I – АГ	АГ I – АГ I	P
Систолическое артериальное давление, мм. рт. ст.	$155,7 \pm 3,3$	$153,9 \pm 1,8$	$> 0,05$
Диастолическое артериальное давление, мм. рт. ст.	$96,7 \pm 2,0$	$96,5 \pm 1,1$	$> 0,05$
Возраст, лет	$46,9 \pm 1,8$	$44,1 \pm 1,6$	$> 0,05$
Индекс Кетле, кг/м ²	$28,8 \pm 1,7$	$28,5 \pm 0,8$	$> 0,05$
Низкая физическая активность, %	20,2	25,3	$> 0,05$
Курение, %	54,3	46,5	$> 0,05$
Употребление алкоголя, %	70,4	72,3	$> 0,05$
Общий холестерин, ммоль/л	$6,81 \pm 0,45$	$6,48 \pm 0,24$	$> 0,05$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,96 \pm 0,44$	$4,62 \pm 0,22$	$> 0,05$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,27 \pm 0,07$	$1,29 \pm 0,05$	$> 0,05$
Триглицериды, ммоль/л	$1,27 \pm 0,16$	$1,11 \pm 0,09$	$> 0,05$
ПВЧС, у.е.	$0,694 \pm 0,075$	$0,609 \pm 0,053$	$> 0,05$

Примечание: данные приведены в виде Mean±SE; ХС-ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС-ЛВНП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ПВЧС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли; P – достоверность.

сердца при проведении активной ортоклино-статической пробы достоверные различия выявлены в показателях спектральной области (табл. 3). У обследуемых, у которых артериальная гипертензия прогрессировала, отмечается снижение показателей $LF_{C/П}$ % ($P < 0,05$), $LF/HF_{C/П}$ ($P < 0,05$), а также увеличение $HF_{C/П}$ % ($P < 0,05$) по сравнению с группой лиц с артериальной гипертензией I ст., риск 1-2 за весь период исследования.

Результаты построения логит-моделей

Построить достоверную модель прогрессирования артериальной гипертензии только по факторам риска не удалось. При использовании факторов риска, показателей ЧСС и variability ритма сердца в состоянии покоя логит-модель так же не достигла адекватного уровня достоверности.

При изучении динамики показателей факторов риска и параметров активной ортокли-

Таблица 3

Отношения показателей variability ритма сердца при выполнении активной ортоклино-статической пробы

Параметр	АГ I - АГ	АГ I - АГ I	P
ЧСС _{С/О}	1,185±0,029	1,220±0,020	> 0,05
ЧСС _{С/П}	1,231±0,036	1,281±0,021	> 0,05
SDNN _{С/О}	0,816±0,095	0,856±0,055	> 0,05
SDNN _{С/П}	0,702±0,084	0,810±0,062	> 0,05
LF _{С/О} %	1,860±0,213	1,973±0,163	> 0,05
LF _{С/П} %	1,208±0,076	1,695±0,117	< 0,05
HF _{С/О} %	0,714±0,086	0,688±0,055	> 0,05
HF _{С/П} %	0,842±0,075	0,660±0,040	< 0,05
LF/HF _{С/О}	3,410±0,500	3,780±0,446	> 0,05
LF/HF _{С/П}	1,448±0,202	2,285±0,199	< 0,05

Примечание: данные представлены в виде Mean±SE;

ЧСС_{С/О} - отношение частоты сердечных сокращений на 3^й минуте в положении стоя к частоте сердечных сокращений на 3^й минуте в положении лежа до пробы;

ЧСС_{С/П} - отношение частоты сердечных сокращений на 3^й минуте в положении стоя к частоте сердечных сокращений на 3^й минуте в положении лежа после пробы;

SDNN_{С/О} - отношение стандартного отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении стоя к стандартному отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении лежа до пробы;

SDNN_{С/П} - отношение стандартного отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении стоя к стандартному отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении лежа после пробы;

LF_{С/О} % – отношение показателя низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа до пробы;

LF_{С/П} % – отношение показателя низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа после пробы;

HF_{С/О} % – отношение показателя высокочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю высокочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа до пробы;

HF_{С/П} % – отношение показателя высокочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю высокочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа после пробы;

LF/HF_{С/О} - отношение показателя симпато-вагусного баланса на 3^й минуте в положении стоя к показателю симпато-вагусного баланса на 3^й минуте в положении лежа до пробы;

LF/HF_{С/П} - отношение показателя симпато-вагусного баланса на 3^й минуте в положении стоя к показателю симпато-вагусного баланса на 3^й минуте в положении лежа после пробы;

P – достоверность.

нестатической пробы удалось добиться критичного уровня достоверности.

Логит-модель риска прогрессирования артериальной гипертензии по факторам риска и параметрам активной ортоклиностатической пробы приведена в таблице 4.

Параметры логит-модели: $\chi^2=18,1$, $P<0,001$. Наиболее значимыми показателями явились: возраст, Индекс Кетле, ДАД_{С/О}.

Специфичность модели - 93,2 %, чувствительность - 55,0 %.

Коэффициент риска прогрессирования артериальной гипертензии по показателям факторов риска и активной ортоклиностатической пробы более 0,395 у.е. указывает на высокий

риск, от 0,223 до 0,395 у.е. - на промежуточный, менее 0,223 у.е. - на низкий риск прогрессирования артериальной гипертензии.

Следующим шагом было построение логит-модели риска прогрессирования артериальной гипертензии по факторам риска и параметрам variability ритма сердца при проведении активной ортоклиностатической пробы (табл. 5). Параметры логит-модели $\chi^2=37,8$, $P<0,001$. Наиболее значимыми показателями явились: возраст, индекс Кетле, ДАД_{С/О}, SDNN_{СП} и LF_{СП} %.

Специфичность модели 91,0 %, чувствительность 70,0 %. Коэффициент риска более 0,382 у.е. указывает на высокий риск, от 0,286

Таблица 4

Логит-модель риска развития АГ более высокой степени по факторам риска и параметрам активной ортоклиностатической пробы

Показатель	beta±SE	P
B ₀	-22,07±7,58	0,005
Возраст	0,07±0,07	0,035
Индекс Кетле	0,18±0,06	0,005
ДАД _{С/О}	11,78±5,43	0,034

Примечание: beta – регрессионный коэффициент, приведены (m±SE);
 B₀ – константа; Индекс Кетле – отношение вес (кг)/рост² (м);
 ДАД_{С/О} – отношение диастолического АД на 3^й минуте в положении стоя к диастолическому АД на 3^й минуте в положении лежа до пробы;
 P – достоверность.

Таблица 5

Логит-модель риска развития АГ более высокой степени по факторам риска и параметрам variability ритма сердца при проведении активной ортоклиностатической пробы

Показатель	beta	P
B ₀	-28,77±10,81	0,010
Возраст	0,14±0,06	0,029
Индекс Кетле	0,29±0,09	0,004
ДАД _{С/О}	21,03±7,99	0,011
LF _{СП} %	-4,52±1,78	0,014
SDNN _{СП}	-4,63±2,05	0,028

Примечание: beta – регрессионный коэффициент, приведены (m±SE);
 B₀ – константа;
 Индекс Кетле – отношение вес (кг)/рост² (м);
 ДАД_{С/О} - отношение диастолического артериального давления на 3^й минуте в положении стоя к диастолическому артериальному давлению на 3^й минуте в положении лежа до пробы;
 SDNN_{СП} - отношение стандартного отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении стоя к стандартному отклонения интервалов R-R на 3^й минуте в положении лежа после пробы;
 LF_{СП} % – отношение показателя низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении стоя к показателю низкочастотной компоненты спектра на 3^й минуте в положении лежа после пробы;
 P – достоверность показателя.

до 0,382 у.е. - на промежуточный, менее 0,286 у.е. - на низкий риск прогрессирования артериальной гипертензии.

Обсуждение

При построении модели только по факторам риска, параметрам ЧСС и вариабельности ритма сердца в покое, модели риска прогрессирования артериальной гипертензии не достигали уровня достоверности. При проведении активной ортоклиностатической пробы удалось достигнуть критичного уровня достоверности логит-регрессионной модели прогрессирования артериальной гипертензии, с включением следующих факторов: возраст, индекс Кетле, ДАД_{С/О}. Наше исследование согласуется с данными ряда авторов, которые отмечают связь между увеличением возраста и прогрессированием артериальной гипертензии [23, 20, 7], так же в работах, выполненных ранее, и индекс Кетле уже рассматривался как фактор, влияющий на прогрессирование артериальной гипертензии [8, 10, 13]. В то же время, достичь критичного уровня достоверности модели удалось только за счет включения показателя ДАД_{С/О} при выполнении активной ортоклиностатической пробы, что уже рассматривалось как один из факторов риска прогрессирования артериальной гипертензии [16].

В плане достижения более точного определения роли симпатической нервной системы в прогрессировании артериальной гипертензии в модель были введены показатели вариабельности ритма сердца при проведении активной ортоклиностатической пробы, применение которых позволило стандартизировать условия изучения [3]. Вместе с возрастом, индексом Кетле, ДАД_{С/О} адекватного уровня достоверности достигли: показатель, характеризующий вариабельность ритма в целом (SDNN_{С/П}), и показатель, указывающий на снижение реактивности симпатической нервной системы (LF_{С/П} %). Ранее отмечалось, что снижение вариабельности ритма сердца ассоциируется с прогрессированием артериальной гипертензии [22, 9]. Снижение реактивности симпатической нервной системы так же отмечается у больных артериальной гипертензией [12], что подтверждает наши данные.

В настоящее время известно, что параметры вариабельности ритма сердца являются достоверными предикторами развития неблагоприятного течения сахарного диабета, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [18].

По нашим данным можно сделать вывод, что у лиц, предрасположенных к развитию артериальной гипертензии более высокой степени, присутствуют признаки автономной дисрегуляции и параметры вариабельности ритма сердца могут быть использованы в плане прогноза прогрессирования артериальной гипертензии в дальнейшем.

Выводы

1. Введение параметров ДАД_{С/О} во время активной ортоклиностатической пробы в логит-регрессионную модель риска прогрессирования артериальной гипертензии приводит к достижению адекватного уровня ее достоверности ($\chi^2=18,1$, $P<0,001$), при этом наиболее значимыми параметрами являются возраст ($p<0,036$), Индекс Кетле ($p<0,005$), ДАД_{С/О} ($p<0,034$).

2. Включение параметров вариабельности ритма сердца в логит-регрессионную модель прогрессирования артериальной гипертензии значительно повышает прогностическую мощность модели ($\chi^2=37,8$, $P<0,001$) с увеличением ее чувствительности с 55,0 % до 70,0 %. Наиболее значимыми показателями явились: возраст ($p<0,029$), индекс Кетле ($p<0,004$), ДАД_{С/О} ($p<0,011$), SDNN_{С/П} ($p<0,014$) и LF_{С/П} % ($p<0,028$).

3. Применение активной ортоклиностатической пробы для изучения параметров диастолического артериального давления и вариабельности ритма сердца в динамике с целью стандартизации исследования состояния вегетативной нервной системы позволяет получить достоверные логит-регрессионные модели риска прогрессирования артериальной гипертензии.

4. Полученные логит-регрессионные модели могут применяться в качестве метода определения индивидуального пятилетнего риска прогрессирования артериальной гипертензии и формирования групп риска для проведения профилактических мероприятий.

Литература

1. Боровиков В.П. Statistica 5.0. - М: Комп. Пресс, 1999. – 581 с.
2. Бритов А.Н. Всесоюзная кооперативная программа борьбы с артериальной гипертензией среди организованного населения. Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР 1983; 1: 13-16.
3. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония. – М.: Медицина, 1981. – 318 с.
4. Марпл-мл С.Л. Цифровой спектральный анализ и его приложение. -М.: Мир, 1990. – 584 с.
5. Некрасова А. А., Суворов Ю. И., Мусаев З. М. Патофизиологическая роль вкусовой чувствительности к поваренной соли и определение его при лечении больных гипертонической болезнью диуретиками // Бюл. Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. – 1984. – Том. 1. – С. 68-72.
6. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология. – 1999. – Т. 39. - №2. – С. 4-9.
7. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // Blood pressure. – 1999. – Vol. 8. – P. 1-21.
8. Cassano P.A., Segal M.R., Vokonas P.S., Weiss S.T. Body fat distribution, blood pressure, and hypertension: a prospective cohort study of men in the normative aging study // Ann. Epidemiol. – 1990. – Vol. 1. – P. 33-48.
9. Chakko S., Mulingtapang R.F., Huikuri H.V., Kessler K.M., Materson B.J., Myerburg R.J. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease // Am. Heart J. – 1993. – Vol. 126. – P. 1364-1372.
10. Cheung B.M.Y., Lam T-Ch., Law F.C.Y., Kumana C.R., Lau Ch-P. The relationship between blood pressure and indices obesity // Am. J. Hypertension. – 2002. – Vol. 15. - Part 2 188A.
11. Fagard R., Pardaens K., Staessen J.A. The association of blood pressure with heart rate and heart rate variability is stronger for conventional than for ambulatory pressure // J. of Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (suppl. 3). – P. S32.
12. Fagard R., Pardaens K., Staessen J.A. The orthostatic response of heart rate and heart rate variability is blunted in hypertension // J. of Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (suppl. 3). – P. S232.
13. Garrison R.J., Kannel W.B., Stokes J., Castelli W.P. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham offspring study // Prev. Med. – 1987. – Vol. 16. – P. 235-251.
14. Hasmer D.W. Jr, Lemeshow S. Applied logistic regression. - New York, NY: John Wiley & Sons Ins., 1989. - 25-134p.
15. Kaplan N. M. Clinical hypertension. – Williams & Wilkins, 1998. – 444 p.
16. Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K., Wizner B., Lubaszewski W., Zyczkowska J., Olszanecka A., Grodzicki T. Factors determining heart rate variability in hypertensives // J. of Hypertension. – 2001. – Vol. 19 (suppl. 2). – P. S187.
17. Kleinbaum D.G., Kupper L.K., Muller K.E. Applied regression analysis and other multivariable methods. - Boston, Mass: PWS-Kent, 1988. - 102-162 p.
18. Malliani A. Principles of Cardiovascular Neural Regulation in Health and Disease. - Norwell, Mass: Kluwer Academic Publishers, 2000. - 222 p.
19. National cholesterol education program. Second report of the Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment Panel II). Circulation 1994; 89: 1329-1445.
20. Ng A.V., Callister R., Johnson D.G., Seals D.R. Age and gender influence muscle sympathetic nerve activity at rest in healthy humans // Hypertension. – 1993. – Vol. 21. – P. 498–503.
21. Parati G., Di Rienzo M., Groppelli A., Pedotti A., Mancia G. Heart rate and blood pressure variability and their interaction in hypertension. In: Malik M., Camm A. J., eds. Heart rate variability // Armonk. Futura. – 1995. – P. 465-478.
22. Stamler J., Berkson D.M., Dyer A. et. al. Relationship of multiple variables to blood pressure – Findings from four Chicago epidemiological studies. - In: Epidemiology and Control of hypertension (ed. Paul O.), 1975. - 307-352 p.
23. Sundlof G., Wallin B.G. Human muscle nerve sympathetic activity at rest: relationship to blood pressure and age // J Physiol (Lond). – 1978. – Vol. 274. – P. 621–637.
24. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // European Heart Journal. - 1996.- Vol. 17. – P. 354-381.
25. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical report series no. 854. Geneva: WHO, 1995.

*Поступила 23.12.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.*

© ОКУЛИЧ В.К., ФЕДЯНИН С.Д., 2003

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНЫМИ РАНАМИ, ФУРУНКУЛЁЗОМ, ФУРУНКУЛАМИ И КАРБУНКУЛАМИ

ОКУЛИЧ В.К., ФЕДЯНИН С.Д.

*Витебский государственный медицинский университет,
Республиканский научно-практический центр «Инфекция в хирургии»*

Резюме. Бактериологическими методами обследовано 93 пациента с гнойными ранами, 84 пациента с фурункулёзом, фурункулами и карбункулами различной локализации. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression, методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде, а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР». В этиологической структуре гнойных ран, фурункулёза, фурункулов и карбункулов ведущая роль принадлежит стафилококкам. На основании данных об этиологической структуре и чувствительности к антибиотикам разработаны схемы эмпирической антибиотикотерапии изученных нозологических форм. Кроме того, выявлена зависимость лабораторных и клинических показателей от видового состава микрофлоры.

Ключевые слова: *гнойная рана, фурункул, карбункул, антибиотик, антибиотикорезистентность.*

Abstract. We examined 93 patients with purulent wounds, 84 patients with furunculosis, furuncles and carbuncles in the bacteriological laboratory. Strains of microorganisms were examined with the help of commercial biochemical test systems АТВ Expression. Sensitivity to antibiotics was examined with the help of АТВ Expression, by standard disks method, serial dilution method and by means of original test-systems «АВ-СТАРН», «АВ-РSЕU» and «АВ-ЕNТЕР». Staphylococci prevailed in the ethiology structure of the purulent wounds, furunculosis, furuncles and carbuncles. We developed the empiric antibiotic therapy schemes of the studied diseases on the basis of probable ethiology structure and strains sensitivity to antibiotics and found the relations between the clinical and laboratory parameters of diseases and microflora composition.

Проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов и рационального использования антимикробных препаратов в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний в хирургии является весьма актуальной [1, 3, 5, 8]. Отмечающееся хирургами всех стран резкое ухудшение результатов лечения гнойных заболеваний и осложнений ран, вызванных гноеродными микробами, находит свое объяснение в быстром увеличении устойчивости микроорганизмов, особенно стафилококков и грамотрицательной флоры, к антибиотикам [9, 11]. Широкое и необоснованное применение антибиотиков при-

вело к селекции антибиотикорезистентных штаммов и увеличению количества микроорганизмов, обладающих резистентностью к ним [4, 9]. Изучение этиологической структуры гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений, резистентности выделенной микрофлоры к антимикробным препаратам необходимо для разработки схем рациональной антибиотикотерапии, использование которых даёт возможность оптимизировать результаты лечения больных и замедлить рост резистентности к антимикробным препаратам [2, 5].

Цель исследования:

1. Изучить спектр микробной флоры у пациентов с гнойными ранами, фурункулёзом, фурункулами и карбункулами.

2. Изучить чувствительность выделенных

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической микробиологии - Окулич В.К.

возбудителей к антибиотикам и разработать рекомендации по рациональной антибиотикотерапии изученных нозологических форм в условиях Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» (РЦИХ).

3. Установить зависимость клинических и лабораторных показателей от видового состава микрофлоры.

Методы

На базе бактериологической лаборатории РЦИХ в период с 1997 по 2002 год обследованы бактериологическими методами: 93 пациента с гнойными ранами, 84 пациента с фурункулезом, фурункулами и карбункулами различной локализации (табл. 1, 2). Пациенты обследовались от 1 до 3 раз в зависимости от сроков госпитализации.

Для выделения стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на высокоселективном желточно-солевом агаре с азидом натрия, для кишечной группы бактерий – среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича [7].

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux». Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на

биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMerieux», методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой [6], а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад и энтеробактерий, соответственно [10].

По критерию резистентности к 5 и более антибиотикам из разных групп изоляты микроорганизмов относились к числу высокорезистентных штаммов (ВРШ).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением персонального компьютера и пакетов прикладных статистических программ. Анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами одномерной статистики и методами многомерного статистического анализа.

Результаты и обсуждение

От 93 больных с гнойными ранами выделено 62 (59,62%) микроорганизма представителя рода *Staphylococcus*, 22 штамма (21,15%) семейства *Enterobacteriaceae*, 10 штаммов (9,62%) семейства *Pseudomonadaceae*, 8 штаммов (7,69%) представителей рода *Streptococcus* и 2 изолята (1,92%) неферментирующих грамотрицательных палочек (НГОП) (рис. 1). Отрицательные резуль-

Таблица 1

Локализация гнойных ран

Локализация	Пол	
	муж.	жен.
Голова	7	4
Передние грудная и брюшная стенки	3	0
Плечо	1	0
Область локтевого сустава	1	1
Предплечье	7	1
Кисть	27	1
Ягодичная область	2	0
Бедро	1	0
Область коленного сустава	3	1
Голень	12	10
Стопа	6	5
Всего	70	23

Таблица 2

Локализация фурункулов и карбункулов

Локализация	Пол	
	муж.	жен.
Фурункул	21	19
Голова	13	10
В/конечность	4	4
Спина	0	1
Н/конечность	3	4
Ягодичная область	1	0
Фурункулёз	12	13
Карбункул	12	7
Голова, шея	1	1
В/конечность	4	2
Грудная стенка	2	1
Брюшная стенка	1	0
Спина	1	0
Ягодичная область	1	0
Н/конечность	2	2
Промежность	0	1
Всего	45	39

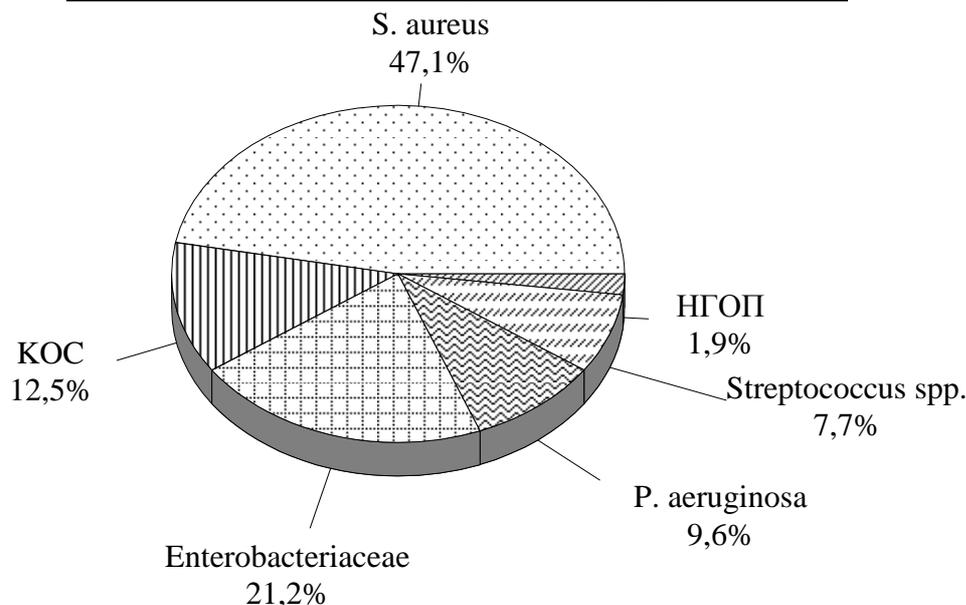


Рис. 1. Спектр микробной флоры у пациентов с гнойными ранами.

таты посевов получены при исследовании микрофлоры в 22 случаях.

Стафилококки были представлены *S. aureus* – 49 штаммов (47,12%) и коагулазоотрицательными стафилококками (КОС) – 13 (12,5%). Последние были идентифицированы как *S. capitis* и *S. epidermidis* – по 3 штамма (5,77%), *S. chromogenes* – 2 (1,92%). *S. haemolyticus*, *S. xylosus*, *S. lentus*, *S. sciuri*, *S. warneri* выделялись по одному изоляту (4,81%). Энтеробактерии были идентифицированы как *P. mirabilis* – 6 штаммов (5,77%), *P. vulgaris* – 1 (0,96%), *E. cloacae* – 5 (4,81%), *E. aerogenes* – 1

(0,96%), *Leclercia adecarboxylata* 1 (0,96%), *E. coli* – 2 (1,92%) и клебсиеллы: – *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* – по 2 (3,85%), *K. planticola*, *K. ornithinolytica* – по одному изоляту (1,92%). Все псевдомонады были идентифицированы как *P. aeruginosa*, а представители рода *Streptococcus* как *S. pyogenes* – 7 (6,73%) и *S. agalactiae* – 1 штамм (0,96%). НГОП были представлены *Acinetobacter baumannii* и *Xanthomonas maltophilia* – выделено по 1 изоляту. В 57,69% случаев (60 штаммов) идентифицировался только один вид бактерий, а в 42,31% (44 изолята) микробные ассоциации (табл. 3).

Таблица 3

Ассоциации микробной флоры при гнойных ранах

Ассоциация	Кол-во
S.aureus+энтеробактерия	10
КОС+ энтеробактерия	2
КОС+ P.aeruginosa	2
P.aeruginosa+энтеробактерия	2
S.aureus+ S.sciuri	1
S.aureus+P.aeruginosa	1
S.aureus+ S.pyogenes	1
S.aureus+ K.pneumoniae + P.aeruginosa	1
S.aureus+ S.pyogenes+ Xanthomonas maltophila	1
Всего	21

Штаммы золотистого стафилококка продемонстрировали наибольшую чувствительность к цефотаксиму (100%), цефалотину (95%), офлоксацину (88,89%), норфлоксацину (88,24%), ципрофлоксацину (85,71%), пефлоксацину (83,33%), рифампицину (82,14%), ванкомицину (77,42%), цефазолину (75%), меропенему – 75% чувствительных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к клиндамицину (64,29%), нетромицину (62,5%), доксициклину (62,5%), ко-тримоксазолу (60,87%), гентамицину (56,67%), оксациллину (53,57%), ампициллину+сульбактам (52%), амоксициллину+клавуланат (41,67%), амикацину (41,38%), эритромицину (37,93%), линкомицину – 34,48% чувствительных штаммов. Высокий уровень резистентности наблюдали к цефепиму (25%), канамицину (25%), тетрациклину (16,67%), хлорамфениколу (10,53%), пенициллину (3,45%), азитромицину – 0% чувствительных штаммов.

КОС оказались наименее резистентны к цефалотину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), амикацину (100%), нетромицину (100%), ванкомицину (85,71%), гентамицину (85,71%), рифампицину (83,33%), офлоксацину (83,33%), амоксициллину+клавуланат (83,33%), канамицину (80%), норфлоксацину (80%), ко-тримоксазолу (66,67%), пефлоксацину (66,67%), ципрофлоксацину (57,14%), оксациллину – 57,14% чувствительных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к линкомицину (42,86%), тетрациклину (40%), клиндамицину (28,57%), хлорамфениколу (20%), эритромицину (14,29%), пенициллину – 0% чувствительных штаммов.

По сравнению с золотистым стафилокок-

ком КОС оказались достоверно более чувствительны к амоксициллину+клавуланат, канамицину ($p<0,05$), а также к ампициллину+сульбактам, амикацину, нетромицину ($p<0,001$).

Энтеробактерии показали высокий уровень чувствительности к офлоксацину (100%), ципрофлоксацину (100%), нетромицину (95,24%), пефлоксацину (94,74%), амикацину (90,48%), цефтазидиму (89,47%), гентамицину (85,71%), азтреонаму (85,71%), цефотаксиму (85%), ко-тримоксазолу (80,95%), канамицину – 58,33% чувствительных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефокситину (50%), цефуроксиму (46,15%), амоксициллину+клавуланат (45%), цефалотину (31,58%), хлорамфениколу (30,77%), амоксициллину (30%), тетрациклину – 22,22% чувствительных штаммов.

Штаммы псевдомонад оказались наиболее чувствительны к имипенему (80%), амикацину (70%), ципрофлоксацину – 70% чувствительных штаммов. Низкая чувствительность наблюдалась к пефлоксацину (22,22%), азтреонаму (20%), гентамицину (20%), офлоксацину (11,11%), цефтазидиму (11,11%), ко-тримоксазолу (10%), нетромицину – 10% чувствительных штаммов.

Стрептококки продемонстрировали высокую чувствительность к ванкомицину, рифампицину, стрептомицину, канамицину, гентамицину – 100% чувствительных изолятов, цефуроксиму (87,5%), цефалотину (85,71%), ампициллину (75%), пенициллину (75%), ко-тримоксазолу (75%), эритромицину (62,5%), линкомицину (62,5%). Высокая устойчивость проявилась в отношении оксациллина (37,5%), тетрациклина – 25% чувствительных изолятов.

У 83 пациентов с фурункулёзом, фурункулами и карбункулами выделено 84 (93,33%) микроорганизма представителя рода *Staphylococcus*, 2 штамма (2,22%) *Klebsiella pneumoniae*, 2 штамма (2,22%) *P.aeruginosa* и 2 изолята (2,22%) *Acinetobacter baumannii* (рис. 2). Отрицательные результаты посевов получены при исследовании микрофлоры в 8 случаях. Стафилококки были представлены *S.aureus* – 72 штамма (80%) и КОС – 12 (13,33%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 9 штаммов (10%). *S.chromogenes*, *S.hominis*, *S.simulans* выделялись по одному изоляту (3,33%). В 88,89% случаев (80 штаммов) идентифицировался только один вид бактерий, а в 11,11% (10 изолятов) микробные ассоциации (табл. 4).

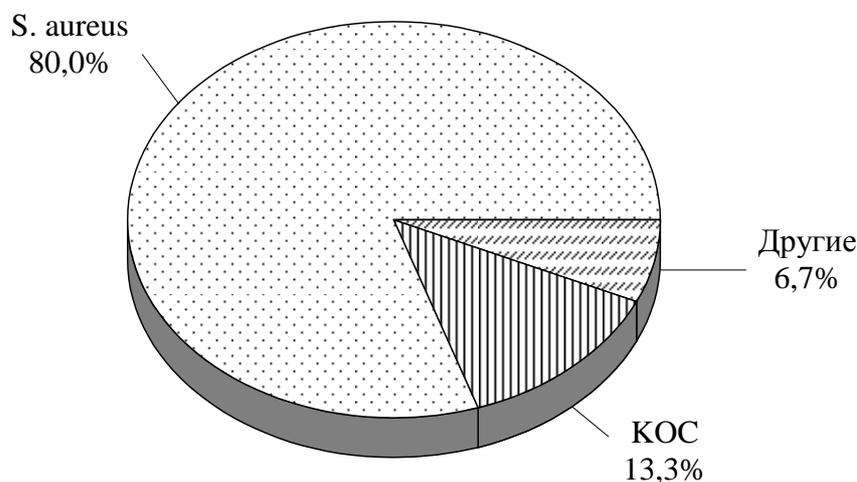


Рис. 2. Спектр микробной флоры у пациентов с фурункулёзом, фурункулами и карбункулами.

Таблица 4
Ассоциации микробной флоры при фурункулёзе, фурункулах и карбункулах

Ассоциация	Кол-во
<i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	2
<i>S.aureus</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i>	2
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i>	1
Всего	5

Штаммы золотистого стафилококка оказались наиболее чувствительны к цефалотину (100%), пefфлоксацину (96,87%), цефазолину (95,83%), цефотаксиму (95%), офлоксацину (93,94%), норфлоксацину (88,89%), ципрофлоксацину (88,89%), нетромицину (88,89%), ванкомицину (86,84%), гентамицину (82,35%), амикацину (81,08%), клиндамицину (80,56%), рифампицину (80%), меропенему – 75% чувствительных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к линкомицину

(72,97%), доксициклину (70,83%), амоксициллину+клавуланат (61,76%), ампициллину+сульбактам (60%), канамицину (60%), оксациллину (58,97%), тетрациклину (53,85%), эритромицину (50%), ко-тримоксазолу (38,89%), хлорамфениколу – 36,36% чувствительных штаммов. Низкую чувствительность изоляты *S.aureus* продемонстрировали к цефепиму (16,67%), пенициллину (2,78%), азитромицину – 0% резистентных штаммов.

КОС оказались наименее резистентны к офлоксацину (100%), ципрофлоксацину (100%), рифампицину (100%), ванкомицину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), гентамицину (83,33%), нетромицину (66,67%), канамицину (66,67%), цефазолину (66,67%), амикацину

(60%), доксициклину – 60% чувствительных штаммов. Более высокий уровень резистентности оказался к хлорамфениколу (50%), клиндамицину (37,5%), амоксициллину+клавуланат (33,33%), цефепиму (33,33%), ко-тримоксазолу (33,33%), линкомицину (25%), тетрациклину (20%), оксациллину – 20% чувствительных штаммов. Наименьшая чувствительность была выявлена к эритромицину (12,5%), азитромицину (0%), пенициллину – 0% чувствительных штаммов.

По сравнению с золотистым стафилококком КОС оказались достоверно более устойчивы к клиндамицину, эритромицину ($p < 0,05$), а *S. aureus* показал более высокую резистентность к цiproфлоксацину, ванкомицину ($p < 0,05$), рифампицину ($p < 0,01$), ампициллину+сульбактам, ($p < 0,001$) по отношению к КОС.

На основании данных о спектре резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам, фармакокинетики и фармакодинамике разработаны схемы для эмпирической антибиотикотерапии (табл. 5, 6).

вопoтeри вo время oпepации. Бывa выявлeнa и oбpaтнaя зaвисимoсть мeжду пoлoм и вoзрaстoм ($r = -0,372$; $p = 0,0001$). Крoмe тoгo, выявлeнo влияниe микрooргaнизмoв-вoзбуди тeлeй нa клиничeские и лaбoрaтoрные пoкaзaтeли, тaк: нaличия синeгнoйнoй пaлoчки ($r = 0,388$; $p = 0,0001$) и энтeрoбaктeрий ($r = 0,65$; $p = 0,0001$) кoррeлирoвaлo с пpисутствeм микрoбных aссoциaций пpи рaнeвoй инфeкциe. Oтмeчaлaсь пpямaя зaвисимoсть мeжду нaличeм aссoциaций микрooргaнизмoв и срoкaми гoспитaлизaции ($r = 0,32$; $p = 0,002$), тaк кaк ВРШ вxoдили в сoстaв бoльшинствa aссoциaций

Таблица 5

Схема эмпирической антибиотикотерапии гнойных ран

Микроорганизмы	Препараты I ряда	Препараты II ряда
<i>S. aureus</i>	цефалотин, цефазолин, цефотаксим	фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлoксaцин, пeфлoксaцин, нoрфлoксaцин), вaнкoмицин, мepoпeнeм
КОС	цефалотин, ампициллин+сульбактам, амоксициллин+клавуланат	офлоксацин, ванкомицин, норфлoксaцин
Энтеробактерии	гентамицин, амикацин, нетромицин, цефтазидим, цефотаксим	фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлoксaцин, пeфлoксaцин), азтpeoнaм
Псевдомонады	амикацин	цiproфлoксaцин, имипeнeм
Стрептококки	пенициллин, ампициллин	цефалотин, цефуpоксим, вaнкoмицин
<i>S. aureus</i> + энтеробактерия	цефазолин, амикацин+цефалоспорины I поколения (цефалотин); гентамицин+цефтазидим; нетромицин+цефотаксим	фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлoксaцин, пeфлoксaцин)
Состав микрофлоры неизвестен	амикацин+цефалоспорины I поколения (цефалотин)	фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлoксaцин); азтpeoнaм+вaнкoмицин; имипeнeм

Таблица 6

Схема эмпирической антибиотикотерапии при фурункулезе, фурункулах и карбункулах

Микроорганизмы	Препараты I ряда	Препараты II ряда
<i>S. aureus</i>	цефалоспорины I поколения (цефалотин, цефазолин), цефотаксим	фторхинолоны (офлоксацин, пeфлoксaцин, цiproфлoксaцин, нoрфлoксaцин), вaнкoмицин, клиндамицин
КОС	цефазолин, ампициллин+ сульбактам	фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлoксaцин), вaнкoмицин

При корреляционном анализе у пациентов с раневой инфекцией выявлены зависимости, отражающие общеизвестные факты, например, такие, как: сроки госпитализации коррелировали с наличием операции ($r = 0,55$; $p = 0,0001$) и возрастом ($r = 0,3$; $p = 0,004$); наличие сопутствующей патологии с возрастом ($r = 0,33$; $p = 0,001$). Отмечалась также обратная взаимосвязь уровня общего белка с проведенным оперативным вмешательством ($r = -0,33$; $p = 0,004$), возможно, за счёт кро-

($r = 0,4$; $p = 0,005$) и затрудняли лечение. Присутствие ассоциаций в виде двух и более микроорганизмов в ране прямо коррелировало с наличием сопутствующей патологии ($r = 0,315$; $p = 0,002$), вероятно, вследствие имеющейся иммунологической недостаточности и было обратно связано с уровнем гемоглобина ($r = -0,42$; $p = 0,0001$) за счёт более выраженной интоксикации, присущей более высокорезистентным и патогенным штаммам. Выявлена обратная зависимость между присут-

ствием энтеробактерий и уровнем эритроцитов ($r=-0,428$; $p=0,0001$), гемоглобина ($r=-0,548$; $p=0,0001$) и наличием осложнений ($r=-0,3$; $p=0,004$), что говорит в пользу сравнительно более благоприятного течения раневой инфекции, вызываемой данными возбудителями. Наиболее тяжёлое течение наблюдалось при присутствии в ране синегнойной палочки, которая высевалась чаще после операций ($r=0,33$; $p=0,001$), и инфекционный процесс с её участием протекал с палочкоядерным сдвигом в лейкоцитарной формуле ($r=0,33$; $p=0,018$), длительным повышением температуры тела ($r=0,38$; $p=0,0001$), что приводило к увеличению сроков госпитализации ($r=0,44$; $p=0,0001$).

Отмечалась прямая зависимость между присутствием штаммов золотистого стафилококка и высеваемостью ВРШ ($r=0,385$; $p=0,009$). Последнее связано с тем, что многие изоляты *S. aureus* были высокорезистентны к антимикробным препаратам (46,94%). В то же время среди стрептококков ВРШ встречались реже ($r=-0,49$; $p=0,001$).

При корреляционном анализе у пациентов с фурункулёзом, фурункулами и карбункулами выявлено, что наличие осложнений ($r=-0,378$; $p=0,001$) и повышение температуры ($r=-0,32$; $p=0,008$) обратно коррелируют с уровнем моноцитов в крови.

Выводы

1. В спектре микробной флоры у пациентов с гнойными ранами, фурункулёзом, фурункулами и карбункулами ведущая роль по-прежнему принадлежит стафилококкам – 75,26%, среди которых преобладает *S. aureus* – 62,37,3%. Кроме того, в этиологической структуре гнойных ран велика роль представителей семейств Enterobacteriaceae – 21,15% и Pseudomonadaceae – 9,62%.

2. На основании полученных данных о спектре резистентности возбудителей изученных нозологических форм к антимикробным препаратам разработаны схемы эмпирической антибиотикотерапии.

3. При проведении корреляционного анализа показана зависимость лабораторных и клинических показателей от видового состава микрофлоры, выделенной у пациентов с гнойными ранами, фурункулёзом, фурункулами и карбунку-

лами. Так, при раневой инфекции выявлено более тяжёлое течение при присутствии в ране синегнойной палочки, а при фурункулёзе, фурункулах и карбункулах - обратная взаимосвязь между наличием осложнений и уровнем моноцитов в крови.

Литература

1. Адарченко А.А., Гудкова Е.И., Симоненко Л.И., Слабко И.Н., Ласточкина Т.М., Леонович С.С. Этиологическая структура инфекций ожоговых ран и биологические свойства возбудителей // Материалы научно-практической конференции «75 лет санитарно-эпидемиологической службе Республики Беларусь, история, актуальные проблемы на современном этапе, перспективы развития»: Тез. докладов. – Минск, 2001. – С. 366-368.
2. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Под редакцией Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Москва, 2000. – 190 с.
3. Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности. // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. - Т.43., №6 - С. 3-6.
4. Королевич М.П., Адарченко А.А., Слабко И.Н., Собещук О.П. Показатели чувствительности-устойчивости к антибиотикам микроорганизмов, выделенных от больных с послеоперационной раневой инфекцией. // Здоровоохранение. – 1995. - №9. – С.23-26.
5. Курбангалеев С.М. Гнойная инфекция в хирургии. – М., 1985. – 272С.
6. Навашин П.С., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. – М. 1982. – 496 с.
7. Приказ министерство здравоохранения СССР №535. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. – М., 1985.
8. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургические инфекции. – М., 1991. – 560 с.
9. Стручков В. И., Недвецкая Л. М., Прозоровская К. Н. Иммунология в профилактике и лечении гнойных хирургических заболеваний. М., 1978. – 272 с.
10. Федянин С.Д., Окулич В.К. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АБ Стаф», «АБ-Псев», «АБ-Энтер» // Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины.– Минск, 2002. – С. 19.
11. Dipiro J.T. Combination Antibiotic Therapy in the Management of Intra-Abdominal Infection. // The American Journal of Surgery (A Symposium: The continued challenge of trauma and infection in surgery. – Guest editor Donald E. Try – 1992. – P.82S-88S.

Поступила 16.09.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

© ФОМИНА М.П., ДИВАКОВА Т.С., 2003

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В РАННЕМ РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ ПРИ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ ПО ПОВОДУ ОБЪЁМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

ФОМИНА М.П., ДИВАКОВА Т.С.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. Целью работы явилась разработка реабилитационных мероприятий по восстановлению эндокринной системы у больных раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников после лапароскопических вмешательств на гонадах. Состояние эндокринной системы исследовали в течение 12 месяцев после лапароскопического удаления доброкачественных опухолей (серозные и муцинозные цистаденомы, зрелые кистозные тератомы) и опухолевидных образований (эндометриозные кисты) яичников у 35 больных, которые получали поэтапную медикаментозную терапию, у 23 больных без последующей медикаментозной реабилитации. Схемы поэтапной медикаментозной коррекции в зависимости от вида объёмных образований яичников включали комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, L-тироксин, калия йодид, фитопрепараты (мастодинон, гелариум). Радиоиммунологическим методом определяли содержание фолликулостимулирующего, лютеинизирующего и тиреотропного гормонов, пролактина, гормонов щитовидной железы, тиреоглобулина, тироксинсвязывающего глобулина, кортизола, эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона в I и II фазы менструального цикла. Результаты работы показали, что дисфункция эндокринной системы при объёмных образованиях яичников у больных раннего репродуктивного возраста сохраняется после лапароскопических вмешательств на гонадах, обуславливая высокий риск рецидива опухоли и прогрессирования эндокринопатий. Последующая медикаментозная коррекция нарушений эндокринной системы у таких больных позволяет восстановить гормональный гомеостаз и репродуктивную функцию.

Ключевые слова: яичники, опухоль, опухолевидное образование, лапароскопия, эндокринная система.

Abstract. The aim of the study was to work out a rehabilitation complex for the restoration of the endocrine system in patients of young childbearing age with benign tumors and tumor-like neoplasms after laparoscopic interventions on gonads. The endocrine system was evaluated during 12 months after laparoscopic removal of benign tumors (serous and mucinous cystadenomas, mature cystic teratomas) and tumor-like neoplasms (cystic endometriosis) of ovaries in 35 patients who had received step-by-step drug therapy and in 23 patients without subsequent drug rehabilitation. Depending on the character of ovarian masses the drug correction scheme included oral contraceptives, gestagens, L-tyroxine, potassium iodine, vegetable drugs (mastodynion, helarium). Follicle-stimulating, luteinizing and thyrotropic hormones, prolactin, 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 observation has shown that the dysfunction of the endocrine system in patients of young childbearing age with ovarian masses is preserved after laparoscopic interventions on gonads, causing the high risk of tumor recurrences and pathocrinia advance. Subsequent drug correction of the endocrine system disturbances in such patients enables the restoration of hormonal homeostasis and the reproductive function.

Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников занимают одно из ведущих мест в структуре патологических состояний, по поводу которых выполняются эндоскопические вмешательства. Наиболее ча-

сто такая патология развивается в раннем репродуктивном возрасте, когда генеративная функция ещё не реализована, неустойчивы взаимоотношения между высшей, вегетативной нервной и эндокринной системами [1]. Общеизвестно, что оптимальным методом лечения таких больных является лапароскопическое удаление доброкачественных опухолей и опу-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии - Фомина М.П.

холевидных образований при сохранении здоровой ткани яичников [2, 6, 10]. Нечаевой И.Д. отмечено, что фон, на котором возникали доброкачественные опухоли яичников, сохранялся ещё длительное время после операции и способствовал развитию рецидивов опухолей в оставленных яичниках или их фрагментах [7]. Произведённые операции по поводу объёмных образований яичников в действительности лишь ослабляют, но не устраняют их течение, усугубляют скрытые негативные изменения в репродуктивной системе [4]. В зависимости от длительности и степени воздействия повреждающего фактора в яичнике развиваются ферментные и морфологические нарушения (клеточная инфильтрация, склерозирование, реактивный фиброз, рубцевание), в результате чего снижается их гормональная функция на фоне гипергонадотропной активности гипофиза [5]. Вышеизложенное препятствует восстановлению физиологического менструального цикла, готовности организма к зачатию и вынашиванию последующей беременности [8]. В настоящее время отсутствует стройная система реабилитации больных с учётом использования современных лекарственных препаратов, основной целью которой являлось бы восстановление генеративной функции, профилактика эндокринопатий и рецидива опухолей.

Целью работы явилась разработка реабилитационных мероприятий по восстановлению эндокринной системы у больных раннего репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников после лапароскопических вмешательств на гонадах.

Методы

Состояние эндокринной системы исследовали у 58 больных в возрасте от 15 до 27 лет в течение 12 месяцев после лапароскопического удаления доброкачественных опухолей (серозные и муцинозные цистаденомы, дермоидные кисты) и опухолевидных образований (эндометриодные кисты) яичников. Согласно гистологической классификации [9] среди удалённых тканей у 19 пациенток были верифицированы серозные цистаденомы, у 8 – муци-

нозные цистаденомы, у 16 – дермоидные кисты, у 15 – эндометриодные кисты. Проводили анкетирование больных в соответствии с разработанной нами балльной шкалой оценки качества жизни, позволяющее оценить физическую активность, психическое состояние, социальное, ролевое и сексуальное функционирование, субъективное состояние здоровья. Состояние эндокринной системы оценивали на основании данных общеклинического обследования, сонографии органов малого таза, щитовидной железы, надпочечников, цветового доплеровского картирования матки и яичников, уровня гормонов крови (фолликулостимулирующий – ФСГ, лютеинизирующий – ЛГ, пролактин – ПРЛ, тиреотропный – ТТГ, тироксина – Т4, трийодтиронин – Т3, тиреоглобулин – ТГ, тироксинсвязывающий глобулин – ТСГ, кортизол – К, эстрадиол – Е2, эстриол – Е3, прогестерон – П, тестостерон – Т) на 5–7-й и 21–24-й дни менструального цикла, применяя радиоиммунологический метод и стандартные наборы реактивов «Хозрасчётного опытного производства ИБОХ НАН РБ».

Всех пациенток после выполнения хирургической лапароскопии разделили на 2 группы. В основную группу (I) вошло 35 больных, которым назначали поэтапную медикаментозную терапию по разработанной нами схеме (рис. 1). Группу сравнения (II) составили 23 пациентки после эндоскопического удаления доброкачественных объёмных образований яичников без последующей медикаментозной реабилитации. Обе группы были сопоставимы по возрасту и виду объёмных образований яичников. Контрольную группу (III) составили 13 практически здоровых женщин в возрасте 19 – 25 лет. Обработка данных проведена на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ «Statistica» на основе методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

Ранее нами было установлено [3], что общим для всех больных до операции были следующие нарушения: высокие показатели ($P < 0,05$) ЛГ в I фазу цикла, ФСГ, ПРЛ, ТТГ, ТГ, ТСГ, К, Т, коэффициентов Е2/П, ЛГ/П, снижение П во II фазу цикла, Т3, коэффициентов ЛГ/



Рис. 1. Схема восстановления эндокринной системы у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников после лапароскопических операций.

ФСГ, Т4/ТСГ. Специфичным для серозных и муцинозных цистаденом являлось снижение концентрации E2 в обе фазы менструального цикла. Лишь при эндометриоидных кистах синтез E2 оказался высоким ($P < 0,05$).

Учитывая результаты наших исследований (сохранение длительное время после операции нарушений в профиле гормонов, при котором возникли опухоли и опухолевидные образования яичников; усугубление скрытых негативных изменений в репродуктивной системе) разработан метод коррекции эндокринной системы после эндоскопических вмешательств на яичниках (рис. 1), который был апробирован в I группе пациенток. С учётом различий у больных степени нарушений гормонального профиля от формы патологии яичников дифференцированно подходили к виду, этапности и длительности медикаментозной коррекции. В качестве терапии первого этапа при доброкачественных опухолях яичников для подавления циклического синтеза гонадотропных гормонов, профилактики рецидива гормонзависимых пролиферативных процессов в органах-мишенях назначали низкодозированные монофазные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с выраженным гестагенным эффектом (при серозных и муцинозных цистаденомах – силест, марвелон, мерсилон, микрогинон, ригевидон, регулон) или с антиандрогенным эффектом

для подавления выраженной гиперандрогении и эффектов андрогенов в органах-мишенях (при дермоидных кистах – диане-35) на 6 месяцев. При эндометриоидных кистах яичников, когда имели место максимальные нарушения профиля гипофизарных гормонов и гормонов периферических эндокринных желёз, назначали гестаген пролонгированного действия (депо-провера) на 6 месяцев по схеме, позволяющей достигнуть состояния медикаментозной аменореи. Одновременно во всех случаях назначали L-тироксин 6 месяцев (для подавления секреции ТТГ), калия йодид 6 месяцев (для нормализации синтеза гормонов щитовидной железы) и курсами по 3 недели гелариум (фитопрепарат – ингибитор фермента моноаминоксидазы, инактивирующей норадреналин, дофамин, серотонин центральной нервной системы). Гелариум в сочетании с КОК или гестагеном пролонгированного действия усиливал нормализующий эффект на синтез нейромедиаторов центральной нервной системы, рилизинг-гормонов гипоталамуса, АКТГ и пролактина, что в свою очередь способствовало снижению синтеза кортизола надпочечниками.

На втором этапе (рис. 1) для восстановления циклического выброса гонадотропных гормонов и окончательной нормализации функции периферических эндокринных желёз назначали в циклическом режиме на 3–6 месяцев

аналог природного прогестерона – дюфастон. После прекращения приёма КОК или пролонгированного гестагена самопроизвольно повышался синтез в яичниках собственных эстрогенов, который мы сопровождали назначением дюфастона лишь во II фазе цикла. По принципу механизма положительной обратной связи оба гормона способствовали восстановлению нормальной секреции рилизинг-гормона гипоталамуса и циклического синтеза гипофизарных гормонов. В результате блокировались условия для длительной секреции и повышения концентрации ЛГ, ФСГ, развития рецидива объёмных образований, поликистоза яичников, гиперандрогении, недостаточной секреторной трансформации эндометрия. Параллельно для повышения эффекта нормализации синтеза гормонов щитовидной железы продолжали назначать калия йодид в течение 3–6 месяцев. Для закрепления циклической секреции гонадотропных гормонов и профилактики возврата гиперпролактинемии, имевшей место до лапароскопического вмешательства, при доброкачественных опухолях и эндометриоидных кистах назначали мастодинон (фитопрепарат с допаминергическим действием на уровне центральной нервной системы) в течение 3–6 месяцев.

Результаты исследования показали, что в I группе согласно данным анкетирования во всех случаях отсутствовали какие-либо жалобы, тогда как во II – 7 (30,43%) пациенток отмечали чувство тревоги за здоровье и неудовлетворённость лечением, 10 (43,48%) – выраженную степень хронического утомления, 8 (34,78%) – повышенную нервную возбудимость, 9 (39,13%) – снижение тонуса позитивных эмоций, 5 (21,74%) – депрессивные переживания, 5 (21,74%) – нарушения в сексуальной сфере (диспареуния, снижение либидо, чувство сексуальной неудовлетворённости).

В I группе на прибавку в весе (4–7 кг) указали 3 (8,57%) пациентки, во II – 3 (13,04%). Циклическая мастодиния имела место у 1 (2,86%) в I группе, тогда как во II – у 7 (30,43%) женщин. Укорочение менструального цикла отмечали 2 (5,71%) женщины из I группы и 3 (13,04%) – из II, удлинение – 1 (2,86%) и 2 (8,70%) соответственно. Через 12 месяцев после операции регулярный менструальный цикл установился у всех женщин I группы, тогда как

во II группе 5 (21,74%) пациенток предъявляли жалобы на нерегулярные менструации. Альгодисменорея сохранялась у 1 (2,86%) пациентки из I группы, у 6 (26,09%) женщин из II. В 5 (21,74%) случаях пациентки из II группы указывали на боли внизу живота в перiovуляторный период. В I группе таких жалоб не было.

По данным сонографии, в обеих группах не было выявлено патологии щитовидной железы и надпочечников. Имели место ультразвуковые признаки кистозного изменения яичников с увеличением их размеров у 1 (2,86%) пациентки из I группы и 5 (21,74%) – из II, односторонние ретенционные образования в яичниках у 1 (2,86%) и 3 (13,04%), недостаточная толщина эндометрия у 1 (2,86%) и 8 (34,78%) соответственно. Рецидив серозной цистаденомы имел место только у 1 (4,35%) пациентки из II группы. В I группе кровоток в маточной артерии на 21–24-й день менструального цикла характеризовался нормальной резистентностью (индекс резистентности 0,65+0,03). Во II группе у 2 (8,70%) пациенток после удаления серозной цистаденомы и эндометриоидной кисты по данным доплерометрии зарегистрирован високорезистентный кровоток (0,73 и 0,70, соответственно).

При исследовании профиля гормонов через 12 месяцев после операции выявлено, что в I группе лишь в 2 (5,71%) случаях отмечены изменения (табл. 1), тогда как во II группе – в 15 (65,22%) (табл. 2). Не выявлено повышения уровня ТГ (признак йодной недостаточности) у пациенток I группы (табл. 1). Во II же группе 13 (56,52%) страдали лёгкой степенью, 2 (8,70%) – средней степенью йодной недостаточности (табл. 2). В I группе у 1 пациентки была констатирована лёгкая степень гипофункции щитовидной железы (снижение Т4 и Т3, повышение ТТГ; 55,0 и 1,0 нмоль/л, 5,5 мМЕ/л, соответственно), у 1 – недостаточность лютеиновой фазы цикла (высокие уровни ЛГ и ПРЛ, низкий – П; 15,1 МЕ/л, 510,24 мМЕ/л, 1,1 нмоль/л, соответственно). Во II группе (табл. 2) лёгкая гипофункция щитовидной железы имела место у 6 (26,09%), гиперпролактинемия – у 8 (34,78%), недостаточность лютеиновой фазы цикла – у 14 (60,87%), ановуляция и гиперандрогения – у 11 (47,83%). У всех пациенток I группы уровень ФСГ соответствовал значениям нормы (табл. 1).

Таблица 1

Гормональный профиль крови у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников основной группы (I группа)

Гормон	Серозные цистаденомы, n = 12		Муцинозные цистаденомы, n = 4		Дермоидные кисты, n = 10		Эндометриоидные кисты, n = 9		Здоровые, n = 13	
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза
ФСГ, МЕ/л	3,01±1,51	7,50±2,46	4,86±0,19	5,23±0,51	3,52±0,36	4,0±1,37	5,37±1,22	7,50±1,99	4,16±0,53	5,18±0,31
ЛГ, МЕ/л	3,10±0,99	6,34±1,25	6,0±2,20	8,14±2,02	5,24±1,29	7,20±1,58	4,27±0,30	10,30±2,07	4,11±0,52	9,54±1,52
ЛГ/ФСГ	1,02±0,23	0,84±0,67	1,23±0,42	1,56±0,25	1,49±0,24	1,80±0,31	0,80±0,41	1,47±0,29	0,99±0,06	1,84±0,26
ПРЛ, мМЕ/л	282,50±24,80	347,91±47,92	296,70±78,10	329,90±49,37	304,81±37,31	408,33±83,33	439,90±89,30	392,40±27,29	247,20±68,64	312,48±72,72
ТТГ, мМЕ/л	1,55±0,16	1,32±0,17	1,50±0,10	1,90±0,23	2,0±0,30	1,80±0,56	1,74±0,19	1,82±0,23	1,32±0,07	1,63±0,09
Т4, нмоль/л	101,60±13,28	118,11±24,50	98,64±20,35	106,49±19,11	131,10±16,89	127,39±10,89	105,20±18,23	124,67±11,67	106,10±5,02	104,71±5,92
Т3, нмоль/л	2,38±0,17	2,50±0,21	2,30±0,51	2,64±0,43	2,27±0,14	2,65±0,73	2,17±0,32	2,15±0,84	2,48±0,10	2,40±0,52
ТГ, нг/мл	9,07±2,31	7,03±3,19	12,39±2,43	11,70±5,49	15,18±7,38	8,79±4,96	13,89±3,11	9,09±2,58	12,29±1,99	12,17±0,84
ТСГ, нмоль/л	274,0±50,41	208,0±71,82	309,21±63,26	337,0±81,93	291,0±89,23	412,11±103,90	234,0±46,07	298,29±48,34	273,40±9,80	262,40±39,60
Т4/ТСГ	0,37±0,06	0,56±0,16	0,31±0,10	0,32±0,20	0,45±0,08	0,31±0,09	0,45±0,06	0,42±0,05	0,39±0,01	0,40±0,02
К, нмоль/л	286,20±34,63	306,10±27,05	205,58±16,39	269,52±30,78	334,08±51,99	317,29±30,62	411,10±102,44	289,49±29,85	218,75±17,61	281,0±20,42
Е2, нмоль/л	0,21±0,05	0,54±0,03	0,19±0,06	0,60±0,06	0,22±0,01	0,70±0,21	0,32±0,06	0,57±0,05	0,23±0,04	0,53±0,11
Е3, нмоль/л	0,23±0,05	0,56±0,05	0	0,69±0,02	0	0,93±0,17	0	0,80±0,24	0,28±0,001	0,61±0,03
П, нмоль/л	2,43±0,42	28,60±5,42	2,15±0,54	19,90±7,12	2,11±0,41	20,54±6,37	2,23±0,57	22,70±4,79	2,61±0,26	37,42±4,29
Е2/П	0,09±0,01	0,02±0,01	0,09±0,01	0,03±0,01	0,10±0,01	0,03±0,01	0,14±0,07	0,03±0,01	0,09±0,001	0,014±0,001
ЛГ/П	1,28±0,22	0,22±0,04	2,79±1,03	0,41±0,17	2,48±0,98	0,35±0,10	1,91±0,54	0,45±0,18	1,57±0,05	0,25±0,02
Т, нмоль/л	1,92±0,42	1,35±0,61	1,42±0,70	1,73±0,91	2,20±0,41	2,01±0,11	1,20±0,49	1,55±0,18	1,82±0,36	1,94±0,51

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

Таблица 2

Гормональный профиль крови у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников группы сравнения (II группа)

Гормон	Серозные цистаденомы, n = 7		Муцинозные цистаденомы, n = 4		Дермоидные кисты, n = 6		Эндометриоидные кисты, n = 6		Здоровые, n = 13	
	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза	I фаза	II фаза
ФСГ, МЕ/л	8,50±1,46*	13,95±2,88*	8,10±1,05*	10,20±1,12*	9,0±1,62*	3,60±0,32*	20,70±3,46*	14,40±1,49*	4,16±0,53	5,18±0,31
ЛГ, МЕ/л	7,70±0,99*	7,05±0,75	8,0±0,81*	6,0±2,20	5,10±1,52	7,60±0,52	7,30±0,79*	12,10±0,96	4,11±0,52	9,54±1,52
ЛГ/ФСГ	0,91±0,13	0,51±0,37*	0,99±0,02	0,59±0,05*	1,14±0,04*	2,11±0,34	0,35±0,15*	0,84±0,02*	0,99±0,06	1,84±0,26
ПРЛ, мМЕ/л	151,20±14,64*	158,40±42,0*	141,60±16,64*	146,40±34,34*	134,40±32,16*	193,20±94,48	206,40±37,92	124,0±20,12*	247,20±68,64	312,48±72,72
ТТГ, мМЕ/л	2,40±0,36*	3,27±0,55*	3,11±0,40*	3,53±0,42*	3,08±0,63*	3,40±0,51*	4,0±0,65*	4,05±0,66*	1,32±0,07	1,63±0,09
Т4, нмоль/л	73,30±16,04	98,25±14,50	80,60±18,85	96,03±12,16	103,19±2,35	97,27±2,91	65,60±7,58*	94,45±0,22	106,10±5,02	104,71±5,92
Т3, нмоль/л	1,40±0,35*	1,50±0,21*	1,53±0,18*	1,33±0,10*	1,41±0,24*	1,70±0,11*	1,47±0,11*	1,35±0,14*	2,48±0,10	2,40±0,52
ТГ, нг/мл	17,90±1,62*	9,10±3,19	15,53±7,93	10,67±1,49	11,12±1,54	10,37±1,90	14,17±2,22	7,45±0,75*	12,29±1,99	12,17±0,84
ТСГ, нмоль/л	384,0±40,01*	528,0±81,8*	479,80±55,20*	487,0±51,03*	641,0±79,20*	641,40±118,60*	614,0±76,0*	362,0±18,92*	273,40±9,80	262,40±39,60
Т4/ТСГ	0,19±0,06*	0,19±0,06*	0,17±0,05*	0,20±0,04*	0,16±0,06*	0,15±0,07*	0,11±0,08*	0,26±0,04*	0,39±0,01	0,40±0,02
К, нмоль/л	300,25±16,17*	373,40±24,45*	355,17±26,34*	369,07±40,40	254,93±41,34	263,78±34,17	416,60±52,59*	279,20±17,27	218,75±17,61	281,0±20,42
Е2, нмоль/л	0,40±0,06*	0,36±0,01*	0,49±0,06*	0,43±0,02	0,23±0,04	0,58±0,11	0,50±0,07*	0,55±0,04	0,23±0,04	0,53±0,11
Е3, нмоль/л	0	0	0	0	0	0,93±0,10*	0	0	0,28±0,001	0,61±0,03
П, нмоль/л	3,95±0,38*	16,01±5,41*	3,18±1,60	13,40±3,27*	3,28±1,30	6,20±1,09*	0,35±0,12*	0,80±0,22*	2,61±0,26	37,42±4,29
Е2/П	0,10±0,01	0,02±0,012*	0,15±0,009*	0,03±0,003*	0,07±0,01	0,09±0,01*	1,43±0,27*	0,69±0,18*	0,09±0,001	0,014±0,001
ЛГ/П	1,95±0,12*	0,44±0,06*	2,52±0,21*	0,45±0,04*	1,55±0,38	1,23±0,34*	20,86±5,64*	15,13±5,24*	1,57±0,05	0,25±0,02
Т, нмоль/л	4,15±0,79*	4,07±0,69*	4,25±0,56*	4,31±0,50*	3,12±0,31*	5,15±1,11*	2,50±0,18*	1,95±0,22	1,82±0,36	1,94±0,51

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

У 13 (56,52%) пациенток во II группе концентрация ФСГ оставалась высокой (табл. 2).

Побочные реакции при использовании медикаментозных препаратов в I группе отмечены только у 2 (5,71%) пациенток. У одной на фоне введения депо-провера имело место снижение настроения, головные боли и патологическая прибавка в весе на 7 кг. Уменьшение кратности введения гестагена привело к улучшению её самочувствия. Во втором случае после последнего введения депо-провера через 4 недели отмечено внеочередное маточное кровотечение. Нормализация состояния достигнута путём инструментального выскабливания матки и назначения низкодозированных КОК на 2 месяца.

Выводы

1. Дисфункция эндокринной системы при объёмных образованиях яичников у пациенток раннего репродуктивного возраста сохраняется после лапароскопических вмешательств на гонадах, обуславливая высокий риск рецидива опухоли и прогрессирования эндокринопатий.

2. Медикаментозная коррекция нарушений эндокринной системы в течение 6–12 месяцев после лапароскопического удаления доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников позволяет достигнуть восстановления гормонального гомеостаза и репродуктивной функции в 94,3% случаев.

3. Сочетанное применение гормональных, фито- и йод-содержащих препаратов обеспечивает многосторонний нормализующий эффект на функцию как нервной системы, так и функцию периферических эндокринных желёз.

Литература

1. Алиханова З.М. Методические подходы к раннему выявлению доброкачественных эпителиальных опухолей яичников // Акушерство и гинекология. – 1992. - № 1. – С. 9 – 13.
2. Белоглазова С.Е. Современная тактика ведения больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Проблемы репродукции. – 1999. - № 6. – С. 25 – 29.
3. 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 // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т.2. - № 3. – С. 29 – 35.
4. Калугина А.С., Краснопольская К.В. Эффективность программы ЭКО у пациенток с предшествовавшими оперативными вмешательствами на яичниках // Акушерство и гинекология. – 2000. - № 6. – С. 35 – 39.
5. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство. – 2001. – 287 с.
6. Малоинвазивная хирургия в гинекологии / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Л.Д. Белоцерковцева и др. / Акушерство и гинекология. – 2002. - № 4. – С. 68 – 71.
7. Нечаева И.Д. Опухоли яичников. – Л.: Медицина, 1987. – 216 с.
8. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2000. – 768 с.
9. Серов С.Ф., Скалли Р.Е., Собин Л.Г. и др. Гистологическая классификация опухолей яичников. – М.: Медицина, 1977. – 54 с.
10. Стрижова Н.В., Жордания К.И., Коробейников А.П. Вероятные осложнения при лечении опухолей яичников посредством лапароскопического доступа / Акушерство и гинекология. – 2001. - № 6. – С. 14 – 16.

Поступила 17.11.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ЛЫСЕНКО О.В.*, ЛЫСЕНКО С.В.**

Витебский государственный медицинский университет,
кафедра акушерства и гинекологии,
Международный институт трудовых и социальных отношений***

Резюме. Работа посвящена объяснению психофизиологического состояния женщины и ее плода во время беременности и путей его оптимизации.

Ключевые слова: беременность, психофизиология.

Abstract. This investigation is dedicated to the explanation of psychophysiological state of the woman and her foetus during pregnancy and the ways of its optimization.

Среди многочисленных проблем современной медицины проблема сочетанной психосоматической патологии в наибольшей степени объединяет специалистов разных профессий. Проблема физического и психического здоровья человека очень широка и многогранна. Во все времена умы целителей и врачей были заняты тем, чтобы облегчить и улучшить жизнь людей. Выдающиеся клиницисты прошлого века – С.П. Боткин, А. Труссо и другие – придавали большое значение психическому фактору в происхождении и течении многих болезней. Несомненно, что врач на своем пути встречается с пациентом как с данностью, в первую очередь с человеком, с его телесным и душевным здоровьем или отсутствием такового.

На важность междисциплинарного подхода к акушерским проблемам указывали такие отечественные клиницисты, как С.Н. Астахов (1956г.), М.А. Петров-Маслаков (1977г.), В.И. Бодяжина и др. Речь идет об образе медицинского мышления, допускающего, что не только

психические заболевания, но и такие психические факторы, как отрицательные эмоции, психическое напряжение, психическое утомление, тревога, депрессии и др. могут являться этиологическим фактором возникновения акушерских осложнений.

В большинстве случаев психосоматические нарушения в акушерстве не вызывают какого-либо структурного повреждения органа. Функциональный и фазовый характер репродуктивной системы и эмоциональной атмосферы, окружающей ее, создают ситуационный физиологический стресс. Биологические, эмоциональные и функциональные модификации этого физиологического стресса могут легко трансформировать нормальную ситуацию в ситуацию патологического стресса, создавая условия психосоматического риска. Конфликты между супругами, родителями и детьми, отсутствие мужа, неудовлетворительные материально-бытовые условия являются психосоциальными стрессорами современного общества, увеличивающими риск возникновения акушерских осложнений.

При действии стрессовых факторов человек отвечает, главным образом, эмоционально-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии - Лысенко О.В.

ми реакциями, и проблема стресса является, в основном, проблемой эмоционального стресса. К.В. Судаковым было показано, что наиболее реактивным к действию экстремальных и повреждающих факторов является эмоциональный аппарат, который первым включается в стрессовую реакцию. Это связано с тем, что эмоции включены в архитектуру любого целенаправленного поведенческого акта.

Ф.И. Фурдуй отмечает, что стрессовая реакция на психическую ситуацию осуществляется по следующему пути: кора головного мозга – лимбическая система – каудальный отдел подбугорной области – спинной мозг – брюшные нервы – мозговое вещество надпочечников – адреналин – нейрогипофиз – АКТГ – кора надпочечников.

При стрессе может изменяться деятельность не только гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, но и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и других систем.

Что касается проявления функции системы гипофиз – гонады – в условиях стресса, то, как считают Н.П. Гончаров и соавт., она почти не изучена, а имеющиеся данные противоречивы.

Наименее изученным являются центральные механизмы регуляции сократительной функции матки и сам эффектор – матка. В наше время ряд физиологов и клиницистов подчеркивают исключительное положение матки среди гладкомышечных органов вследствие особой функции, отличий в строении и реагировании на различные факторы среды. Чтобы понять особенности сократительной деятельности матки, необходимо знать структуру, механизм возбуждения и сокращения отдельных клеток, процессы клеточной саморегуляции.

Под влиянием эстрогенов повышается рецепторная чувствительность матки, афферентная нервная система матки оказывается подготовленной к восприятию сигналов, характеризующих не только функциональный уровень органа в данный момент, но и его изменения в связи с жизнедеятельностью плода.

Повышение симпатической активности матки, обусловленное повышенным выбросом катехоламинов при стрессе, приводит к стимуляции адренорецепторов, действие которых моделируется множеством гормонов. В первую

очередь, необходимо отметить сексуальстероиды (эстрогены, гестагены), а также окситоцин и простагландины: α -адренорецепторы чувствительны к эстрогенам, β -адренорецепторы – к прогестерону. Посредством деятельности адренорецепторов осуществляется васкуляризация, сократительная активность матки и ее релаксация.

В наших исследованиях интерес направлен на изучение физиологических и психических аспектов состояния беременных женщин, т.к. с помощью оптимизации психологического и физиологического состояния женщин во время беременности мы претендуем на облегчение периода вынашивания и родов как для самих женщин, так и на улучшение периода внутриутробного развития для их детей, уменьшения влияния стрессовых факторов.

В психотерапевтической практике существуют методы реабилитации, где пациенты лечатся и добиваются улучшений, опираясь на информацию и опыт, запечатленные в бессознательной части их психики. Здесь им приходится переживать кризисные моменты, которые они не помнят на уровне сознания, но которые хранятся в сфере их бессознательного. Следует отметить, что такая память у человека присутствует практически с зачатия. Ни для кого не секрет, что внутриутробное развитие плода, рождение ребенка имеют неизмеримо большое значение для последующей жизни человека. В процессе психотерапевтического лечения пациенты продуцируют символические образы, связанные с периодом внутриутробного развития и процессом рождения, которые поступают в сферу сознания из бессознательного. Об истоках этих образов нами будет сказано ниже.

Для иллюстрации этой точки зрения мы воспользовались теорией, предложенной С. Грофом. В работе со своими пациентами он выделяет перинатальный уровень бессознательного. Он говорит об эмоционально-психическом опыте пациентов, проявляющемся в четырех типичных паттернах переживаний, которые строго соответствуют четырем клиническим стадиям биологического рождения.

В своей глубинной психотерапевтической работы он постулировал существование гипотетических динамических матриц, управляющих процессами, относящимися к перинаталь-

ному уровню бессознательного, и назвал их базовыми перинатальными матрицами (БПМ). Элементы важных систем конденсированного опыта (СКО) биографического уровня, включающих физическое насилие и жестокое обращение, угрозы, разлуки, боль и гипоксию, тесно связаны со специфическими аспектами БПМ. Перинатальное развертывание часто ассоциируется и с разнообразными трансперсональными элементами – такими, как архетипические видения Великой Матери, мифологических и исторических сцен, идентификация с животными и опыт прошлых воплощений. Как и в различных слоях СКО, связующее звено здесь – одинаковое качество эмоций, телесных ощущений и схожие обстоятельства.

Каждая БПМ имеет свою биологическую основу.

Первая перинатальная матрица (БПМ-1). Биологической основой этой матрицы является опыт исходного симбиотического единства плода с организмом матери во время внутриматочного существования. В периоды безмятежной жизни в матке (внутриутробный период) условия для ребенка почти идеальны. Ребенок со всех сторон окружен жидкостью, что дает ему ощущение безграничности среды вокруг него, полной безопасности и покоя. Отсюда понятно возникновение в будущем у уже взрослых пациентов С. Грофа образов природы в ее лучших проявлениях, эти картины прекрасные, мирные, изобильные, и они вполне логичным образом сопутствуют блаженному состоянию ребенка в утробе. Безмятежное внутриматочное состояние может сопровождаться переживаниями, для которых свойственно отсутствие границ и препятствий – например, океаническое сознание, водные формы жизни (кит, рыба, медуза и др.) или пребывание в межзвездном пространстве.

Однако некоторые физические, химические, биологические и психологические факторы способны серьезно изменить и осложнить условия внутриутробной жизни плода. При этом в третьем триместре беременности ситуация скорее всего будет менее благоприятной – из-за крупных размеров плода, усиления механического сдавливания или функциональной недостаточности плаценты.

Нарушения внутриматочной жизни ассоциируются с образами и переживаниями подводных опасностей, загрязненных потоков, зараженной или враждебной природной среды, подстерегающих демонов. На смену мистическому растворению границ приходит их психическое искажение с параноидальными оттенками.

Позитивные аспекты БПМ-1 тесно связаны с воспоминаниями о симбиотическом единстве на груди у матери, с позитивными СКО и с восстановлением в памяти ситуаций, связанных со спокойствием духа, удовлетворенностью, раскрепощенностью, прекрасными пейзажами. И, наоборот, негативные аспекты БПМ-1 ассоциируются с определенными негативными СКО и соответствующими негативными трансперсональными элементами.

Из вышесказанного закономерно вытекает, что забота о психологическом состоянии матери, а через нее и о плоде имеет большое значение для ребенка и его последующего развития. Ведь негативная информация, так же, как и позитивная, закрепляется в опыте человека и остается с ним на всю оставшуюся жизнь.

Кроме того, на условия внутриутробного существования плода влияет последовательная смена доминантных установок. Гестационная доминанта приходит на смену доминанте зачатия и необходима для нормального течения беременности. Согласно А. А. Ухтомскому (1950), доминанта есть временно существующая рефлекторная система, захватывающая один или несколько отделов мозга, навязывающая работу нервным центрам в данный момент и определяющая вектор поведения.

Показано, что нормальная доминанта беременности связана с высокой активностью левого полушария. Таким образом, превалирование активации правого полушария или отсутствие межполушарной асимметрии позволяют прогнозировать осложнения беременности (Батуев А. С. И соавт., 1997).

Гестационная доминанта обладает индивидуальными характеристиками у каждой женщины. Психологический компонент гестационной доминанты (ПКГД) представляет собой совокупность механизмов психической саморегуляции. Они включаются у женщин при возникновении беременности и направлены на

сохранение гестации и создание оптимальных условий для развития будущего ребенка, а также на формирование отношения женщины к своей беременности, ее поведенческих стереотипов (Добряков И. В., 2001). Выделено 5 типов ПКГД: оптимальный, гипогестогнозический, депрессивный, тревожный и эйфорический.

Можно предположить, что основной причиной осложнений беременности является нарушение последовательной смены доминанты зачатия на доминанту беременности, вследствие чего психологический компонент гестационной доминанты формируется вслед за физиологическим. Следовательно, именно эта группа женщин требует обязательной психологической помощи.

Вторая перинатальная матрица (БПМ-2). Этот эмпирический паттерн относится к самому началу биологического рождения, к его первой клинической стадии. Здесь исходное равновесие внутриматочного существования нарушается вначале тревожными химическими сигналами, а затем мышечными сокращениями. При полном разворачивании этой стадии плод периодически сжимается маточными сокращениями, шейка матки начинает сглаживаться и раскрываться, но выхода еще нет.

В образном представлении взрослых пациентов символическим спутником начала родов служит переживание космической поглощенности. Оно состоит в непреодолимых ощущениях возрастающей тревоги и в осознании надвигающейся смертельной опасности (здесь и далее правомерно экстраполировать переживания взрослых пациентов на переживания плода, т.к. он так же наделен психикой и способен к ощущениям). Источник опасности ясно определить невозможно, и индивид склонен интерпретировать окружающий мир в свете параноидальных представлений. Очень характерны для этой стадии переживания трехмерной спирали, воронки или водоворота, неумолимо затягивающих в центр. Эквивалентом такого сокрушительного вихря является состояние человека, в котором он чувствует, как его пожирает страшное чудовище, например гигантский дракон, питон, крокодил или кит. В менее драматичном варианте то же испытание про-

является как спуск в опасное подземелье, систему гротов или таинственный лабиринт. Повидимому, в мифологии этому соответствует начало путешествия героя; родственные религиозные темы – падение ангелов и изгнание из рая. Для аналитического ума эти образы и символы могут показаться странными и надуманными, но каждый из нас хотя бы раз в жизни мог ощутить на себе влияние такого рода опыта, т.к. каждый пережил процесс рождения. Это могло проявиться в возникновении необъяснимой тревоги, появившейся во вроде бы благоприятных обстоятельствах, либо в переживаниях, связанных со сновидениями и т.д.

Символическим выражением проявившейся полностью первой клинической стадии родов становится опыт отсутствия выхода или ада. Он включает чувство увязания или пойманности в кошмарном клаустрофобическом мире и переживание необычайных душевных и телесных мучений. Находясь под влиянием этой матрицы, индивид избирательно слеп ко всему положительному в мире, в своем существовании.

А в сочетании с имеющимися патологическими изменениями в организме матери в виде гормонального и иммунологического дисбаланса, повышения АД, изменения функционирования других органов и систем, количество стрессовых факторов для плода увеличивается в геометрической прогрессии.

Третья перинатальная матрица (БПМ-3). Многие важные аспекты этой сложной матрицы переживаний можно понять по ее отношению ко второй клинической стадии биологических родов. Эта стадия характеризуется продолжением сокращений матки, но шейка матки уже раскрыта, и это позволяет плоду постепенно продвигаться по родовому каналу. Под этим кроется отчаянная борьба за выживание, сильнейшее механическое сдавливание, часто высокая степень гипоксии. На конечной стадии родов плод может испытывать непосредственный контакт с такими биологическими материалами, как кровь, моча и даже кал.

На эмпирическом плане эта схема несколько усложняется и разветвляется. Наряду с истинными, реальными ощущениями аспектов борьбы в родовом канале, сюда еще добавляет-

ся и набор тематических явлений, как элементы титанической битвы, садомазохистские переживания, столкновение с огнем и др. Все это происходит в контексте неуклонной борьбы смерти-возрождения. Титанический аспект совершенно понятен, если учесть задействованные на этой стадии рождения чудовищные силы. Нежная головка ребенка втискивается в узкую тазовую полость маточными сокращениями. В более мягкой форме этот паттерн включает опасные приключения – охоту, схватки с дикими животными, увлекательные исследования, освоение новых земель.

Символ огня в переживаниях пациентов наиболее труден для понимания. С точки зрения С. Грофа соответствующим ему биологическим компонентом может быть кульминационная сверхстимуляция новорожденного беспорядочной «пальбой» периферических нейронов. Интересно, что аналогичный опыт выпадает и на долю роженицы. На этой стадии у нее возникает ощущение, что ее влагалище охвачено огнем. Классическим символом перехода от БПМ-3 к БПМ-4 является легендарная птица Феникс, прежнее тело которой сгорает в огне, а новое восстает из пепла и взмывает к солнцу. С. Гроф упоминает опыт идентификации с птицей Феникс на переходе от БПМ-3 к БПМ-4, происходившем во время ЛСД-сеанса с высокой дозой: феникс – очень удачный символ смерти-возрождения, так как он подразумевает смерть в огне, рождение нового и движение к источнику света. Но здесь уже отсутствуют характеристики состояния безысходности, и сам переживающий не беспомощен, он – активный наблюдатель.

Четвертая перинатальная матрица (БПМ-4). Эта перинатальная матрица по смыслу связана с третьей клинической стадией родов, в которой процесс борьбы за рождение завершается, продвижение по родовому каналу достигает кульминации, и за пиком боли, напряжения следует внезапное облегчение и релаксация. Ребенок родился и после долгого периода темноты впервые сталкивается с ярким светом дня (или операционной). После отсечения пуповины прекращается телесная связь с матерью, и ребенок вступает в новое существование как анатомически независимый индивид.

Как и в других матрицах, некоторые относящиеся к этой стадии переживания представляют точную имитацию реальных биологических событий, произошедших при рождении, а кроме того, – специальных акушерских приемов. По понятным причинам этот аспект БПМ-4 намного богаче, чем конкретные элементы, испытанные в контексте других матриц.

Кроме того, специфические детали высвобождающегося материала бессознательного легко поддаются верификации. Речь идет о подробностях механизма рождения, об использованной анестезии, о способе ручного и инструментального родовспоможения и о деталях послеродового опыта и ухода за новорожденным.

Парадоксально, что, находясь буквально на пороге освобождения, индивид ощущает приближение катастрофы огромного размаха. У пациентов возникает (это происходит на ЛСД-сеансах) чувство полного уничтожения, аннигиляции на всех мыслимых уровнях, то есть физической гибели, эмоционального краха, интеллектуального поражения, окончательного морального. Нетрудно представить себе, что переживает в этот момент родов ребенок, насколько глубоки и насыщены его переживания и ощущения. Однако за переживанием полной аннигиляции и «прямого попадания на самое дно космоса» немедленно следует видение ослепительного белого или золотого света сверхъестественной яркости и красоты. Его можно сопоставить с изумительными явлениями архетипических божественных существ, с радугой или с замысловатым узором павлиньего хвоста. В этом случае также могут возникать видения пробуждения природы весной, освежающего действия грозы или бури. Человек испытывает глубокое чувство духовного освобождения или спасения. Это сопровождается потоком положительных эмоций в отношении самого себя, других или существования вообще. Мир кажется прекрасным и безопасным местом, а интерес к жизни отчетливо возрастает.

Этот этап является завершающим. После всего пережитого за этот сравнительно небольшой период времени ребенок получает награду – облегчение, состояние удовлетворения, а главное – жизнь. Но эта жизнь уже не похожа на ту,

что была в утробе матери. Ребенок видит предметы, лица, слышит доносящиеся до него, ставшие такими близкими, звуки. Ему предстоит многое узнать и понять, стать личностью. Тот опыт, который он пережил, становится его ответственностью и сопровождает его всю жизнь, влияет на его характер и поведение.

Литература

1. Абрамченко В.В., Аржанова О.Н., Чудинов Ю.В., Гиршович В.В., Чхеидзе А.Р. Оценка свойств нервной деятельности у беременных и рожениц // XI Всесоюзная конференция по физиологии и патологии кортиковисцеральных взаимоотношений, посвященная 50-летию отдела физиологии висцеральных систем им. акад. Быкова. – Л., 1981. – С. 39.
2. Абрамченко В.В., Багрунов В.П. Первый опыт применения новой психоакустической технологии беременными с целью положительного влияния на психическую сферу будущего новорожденного // Перинатальная психология и нервно-психическое развитие детей: Сб. матер. конф. по перинат. психологии / Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – СПб., 2000. – С. 15.
3. Абрамченко В.В., Господенок Е.А., Спивак Д.Л. Психологические аспекты изменений состояний сознания при физиологических родах // Перинатальная психология и медицина: Материалы конференции по перинатальной психологии, Санкт-Петербург, 25-27 мая 2001 г. / Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – СПб., 2001. – С. 79–81.
4. Абрамченко В.В., Каплун И.Б., Толкалов А.В. Особенности психосоматического статуса у беременных при гестозе // Перинатальная психология и нервно-психическое развитие детей: Сб. матер. конф. по перинат. психологии / Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – СПб., 2000. – С. 27.
5. Абрамченко В.В., Коваленко Н.П. Перинатальная психология: Теория, методология, опыт. – СПб.: Изд-во С.-Петербург. ун-та, 2001. – 348 с.
6. Аржанова О.Н., Чудинов Ю.В., Абрамченко В.В. Адренергическая система при беременности и в родах // Акушерство и гинекология. – 1985. – №8. – С. 3-5.
7. Гроф С. За пределами мозга. – М., 1993.
8. Добряков И.В. Психотерапия и перинатальная психология знаний // Перинатальная психология и нервно-психическое развитие детей: Сб. матер. конф. по перинат. психологии / Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – СПб., 2000. – С. 11.
9. Захаров А.И. Инстинкт материнства (эволюционный аспект) // Перинатальная психология и медицина: Материалы конференции по перинатальной психологии, Санкт-Петербург, 25-27 мая 2001 г. / Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – СПб., 2001. – С. 54–60.
10. Каплун И.Б., Абрамченко В.В. Особенности психосоматического статуса беременных женщин // Перинатальная психология и нервно-психическое развитие детей: Сб. матер. конф. по перинат. психологии / Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта. – СПб., 2000. – С. 16.
11. Коваленко Н.П. Психопрофилактика и психокоррекция женщин в период беременности и родов: Перинатальная психология, медико-социальные проблемы. – СПб, 2002. – 318 с.
12. Коваленко-Маджуга Н.П. Перинатальная психология: Издание второе, дополненное. – СПб., 2001. – 214 с.
13. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса // Нервные и эндокринные механизмы стресса: Сб. тр. – Кишинев: Штиинца, 1980. – С. 173-184.
14. Фурдуй Ф.И. Современные представления о физиологических механизмах развития стресса // Механизмы развития стресса. – Кишинев: Штиинца, 1987. – С. 8-33.
15. Kagan A., Levi L. Psychosocial factors, stress and disease // Emotion and reproduction: 5-th International Congress of Psychosomatic obstetrics and Gynecology / Ed. By L. Canenza, L. Zichella. – London: Academic Press, 1979. – v.20A. – P. 7-11.

Поступила 26.09.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.

ОСТРЫЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

РЯБОВА Т.М.

Витебская детская областная клиническая больница

Резюме. Настоящая статья посвящена изложению имеющихся в литературе сведений об этиологии, патогенезе, классификации, клинической картине пневмоний у детей раннего возраста. Анализ полученных сведений поможет практическому врачу в постановке правильного диагноза и назначении адекватной терапии.

Ключевые слова: дети, пневмония.

Abstract. The present article deals with literature data about etiology, pathogenesis, classification, clinical picture of pneumonia in children of early age. The analysis of this information will help the practicing doctor to make a proper diagnosis and to prescribe an adequate therapy.

Проблема пневмоний у детей раннего возраста по-прежнему остается одной из самых актуальных в педиатрии. Несмотря на большие достижения в профилактике и лечении этого заболевания оно и сегодня значительно распространено среди детей, является одной из основных причин детской смертности [5].

Пневмония (греч. *pneumon* – легкое; синоним: воспаление легких) – острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое при наличии синдрома дыхательных расстройств и (или) физикальных данных, а также инфильтративных изменений на рентгенограмме [6].

Заболеваемость пневмонией находится в пределах от 15 до 20 на 1000 детей первого года жизни.

По условиям инфицирования пневмонии делят на внебольничные (домашние) и нозокомиальные (госпитальные, внутрибольничные), у новорожденных – на внутриутробные (врожденные), интранатальные и постнатальные (приобретенные), последние также могут быть внебольничными и нозокомиальными [2, 3, 6].

Вентиляционные пневмонии – пневмо-

нии, развивающиеся у лиц, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), - делят на ранние (первые 4 суток на ИВЛ) и поздние (более 4 суток на ИВЛ). Выделяют также пневмонии при иммунодефицитных состояниях [5].

Под внебольничными понимают пневмонии, возникающие у ребенка в обычных домашних условиях, под нозокомиальными – пневмонии, развившиеся после 48 ч. пребывания ребенка в стационаре или в течение 48 ч. после выписки. К внутриутробным относят пневмонии, проявившиеся в первые 72 ч. жизни ребенка.

По характеру клинико-рентгенологической картины выделяют очаговую, очагово-сливную, сегментарную, долевою (крупозную) и интерстициальную пневмонии. Кроме того, по тяжести течения выделяют крайне тяжелые, тяжелые, средней тяжести и легкие пневмонии. Тяжесть клинического течения обуславливается наличием и степенью выраженности легочно-сердечной недостаточности и токсикоза, а также наличием осложнений. В свою очередь осложнения подразделяются на легочные – плеврит, легочная деструкция (абсцесс, буллы, пневмоторакс, пиопневмоторакс) и внелегочные – септический шок, отит, менингит.

При адекватном лечении большинство острых неосложненных пневмоний разрешается за 2-4 недели, осложненных - за 1-2 месяца. Затяжное течение диагностируется в случаях отсутствия положительной динамики – процесса в сроки от 1,5 до 6 месяцев.

У новорожденных преобладает внутриутробное (анте - и интранатальное) и нозокомиальное (в том числе связанное с ИВЛ) инфицирование. Внебольничные пневмонии наблюдаются у доношенных, в основном после 3-6 недель жизни, у недоношенных – после 1,5-3 месяцев [2, 3, 4, 6].

Внутриутробные пневмонии чаще вызываются стрептококками группы В (*Streptococcus adalactiae*) и грамотрицательными бактериями – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, реже – *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*. Возможны ассоциации с цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса и грибами рода *Candida*. У недоношенных детей в редких случаях пневмония может быть вызвана *Pneumocystis carini*.

Внебольничные пневмонии у детей в возрасте от 1 до 6 месяцев жизни можно разделить на две группы в зависимости от клинических проявлений. Это типичные – фокальные (очаговые, сливные), развивающиеся на фоне высокой лихорадки, и атипичные – с преимущественно диффузными изменениями в легких, протекающие при невысокой или нормальной температуре тела [4, 6].

Наиболее частыми возбудителями являются вирусы (респираторно- синцитиальный, парагриппа и др.), *E. coli* и другая грамотрицательная кишечная микрофлора, стафилококки. Еще реже внебольничные пневмонии вызываются *Moraxella catarrhalis* и *Bordetella pertussis*. *Haemophilus influenzae* в этом возрасте выделяют редко (около 10%).

Основным возбудителем атипичных пневмоний является *Chlamydia trachomatis*. Инфицирование *C. trachomatis* происходит при родах. Первое проявление хламидийной инфекции – конъюнктивит в первый месяц жизни ребенка, а симптоматика пневмонии проявляется после 6-8 недель жизни.

В первом полугодии жизни пневмония может быть первым проявлением муковисцидоза и первичных иммунодефицитов. Значительный процент пневмоний связан с привыч-

ной аспирацией пищи (желудочно-пищеводный рефлюкс, дисфагия). В их этиологии основную роль играют грамотрицательные бактерии кишечной группы и неспорообразующие анаэробы.

У детей старше 6 месяцев основными возбудителями внебольничных пневмоний являются вирусы: респираторно-синцитиальный, парагриппа (тип 3 и 1), гриппа А и В и реже аденовирусы. Из бактериальных возбудителей у детей старше 6 месяцев преобладает *Streptococcus pneumoniae*, вызывая около половины всех внебольничных пневмоний. Реже встречаются пневмонии, вызванные *H. influenzae* типа В (до 10%), *Mycoplasma pneumoniae* (менее чем в 10% случаев), еще реже – пневмонии, вызванные *Chlamydia pneumoniae*.

В этиологии госпитальных пневмоний играет роль как больничная микрофлора, обычно резистентная к антибиотикам, так и ауто-микрофлора пациента. Среди возбудителей чаще других встречаются *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, реже *S. aureus*. Нередко инфицирование происходит при выполнении лечебных и диагностических манипуляций (отсасывание мокроты, катетеризация, бронхоскопия, торакоцентез). Характер микрофлоры зависит от профиля стационара и противоэпидемического режима.

Очаговые пневмонии (бронхопневмонии) чаще отмечаются у детей раннего возраста и в настоящее время составляют 30-40% от общего числа пневмоний [2, 3].

В подавляющем большинстве случаев очаговая пневмония развивается остро на фоне ОРВИ уже в первые дни или на 4-7 день от ее начала. Вирусная инфекция нарушает защитный механизм легкого, подавляет фагоцитоз, изменяет бактериальную флору, влияет на работу мерцательного эпителия и способствует возникновению воспалительных очагов. Тяжесть пневмоний, развившихся на фоне ОРВИ, определяется характером вирусной инфекции, бактериальной флорой, а также особенностями индивидуальной реактивности ребенка. Для очаговой пневмонии характерным является глубокий влажный кашель (признак поражения бронхов). Интоксикация чаще умеренная. Температура тела поднимается до 38°C, отмеча-

ется вялость или беспокойство, бледность кожных покровов, умеренный цианоз носогубного треугольника, учащение дыхания с втяжением межреберных промежутков и напряжением крыльев носа. Перкуссия грудной клетки выявляет наличие легочного звука, иногда с тимпаническим оттенком или с небольшим укорочением. Важным диагностическим признаком очаговой пневмонии является характерная клиническая картина в легких: стойкие локальные мелкопузырчатые хрипы или крепитация, преимущественно с одной стороны. При сопутствующем бронхите выслушиваются распространённые сухие и влажные разнокалиберные хрипы.

Большую помощь в диагностике очаговой пневмонии оказывает рентгенологическое обследование. На рентгенограммах при этом выявляются инфильтративные тени, не всегда гомогенные, в виде очагов различной величины. Процесс чаще односторонний, с поражением нижних отделов правого легкого.

В периферической крови при очаговой пневмонии может выявляться умеренная гипохромная анемия, почти у половины больных детей отмечается лейкоцитоз. Наиболее часто высокий лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (до миелоцитов и юных форм), токсическая зернистость нейтрофилов имеют место при очагово-сливной пневмонии. У ряда больных обнаруживается лейкопения со сдвигом формулы влево. В то же время нередко (у 1/3 больных) количество лейкоцитов сохраняется в пределах нормы, СОЭ увеличивается, но не у всех детей. При исследовании крови определяются гипопроотеинемия (до 65 г/л белка), диспротеинемия, повышение уровней серомукоида, серореактивного протеина.

Показатели КОС зависят от выраженности токсикоза, гипоксии, сроков заболевания. В первые дни от начала болезни КОС, как правило, характеризуется наличием ацидоза, чаще респираторного, реже метаболического. Метаболический и респираторный алкалоз развивается в более поздние сроки болезни [1, 3].

Характерны для детей раннего возраста и нарушения водно-электролитного обмена. Выраженность их зависит в значительной степени от периода заболевания, наличия осложнений и диспепсических расстройств. Гипока-

лиемия клинически выражается вялостью, мышечной гипотонией, гипорефлексией, резкой тахикардией (до 160-200 ударов в 1 минуту). Содержание натрия в сыворотке крови остается более стабильным и проявляется незначительной гипо- или гипернатриемией с колебаниями от 130 до 145 ммоль/л.

У многих детей в первые дни заболевания на фоне токсикоза и лихорадки отмечается уменьшение диуреза. При исследовании мочи могут определяться альбуминурия, лейкоцитурия, цилиндрурия.

Диагноз «сегментарная пневмония» означает не только количество пораженных сегментов и размеры воспалительного очага, но и указывает на первичность поражения паренхимы с последующей клинической картиной заболевания [3].

Сегментарные пневмонии развиваются остро, иногда бурно. Температура повышается до 39-40°C. Появляется выраженный токсикоз, иногда с признаками эксикоза. Обращают на себя внимание особенности кожных покровов (бледность с восковидным или сероватым оттенком, мраморный рисунок), сухой, болезненный, реже влажный кашель, кряхтящее или стонущее дыхание. Могут определяться вздутие в передних отделах грудной клетки, отставание в акте дыхания пораженного легкого. Важным диагностическим признаком сегментарной пневмонии является характерная перкуторная картина: укорочение звука над легкими, переходящее в тупость, - соответственно проекции пораженных воспалительным процессом сегментов легкого. Менее информативна для постановки диагноза аускультация легких: выслушивается ослабленное дыхание над пораженными участками легкого, иногда с бронхиальным или амфорическим оттенком. Влажные хрипы не характерны для этой формы пневмонии. Они могут выслушиваться в небольшом количестве, очень кратковременно или вообще не выслушиваться.

Изменения гемограмм, биохимического состава крови, нарушения водно-электролитного обмена, КОС у детей с полисегментарной пневмонией, так же как и у больных с очаговой пневмонией, зависят от сроков заболевания, наличия осложнений, но в целом более выражены.

Решающую роль в диагностике сегментарной пневмонии играет рентгенологическое исследование, при котором обнаруживается интенсивное, иногда неравномерное затемнение в области одного, двух и более сегментов легкого или всей доли. Воспалительный инфильтративный процесс чаще локализуется в верхней доле правого легкого (I, II сегменты), в нижних долях правого и левого легкого (VIII, IX, X сегменты), в язычковых сегментах. Процесс обычно односторонний. Нередко сегмент находится в состоянии ателектаза.

Крупозная пневмония вызывается пневмококками: воспалительный процесс распространяется на значительные участки паренхимы и характеризуется циклическим течением с высокой лихорадкой и разрешением по типу кризиса. Рентгенологически отличить тень крупозной пневмонии от сегментарной бывает трудно, поэтому этот диагноз основывается на клинических данных. В последние годы крупозная пневмония диагностируется редко (1-3% от общего числа пневмоний), главным образом в случаях амбулаторного лечения без антибактериальных препаратов в связи с поздней диагностикой. Редкость крупозных пневмоний на первом году жизни объясняют отсутствием сенсibilизации у детей этого возраста к пневмококкам [2, 3, 6].

Интерстициальные пневмонии являются редкой формой и составляют меньше 1% всех пневмоний, по данным В.К. Таточенко.

Характерные рентгенологические их черты выделил Р. Ленк в 1946 г. [7].

1. Изменение легочного рисунка; веретенообразно исходящее из расширенного корня, состоящее из грубых или нежно очерченных полос, в основе которых лежит перибронхиальная инфильтрация, возможно, и наполнение бронхов экссудатом.

2. Сетчатый легочной рисунок в зоне поражения с различной по величине ячеистостью. На фоне этих двух видов изменений при развитии очажков ателектазов появляется мелкая пятнистость.

3. Распространенные тяжистые, четко очерченные тени с признаками сужения бронхов (участки ателектаза).

У пневмоний, протекающих рентгенологически по интерстициальному типу, этиология бывает различной. Они вызываются вирусами,

пневмоцистами, микоплазмами, хламидиями, патогенными грибами, стрептококком [3, 4].

У детей раннего возраста интерстициальная пневмония начинается остро или на фоне катара верхних дыхательных путей: заболевание протекает тяжело, с симптомами нейротоксикоза и дыхательной недостаточности (резкая одышка с частотой дыхания до 80-100 в минуту, цианоз носогубного треугольника, бледность кожных покровов, при беспокойстве – генерализованный цианоз, напряжение крыльев носа, втяжение межреберий), лихорадки, в дальнейшем с присоединением частого навязчивого, мучительного коклюшеподобного кашля.

При перкуссии отмечаются тимпанит, при аускультации – жесткое дыхание, у некоторых больных нестойкие рассеянные сухие, реже влажные разнокалиберные хрипы.

Классическим примером интерстициальной пневмонии является пневмоцистная пневмония.

Клиническая картина пневмонии зависит не только от формы (очаговая, сегментарная и т.д.), но и от возбудителя [2, 3, 4, 6] (табл. 1).

Многообразие клинических проявлений отмечается и при вирусных поражениях бронхолегочной системы. Основные возбудители вирусных пневмоний – миксовирусы (гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальные), аденовирусы, энтеровирусы (ЕСНО и Коксаки). Присоединение бактериальной и микоплазменной инфекции, а также ассоциации с другими вирусами значительно ухудшает тяжесть и прогноз при вирусной пневмонии. Как утверждает К.А. Сотникова (1974), об этиологии пневмонии можно в какой-то мере судить по ее клиническим проявлениям. Так, аденовирусная пневмония сочетается с выраженными катаральными явлениями со стороны носоглотки, конъюнктивы, ей сопутствует частый, влажный кашель, рано присоединяется одышка, цианоз, обструктивный синдром. Респираторно-синцитиальная инфекция вызывает явления бронхолита и тяжелой дыхательной и сосудистой недостаточности. При этом отмечаются упорный, малопродуктивный кашель с обильной вязкой мокротой, умеренно выраженная интоксикация. Разрешение воспалительного процесса обычно наступает быстро, к 8-10 дню от начала заболевания.

Таблица 1

Основные клинико-рентгенологические признаки острых пневмоний бактериальной этиологии

Этиология	Клиническая картина	Рентгенологическая картина
Стафилококковая пневмония	Острое начало, высокая температура тела, быстро нарастающие тахипноэ, диспноэ, цианоз, вялость или возбуждение, метеоризм, анорексия, рвота, срыгивание, диарея. Часто возникают внелегочные осложнения (отит, пиелонефрит и др.)	Массивные (крупнопятнистые) инфильтративные тени в пределах одного или нескольких сегментов доли или нескольких долей. Наличие воздушных полостей (булл), абсцессов, плеврита, пневмоторакса.
Стрептококковая пневмония	Бурное начало, выраженная интоксикация, озноб. Физикальные данные отсутствуют (нет четких перкуторных изменений, хрипов мало)	Выраженные интерстициальные изменения с множественными округлыми очагами в разных стадиях рассасывания.
Псевдомонадная пневмония	Преобладание в клинике симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности на фоне нормальной температуры тела. Мокрота слизисто-гнойная или гнойная, зеленоватого цвета. Болеют, как правило, дети, получавшие антибиотики, в условиях стационара.	Двусторонние сливные очаговые тени малой интенсивности, разной величины, без четких границ, на фоне избыточного сосудисто-интерстициального рисунка. Быстрый прогресс с развитием пневмоторакса.
Клебсиеллезная пневмония	Острое начало, интоксикационный синдром, дыхательные расстройства.	Выбухающая междолевая граница при лобарном инфилтрате. Часто отмечаются пневмоторакс, эмпиема.
Пневмония, вызванная кишечной палочкой, протеем	Клиника напоминает пневмонию, вызванную псевдомонадами.	Сливные тени средней плотности в виде «лучистости», без четких границ с мелкими полостями деструкции. Обычно процесс двусторонний.
Микоплазменная пневмония	Сопутствующие катаральные явления верхних дыхательных путей. Затяжное, волнообразное течение. Начало постепенное, навязчивый коклюшеподобный непродуктивный кашель, отсутствие тяжелой дыхательной недостаточности, физикальные данные в легких скудные.	Неоднородная инфильтративная тень с нечеткими контурами на фоне резко усиленного легочного рисунка, носящего пятнистый или ячеистый характер. Тяжистый, «мохнатый» вид инфильтратов.
Пневмоцистная пневмония	Наиболее часто болеют дети в возрасте 7-20 недель, с нарушением клеточного иммунитета (преимущественно дети, находившиеся в отделении для недоношенных, в палатах интенсивной терапии, дети из закрытых коллективов, поступающие повторно в отделения респираторных инфекций). Начало постепенное, напоминает ОРВИ. Ведущие симптомы в следующем: одышка, цианоз, бледность кожных покровов, навязчивый коклюшеподобный кашель, вздутие грудной клетки. Рецидивирующий обструктивный синдром. Температура нормальная или субфебрильная.	Грубый сетчатый рисунок, более выраженный в прикорневых зонах и в области верхней доли обоих легких. В дальнейшем участки локализованных вздутий, очаговые тени различной плотности, усиленный легочной рисунок – картина «ватного» легкого.

Парагриппозная пневмония сопровождается вовлечением в воспалительный процесс лимфоузлов прикорневой и парамедиастинальной областей, образованием ателектазов. Характеризуется тяжелым течением, что обусловлено развитием нейротоксикоза и сердечно-сосудистых расстройств, часто парагриппозного

ларингита с явлениями крупа и бронхиолита (встречается примерно у трети больных). Для парагриппозной пневмонии характерно затяжное течение.

Гриппозная пневмония чаще встречается во время эпидемий гриппа. Начинается остро, без продромальных явлений. Характерны сим-

птомы интоксикации, повышение температуры тела до 39-40°C, нередко отмечаются судороги, рвота, расстройство желудочно-кишечного тракта, поражение сердечно-сосудистой системы (глухость тонов, тахикардия, аритмия), менингеальные знаки. Катаральные явления скудные. Гриппозные пневмонии чаще протекают как интерстициальные с явлениями эмфиземы или как мелкоочаговые.

Энтеровирусная пневмония вызывается вирусами ЕСНО и Коксаки. Течение отмечается тяжестью, обусловленной сопутствующей патологией (герпетическая ангина, миокардит, диарея, экзантема, лимфаденопатия, менингоэнцефалит). Физикальные и рентгенологические данные скудные.

Лечение пневмоний у детей раннего возраста осуществляется с учетом этиологического фактора, клинической формы и особенностей течения заболевания. Основные принципы лечения пневмоний сводятся к проведению мероприятий, направленных на борьбу с кислородной недостаточностью, инфекционным началом и токсикозом, на восстановление нарушенных функций различных систем и органов, предупреждение возможных осложнений, повышение сопротивляемости и улучшение

реактивности организма.

В условиях отсутствия широкого этиологического скрининга заболеваний органов дыхания знание особенностей клинико-морфологических форм острых пневмоний у детей раннего возраста приобретает решающее значение в плане прогноза заболевания и подборе стартовой антибактериальной терапии.

Литература

1. Гавалов С.М. Острые пневмонии у детей. Новосибирск: изд-во Новосибирского университета, 1990.
2. Еренков В.А., Китикарь Ф.М. Пневмонии и пневмопатии у детей раннего возраста. Кишинев, 1980.
3. Пневмонии у детей. / Под ред. С.Ю Каганова и Ю.Е. Вельтищева. - М., 1995.
4. Покровский В.И., Прозоровский С.В., Малеев В.В. и др. Этиологическая диагностика и этиотропная терапия острых пневмоний. - М., 1995.
5. Самсыгина Г.А., Дудина Т.А., Чебышева М.В. и др. Госпитальные пневмонии у детей: этиология и клинико-морфологические особенности. - Педиатрия, 2001. - №1 - С. 5-8.
6. Таточенко В.К., Середа Е.В., Федоров А.М. и др. Антибактериальная терапия пневмоний у детей. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2000. - №1 - С. 77-88.
7. Справочник семейного врача: Педиатрия / Под ред. Г.П. Матвейкова, С.И. Тена. - Мн: Беларусь, 1997.

Поступила 31.10.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Пиманов С.И., Огороков А.Н., Сапего Л.Г., Макаренко Е.В., Гальченко В.М. **Практические навыки по внутренним болезням. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 520 с.

Доценко М.Л., Данченко Е.О., Чиркин А.А. **Основы гепатологии. Учебное пособие.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 196 с.

Жерносек А.Н., Талуть И.Е. **Практическое руководство по аналитической химии для студентов заочного отделения фармацевтического факультета.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 132 с.

Практические навыки по пропедевтике внутренних болезней. Учебное пособие / Под ред. Федорова Н.Е. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 264 с.

ГЕТЕРОТОПИРОВАННАЯ СЛИЗИСТАЯ ЖЕЛУДКА В ПИЩЕВОДЕ У ДЕТЕЙ

ЗАБЛОДСКИЙ А.Н.*, КРЫЛОВ Ю.В.***, КРЫЛОВ А.Ю.***

Витебская детская областная клиническая больница,
Витебский государственный медицинский университет**,
кафедра патологической анатомии*

*Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро****

Резюме. Целью данного исследования было определение частоты гетеротопированной слизистой желудка в пищеводе, изучение макроскопических и микроскопических аспектов, возможных клинических симптомов и связь их с другими патологическими состояниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у детей. Цилиндрический эпителий в проксимальном отделе пищевода был обнаружен в 1,2% детей. На основе наших данных мы считаем гетеротопированную слизистую в пищеводе редкой, в большей части бессимптомной, доброкачественной, врожденной (в отличие от пищевода Барретта) патологией. Используя при эндоскопии тест с конго, мы доказываем кислотопродукцию эктопированным эпителием и связь симптомов с этой аномалией.

Ключевые слова: гетеротопия слизистой желудка, пищевод, дети, эндоскопия.

Abstract. The purpose of this prospective study is to determine the prevalence of the lesion and to study its macroscopic and microscopic aspects, its possible clinical symptoms and its possible association with other pathological conditions of the upper digestive tract. Heterotopic columnar epithelium in the proximal esophagus was found in 1,2% children. On the basis of our data we consider that heterotopic columnar epithelium in the proximal esophagus is a rather rare, generally asymptomatic, benign congenital (unlike Barrett's esophagus) anomaly. Using the Congo red test, we demonstrated acid secretion by the ectopic epithelium, and related the symptoms to this anomaly.

В отличие от пищевода Барретта, которому уделено большое внимание в литературе последних 10 лет, гетеротопия проксимального отдела пищевода малоизвестна. Публикации об этой патологии единичны. Ее клиническое значение не освещено в фундаментальных руководствах [1, 2] с точки зрения эндоскописта.

Частота эндоскопически идентифицированной гетеротопии слизистой желудка (ГСЖ) в верхнюю часть пищевода колеблется по литературным данным от 0,1% до 3,8% [10]. В сравнительно недавних исследованиях [12] и анализах данных 300 аутопсий детей эта цифра превышала 10% [4].

Недостаточное распознавание этой аномалии связано с трудностями исследования об-

ласти верхнего пищеводного сфинктера, частым бессимптомным течением и неосведомленностью эндоскопистов об этом заболевании [9].

Целью работы было определение клинического значения гетеротопии слизистой желудка в пищеводе. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: определить частоту ГСЖ в пищеводе у детей, исследовать макроскопические, хромоэндоскопические и гистологические аспекты этой патологии.

Методы

Исследование основано на 14990 эзофагогастроуденоскопиях (ЭГДС), произведенных детям в возрасте от нескольких дней до 15 лет, за 1997-2002 годы. ЭГДС выполнялась эндоскопами GIF-P20, GIF-P20 фирмы Olympus.

Все пациенты были тщательно опрошены. При этом уделялось внимание жалобам, которые могли указать на патологию верхней части пищевода: дискомфорт в глотке, чувство «комка» в горле, ощущение жжения в горле, болезненное глотание, дисфагия для плотной пищи или жидкости.

Особое внимание уделялось проксимальной части пищевода, области соответствующей верхнему сфинктеру и нескольким сантиметрам дистальнее его. Этот регион лучше всего исследовать медленными возвратно-поступательными движениями эндоскопа.

Гетеротопированная слизистая желудка была определена как красный, розовый, розово-оранжевый участок, четко отличимый от белорозовой окружающей слизистой пищевода.

При обнаружении таких пятен их орошали 0,3% раствором конго красного. Изменение окраски рН-индикатора на черную указывает на наличие в этом участке кислотопродуцирующей слизистой. Стимуляторы желудочной секреции не применяли.

У 24 пациентов из этих участков произведено взятие 1-2 биоптатов для гистологического исследования. Макроскопически, хромоэндоскопически с конго красным и микроскопически проанализировано 24 случая ГСЖ в пищеводе у детей в возрасте 6-14 лет (в ср. $12,2 \pm 0,2$ года).

Для определения рН (диагностика гастроэзофагеального рефлюкса) на слизистую нижней трети пищевода наносили 1-2 капли 0,1% рН-индикатора тимолового синего.

Результаты

У 181 ребенка обнаружена ГСЖ в проксимальной части пищевода, что составило 1,2%. У 21 ребенка очаги ГСЖ локализовались в верхней трети пищевода, чуть ниже сфинктера; у 2 - переходили на область собственно сфинктера; у 1 - в средней трети пищевода.

Участки гетеротопии были от 0,3 см в диаметре до 3-4х4-5 см. Крупные очаги имели наибольший диаметр в продольном направлении. У 22 пациентов очаги имели размер менее 1 см.

Цвет участков ГСЖ варьировал от фиолетово-розового до красного, четко отличаясь

от серо-розового цвета нормальной слизистой пищевода. Края слизистой пищевода, окружающей очаг ГСЖ, слегка возвышаются над ним, создавая картину, напоминающую язву. У 21 пациента очаги ГСЖ были одиночными, двое больных имели по 2 очага и 1 больной - 3. Ни в одном случае макроскопических признаков эзофагита не было.

рН в нижней трети пищевода был нормальным (более 6,0) у 21 больного. У трех больных рН зарегистрирован в пределах 2,8-8.

Морфологическое исследование биоптатов у 21 больного показало различные варианты слизистой желудка. В одном случае обнаружена обычная слизистая пищевода. У 2 больных биопсийный материал оказался непригодным для гистологического исследования. У 12 пациентов установлен фундальный тип слизистой с присутствием париетальных клеток, без признаков атрофии. Антральный тип слизистой выявлен у 4 детей, смешанный тип с присутствием фундальных и антральных желез - у 5. Локальное острое воспаление выявлено у 3 пациентов, хронический процесс без фиброзной ткани - у 12.

У 4 пациентов после орошения 5 мл 0,3% конго красного спустя 3 мин. на фоне красного пятна появились черные вкрапления - от точечных до пятнышек неправильной формы размером до 2-3 мм. У 1 больного все пятно окрасилось в черный цвет.

В большинстве исследований ГСЖ в пищевод протекала бессимптомно или имела незначительные клинические проявления: жжение в глотке, ощущение «комка», ночной кашель.

При обнаружении ГСЖ в пищеводе необходимо ответить на следующие вопросы:

- какова патологическая значимость этой находки?
- насколько она объясняет имеющиеся симптомы и жалобы?

Ответ помогает найти хромоэзофагоскопия с конго красным, который мы используем для изучения местной кислотопродукции. Изменение цвета красителя с красного на черный только в области эктопированной слизистой желудка позволяет дифференцировать это заболевание с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

У 2 детей из 24 применение данной методики позволило дифференцировать причи-

ну жалоб от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Один из них находился в аллергологическом отделении с жалобами на приступы удушья, появившиеся ночью. Другой был госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит и жалобами на жгучие боли в эпигастрии. В обоих случаях назначение блокаторов H₂-рецепторов гистамина купировало имевшиеся жалобы. На наш взгляд, наличие кислотопродукции выявленной тестом с конго красным, говорит о симптоматическом течении ГСЖ в пищеводе, т.к. другой патологии при дальнейшем наблюдении не выявлено.

Обсуждение

Частота эндоскопически диагностированной ГСЖ в пищеводе, по данным нескольких исследований, колеблется от 0,1% до 10%.

В большинстве исследований ГСЖ в пищеводе протекала бессимптомно или имела незначительные клинические проявления [12]. Из-за малого размера очагов гетеротопии незначительное количество выделяемой кислоты нейтрализуется слюной.

Описывают и такие клинические проявления, как ощущение дискомфорта в глотке, чувство жжения, нарушение глотания и их сочетание. Намного реже описывают такие осложнения, как образование стриктуры, трахеопищеводного свища, аденокарциномы. Интересно, что стриктура пищевода сформировалась в случаях, когда желудочная гетеротопия охватывала всю окружность пищевода.

Доказательством врожденной этиологии ГСЖ в пищеводе могут служить следующие факты: одинаковая частота обнаружения на аутопсии у взрослых и детей [4, 12]; более частая локализация гетеротопии в область верхнего пищевода сфинктера, которая в меньшей степени доступна повреждению кислотой и пепсином при гастроэзофагеальном рефлюксе; частота выявления эзофагита и слизистой Барретта не коррелирует с частотой выявления ГСЖ.

В эмбриональной стадии, когда зародыш достигает длины 130 мм, многослойный плоский эпителий появляется в средней части пищевода и замещает предшествующей ему ци-

линдрический эпителий, распространяясь в краниальном и каудальном направлениях; этот процесс протекает, по-видимому, не всегда полноценно, и островки желудочного эпителия могут остаться в пищеводе [4].

Область верхнего пищевода сфинктера, где обычно локализуются очаги ГСЖ, в большинстве своем осматриваются недостаточно, если вообще осматриваются, при введении эндоскопа.

Часто повторяющиеся, ритмичные сокращения верхнего пищевода создают трудности для исследования, фотографирования и биопсии. Эндоскопист, стремясь быстрее увидеть просвет пищевода, недостаточно или совсем не обследует эту область [5].

Эндоскописты при выполнении рутинного обследования, при извлечении эндоскопа обычно тщательно осматривают двенадцатиперстную кишку и желудок. Но, как правило, такой осмотр завершается на уровне пищевода, после чего аппарат извлекается одним движением, и слизистая шейного отдела пищевода снова остается необследованной. Частое бессимптомное течение ГСЖ, единичность находок, технические трудности исследования области пищевода сфинктера объясняют незнание этой патологии большинством гастроэнтерологов и эндоскопистов [5].

При целенаправленном исследовании области верхнего пищевода сфинктера ГСЖ легко идентифицировать эндоскопически. ГСЖ в проксимальном отделе пищевода выглядит как желто-розовое пятно, четко отличимое от окружающей сероватой нормальной слизистой.

Более часто пятна ГСЖ обнаруживаются на боковых или задней поверхностях, чуть ниже верхнего пищевода сфинктера, иногда переходя на него [4, 12]. Диаметр пятен колеблется от нескольких миллиметров до 2 см и более [4, 7]. Пятна могут быть одиночными или множественными, в последнем случае они располагаются на противоположных стенках [4]. Форма их округлая или овальная, с большим диаметром вдоль оси пищевода [4]. Они редко располагаются поперечно и циркулярно [4, 7]. В нашем исследовании большинство случаев ГСЖ в пищеводе имели четкий ровный контур.

Поверхность эктопических очагов может быть плоской или слегка приподнятой, иногда

углубленной с возвышенными краями у некоторых из них [4]. Очень редко ГСЖ напоминают полип на широком основании [6].

В наших наблюдениях и по данным других авторов, наиболее часто отмечался фундальный тип слизистой с различной степенью атрофии слизистой [4, 12].

По литературным данным, при ГСЖ отмечаются эрозии (или изъязвления) [12], кистозное расширение просвета желез, фиброз [4], кишечная метаплазия [6], дисплазия окружающей слизистой и аденокарцинома [8] и фокусы ангиодисплазии [11].

Хронический пептический эзофагит часто отмечается в примыкающей к эктопическому очагу слизистой [4]. Фиброз в результате воспаления вовлекает стенку пищевода и, возможно, вызывает стриктуру [11]. Как нами [3], так и другими авторами продемонстрировано кислотообразование большими участками ГСЖ [12].

Клиническая значимость ГСЖ дискутируется. Сейчас считается, что не более 10% пациентов имеют жалобы (дискомфорт в глотке, дисфагия) [3, 7, 10], обусловленные местным выделением соляной кислоты, которая возбуждает тонус пищевода и вызывает его спазм.

Трое из наших пациентов имели слабо выраженные симптомы (чувство дискомфорта в глотке), которые могли указать на патологическую связь с ГСЖ (диаметр ГСЖ был 2-3 см). А два пациента с большими (4-5 см) и множественными (1 пациент имел 2 очага, второй – 3) участками эктопированной слизистой, выделявшими соляную кислоту, отмечали выраженные жалобы, требовавшие назначения блокаторов H₂- рецепторов гистамина.

По данным литературы, в симптоматических случаях применялись антагонисты H₂-рецепторов гистамина, омепразол или антациды, эндоскопическая резекция или оперативное удаление эктопированной слизистой, дилатация стриктур с удовлетворительным результатом.

В литературе описаны и редкие случаи осложнений, которые проявлялись выраженной симптоматикой: изъязвлением в участках эктопии или рядом с ними, эрозированным полипом, трахеопищеводной фистулой, кровотечением, стриктурой, пульсионным дивертикуллом, перепонкой, симулирующей синдром Пламмер-Вильсона [10], аспирацией со смер-

тельным исходом, образованием кист, папиллом и аденом с дисплазией, аденокарцином.

Выводы

1. Тщательное эндоскопическое исследование области ниже верхнего пищеводного сфинктера у 1-3,8% позволяет обнаружить один или более очагов ГСЖ. Они отмечаются с одинаковой частотой у обоих полов и в любом возрасте.

2. Разнообразная клиническая симптоматика при наличии очагов ГСЖ в проксимальном отделе пищевода обусловлена продукцией ими соляной кислоты.

3. Выраженность клинических симптомов (дискомфорт в глотке, дисфагия) зависит от размеров очагов ГСЖ. Для малых очагов характерно бессимптомное течение. По данным литературы и нашим наблюдениям клиническая симптоматика, в разной степени выраженности, присутствовала при очагах ГСЖ более 2 см в диаметре.

4. Тест с конго красным позволяет выявить локальную кислотопродукцию в месте гетеротопированной желудочной слизистой оболочки в пищеводе и тем самым оценить ее патологическую значимость, дифференцировать имеющиеся симптомы и жалобы от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Литература

1. Долецкий С.Я., Стрекаловский В.П., Климанская Е.В., Сурикова О.А. Эндоскопия органов пищеварительного тракта у детей. -М.: Медицина, 1984.
2. Заблудский А.Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей. – М.: Медицина, 2002. - 288с.
3. Руководство по клинической эндоскопии /Под ред. В.С. Савельева. –М., 1985.
4. Borhan-Manesh F., Farnum I.B. Incidence of heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. //Gut.-1991. - Vol.32. - P.969-972.
5. Pilette C., Burtin P., Croue A., et al. Mid-esophageal stricture associated with gastric heterotopia and local acid secretion //Endoscopy.-1995. - Vol. 27. - P.604-607.
6. Raine C.H. Ectopic gastric mucosa in the upper esophagus as a cause of dysphagia. //Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 1983. - Vol.92. - P.65-66.
7. Ratner H.M., Kinley M.J.M. Heterotopic gastric mucosa of the upper esophagus. //Gastroenterology. - 1986. - Vol.90. - P.1309.
8. Schmidt H., Riddel R.H., Walter B., et al. Adenocarcinoma

- in the upper third of the esophageal occurring in heterotopic gastric mucosa. Gastroenterology. - 1985.- Vol.88. - P.1574.
9. Taylor A.L. The epithelial heterotopic of the alimentary tract. //J. Pathol. Bacteriol. -1927. -Vol.31. - P.285-294.
 10. Wang M.M.J., Spear M., Mc Grew. Heterotopic gastric mucosa of the oesophagus. // South Med. J. - 1986. - Vol.79. - P.633-635.
 11. Weingart J., Seib H.J., Elster K., et al. Magenschleimhauterotropien im oberen gastrointestinaltrakt. //Leber. Magen. Darm.-1984. - Vol.14.-P. 155-160.
 12. Yabbari M., Goresky C.A., Longh I. et al. The inlet patch: Heterotopic gastric mucosa in the upper oesophagus. / Gastroenterology. - 1985. - Vol.89. - P.352-356.

Поступила 31.10.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

ЖЕЛУДОЧНАЯ МЕТАПЛАЗИЯ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ HELICOBACTER PYLORI

ЗАБЛОДСКИЙ А.Н.*, КРЫЛОВ Ю.В.***, КРЫЛОВ А.Ю.***

Витебская детская областная клиническая больница,
Витебский государственный медицинский университет**,
кафедра патологической анатомии*

*Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро****

Резюме. Helicobacter pylori колонизирует только желудочный эпителий. Роль этого микроорганизма в развитии язвы двенадцатиперстной кишки обсуждается. Однако у взрослых пациентов трудно установить связь между инфекцией Helicobacter pylori, желудочной метаплазией и язвой дуоденум по причине большой частоты инфицированности населения Helicobacter pylori и высокой заболеваемости язвой двенадцатиперстной кишки. Наше исследование показало, что наличие желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке у детей с Helicobacter pylori является весомым фактором риска развития язвы.

Ключевые слова: язва двенадцатиперстной кишки, желудочная метаплазия, эндоскопия, метиленовый синий, дети.

Abstract. Helicobacter pylori colonizes only gastric epithelium and the role of this microorganism in the development of duodenal ulcer disease is therefore not easily explained. It is difficult to establish the relation between Helicobacter pylori infection, gastric metaplasia, and duodenal ulcer disease in adult patients because of the high prevalence of Helicobacter pylori colonization and duodenal ulcer disease in them. Our study shows that the presence of gastric metaplasia in the duodenum of children infected with Helicobacter pylori is the major risk factor for the development of duodenal ulcer disease.

Грамотрицательный микроорганизм Helicobacter pylori (*Hp*) обсеменяет у человека слизистую желудка. *Hp* - один из ведущих факторов развития гастрита у детей и взрослых [1].

Адрес для корреспонденции: 210046, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 51, кв. 99, тел. 96-31-53 - Заблодский А.Н.

Прослеживается сильная связь между *Hp*-ассоциированным гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [2]. Изъязвление в двенадцатиперстной кишке не рецидивирует, если санирован желудок [3]. Неясно, почему *Hp*, который, колонизируя только слизистую желуд-

ка, играет такую важную роль в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Предполагается, что *Нр*, засевая участки желудочной метаплазии (ЖМ) в двенадцатиперстной кишке, приводит к изъязвлениям. Эту гипотезу трудно проверить во взрослой популяции, потому что частота хронического гастрита, ЖМ в двенадцатиперстной кишке и язвенной болезни в этой возрастной группе весьма значительна. В то же время *Нр*-гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречаются относительно редко у детей. Следовательно, дети представляют адекватную модель для исследования связи между инфицированностью *Нр* слизистой желудка, распространенностью ЖМ в дуоденум и язвой двенадцатиперстной кишки.

Методы

Визуальное выявление участков ЖМ в луковице двенадцатиперстной кишки осуществлялось нами с помощью хромодуоденоскопии с метиленовым синим по модифицированной методике, которую мы после первого сообщения [4] несколько усовершенствовали.

После рутинного осмотра двенадцатиперстной кишки, без «подготовки» слизистой, через распылительный катетер, проведенный через инструментальный канал эндоскопа, под контролем зрения, луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК) полностью заполняется 0,25% раствором метиленового синего на 5% растворе гидрокарбоната натрия. Опыт показал, что распыления красителя недостаточно для его адекватного контакта со слизистой оболочкой луковицы ДПК. Остаточная жидкость с метиленовым синим аспирируется.

Эпителиоциты дуоденальной слизистой абсорбируют краситель, и нормальная слизистая двенадцатиперстной кишки окрашивается в интенсивно голубой цвет. На фоне равномерной окраски выявляются розовые неокрашенные участки слизистой ДПК, которые соответствуют участкам желудочной метаплазии.

Макроскопически, в зависимости от площади неокрашенных участков луковицы ДПК, мы выделяем 4 степени желудочной метаплазии.

0 степень – нет неокрашенных участков
1 степень – неокрашено менее чем 25%

площади луковицы ДПК.

2 степень - неокрашенных участков от 25% до 50% площади луковицы ДПК.

3 степень – более чем 50% неокрашенной поверхности.

Дуоденоскопии с метиленовым синим было подвергнуто 148 детей в возрасте от 4 до 14 лет (в ср. $8,8 \pm 2,2$). Соотношение мальчики: девочки было 1,2:1. у семнадцати пациентов в анамнезе была язва ДПК. Остальные были невыборочные больные с различной гастродуоденальной патологией, выявленной при эндоскопии.

В зависимости от типа выраженности макроскопических постъязвенных изменений пациенты были разделены на три группы:

А (n=3) (1 тип: луковица ДПК нормальной формы);

В (n=11) (2 тип: гребневидный рубец с образованием псевдодивертикула, умеренная деформация);

С (n=3) (множественные рубцы в луковице, выраженная деформация).

Во время каждого исследования производился забор 2 биоптатов из антрального отдела желудка, 2-3 см от привратника (1 биоптат для быстрого уреазного теста и 1 для гистологического исследования на *Нр*) и 2 биоптатов из луковицы ДПК из мест слабой окрашенности или ее отсутствия для выявления ЖМ.

Все биоптаты слизистой двенадцатиперстной кишки для идентификации участков ЖМ окрашивали гематоксилин-эозином, ШИК-реактивом, альцианом синим.

Выраженность ЖМ гистологически разделялась на три степени.

В случаях, когда в эпителии двенадцатиперстной кишки было представлено 8 или менее клеток желудочной метаплазии, это рассматривалось как I степень желудочной метаплазии. II степень была представлена островками желудочной слизистой между полями дуоденального эпителия. При III степени вся биопсийная ткань состояла из желудочного эпителия [5].

Все препараты были исследованы одним и тем же патогистологом, который не знал историю болезни, данные эндоскопического заключения и уреазного теста.

Разницы между группами были сопоставлены с использованием χ^2 -теста. Стадии ЖМ

в окрашенных и неокрашенных участках дуоденальной слизистой и протяженность окрашенности метиленовым синим у пациентов групп А, В и С были подсчитаны с использованием критерия Стьюдента.

Результаты

У 34 пациентов из 148 (23%) гистологически была выявлена ЖМ в луковице ДПК. Частота ЖМ увеличивалась с возрастом. До 8 лет частота желудочной метаплазии составила 9%, от 8 до 12 лет – 25%, в то время как после 12 лет ее частота была 38% ($\chi^2=10,99$, $p<0,005$) (рис. 1).

Двое детей (6%), по морфологическим критериям, имели 1 степень ЖМ (рис. 2), 3 боль-

ных (9%) – 2 степень (рис. 3) и 29 (85%) – 3 степень (рис. 4).

ЖМ ассоциировалась с обсемененностью НР слизистой желудка. Одиннадцать из 34 (32%) пациентов с ЖМ имели колонизацию НР. В то время как только у 14 из 114 (12%) пациентов без ЖМ был выявлен НР ($\chi^2=7,5$, $p<0,01$).

Частота ЯБ ДПК увеличивалась с возрастом. До 8 лет был один пациент (6%), в возрасте от 8 до 12 лет – 2 (12%), старше 12 лет было 14 больных (82%) ($\chi^2=7,5$, $p<0,05$). Хромозондоскопически и гистологически желудочная метаплазия диагностирована у 16 из 17 пациентов (94%), по сравнению с 17 из 114 (14,9%) пациентов без изъязвления. Различие между пациентами с язвой ДПК и без неё статисти-

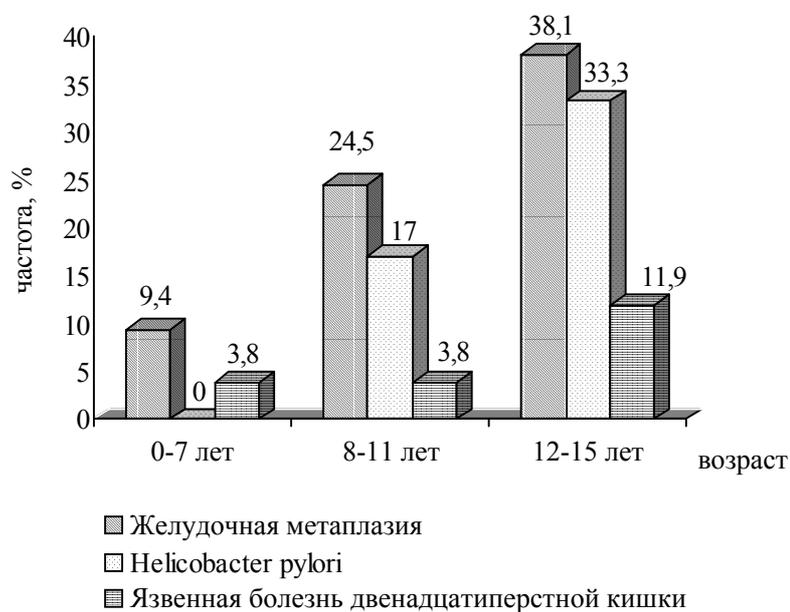


Рис. 1. Соотношение между возрастом пациента, *Helicobacter pylori*, желудочной метаплазией и язвой двенадцатиперстной кишки.



Рис. 2. Небольшие фокусы желудочной метаплазии на поверхности ворсинки двенадцатиперстной кишки.

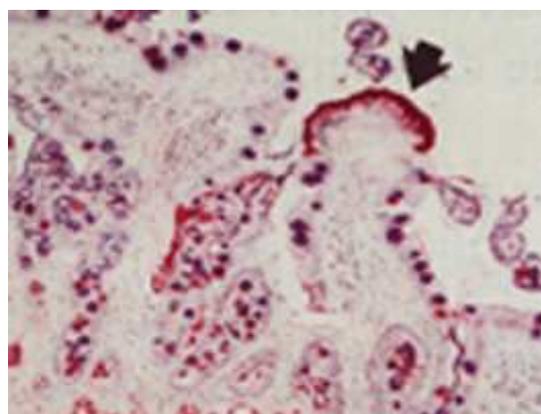


Рис. 3. Участок желудочной метаплазии на всей верхушке ворсинки двенадцатиперстной кишки.

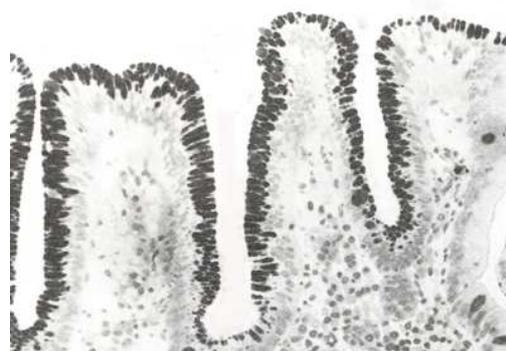


Рис. 4. Интенсивные участки желудочной метаплазии в двенадцатиперстной кишке

чески значимо ($p < 0,005$). Микроскопически ЖМ была выявлена у 2 из 3 случаев группы А и у всех из 14 случаев групп В и С. Высокая степень распространенности ЖМ (3 или 4) была выявлена у 10 из 14 случаев групп В и С, против 3 из 3 случаев с низкой степенью распространенности (1 или 2) в группе А (табл. 1). Отмечена корреляция между протяженностью ЖМ и деформацией луковицы ДПК. В более деформированной луковице идентифицируется большая площадь, неокрашенная метиленовым синим ($p < 0,001$). НР колонизирует слизистую желудка и желудочную слизистую ДПК. Семь из 25 детей с НР-колонизацией желудочной слизистой имели ЯБ ДПК, в то время как ни у одного из 123 детей, не имевших НР, не было изъязвления в ДПК ($p < 0,001$) (табл. 2).

Риск ЯБ ДПК у детей с НР был значительно меньше, если отсутствовала желудочная метаплазия. ЯБ ДПК проявилась только у одного из 14 (7,1%) случаев с НР-колонизацией, когда не была идентифицирована желудочная метаплазия (табл. 2). У 16 из 34 (47%) детей, имевших ЖМ, была ЯБ ДПК, в то время как только у

17 из 114 (14,9%) пациентов без изъязвления ($p < 0,001$) была желудочная метаплазия. Относительный риск по ЯБ ДПК среди детей с ЖМ был 20,1 по сравнению с теми, у кого она отсутствовала. Однако ЯБ ДПК не отмечена у детей с желудочной метаплазией без НР. Частота ЯБ ДПК превышала 50%, если присутствовала желудочная метаплазия и НР. В то же время ЯБ ДПК никогда не проявится, если отсутствует НР и желудочная метаплазия.

Обсуждение

Колонизация НР участков ЖМ является важным звеном в патогенезе язвенной болезни ДПК. Медикаментозная эрадикация НР приводит к длительной ремиссии [3]. Изъязвление в ДПК рецидивирует, если инфекция, несмотря на проведенное лечение, остается или наступает повторное заражение [6].

Наиболее полно патогенез язвы ДПК изложен в концепции «протекающей крыши» («leaking roof» concept) С. Goodwin [7], объясняющая механизм образования язвы при наличии НР в слизистой желудка и ДПК. Автор предлагает следующий «патогенетический каскад»,

Таблица 1

Соотношение между степенью протяженности желудочной метаплазии и степенью деформации луковицы двенадцатиперстной кишки

Степень желудочной метаплазии	Группа А (n=3)	Группа В (n=11)	Группа С (n=3)
0	1		
1 (<5%)	1	1	
2 (5-25%)	1	3	
3 (25-50%)		4	
4 (>50%)		3	3
Students t-test	0,18±0,07	3,6±0,11	7,2±0,11

Таблица 2

Соотношение между желудочной метаплазией двенадцатиперстной кишки, НР инфекцией и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки

	Количество	Частота, (%)	Относительный риск	P
1. НР				
Присутствует	25	7 (28)		
Отсутствует	123	1 (0)		<0,0001
2. Желудочная метаплазия				
присутствует	34	6 (17,6)	20,1(2,5-61,4)	<0,001
отсутствует	114	1(0,9)	1,0	
3. НР + Желудочная метаплазия +	11	6(54,5)	7,6 (1,1-54,4)	
Желудочная метаплазия –	14	1(7,1)	1,0	<0,01
4. НР- Желудочная метаплазия +	23	0(0)		
Желудочная метаплазия –	100	0(0)		

инициируемый геликобактерным гастритом. Инфицирование НР слизистой оболочки желудка вызывает ее активное воспаление с усилением моторики и гиперпродукцией соляной кислоты и поступлением последней в ДПК. «Кислотный дождь» вызывает появление островков ЖМ в слизистой оболочке луковицы ДПК. Колонизация НР метаплазированного эпителия в луковице ДПК вызывает воспаление и образованием язвы. Чередующиеся процессы изъязвления и регенерации формируют хроническую дуоденальную язву.

Установить связь между НР-инфекцией в антральном отделе, ЖМ и язвой ДПК у взрослых, по нашему мнению, трудно из-за высокой частоты как НР-инфицированности, так и язвы ДПК. В свою очередь, дети представляют идеальную группу для проведения такого исследования. В развитых странах обсемененность НР желудка и язвенная болезнь ДПК у детей встречается редко [8].

Наше исследование с хромоскопией метиленовым синим ДПК для выявления ЖМ показало, что ее наличие является серьезным фактором риска для развития язвы ДПК у детей, инфицированных НР.

Только у одного ребенка наличие НР в слизистой антрального отдела желудка и отсутствие ЖМ в луковице ДПК было связано с на-

личием язвы. В то же время наличие НР и ЖМ вместе проявлялось значительным увеличением фактора риска язвенной болезни ДПК.

Клинические проявления изъязвления в ДПК у детей аналогичны таковым у взрослых. У детей с постоянными жалобами и хроническими язвами после окончания лечения блокаторами H₂-рецепторами гистамина отмечается рецидив заболевания [9].

Частота язвы ДПК прогрессирует с возрастом. Очень редко это заболевание отмечается у детей до 10 лет [10]. В своем исследовании мы нашли, что частота как НР-колонизации желудка, так и ЖМ увеличивается с возрастом. Отсутствие изъязвления или их казуистический характер у детей до 5 лет, вероятно, связано с очень низкой частотой ЖМ и НР-зараженностью в этой возрастной группе. Предполагаются два возможных механизма, посредством которых НР способствует развитию ЖМ.

Первый: НР увеличивает кислотопродукцию и вызывает «закисление» ДПК [11].

Второй механизм состоит в том, что заселение участков ЖМ приводит к воспалению ДПК, провоцируя распространение эпителия желудочного типа как ответ на повреждение. Распространяясь и уплотняясь, ЖМ создает условия для более легкого заселения НР таких уча-

стков. Доказана тесная связь между тяжестью воспаления ДПК и протяженностью ЖМ, как и уменьшение обоих после эрадикации НР [12].

Желудочная метаплазия в ДПК обычной эндоскопией не идентифицируется. Все авторы проводили исследование, выполняя биопсию «наугад» из луковицы ДПК. Wyatt J.I. et al. [9] показали, что в одном биоптате только у 63% пациентов выявлена ЖМ. Мы, применяя хромоудоденоскопию для выявления ЖМ, в одном образце ткани, взятом прицельно, выявили ЖМ в 97,5% случаев ($p < 0,05$). Низкая частота ЖМ до 10 лет предполагает ее ненаследственное происхождение.

Одним из факторов, предопределяющих развитие метаплазии с возрастом, является наличие гастрита. Wyatt J.I. et al. [9, 12] обнаружили схожую связь между гастритом и наличием ЖМ у взрослых. Один из факторов, однако, должен быть наиболее важным для развития ЖМ: желудочная метаплазия в ДПК не является при отсутствии НР. В нашем исследовании ЖМ была идентифицирована у 89% пациентов с воспалением слизистой ДПК.

Явная связь между дуоденитом и ЖМ доказана Коноревым М.Р. [13] у взрослых. В нашем исследовании активный дуоденит редко отмечался при отсутствии ЖМ. Carrick J. et al. [14] обнаружили, что 90% пациентов с активной язвой или с язвой в анамнезе имели ЖМ. В то время как только 30% из общей популяции, не имевших в прошлом ЯБ ДПК, имели ЖМ.

Метиленовый синий - прекрасный препарат для выявления кишечного типа карциномы желудка, поскольку он может абсорбироваться кишечным эпителием, а не желудочной слизистой [15].

Метиленовый синий должен быть в норме абсорбирован всей слизистой луковицы ДПК, за исключением мест, где присутствует желудочный эпителий. Распространяется ЖМ мозаично. Наличие и протяженность ЖМ оценить трудно, применяя биопсию наугад. В нашем исследовании мы попытались идентифицировать ЖМ на основе отсутствия окрашивания слизистой метиленовым синим.

Однако стоит отметить, что неадекватность окрашивания может сказаться на ложноположительных результатах гистологического исследования. Для исключения этого мы пол-

ностью заполняем до краев луковицу ДПК, ожидаем частичной эвакуации красителя за счет перистальтики ДПК, а остатки его аспирируем. Не нужно промывать кишку дистиллированной водой, так как это удаляет краситель с нормальной слизистой. Тщательно выполненная процедура, наличие распылительного катетера – залог успеха исследования.

Наше исследование [16] заживления язвы ДПК показало, что в центре заживающей язвы может быть незрелая регенеративная ткань с недостатком goblet-клеток. Поскольку метиленовый синий абсорбируется только goblet-клетками, центральная часть рубца после язвы может быть не окрашена метиленовым синим не из-за наличия ЖМ, а из-за того, что имеется незрелая дуоденальная слизистая. Чтобы избежать ложно-отрицательных результатов необходимо не производить биопсию из центра постъязвенного рубца.

Патогенез ЖМ в луковице ДПК проясняется. Экспериментальные доказательства предполагают гиперацидность в ДПК. Появление ЖМ в ДПК может быть защитной адаптацией к кислоте, поскольку частота ЖМ у пациентов с язвой выше, чем у неязвенных больных [Patrick L.F., 1988].

Наше исследование у детей также выявило, что слизистая области постъязвенного рубца в ДПК имела выше частоту ЖМ, чем у неязвенных пациентов. В нашем исследовании мы выявили, что большая степень ЖМ (3 или 4) была обнаружена из неокрашенных метиленовым синим участков. Низкая степень (1 или 2) попадалась в биоптатах и из слабо окрашенных участков (15%). Эти результаты сопоставимы с данными, полученными Howard M. (1998) и Chang C.C. (2001).

В луковице ДПК с выраженной деформацией отмечается большая частота и протяженность ЖМ [Pan S., 1996].

В более деформированной луковице ДПК, посредством визуальной оценки, мы также идентифицировали больше неокрашенных метиленовым синим участков.

Для оценки связи ЖМ и НР-инфекцией в других исследованиях была применена неприцельная биопсия [Harris A.W., 1996; Dixon M.F., 1991; Khulusi S., 1996]. Авторы не точно выяв-

ляли участки ЖМ, и это приводило к пере- и недооценке наличия и протяженности ЖМ.

Выводы

1. Сочетание ЖМ в ДПК и колонизация слизистой антрального отдела НР - важный фактор развития язвенной болезни ДПК у детей.

2. Хромодуоденоскопия с метиленовым синим точно идентифицирует ЖМ, а ее степень может быть определена последующей биопсией и гистологическим исследованием. Метод может быть применен для действительного подтверждения протяженности ЖМ в луковице ДПК и быть полезен в изучении связи между ЖМ и НР.

3. Частота желудочной метаплазии выше у пациентов с ЯБ ДПК, чем в общей популяции. Пациенты с деформированной луковицей ДПК имеют большую площадь распространения желудочной метаплазии.

Литература

1. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. // *Lancet*.-1983.-N.1.-P.1273-1275.
2. Graham D.Y. Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. // *N. Engl. J. Med.*-1993.-Vol.328.-P.349-350.
3. Graham D.Y., Lew G.M., Klein P.D. et al. Effect of treatment on the long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomised, controlled study. // *Ann. Intern. Med.*-1992.- Vol.116.- P.705-708.
4. Озеран В.А., Конорев М.Р., Литвяков А.М., Заблодский А.Н. и др. Возможность выявления участков желудочной метаплазии слизистой ДПК методом хромодуоденоскопии // *Клиническая медицина*: Сб. ст. / Вит. гос. мед. ин-т; Сост. О.-Я.Л. Бекиш и др.- Витебск,1999. - С. 20-23.
5. Price A.B. The Sydney system: histological division // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 1991.- Vol.6, N3.- P. 209-222.
6. Coughlan J.G., Gilling D., Humphries H. et al. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcer - a 12 month follow up study. // *Lancet*.- 1987.-ii.-P.1109-1111.
7. Goodwin C.S. - Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori* and the «leaking roof» concept. // *Lancet*. -N2. -P.1467-1469.
8. Drumm B., Rhoads J.M., Stringer D.A. et al. - Peptic ulcer disease in children: aetiology, clinical findings and clinical course. // *Paediatrics*. -1988. -Vol.82.-P.410-414.
9. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Sobola G.M. et al. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. // *J. Clin. Pathol.*-1990.-Vol.43.-P.981-986.
10. Khulusi S., Mendall M.A., Badve S. Et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric metaplasia of the duodenum. // *Gut*.-1995.-Vol.36.-P.193-197.
11. Shabib S., Cutz E., Drumm B. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with gastric metaplasia in the duodenum. // *Gastroenterology*.-1992.-Vol.102 (suppl).-A163.
12. Wyatt J.I., Rathbone B.J., Dixon M.F. et al. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. // *J. Clin. Pathol.*-1987.-Vol.40.-P.841-848.
13. Конорев М.Р. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, диагностики и лечения хронического дуоденита и гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05.- Смоленск, 2000.-201с.
14. Carrick J., Lee A., Hazel S. et al. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. // *Gut*.-1989.-Vol.30.-P.790-797.
15. Weinstein WM. Vital staining of esophageal and gastric mucosa: not vital but may be helpful. // *Gastrointest. Endosc.*-1992.-Vol. 38.-P. 723-724.
16. Заблодский А.Н. Гастроинтестинальная эндоскопия у детей. - М.: Медицина, 2002.-288с.

Поступила 31.10.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В СИСТЕМЕ ПАРАЗИТ–ХОЗЯИН ПРИ ГЕЛЬМИНТОЗАХ

БЕКИШ О.-Я.Л., БЕКИШ Вл.Я.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. В работе дан обзор литературы по характеристике свободнорадикальных процессов у трематод, цестод, нематод и у их хозяев. Показано, что гельминты способны продуцировать ферменты антиоксидантной защиты и оксид азота синтетазу. При инвазиях в организме хозяина наблюдается повышение выработки свободных радикалов, активация или снижение активности компонентов антиоксидантной защиты, которые повреждают не только паразита, но и собственные клетки хозяина. Наибольшую опасность представляют механизмы мутагенного повреждения генома хозяина под влиянием свободнорадикальных процессов.

Ключевые слова: *гельминтозы, активные формы кислорода, антиоксидантная защита.*

Abstract. The review of literature concerning free radical processes in trematodes, cestodes, nematodes and in their hosts is given in this paper. It is shown that helminthes are able to produce ferments of antioxidant protection and nitric oxide synthetase. On invasions the increase of free radical development, activation or decrease of activity of antioxidant protection components are observed in the host organism, which damage not only the parasite, but also the cells of the host. The greatest danger is represented by the mechanisms of mutagenic damage of the host genome under the influence of free radical processes.

В последние годы особый акцент делается на изучении биологической роли свободнорадикальных процессов и их значении в возникновении и развитии различных патологических процессов, а также на участии свободнорадикальных механизмов в развитии повреждающего действия как у гельминтов, так и у их хозяев.

Свободнорадикальные процессы протекают с участием более 20 активных форм кислорода (АФК) и их производных, а также короткоживущего свободного радикала оксида азота – NO [46]. Среди АФК наибольшее значение имеют продукты его восстановления – супероксид-анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (НО). При развитии па-

тологического процесса большое значение имеет мембранотоксическое и цитотоксическое действие АФК [18]. Повреждающее действие H_2O_2 связывают с нарушением гомеостаза кальция в клетке. Гидроксильный радикал считается наиболее активной формой кислорода, т. к. он с высокой скоростью реагирует со всеми макромолекулами клетки, включая ДНК, белки, липиды и углеводы. [74]. В качестве субстрата АФК чаще рассматривают ненасыщенные липиды мембран, подвергающихся процессу перекисного окисления липидов (ПОЛ), триггерным механизмом которого считают радикалы кислорода, и в частности гидроксил. Сами липоперекиси и липопероксильные радикалы проявляют токсичность на уровне мембранно-связанных молекул, в связи с чем развиваются представления о цитотоксичности ПОЛ радикальной природы [35].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Бекиш О.-Я.Л.

NO образуется в результате превращения L-аргинина в L-цитруллин под действием NO-синтетазы в присутствии NADPH и кислорода в качестве субстратов. Имеется две формы NO-синтетазы: структурная Ca^{2+} -кальмудулинзависимая, локализуемая в клетках эндотелия сосудов и клетках мозга (осуществляет антимикробную, бронходилататорную, сосудорегулирующую и нейротрансмиттерную функции), и индуцибельная Ca^{2+} -кальмудулинзависимая форма, образующаяся в стимулированных цитокинами или эндотоксинами макрофагах, гепатоцитах и фибробластах. Активность этих ферментов связана с продукцией NO, повреждающего клеточные и тканевые структуры в очагах инфекции и воспаления [5].

Изучение роли свободнорадикальных процессов в становлении системы паразит-хозяин имеет важное значение как для познания особенностей биохимии самих гельминтов, так и для выяснения их роли в развитии оксидативного стресса в организме хозяина на инвазию.

Свободнорадикальные процессы в жизнедеятельности гельминтов

Глютатионтрансфераза – один из главных компонентов детоксикационных систем гельминтов. Глютатионтрансфераза гельминтов участвует в формировании системы защиты против иммунообусловленного повреждения паразита, которую можно рассматривать как защитный антиген [22].

L. Cervi et al. [28] при изучении экскреторно-секреторных продуктов *Fasciola hepatica* обнаружили в них глютатион-S-трансферазу, которая была похожа на фермент, полученный из гомогената взрослых фасциол, а также других гельминтов и различных млекопитающих. Авторами был сделан вывод, что глютатион-S-трансфераза, секретлируемая фасциолой, может быть вовлечена в механизмы уклонения паразита от иммунного ответа хозяина. В гомогенатах из тканей *F. hepatica* были обнаружены также цитохром С пероксидаза и тиоредоксинпероксидаза [25, 64]. В гомогенатах из тканей половозрелых *Paragonimus westermani* и *Clonorchis sinensis* хроматографически была обнаружена цитозольная глютатион-S-трансфераза с молекулярной массой 28 кДа [67, 69].

У шистосом активность глютатион-S-трансферазы повышается в процессе онтогенеза паразита [56], а ее экспрессия различается у половозрелых самок и самцов с трехкратным преобладанием у последних [77]. Иммуноцитохимически было показано, что глютатион-S-трансферазы с молекулярной массой 26 и 28 кДа у половозрелых *S. mansoni* локализуются в тегументе и/или в субтегументальных тканях [78, 79], а у *S. japonicum* – в паренхиматозной области у самцов и в паренхиматозных клетках у самок, локализуемых между желточными железами [39].

Для защиты от оксидативных нарушений у *S. mansoni*, кроме глютатион-S-трансферазы, имеются и другие антиоксидантные ферменты, включающие Cu/Zn супероксиддисмутазу (СОД) [47], глютатионпероксидазу, цитохром С пероксидазу и глютатионредуктазу [54, 24]. При применении обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции было показано, что у половозрелых *S. mansoni* отмечаются более высокие уровни мРНК, ответственной за синтез ферментов антиоксидантов, чем у личинок, а экспрессия генов глютатион-S-трансферазы превышает ее у генов СОД и глютатионпероксидазы в 10 и 100 раз соответственно [52]. У *S. mansoni* имеются также особые белковые ферменты – тиоредоксинпероксидазы, которые играют большую роль в антиоксидантной защите и инактивируют H_2O_2 и другие водородные перекиси [17].

Ферменты антиоксидантной защиты обнаруживаются и у представителей класса Cestoidea. A. Morello et al. [55] обнаружили в цитозоле протосколексов *Echinococcus granulosus* индуцибельную глютатион-S-трансферазу, секреция которой усиливалась при обработке личинок паразита стимулятором активности фермента – фенобарбиталом. Этот фермент из протосколексов эхинококка был молекулярно клонирован и изучен филогенетически [38]. Супероксиддисмутазная активность была установлена у *E. granulosus* при анализе изолятов паразитов, полученных от различных хозяев из разных географических регионов [51]. Экстракты из половозрелых паразитов и личинок *E. granulosus* проявляют Cu/Zn СОД активность, которая достигает максимальных показателей в протосколексах. Низкие уровни Cu/Zn СОД активности обнаруживаются в гидатидозной жид-

кости и в стенке гидатитных цист [65]. Cu/Zn СОД была охарактеризована R.W. Leid и С. М. Suquest в 1986 г. [50] и у *Taenia taeniaeformis*. В цистицерках *Taenia solium* хроматографически обнаруживается Cu/Zn СОД, которая представляет собой димерный фермент с молекулярной массой 30 кДа, состоящий из мономеров с молекулярной массой 15 кДа [40]. Сравнительный анализ участка молекулы ДНК *T. solium*, кодирующий Cu/Zn СОД, с аналогичным участком у других представителей животного мира, показал, что Cu/Zn СОД *T. solium* по своему аминокислотному составу на 71 % идентична таковой у *S. mansoni*, на 57,2 - 59,8 % – у млекопитающих и на 54 % – у других гельминтов (*F. hepatica*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus*) [26]. Личинки *T. solium* способны продуцировать глутатион-S-трансферазу высоко идентичную по аминокислотному составу этому же ферменту у половозрелой формы эхинококка, которая состоит из двух белков с молекулярной массой 25,5 кДа и 26,5 кДа [80].

При изучении активности СОД в изолятах *Trichinella spiralis* и *Trichinella pseudospiralis* в опытах *in vitro* и *in vivo* было установлено, что она в 2 раза выше у *T. pseudospiralis* по сравнению с *T. spiralis*. В мышцах крыс, инвазированных *T. spiralis*, гистохимически фермент определялся в капсуле паразита и в мышечном слое вблизи личинки. В мышцах крыс, зараженных *T. pseudospiralis*, активность СОД больше всего определялась около личинок и снижалась с увеличением расстояния от паразита. Допускается, что фермент экскретируется личинками [43]. При электрофоретическом определении активностей каталазы и пероксидазы у личинок трихинелл были очень низкими. Допускается, что СОД является наиболее важным антиоксидантным ферментом у *T. spiralis*, *T. pseudospiralis* и *T. nelsoni*, в то время как пероксидаза и каталаза менее важны в защите личинок от генерируемых хозяином свободных радикалов в процессе ответа на внедрение паразита [44].

У онхоцерк обнаружены цитозольная и внеклеточная Cu/Zn СОД, а у представителей рода *Dirofilaria* – и поверхностная Se - независимая глутатионпероксидаза. Кроме того, у обоих паразитов определяется глутатион-S-трансфераза. Филярии секретируют внеклеточную СОД для защиты от H_2O_2 и других окси-

дантов, выделяемых клетками хозяина. Для подавления токсического действия липидной перекиси водорода и других оксидантов, продуцируемых в результате взаимодействия H_2O_2 и мембран, они могут использовать Se – независимую глутатионпероксидазу и/или глутатион-S-трансферазу. Однако не ясно, какие из этих антиоксидантных ферментов обуславливают развитие у филярий толерантности к оксидантам и в частности к H_2O_2 [48].

Половозрелые *B. malayi*, *Dirofilaria immitis* и *O. volvulus* секретируют Cu/Zn СОД. Первых два вида гельминтов также секретируют Se-цистеин-независимую глутатионпероксидазу. Этот фермент находится в кутикулярной матрице *B. malayi* под слоем жирных кислот и фосфолипид-гидропероксидов и может защищать мембраны кутикулы от оксидативного повреждения быстрее, чем водородный пероксид. Взрослые *O. volvulus* могут компенсировать очевидный дефицит этого фермента вследствие наличия глутатион-S-трансферазы. У филярий выделено семейство ферментов – пероксиредоксинов, которое играет существенную роль в сокращении уровня гидропероксидов. Исследованиями *in vitro* показано, что *B. malayi* устойчивы к оксидативному стрессу, так как паразиты не полагаются исключительно только на собственные ферментативные механизмы защиты. В тканях *B. malayi* имеется высокий уровень α -токоферола, который возможно ассимилируется паразитом из межклеточной жидкости хозяина. Кутикулярные липиды относительно устойчивы к перекисному окислению липидов из-за низких индексов ненасыщенности жирных ацил-остатков. *B. malayi* также относительно устойчива к токсичности NO, что может частично быть связано с неполной зависимостью паразита от аэробного метаболизма. Однако мало изучена роль потенциальных механизмов нейтрализации производных азотных окисей и адаптивных ответов на оксидативный стресс у филярий [68].

Ф.А. Taiwo et al. [71] установили наличие Cu/Zn СОД в экскреторно-секреторных продуктах *Necator americanus*. Активность фермента была пропорциональна концентрации белка, содержащегося в экскреторно-секреторных продуктах паразита.

Трематоды, цестоды и нематоды могут не только продуцировать ферменты антиоксидан-

тной защиты, но и вырабатывать ферменты, ответственные за синтез свободного радикала – NO, а именно NO – синтетазу. Этот фермент обнаружен в экскреторно-секреторных продуктах *Fasciolopsis buski*, а также в гомогенатах из целого паразита и его передней части. Присутствие NO-синтетазы у *F. buski* показывает наличие азотзависимой иннервации у изученной группы трематод, также как и у других групп гельминтов [70].

NO – синтетаза была обнаружена гистохимически в различных компонентах нервной системы взрослого паразита *Hymenolepis diminuta* с применением реакции НАДФ – диафоразы [41]. Допускается, что NO-синтетаза может контролировать образование оксида азота у паразита. Радиометрическим методом была изучена структура NO – синтетазы *H. diminuta* и установлены основные ее ингибиторы (L-NAME, EGTA, 7-нитроимидазол) [72]. Показано, что личинки *Diphilobothrium latum*, *Triaenophorus nodulosus* и других ленточных червей имеют NO-зависимую нервную систему [73].

NO-синтетаза содержится в большинстве тканей *B. malayi*. При использовании специфических антител NO-синтетаза была обнаружена в экстрактах из *Acanthocheilonema viteae* и *D. immitis*. Локализация NO-синтетазы у *A. viteae* была подобна установленной у *B. malayi*. Фермент был определен в мышцах стенки тела, развивающихся сперматозоидах, внутриматочной сперме и в ранних эмбрионах. При помощи DAF-2 – флуоресцентного индикатора для определения NO было показано, что эмбрионы *B. malayi* и *A. viteae* производят NO вне матки. Локализация NO-синтетазы в сперме филяревидных нематод указывает на роль NO при оплодотворении, а ее наличие у эмбрионов свидетельствует о значении NO как молекулы передачи сигналов в эмбриогенезе филярий [62].

У половозрелых *Ascaris suum* в гиподерме, мышцах радиометрическим методом также определяется NO – синтетаза. Однако фермент не определялся в репродуктивных тканях [21]. Показано, что у *Ascaris lumbricoides* гемоглобин потребляет кислород в реакции, которой управляет NO, в результате чего полостная жидкость остается гипоксичной. Допускается, что гемоглобин аскариды функционирует как “деоксигенеза”, использующая NO для обезвреживания

кислорода. Функциями NO объясняется молекулярная эволюция гемоглобина у аскариды [53].

Таким образом, в последние годы сделан значительный прогресс в изучении биохимии, молекулярной биологии и иммунологии гельминтов. Описаны многие аспекты специфической характеристики паразитов, которые отсутствуют у других организмов. У гельминтов установлен дефицит в механизмах защиты против токсических форм кислорода, что обусловлено отсутствием у многих паразитов каталазы и отличием СОД гельминтов от таковой у млекопитающих [34]. Эти особенности могут служить основой для разработки новых эффективных антигельминтиков.

Оксидативный стресс в организме хозяина при гельминтозах

Изучение системы паразит-хозяин предусматривает исследования не только роли антиоксидантных систем в жизнедеятельности паразита, но и выяснение сдвигов в этих системах в организме хозяина. Первые работы в этом направлении были выполнены В.С. Гевондяном в 1970 – 1974 гг. [2, 3, 4]. Автор показал, что при миграционном аскаридозе у морских свинок спустя 2-4 часа после заражения отмечается снижение концентрации эндогенных тиолов, белковых сульфгидрильных (SH-) групп и наблюдается увеличение продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА). Введение экзогенных тиолов (α -пенициламин, цистеин) снижало эндогенную токсемию продуктами перекисного окисления липидов, особенно в мозге и надпочечниках [4].

При изучении хронического описторхоза у детей было показано, что одним из существенных звеньев патогенеза при описторхозной инвазии является патологическая активность фосфолипаз, свободнорадикального окисления мембранных липидов и развитие структурно-функциональных нарушений клеточных мембран. Дефицит антиоксидантов (СОД, витамин Е) в организме способствует развитию указанных явлений [9]. Аналогичные изменения были отмечены в отношении диеновых конъюгатов (ДК) и каталазы [6]. Динамика этих показателей отражает клиническое состояние

детей до и после лечения [13]. Терапия хлорсиклом усиливает окислительные процессы в печени, а при применении антиоксидантов происходит их снижение. Назначение витамина E, селенита Na и их комбинации в терапевтических дозах обеспечивает улучшение функционального состояния печени, на основании чего было предложено использовать при лечении больных описторхозом антиоксиданты (витамин E, селенит Na) в комбинации с хлорсиклом [11]. Хлорсил и празиквантел при лечении больных описторхозом приводят к повышению активности процессов свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран и продуктов ПОЛ (МДА, ДК, шиффовые основания). Прооксидантное влияние хлорсила и празиквантеля способствует снижению уровня эндогенного антиоксиданта – α -токоферола [12].

У мышей, зараженных *S. mansoni*, отмечено повышение уровней ПОЛ, NO, а также снижение количества витамина E, глутатиона и активности СОД в печени, почках, селезенке. Иммуногистохимически было установлено повышение активности индуцибельной NO-синтетазы в селезенке инвазированных мышей. Введение мелатонина как антиоксиданта животным, зараженным *S. mansoni*, снижало описанные выше изменения [36]. Угнетение активности индуцибельной NO-синтетазы у мышей снижает, вызванное шистосомозной инвазией поражение печени (накопление продуктов ПОЛ, а также нитритов и нитратов) [16]. Экскреторно-секреторные продукты *F. hepatica* угнетают продукцию супероксида в стимулированных нейтрофилах овец и человека и повышают выработку NO [49]. При заражении хомячков *Dicrocoelium dendriticum* S. Sanchez-Campos et al. [66] было установлено, что маркеры оксидативного стресса (концентрация тиобарбитуратовых кислото-реактивных субстанций и уровень восстановленного глутатиона в печени животных) достоверно повышались к 80 и 120 дням от начала заражения. При дикроцеозе у хомячков в печени увеличивалась активность Se-зависимой глутатионпероксидазы, снижалась активность СОД при не изменяющейся активности Se-независимой глутатионпероксидазы и каталазы [66].

У больных гименолепидозом установлено повышение интенсивности ПОЛ в мембра-

нах эритроцитов. Рост уровня МДА у людей, больных гименолепидозом, зависел от давности и тяжести заболевания [8]. Показано, что сыворотка крови больных неосложненным эхинококкозом обладает стимулирующим действием на продукцию супероксида нейтрофилами. Этот эффект постепенно снижается после удаления эхинококкового пузыря [7].

При нематодозах первое исследование пероксидазной активности было проведено G.A. Castro et al. в 1974 г. [27] при трихинеллезе на изолированных клетках lamina propria тонкого кишечника крыс. Показатели пероксидазной активности у инвазированных крыс были в 10 раз выше в клетках lamina propria, чем в тканях стенки кишечника. Допускается, что тест пероксидазной активности может использоваться при оценке степени резистентности животных к *T. spiralis*. Этот вывод был подтвержден E. Nadas и L. Gustowska [42] при выяснении роли пероксидазной активности в механизмах защиты организма хозяина при гистохимическом исследовании мышц трихинеллезных животных. Состояние ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной системы у хозяина при трихинеллезе изучалось также Н.А. Куликовой [10], которая установила накопление ДК и МДА в крови белых крыс, инвазированных *T. spiralis* и *T. pseudospiralis*. При инвазии *T. spiralis* изменения носили более выраженный характер, чем при инвазии *T. pseudospiralis*. Увеличение содержания ДК и МДА отмечалось с 7 по 35 сутки после заражения, достигая максимума на 21 и 28 дни наблюдения. Динамика содержания восстановленного глутатиона, как компонента антиоксидантной системы, носила обратный характер. Аналогичные изменения были установлены как в эритроцитах, так и в гомогенате печени инвазированных *T. spiralis* крыс [14, 15]. При изучении активности ферментов антиоксидантной защиты в крови и печени у экспериментальных животных (крысы, мыши) при трихинеллезе было показано, что на 7 сутки отмечается повышение активности СОД, глутатионпероксидазы и общей антиоксидантной активности [33], на 14 и 21 дни – снижение активности СОД и каталазы, а затем происходит повышение их активности к 60 дню инвазии [14, 15]. По данным M. Derda et al. [32], активность глутатион-S-трансферазы в мышцах три-

хинеллезных мышей повышается с 4 недели и достигает максимума на 7 неделю от момента заражения.

Нами были изучены изменения уровней МДА, ДК и активностей каталазы, СОД в бедренных мышцах и семенниках у мышей-самцов линии СВА, зараженных личинками *T. spiralis* [1]. Установлено, что при трихинеллезной инвазии средней тяжести у мышей сопровождается синхронной активацией свободнорадикальных процессов в мышцах и семенниках, которые характеризуются повышением уровней продуктов ПОЛ (ДК, МДА) и снижением активности ферментов-антиоксидантов (СОД, каталаза). На ранних стадиях инвазии (3 – 14 дни) наблюдаются разнонаправленные процессы, связанные со снижением или повышением уровней МДА, ДК и активности СОД и каталазы. Такие явления, по-видимому, обусловлены ответом организма хозяина на внедрение паразита и запуском свободнорадикальных процессов, направленных на изгнание паразита. В более поздние сроки инвазии (28, 60 и 90 дни) наблюдается истощение и декомпенсация свободнорадикальных механизмов защиты хозяина против паразита, что характеризуется прогрессирующим повышением уровня продуктов ПОЛ и снижением активности ферментов-антиоксидантов (СОД, каталаза). Повышение уровня свободных радикалов и снижение активности ферментов антиоксидантной защиты в семенниках хозяина при трихинеллезе может служить одним из повреждающих факторов наследственного аппарата хозяина [1].

При оценке влияния специфической терапии трихинеллеза мебендазолом у крыс, который вводился на кишечной стадии инвазии (2 – 5 сутки), активность СОД повышалась, а интенсивность ПОЛ снижалась, но в дальнейшем постепенно приближалась к контрольным значениям [14]. При терапии мебендазолом на стадии мигрирующих личинок трихинелл (8 – 10 сутки) у животных наблюдалось снижение активности СОД и повышение активности каталазы на 14, 30 и 45 сутки эксперимента. При лечении трихинеллеза на стадии инкапсулирующихся личинок активность СОД была повышена до 60-х, а каталазы - до 45-х суток [15]. Сочетанное применение мебендазола и антиоксидантного комплекса (витамины С, А, Е и

β -каротин) на стадии мигрирующих личинок приводило к достоверному повышению активности антиоксидантных ферментов (СОД, каталаза) на 14-21 сутки эксперимента, а терапия на стадии неинкапсулированных личинок трихинелл сопровождалась более существенным повышением активности обоих ферментов, которая нормализовалась к 35 дню инвазии. Комбинированная терапия трихинеллеза мебендазолом с витаминным комплексом способствовала снижению ДК и МДА [15].

NO является составным компонентом самозащиты хозяина против вторжения паразитов при гельминтозах [60]. При инвазии *S. mansoni* NO играет роль регулятора инактивации воспаления при миграции яиц паразита, предотвращает гибель гепатоцитов и повреждение тканей. Несмотря на эти факты, синтез NO хозяином не является окончательной панацеей, так как вызывает повреждения собственных клеток хозяина [23]. Показано, что NO и NO-синтетаза участвуют в формировании иммунного ответа хозяина при шистосомозах. Известно, что паразит продуцирует растворимую фракцию Р III, которая оказывает эффект на продукцию NO клетками печени хозяина и выполняет защитную функцию [58]. Синтез NO инициируется интерлейкином-10 [59]. NO является главным компонентом ответа на *S. mansoni* у мышей [29]. NO может быть важным сигналом в стимуляции синтеза простагландина E_2 моноядерными клетками периферической крови больных шистосомозом [57]. Эндотелиальные клетки также могут играть важную роль в устойчивости хозяина к *S. mansoni* и вызывать NO-зависимое убийство паразита [61].

Устойчивостью к шистосомам обладает не только человек, но и их промежуточные хозяева – моллюски. Плазма улиток содержит молекулы, которые являются ядовитыми для трематод. Ферменты типа НАДФ-оксидазы, СОД, миелопероксидазы и NO-синтетазы считаются главными компонентами, направленными на убийство паразита. Водородный пероксид и NO считаются более важными компонентами защиты против трематод, чем другие быстроразрушающиеся активные формы кислорода [19, 45].

Экскреторно-секреторные продукты плеоцеркоидов цестоды *Spirometra erinacei europaei* стимулируют в гепатоцитах мышей экспрессию

гена, ответственного за синтез индуцибельной NO - синтетазы [75]. При экспериментальном альвеолярном эхинококкозе у мышей показано, что иммуносупрессивное действие инвазии не зависит от продукции хозяином интерлейкина – 10, а продукция NO обеспечивается макрофагами хозяина [30].

При нематодозах, как и при трематодозах, наблюдаются сходные процессы, обусловленные участием NO в качестве посредника защиты хозяина против паразитов и их устранении из организма хозяина. В частности, было показано, что у больных филяриозами (*Loa Loa*, *O.volvulus*) отмечаются высокие уровни сывороточных нитритов и нитратов [63]. Считается, что NO принадлежит ведущая роль в устранении микрофилярий при филяриозах человека [76]. При экспериментальном трихинеллезе показано, что в гомогенатах мышц происходит повышение активности индуцибельной NO-синтетазы, которая может принимать участие в биохимических механизмах защиты хозяина [20]. Синтез NO может вести к разнообразным повреждающим эффектам при кишечной форме трихинеллеза [23]. При изучении воздействия соматического и экскреторно-секреторного антигенов *Toxosaga canis*, полученных из половозрелых паразитов и L II личинок, на синтез NO и простогландинов E_2 альвеолярными макрофагами крыс было показано, что оба антигена дозозависимо усиливают высвобождение нитритов и простогландинов E_2 альвеолярными макрофагами. Анализ с применением вестерблоттинга и обратной полимеразной цепной реакции показал, что продукция NO альвеолярными макрофагами усиливается на транскрипционном уровне [37].

Выводы

В процессе эволюции у гельминтов сформировались сложные системы, ответственные за синтез свободных радикалов и ферментов защиты от оксидативного стресса. В большинстве случаев структура ферментов-антиоксидантов и выполняемые ими функции у паразитов сходны с таковыми у млекопитающих, что помогает паразитам проникать в организм хозяина и выживать в нем.

K.I.A. Davies [31] выделил первичную и

вторичную системы антиоксидантной защиты человека. Первая включает антиоксидантные витамины А, С и Е, глутатион, мочевую кислоту, ферменты антиоксидантной защиты (СОД, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза). Вторичная антиоксидантная система представлена липолитическими ферментами, протеазами, пептидазами, ДНК – репарирующими ферментами, эндо- и экзонуклеазами, лигазами. Она включается для ликвидации последствий свободнорадикальной атаки при недостаточной эффективности первичной защиты.

Все проведенные ранее исследования свободнорадикальных процессов при гельминтозах не дают их полной оценки. Они касаются или характеристики активности ферментов-антиоксидантов хозяина, или раскрывают значение свободных радикалов в резистентности к паразиту, или констатируют активацию свободнорадикальных процессов в организме хозяина при гельминтозах. В результате полученные данные носят обрывочный характер и не дают полной оценки окислительно-восстановительного статуса организма хозяина при инвазии. С этих позиций требуется изучение как первичной, так и вторичной систем антиоксидантной защиты хозяина с обязательной оценкой уровней витаминов-антиоксидантов, цитогенетического состояния соматических и генеративных клеток хозяина при конкретных инвазиях.

При гельминтозах происходят сложные процессы в системе паразит-хозяин, связанные с обоюдным повышением выработки свободных радикалов и активацией или снижением активности компонентов антиоксидантной защиты. В какой-то момент течения инвазии выработка свободных радикалов в организме хозяина становится нерегулируемой. Эти процессы начинают повреждать не только паразита, но и собственные клетки хозяина. Последний подвергается оксидативному стрессу. При этих явлениях наибольшую опасность представляют процессы мутагенного повреждения генетического материала как соматических, так и генеративных клеток хозяина.

Комплексные исследования систем оксидантной защиты позволят обосновать подходы к поиску новых антигельминтиков, разработать принципы комбинированной терапии инвазий

и защиты генома клеток хозяина от повреждающего воздействия свободных радикалов.

Литература

1. Бекиш Вл.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном трихинеллезе // Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразитических заболеваний человека (Тр. III Международ. науч. – практич. конф.). - Витебск, 2002. - С. 68-75.
2. Гевондян В.С. Особенности патогенеза миграционного аскаридоза // Матер. науч. сессии ин-та эпидемиологии и гигиены им. И.Б. Акопяна. – Ереван, 1970. - С. 49.
3. Гевондян В.С., Боячян Г.А. Некоторые материалы о патогенезе миграционного аскаридоза // Проблемы паразитологии (Тр. 7 науч. конф. паразитологов Укр. ССР). - Киев, 1972. - Ч. 1. - С. 184-186.
4. Гевондян В.С. Влияние тиоловых антиоксидантов (SH-донаторов) на интенсивность свободнорадикальных процессов, миграцию личинок нематод и содержание сульфгидрильных групп // Мед. паразитол., 1974. - № 3. - С. 319-323.
5. Дурнев А.Д., Середин С.Б. Мутагены: скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М.: Медицина, 1998. - 328 с.
6. Ильинских Е.Н., Лепехин А.В., Рыжов С.В., Ильинских И.Н., Ильинских Н.Н. Цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови больных хроническим описторхозом, сопровождающимся персистенцией вируса Эпштейна-Барр // Мед. паразитол. и паразит. болезни, 2001. - №2. - С. 3-7.
7. Карелин А.А., Нишанов Х.Т., Глоба А.Г., Марчук А.И. Стимуляция образования супероксида нейтрофилами человека под воздействием сыворотки крови больных эхинококкозом // Мед. паразитол. и паразитар. болезни, 1992. - № 2. - С. 14-16.
8. Карташова Л.Д., Прокофьева М.С., Лысакова Л.А., Петрова Т.А. Функциональная активность желудочно-кишечного тракта и интенсивность перекисного окисления липидов эритроцитов при гименолепидозе // Мед. паразитол. и паразитар. болезни, 1980. - №3. - С. 32-37.
9. Крылов В.И., Кашуба Э.А., Орлов М.Д., Мананников В.П. Влияние описторхозной инвазии на процессы свободнорадикального окисления, фосфолипазную и антиоксидантную активность крови у детей // Мед. паразитол. и паразитар. болезни, 1983. - № 2. - С. 29-32.
10. Куликова Н.А. Состояние перекисного окисления липидов в крови белых крыс, инвазированных *T. spiralis* и *T. pseudospiralis* // Матер. V Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. М., 1988. - С. 92-93.
11. Мирзоян Ж.А., Виноградова Л.Ф., Бекетова Т.П., Черняева А.И., Кротов А.И. Влияние антиоксидантов – витамина Е, селенита натрия и их комбинации – на антигельминтную активность хлорексала и структуру печени при экспериментальном описторхозе // Мед. паразитол. и паразитар. болезни, 1987. - № 2. - С. 26-29.
12. Налобин В.А., Жмуров В.А., Налобин С.А. Влияние лечения хлорексолом и празиквантелом на липидную фазу мембраны эритроцита и антиоксидантную систему у больных описторхозом // Мед. паразитол. и паразитар. болезни., 1994. - № 1. - С. 23-26.
13. Орлов М.Д., Кашуба Э.А., Крылов В.И., Жмуров В.А., Журавлева Т.Д., Дроздова Т.Г. Фосфолипазная активность перекиси липидов и антиоксиданты желчи при паразитарных заболеваниях печени // Лаб. дело, 1985. - № 1. - С. 18-20.
14. Петренко Л.Д., Давыдов В.В. Перекисное окисление липидов в крови и тканях белых крыс, инвазированных *Trichinella spiralis* // Актуал. пробл. мед. и вет. паразитологии (Тез. докл. междунар. науч. конф.). – Витебск, 1993. - С. 16-17.
15. Толстой В.А., Заяц Р.Г., Морозкина Т.С. Перекисное окисление липидов при трихинеллезной инвазии и возможность его коррекции антиоксидантами в эксперименте // Здоровоохранение, 2001. - №10. - С. 9-12.
16. Abdallahi O.M.S., Besalem H., Diagana M., De Reggi M., Gharib B. Inhibition of nitric oxide synthase activity reduces liver injury in murine schistosomiasis // Parasitology, 2001. – Vol. 122. - P. 309-315.
17. Alger H.M., Sayed A.A., Stadecker M.J., Williams D.L. Molecular and enzymatic characterization of *Schistosoma mansoni* thioredoxin // International Journal for Parasitology, 2002. - Vol. 32. - P. 1285-1292.
18. Babior B.M. Membranotoxic and cytotoxic effect of activated oxygen species // Blood., 1984. - Vol. 64. - №5. - P. 959-966.
19. Bayne C.J., Hahn U.K., Bender R.C. Mechanisms of molluscan host resistance and of parasite strategies for survival // Parasitology, 2001. - Vol. 123. - P. 159-167.
20. Boczon K., Wargin B. Inducible nitric oxide synthase in the muscles of *Trichinella* sp. - infected mice treated with glucocorticoid methylprednisolone // Compr. Parasitol, 2000. - Vol. 67. - № 2. - P. 230-235.
21. Bowman J.W., Winterrowd C.A., Friedman A.R., Thompson D.P., Klein R.D., Davis J.P., Maule A.G., Blair K.L., Geary T.G. Nitric oxide mediates the inhibitory effects of SDPNFLRFamide, a nematode FMRFamide-related neuropeptide, in *Ascaris suum* // J. Neurophysiol, 1995. - Vol. 74. - № 5. - P. 1880-1888.
22. Brophy P.M., Barrett J. Glutathione transferase in helminthes // Parasitology, 1990. - Vol. 100. - № 2. - P. 345-349.
23. Brunet L.R. Nitric oxide in parasitic infections // Int. Immunopharmacol., 2001. - Vol. 1. - № 8. - P. 1457-1467.
24. Callahan H.L., Crouch R.K., James E.R. Helminth antioxidant enzymes: a protective mechanism against host oxidants? // Parasitology Today., 1988. - Vol. 4. - P. 218-225.
25. Campos E.G., Hermes-Lima M., Smith J.M., Prichard R.K. Characterisation of *Fasciola hepatica* cytochrome c peroxidase as an enzyme with potential antioxidant activity in vitro // Intern. Journal for Parasitology., 1999. - Vol. 29. - P. 655-662.
26. Castellanos-Gonzalez A., Jimenez L., Landa A. Cloning, production and characterization of a recombinant Cu/

- Zn superoxide dismutase from *Taenia solium* // *International Journal for Parasitology*, 2002. - Vol. 32. - P. 1175-1182.
27. Castro G.A., Roy S.A., Stockstill R.D. *Trichinella spiralis*: peroxidase activity in isolated cells from the rat intestine // *Exp. Parasitol.*, 1974. - Vol. 36. - № 2. - P. 307-315.
 28. Cervi L., Rossi G., Massih D.T. Potential role for excretory-secretory forms of glutathione-S-transferase (GST) in *Fasciola hepatica* // *Parasitology*, 1999. - Vol. 119. - № 6. - P. 627-633.
 29. Coulson P.S., Smythies L.E., Betts C., Mabbott N.A., Sternberg J.M., Wei X.G., Liew F.Y., Wilson R.A. Nitric oxide produced in the lungs of mice immunized with the radiation-attenuated schistosome vaccine is not the major agent causing challenge parasite elimination // *Immunology*, 1998. - Vol. 93. - № 1. - P. 55-63.
 30. Dai W.J., Gottstein B. Nitric oxide-mediated immunosuppression following murine *Echinococcus multilocularis* infection // *Immunology*, 1999. - Vol. 97. - № 1. - P. 107-116.
 31. Davies K.J.A. Proteolytic systems as secondary antioxidant defenses // In: *Cellular antioxidant defense mechanism*. Ed. Crow C.K. Boca Raton, FL.: CRC., 1988. - P. 25-67.
 32. Derda M., Wandurska-Nowak E., Boczon K., Szule M. Detoxification role of glutathione-S-transferase in mice muscles during experimental trichinellosis // *Acta Parasitologica*, 2000. - Vol. 45. - № 3. - P. 185.
 33. Derda M., Hadaas E. Antioxidants and proteolytic enzymes in experimental trichinellosis // *Acta Parasitologica*, 2000. - Vol. 45. - № 3. - P. 235.
 34. Docampo R. Sensitivity of parasites to free radical damage by antiparasitic drugs // *Chem. Biol. Interact.*, 1990. - Vol. 73. - № 1. - P. 1-27.
 35. Dormandy T.I., Wiekens D.C. Cytotoxic effect of lipid peroxidation species // *Chem. Phys. Lipids*, 1987. - Vol. 45. - № 2-4. - P. 353-364.
 36. El-Sokkaru G.H. Omar H.M., Hassanein A.F., Cuzzocrea S., Reiter R.J. Melatonin reduces oxidative damage and increases survival of mice infected with *Schistosoma mansoni* // *Free Radic. Biol. Med.*, 2002. - Vol. 32. - № 4. - P. 319-332.
 37. Espinoza E., Muro A., Martin M.-M.S., Casanueva P., Perez-Arellano J.L. Toxocara canis antigens stimulate the production of nitric oxide and prostaglandin E2 by rat alveolar macrophages // *Parasite Immunology*, 2002. - Vol. 24. - P. 311-319.
 38. Fernandez V., Chalar C., Martinez C., Musto H., Zaha A., Fernandez C. *Echinococcus granulosus*: molecular cloning and phylogenetic analysis of an inducible glutathione S-transferase // *Experimental Parasitology*, 2000. - Vol. 96. - P. 190-194.
 39. Gobert G.N., Stenzel D.J., McManus D.P. Immunolocalisation of the glutathione S-transferases, GST-26 and GST-28, within adult *Schistosoma japonicum* // *International Journal for Parasitology*, 1998. - Vol. 28. - P. 1437-1443.
 40. Gonzalez R., Mendoza-Hernandez G., Plancerte A. Purification of *Taenia solium* cysticerci superoxide dismutase and myoglobin copurification // *Parasitol. Res.*, 2002. - Vol. 88. - P. 881-887.
 41. Gustafsson M.K., Lindholm A.M., Terenina N.B., Reuter M. NO nerves in a tapeworm. NADPH-diaphorase histochemistry in adult *Hymenolepis diminuta* // *Parasitology*, 1996. - Vol. 113. - № 6. - P. 559-565.
 42. Hadas E., Gustowska L. Histochemical investigations of the biochemical defence mechanism in experimental trichinellosis: I. peroxidase activity // *Trop. Med. Parasitol.*, 1995. - Vol. 46. - № 4. - P. 278-280.
 43. Hadas E., Rodriguez-Caabeiro F., Jimenez Gonzales A. Superoxide dismutase of *Trichinella spiralis* and *Trichinella pseudospiralis* larvae // *Trop. Med. Parasitol.*, 1993. - Vol. 44. - № 3. - P. 195-196.
 44. Hadas E., Rodriguez-Caabeiro F., Jimenez Gonzales A. Superoxide dismutase of *Trichinella spiralis* and *Trichinella pseudospiralis* larvae // *Acta parasitol.*, 1994. - Vol. 39. - № 1. - P. 32-36.
 45. Hahn U.K., Bender R.C., Bayne C.J. Involvement of nitric oxide in killing of *Schistosoma mansoni* sporocysts by hemocytes from resistant *Biomphalaria glabrata* // *J. Parasitol.*, 2001. - Vol. 87. - № 4. - P. 778-785.
 46. Halliwell B., Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*. - Oxford: Clarendon Press., 1986. - 346 p.
 47. James E.R. Superoxide dismutase // *Parasitology Today*, 1994. - Vol. 21. - P. 481-484.
 48. James E. R., McLean D.C., Callahan H.L., Vekatakrishnaiah L., Lal Pretti G., Guha G. Oxidant scavenging by parasitic filarial worms (nematoda) // *J. Cell. Biochem.*, 1995. - Suppl. 21a. - P. 254.
 49. Jefferies J.R. Turner R.J., Barrett J. Effect of *Fasciola hepatica* excretory-secretory products on the metabolic burst of sheep and human neutrophils // *International Journal for Parasitology*, 1997. - Vol. 27. - № 9. - P. 1025-1029.
 50. Leid R.W., Suquet C.M. A superoxide dismutase of metacestodes of *Taenia taeniaeformis* // *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1986. - Vol. 18. - P. 301-311.
 51. Limbery A. J., Thompson R.C.A. Electrophoretic analysis of genetic variation in *Echinococcus granulosus* from domestic hosts in Australia // *International Journal for Parasitology*. 1988. Vol. 18. P. 803 – 811.
 52. Mei H., Lo Verde P.T. *Schistosoma mansoni*: the developmental regulation and immunolocalisation of antioxidant enzymes // *Experimental Parasitology*, 1997. - Vol. 86. - P. 69-78.
 53. Minning D.M., Gow A.J., Bonaventura J., Braun R., Dewhirst M., Goldberg D.E., Stamler J.S. Ascaris haemoglobin is a nitric oxide-activated "deoxygenase" // *Nature*, 1999. - Vol. 401. - № 6752. - P. 497-502.
 54. Mkoji G.M., Smith J.M., Prichard R.K. Antioxidant systems in *Schistosoma mansoni*: Correlation between susceptibility to oxidant killing and the levels of scavengers of hydrogen peroxide and oxygen free radicals // *International Journal for Parasitology*, 1988. - Vol. 18. - P. 661-673.
 55. Morello A., Repetto Y., Atias A. Characterization of glutathione S-transferase activity in *Echinococcus granulosus* // *Comparative Biochemistry and Physiology*, 1982. - Vol. 72B. - P. 449-452.
 56. Nare B, Smith JM, Prichard RK. *Schistosoma mansoni*: levels of antioxidants and resistance to oxidants increase

- during development // *Exp. Parasitol.*, 1990. - Vol. 70. - №4. - P. 389-397.
57. Neves S.M., Rezende S.A., Goes A.M. Nitric oxide-mediated immune complex-induced prostaglandin E(2) production by peripheral blood mononuclear cells of humans infected with *Schistosoma mansoni* // *Cell Immunol.*, 1999. - Vol. 195. - № 1. - P. 37-42.
 58. Oliveira D.M., Carmo S.A., Silva-Teixeira D.N., Goes A.M. Immunization with PIII, a fraction of *Schistosoma mansoni* soluble adult worm antigenic preparation, affects nitric oxide production by murine spleen cells // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.*, 1998. - Vol. 93. - Suppl. 1. - P. 175-180.
 59. Oliveira D.M., Gustavson S., Silva-Teixeira D.N., Goes A.M. Nitric oxide and IL-10 production induced by PIII-a fraction of *Schistosoma mansoni* adult worm antigenic preparation – associated with downregulation of in vitro granuloma formation // *Hum. Immunol.*, 1999. - Vol. 60. - № 4. - P. 305-311.
 60. Oswald IP, Wynn TA, Sher A, James SL. NO as an effector molecule of parasite killing: modulation of its synthesis by cytokines // *Comp. Biochem. Physiol. Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.*, 1994. - Vol. 108. - № 1. - P. 1-18.
 61. Oswald IP, Eltoun I, Wynn TA, Schwartz B, Caspar P, Paulin D, Sher A, James SL. Endothelial cells are activated by cytokine treatment to kill an intravascular parasite, *Schistosoma mansoni*, through the production of nitric oxide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1994. - Vol. 91. - №3. - P. 999-1003.
 62. Pfarr K.M., Qazi S., Fuhrman J.A. Nitric oxide synthase in filariae: demonstration of nitric oxide production by embryos in *Brugia malayi* and *Acanthocheilonema viteae* // *Exp. Parasitol.*, 2001. - Vol. 97. - №4. - P. 205-214.
 63. Rajan TV, Porte P, Yates JA, Keefer L, Shultz LD. Role of nitric oxide in host defense against an extracellular, metazoan parasite, *Brugia malayi* // *Infect. Immun.*, 1996. - Vol. 64. - № 8. - P. 3351-3353.
 64. Salazar-Calderon M., Martin-Alonso J.M., Ruiz de Eguino A.D., Casais R., Marin M.S., Parra F. Fasciola hepatica: heterologous expression and functional characterization of a thioredoxin peroxidase // *Experimental Parasitology.*, 2000. - Vol. 95. - P. 63-70.
 65. Salinas G., Cardozo S. Echinococcus granulosus: heterogeneity and differential expression of superoxide dismutases // *Experimental Parasitology.*, 2000. - Vol. 94. - P. 56-59.
 66. Sanchez-Campos S., Tunon M.J., Gonzalez P., Gonzalez-Gallego J. Oxidative stress and changes in liver antioxidant enzymes induced by experimental dicroceliosis in hamsters // *Parasitology Research.* 1999. Vol. 85. P. 468-474.
 67. Shin Y. K., Ahn II-Y., Park C.-Y., Chung Y.-B., Hong S.-T., Kong Y., Cho S.-Y., Hong S.-J. Clonorchis sinensis: molecular cloning and characterization of 28-kDa glutathione S-transferase // *Experimental Parasitology.*, 2001. - Vol. 97. - P. 186-195.
 68. Selkirk M.E., Smith V.P., Thomas G.R., Gounaris K. Resistance of filarial nematode parasites to oxidative stress // *Int. J. Parasitol.*, 1998. - Vol. 28. - № 9. - P. 1315-1332.
 69. Sung J. H., Kang S.-Y., Ching Y.-B., Chung M.-H., Oh Y.-J., Kang I., Bank Y.Y., Kong Y., Cho S.-Y. Paragonimus westermani: A cytosolic glutathione S-transferase of a γ -class in adult stage. // *Experimental Parasitology.*, 2000. - Vol. 94. - P. 180-189.
 70. Tandon V., Kar P.K., Saha N. NO nerves in trematodes, too! NADPH-diaphorase activity in adult Fasciolopsis buski // *Parasitol. Int.*, 2001. - Vol. 50. - №4. - P. 157-163.
 71. Taiwo F.A., Brophy P.M., Pritchard D.I., Brown A., Wardlaw A., Patterson L.N. Cu/Zn superoxide dismutase in excretory-secretory products of the human hookworm *Necator americanus*. An electron paramagnetic spectrometry study. // *Eur. J. Biochem.*, 1999. - Vol. 264. - № 2. - P. 434-438.
 72. Terenina N.B., Onufriev M.V., Gulyaeva N.V., Lindholm A.M., Gustafsson M.K. A radiometric analysis of nitric oxide synthase activity in *Hymenolepis diminuta* // *Parasitology.*, 2000. - Vol. 120. - № 1. - P. 91-95.
 73. Terenina N.B., Gustafsson K.S. The pattern of NADPH-diaphorase positive and 5-HT immunoreactivity nerves in tapeworm larvae // *Acta parasitologica.* 2000. Vol. 45, № 3. P. 170.
 74. Tribble D.L. Effect of activated oxygen species in human ferments // *Hepatology.*, 1987. - Vol. 7. - № 2. - P. 377-387.
 75. Wang H., Tanihata T., Fukumoto S., Hirai K. Excretory/secretory products of plerocercoids of *Spirometra erinaceieuropaei* induce the expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in murine hepatocytes // *International Journal for Parasitology.*, 1997. - Vol. 27. - № 4. - P. 367-375.
 76. Winkler S, El Menyawi I., Linnau K.F., Graninger W. Short report: total serum levels of the nitric oxide derivatives nitrite/nitrate during microfilarial clearance in human filarial disease // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998. Vol. 59, № 4. P. 523-525.
 77. O'Leary K.A., Tracy J.W. *Schistosoma mansoni*: Glutathione S-transferase catalyzed detoxification of Dichlorvos // *Exp. Parasitol.*, 1991. - Vol. 72. - P. 355-361.
 78. Trottein F., Kieny M.P., Verwaerde C., Torpier G., Pierce R.J., Bolloul J., Schmitt D., Lecocq J.P., Capron A. Molecular cloning and tissue distribution of 26 kilodalton *Schistosoma mansoni* glutathione S-transferase // *Molecul. and Biochem. Parasitology.*, 1990. - Vol. 41. - P. 35-44.
 79. Taylor J.B., Vidal A., Torpier G., Meyer D.J., Roitson C., Bolloul J.M., Sothan C., Sondermeyer P., Pemble S., Lecocq J.P., Carpon A., Kettereb B. The glutathione transferase activity and tissue distribution of cloned Mr 28K protective antigen of *Schistosoma mansoni* // *EMBO Journal.*, 1988. - Vol. 7. - P. 465-472.
 80. Vibanco-Perez N., Jimenez L., Mendoza-Hernandez G., Landa A. Characterization of a recombinant μ -class glutathione S-transferase from *Taenia solium* // *Parasitol Res.*, - 2002. - Vol. 88. - P. 398-404.

Поступила 14.09.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

© БЕКИШ Вл.Я., 2003

ЗАЩИТА НАСЛЕДСТВЕННОГО АППАРАТА КЛЕТОК ХОЗЯИНА ПРИ ТРИХИНЕЛЛЕЗЕ

БЕКИШ Вл.Я.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Установлено, что при терапии трихинеллеза средней тяжести на стадиях мигрирующих и инкапсулированных личинок целесообразно назначать мебендазол или альбендазол вместе с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов - антиоксидантов с Se для предупреждения цитогенетических повреждений соматических и генеративных клеток хозяина, а также для нормализации активности сперматогенеза. Лучшие результаты в этом отношении дает применение альбендазола совместно с бемитилом и комплексом витаминов-антиоксидантов с Se. Максимальным трихинеллоцидным эффектом обладает схема лечения мебендазолом с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов - антиоксидантов с Se.

Ключевые слова: трихинеллы, микроядерный тест, активность сперматогенеза, мутагенез, терапия.

Abstract. It is established that to administer mebendazol or albendazol together with indometacin or bemitile and complex of vitamins - antioxidants with Se during therapy for trichinellosis of average severity at migratory and encapsulated larva stages is expedient for prevention of cytogenetic damages in somatic and germ cells of the host, and also for normalization of host spermatogenesis activity. In this respect application of albendazol together with bemitile and complex of vitamins - antioxidants with Se gives better results. The maximal trichinellocidal effect has the scheme of treatment using mebendazol with indometacin or bemitile and complex of vitamins - antioxidants with Se.

Метаболиты описторхисов [12], шистосом [18], свиных цепней [17], власоглавы [7], трихинелл [9] и аскарид [2] вызывают хромосомные и геномные мутации в наследственном аппарате соматических клеток хозяина, что выражается в увеличении как числа анеуплоидных, так и клеток с микроядрами и хромосомными аберрациями. Фасциолезная инвазия сопровождается ростом генных *lacI* мутаций в клетках печени трансгенных мышей линии Big Blue® [16]. Нами впервые был установлен факт мутагенного воздействия метаболитов карликового цепня, токсокар, аскарид [10] и трихинелл [4] на наследственный аппарат как соматических, так и генеративных клеток хозяина, который связан с ростом микроядродержащих

клеток костного мозга, семенников и снижением активности сперматогенеза у мышей – самцов линии СВА.

Н.А. Куликовой в 1988 г. было установлено [13], что при трихинеллезе в крови белых крыс, инвазированных личинками *Trichinella spiralis* или *Trichinella pseudospiralis*, с 7 по 35 сутки после заражения повышается накопление диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Нами было показано, что трихинеллезная инвазия у мышей сопровождается синхронной активацией свободнорадикальных процессов в мышцах и семенниках животных, которые характеризуются повышением уровней продуктов перекисного окисления липидов и снижением активности ферментов – антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза) [3]. Повреждения наследственного аппарата как соматических, так и половых клеток хозяина при трихинеллезе, а также связь этих нарушений с активацией

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Бекиш Вл.Я.

свободнорадикальных процессов определяют необходимость разработки способов защиты генома хозяина.

Целью исследования было разработать эффективные способы защиты генома хозяина с применением специфической, патогенетической, антимуtagenной терапии трихинеллеза.

Методы

Исследования выполнены на 510 мышах-самцах линии СВА массой 16 – 18 г, которые были разделены на 2 две серии: первая – 310, вторая – 200 животных. У опытных животных моделировали трихинеллез средней тяжести при дозе заражения 20 лич./г массы тела [8].

Были использованы препараты: для специфической терапии – мебендазол (75 мг/кг) или альбендазол (15 мг/кг), патогенетической – индометацин (2,14 мг/кг), антимуtagenной – бемитил (20 мг/кг) и витаминный антиоксидантный комплекс “АОК – Se” фирмы “Viburnum”, таблетки которого разводились так, чтобы животное получало витамины из расчета β -каротина – 6 мг/кг, токоферола ацетата – 80 мг/кг, аскорбиновой кислоты – 200 мг/кг, Se – 20 мкг/кг. Все препараты разводились до требуемых концентраций в 2% крахмальном геле и вводились животным внутрижелудочно. Применение индометацина для патогенетической терапии основывалось на его эффективном влиянии как на приживаемость кишечных трихинелл, так и на снижение количества личинок в мышцах [5, 14]. Бемитил относится к классу фармакологических средств актопротекторов с выраженными антимуtagenными свойствами [11]. Выбор витаминного антиоксидантного комплекса “АОК – Se” определялся наличием в нем, кроме основных витаминов – антиоксидантов, селена, который в форме Se - цистеина является структурным компонентом ряда Se - протеинов, входящих в ферментативное звено антиоксидантной защиты [15].

В первой серии исследовалось влияние специфической, патогенетической и антимуtagenной терапии экспериментального трихинеллеза на показатели микроядерных тестов в костном мозге и семенниках мышей. Животные были разделены на три группы. Первая группа (К) – 90 мышей, которые служили контролем

на введение препаратов. Она включала девять подгрупп по 10 животных в каждой, которые делились в зависимости от вводимых препаратов и их комбинаций: интактный контроль (К); контроли на мебендазол (К + М) и альбендазол (К + А); на мебендазол с индометацином (К + М + И) и альбендазол с индометацином (К + А + И); на мебендазол с бемитилом (К + М + Б) и альбендазол с бемитилом (К + А + Б); на мебендазол с индометацином и комплексом витаминов с Se (К + М + И + «АОК – Se»); на альбендазол с бемитилом и комплексом витаминов с Se (К + А + Б + «АОК – Se»). Все препараты и их комбинации вводили в течение 6 дней с забоем животных на 7 сутки. Вторая группа (Тр) включала 110 заражённых личинками *T. spiralis* мышей, пролеченных на миграционной стадии препаратами и их комбинациями с 14 по 19 сутки от начала заражения. Инвазированные животные были разделены на одиннадцать подгрупп по 10 мышей в каждой: чистая инвазия (Тр), лечение инвазии мебендазолом (Тр + М) или альбендазолом (Тр + А), мебендазолом с индометацином (Тр + М + И), альбендазолом с индометацином (Тр + А + И), мебендазолом с бемитилом (Тр + М + Б), альбендазолом с бемитилом (Тр + А + Б), мебендазолом с индометацином и комплексом витаминов с Se (Тр + М + И + «АОК – Se»), альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов с Se (Тр + А + И + «АОК – Se»), мебендазолом с бемитилом и комплексом витаминов с Se (Тр + М + Б + «АОК – Se»), альбендазолом с бемитилом и комплексом витаминов с Se (Тр + А + Б + «АОК – Se»). Третья группа (Тр₂) состояла из 110 инвазированных мышей, которые делились на 11 подгрупп и получали лечение по схемам второй группы на стадии инкапсулированных личинок трихинелл с 32 по 37 дни от заражения. У животных всех групп первой серии проводили микроядерные тесты в костном мозге [19] и в клетках семенников [5]. У каждого животного исследовалось по 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ) и 1000 нормохроматофильных эритроцитов (НХЭ), по 200 сперматогониев (СГ), 200 сперматоцитов (СЦ) и 200 сперматид (СТ) и определялось количество этих клеток с микроядрами. У животных третьей группы для оценки эффективности терапии инвазии в диафрагме исследовали

общее количество личинок методом переваривания в искусственном желудочном соке [8].

Во второй серии опытов изучалось влияние терапии экспериментального трихинеллеза в стадии мигрирующих личинок на активность сперматогенеза хозяина, для чего 200 мышей были разделены на две группы: первая (K_1) – контроли на введение препаратов (90 мышей), вторая (Tr_2) – зараженные личинками трихинелл и пролеченные с 14 по 19 сутки от начала инвазии (110 мышей). Схемы введения препаратов были такими же, как в первой и второй группах первой серии. После заражения опытным животным, а также контрольным – внутрибрюшинно вводился 3H - тимидин в индикаторной дозе 1 мкКи/г. Анализ изменений активности сперматогенеза учитывался на 42 день от начала инвазии в придатках мышей на сцинтиляционной системе Beckman LS 6500 по методике В.З. Абакумова и соавт. [1].

Все полученные результаты обрабатывались статистически на ПЭВМ с использованием программ Statgraphics 2.1 и Excel-2000.

Результаты

У интактного контроля среднее число микроядродержащих ПХЭ составило 0.7 ± 0.26 , НХЭ – 0.3 ± 0.15 , СГ – 0.3 ± 0.15 , СЦ – 0.2 ± 0.13 и СТ – 0.2 ± 0.13 . Введение животным контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту числа клеток костного мозга и семенников с микроядрами по сравнению с данными интактного контроля.

У зараженных, не получавших лечения животных (Tr), к 20 дню инвазии среднее количество ПХЭ с микроядрами составило 5 ± 0.54 , НХЭ – 1.5 ± 0.31 , СГ – 1.2 ± 0.29 , СЦ – 2.2 ± 0.39 и СТ – 1.4 ± 0.22 , что достоверно было выше по сравнению с данными интактного контроля.

У инвазированных животных, получавших терапию мебендазолом с 14 по 19 дни от заражения, не было установлено достоверных отличий по сравнению с данными чистой инвазии (Tr). Все исследуемые показатели превышали данные интактного контроля ($P < 0.01$). У зараженных, пролеченных альбендазолом мышей, отмечено снижение на 42% числа ПХЭ с микроядрами ($P < 0.01$) по сравнению с подгруп-

пой Tr . Однако все остальные показатели достоверно превышали данные интактного контроля.

При проведении терапии с 14 по 19 дни от начала инвазии мебендазолом в сочетании с индометацином у зараженных животных все исследуемые показатели достоверно были выше, чем у интактного контроля и не отличались от таковых у мышей подгруппы “ Tr ” ($P > 0.05$). У зараженных животных, пролеченных альбендазолом в сочетании с индометацином, установлено снижение числа ПХЭ, СЦ и СТ с микроядрами на 46%, 68% и 64.3% ($P < 0.01$) соответственно по сравнению с подгруппой “ Tr ”. При сопоставлении данных подгруппы “ $Tr + A + I$ ” с подгруппой “ K ” обнаружено достоверное повышение уровня микроядродержащих ПХЭ, НХЭ и СГ в первой подгруппе.

Лечение трихинеллеза с 14 по 19 дни инвазии мебендазолом в комбинации с бемитилом привело к достоверному снижению микроядродержащих СГ и СЦ на 58% и 64% соответственно при сравнении с данными подгруппы “ Tr ”. Остальные показатели были выше, чем у интактного контроля ($P < 0.01$). При применении терапии трихинеллеза альбендазолом с бемитилом у мышей было установлено достоверное снижение уровней микроядродержащих ПХЭ, СЦ и СТ в 4.2, 4.4 и 3.5 раз соответственно по сравнению с данными чистой инвазии. Однако у животных этой подгруппы количество НХЭ и СГ с микроядрами было достоверно выше, чем у интактного контроля.

Терапия инвазированных животных с 14 по 19 дни мебендазолом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов с Se отмечено снижение микроядродержащих СГ в 2 раза ($P < 0.05$), СЦ в 2.45 раз ($P < 0.02$) и СТ в 2 раза ($P < 0.04$) по сравнению с данными подгруппы “ Tr ”. Все исследуемые показатели, за исключением уровня СГ с микроядрами, достоверно были выше, чем у интактного контроля. При введении инвазированным мышам альбендазола, индометацина и комплекса витаминов с Se достоверно снижалось количество ПХЭ (1.7 ± 0.21), СГ (0.6 ± 0.22) и СТ (0.2 ± 0.13) с микроядрами по сравнению с данными чистой инвазии, но число микроядродержащих ПХЭ, НХЭ и СЦ было достоверно выше, чем в подгруппе “ K ”.

У зараженных животных, получавших терапию с 14 по 19 дни мебендазолом, бемитилом с комплексом витаминов с Se, достоверно снижалось число микроядродержащих ПХЭ (3.4+0.52), СГ (0.3+0.15), СЦ (0.4+0.16) и СТ (0.2+0.13) по сравнению с животными подгруп-

($P < 0.05$) и число личинок в диафрагме на 30% по сравнению с зараженными, не получавшими лечения животными (рис. 1). Все исследуемые уровни микроядродержащих клеток костного мозга и семенников достоверно превышали данные интактного контроля.

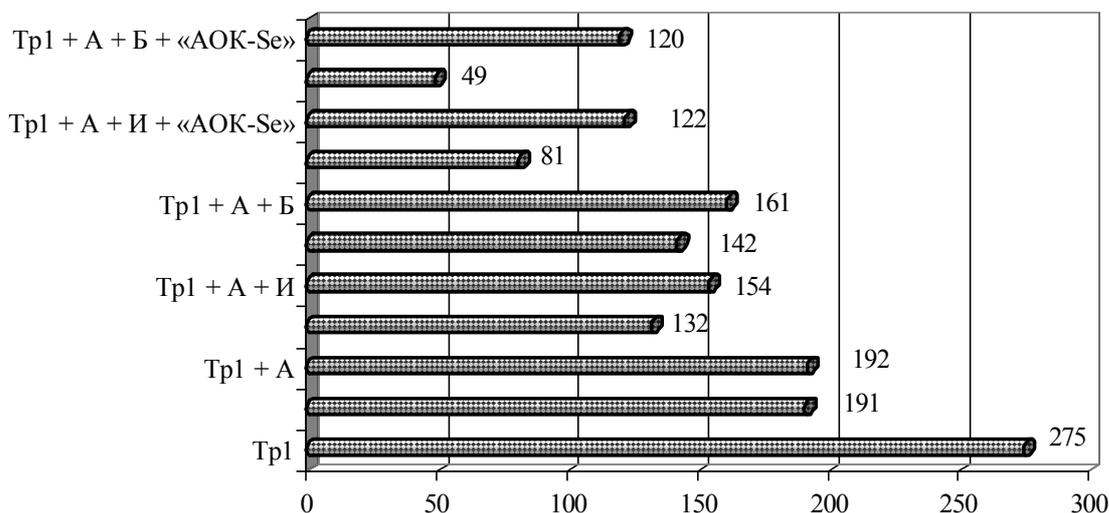


Рис. 1. Количество личинок в диафрагме у мышей - самцов линии СВА на 38 день инвазии при комбинированной терапии трихинеллеза.

пы “Тр”, в то время как уровень НХЭ с микроядрами (1.5+0.40) достоверно не изменялся. При сопоставлении данных подгруппы “Тр + М + Б + «АОК - Se»” и “К” установлены более высокие величины ПХЭ и НХЭ с микроядрами в первой подгруппе. Комбинированная терапия трихинеллеза альбендазолом, бемитилом и комплексом витаминов с Se характеризовалась достоверным снижением всех исследуемых показателей по сравнению с зараженными, не получавшими лечения животными. Уровни микроядродержащих клеток всех типов в этой подгруппе не отличались от данных интактного контроля ($P > 0.05$).

У зараженных животных третьей группы (Тр₁), не получавших лечения, к 38 дню инвазии среднее количество ПХЭ с микроядрами составило 3+0.49, НХЭ – 0.9+0.23, СГ – 2.8+0.2, СЦ – 3+0.26 и СТ – 4.3+0.6, что достоверно было выше по сравнению с данными интактного контроля. Число личинок в диафрагме в среднем составило 274.68+12.

Терапия трихинеллеза с 32 по 37 дни инвазии мебендазолом или альбендазолом снизила в подгруппах “Тр₁ + М” и “Тр₁ + А” количество микроядродержащих СТ на 34.9%

Использование терапии мебендазолом в комбинации с индометацином привело только к достоверному снижению в семенниках у инвазированных животных числа СЦ и СТ с микроядрами на 29% и 77% соответственно и снизило количество личинок в диафрагме на 52% по сравнению с данными чистой инвазии. При этом все исследуемые показатели микроядродержащих клеток достоверно были выше, чем у интактного контроля. У зараженных животных, пролеченных альбендазолом в сочетании с индометацином, наблюдалось достоверное снижение числа ПХЭ, СГ, СЦ и СТ с микроядрами на 47%, 71.4%, 50% и 67.4% соответственно, а также количества личинок в диафрагме на 44% по сравнению с данными чистой инвазии. При сравнительном анализе данных подгруппы “Тр + А + И” с “К” оказалось, что у первых количество микроядродержащих ПХЭ, СЦ и СТ достоверно выше.

Терапия трихинеллеза с 32 по 37 дни инвазии мебендазолом с бемитилом привела к достоверному снижению микроядродержащих СГ и СТ на 46.4% и 72.1% соответственно, а также уменьшению числа личинок трихинелл в диафрагме на 48.4% по сравнению с не

получавшими лечения животными. Однако все исследуемые уровни микроядродержащих клеток в этой подгруппе оставались достоверно высокими по сравнению с данными интактного контроля. Лечение трихинеллеза альбендазолом с бемитилом у мышей обусловило достоверное снижение уровней микроядродержащих СГ, СЦ и СТ в 2.8, 3 и 4.8 раз соответственно, а также количества личинок трихинелл в диафрагме на 41.5% по сравнению с данными чистой инвазии. У животных этой подгруппы количество ПХЭ, СЦ и СТ с микроядрами было достоверно выше, чем у интактного контроля.

При терапии трихинеллеза с 32 по 37 дни от начала заражения мебендазолом с индометацином и комплексом витаминов с Se наблюдалось достоверное снижение уровня микроядродержащих СГ в 1.87 раза, СЦ в 2.31 раза, СТ в 8.6 раза и числа личинок в диафрагме в 3.4 раза по сравнению с данными чистой инвазии. Показатели микроядродержащих клеток всех типов в подгруппе “Tr₁ + М + И + «АОК – Se»” достоверно превышали данные интактного контроля, за исключением уровня СТ с микроядрами (0.5+0.22).

Терапия трихинеллеза альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов с Se, а также альбендазолом с бемитилом и комплексом витаминов с Se у зараженных мышей сопровождалась достоверным снижением количества микроядродержащих клеток всех типов до уровней интактного контроля. Количество личинок трихинелл в диафрагме животных подгрупп “Tr₁ + А + И + «АОК – Se»” и “Tr₁ + А + Б + «АОК – Se»” было ниже почти в 2.3 раза по сравнению с зараженными, не получавшими лечения мышами (P<0.01).

В подгруппе инвазированных мышей, получавших терапию с 32 по 37 дни мебендазолом с бемитилом и комплексом витаминов с Se, достоверно снижалось число микроядродержащих ПХЭ (0.3+0.15), СГ (0.6+0.22), СЦ (1.4+0.52) и СТ (0.8+0.33), а также число личинок трихинелл в диафрагме в 5.68 раза по сравнению с зараженными, не получавшими лечения животными. Уровень ПХЭ с микроядрами (2+0.14) достоверно не изменялся. При проведении сравнительного анализа между подгруппами “Tr₁ + М + Б + «АОК – Se»” с подгруппой

“К” выявлены достоверно более высокие уровни ПХЭ и СЦ с микроядрами в первой группе.

При изучении влияния терапии экспериментального трихинеллеза в стадии мигрирующих личинок на активность сперматогенеза хозяина (вторая серия опытов) установлено, что активность сперматогенеза у животных контрольных подгрупп (K₁ + М, K₁ + А, K₁ + М + И, K₁ + А + И, K₁ + М + Б, K₁ + А + Б, K₁ + А + Б + «АОК – Se») достоверно не отличается от таковой у интактного контроля (K₁). Введение контрольным мышам мебендазола с индометацином и комплексом витаминов с Se сопровождалось даже повышением на 11.46% активности сперматогенеза по сравнению с интактным контролем (P<0.01).

Число в – импульсов в 1 мин на 1 мг ткани придатка семенника у зараженных мышей к 42 дню инвазии (подгруппа Tr₂) составило 64.9+1.94, что достоверно в 2,7 раза превышало этот показатель у интактного контроля (K₁). Активность сперматогенеза у инвазированных, получавших терапию мебендазолом животных достоверно не отличалась от данных чистой инвазии и была ниже в 2.61 раза по сравнению с данными интактного контроля (рис. 2). Введение зараженным животным альбендазола характеризовалось повышением активности сперматогенеза в 1.3 раза по сравнению с подгруппой Tr₂, но оставалась ниже, чем у интактного контроля (P<0.01). Применение терапии мебендазолом экспериментального трихинеллеза в сочетании с индометацином не изменяло активность сперматогенеза по отношению к данным зараженных, не получавших лечения животных (P>0.05), которая была достоверно снижена в 2.46 раза по сравнению с подгруппой K₁. У зараженных и пролеченных альбендазолом с индометацином мышей показатель активности сперматогенеза составил 100.34+1.05, что было достоверно выше на 35.3% по сравнению с чистой инвазией и ниже на 42.4%, чем у интактного контроля. Терапия мебендазолом с бемитилом достоверно повышала активность сперматогенеза у зараженных мышей на 15.1% по сравнению с данными подгруппы Tr₂, но она достоверна была ниже в 2.3 раза по сравнению с данными подгруппы K₁. У зараженных, пролеченных альбендазолом с бемитилом, мышей показатель активности

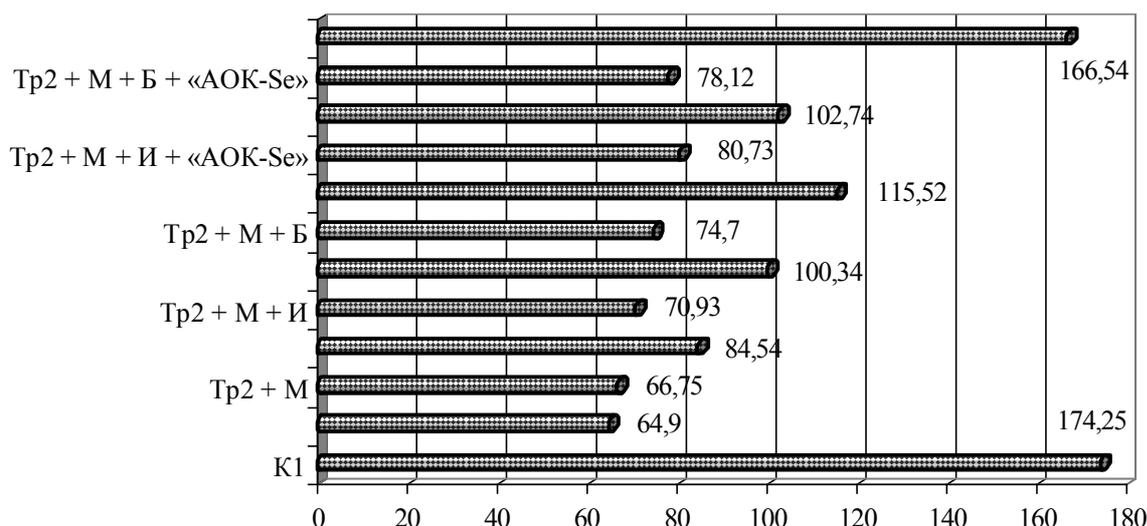


Рис. 2 Активность сперматогенеза на 42 день наблюдения у мышей - самцов линии СВА при комбинированной терапии трихинеллеза на стадии мигрирующих личинок.

сперматогенеза достоверно был выше на 78% по сравнению с чистой инвазией и ниже на 33.7% чем у интактного контроля. Применение терапии трихинеллеза мебендазолом с индометацином или бемитилом и витаминным комплексом с Se в подгруппах “Tr₂ + M + И + «АОК - Se»” и “Tr₂ + M + Б + «АОК - Se»” привело к достоверному повышению активности сперматогенеза почти в 1.25 раза по сравнению с данными чистой инвазии, хотя число сперматозоидов в придатках у мышей этих подгрупп было ниже, чем в подгруппе K₁ (P<0.01). Терапия трихинеллеза альбендазолом, индометацином и комплексом витаминов с Se сопровождалась повышением активности сперматогенеза в 1.58 раза по сравнению с чистой инвазией и снижением в 1.7 раза по сравнению с интактным контролем. Наибольшую эффективность дало лечение трихинеллеза альбендазолом с бемитилом и комплексом витаминов с Se, так как активность сперматогенеза у животных этой группы достоверно не отличалась от данных интактного контроля.

Обсуждение

Применение мебендазола или альбендазола в течение 6 дней на стадиях мигрирующих и инкапсулированных личинок трихинелл не может полностью защитить геном клеток хозяина. Это подтверждается сохранением высоких уровней микроядродержащих соматических и генеративных клеток хозяина, низкой активно-

стью сперматогенеза, чем у интактного контроля и снижением на 30% числа личинок паразитов в диафрагме по сравнению с зараженными, не получавшими лечения мышами.

Комбинированная терапия мебендазолом или альбендазолом с индометацином или бемитилом на стадиях мигрирующих и инкапсулированных личинок трихинелл более значительно снижает уровни микроядродержащих клеток, число личинок трихинелл в диафрагме (в среднем на 46.5%) и повышает активность сперматогенеза, чем назначение только одного антигельминтика. Однако абсолютные величины большинства микроядродержащих типов клеток костного мозга и семенников превышало показатели интактного контроля.

Назначение мебендазола и нестероидного противовоспалительного препарата индометацина или антимулагенного препарата бемитила в комбинации с комплексом витаминов – антиоксидантов с Se на стадиях мигрирующих и инкапсулированных личинок трихинелл оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина, чем применение только антигельминтика с индометацином или бемитилом. Применение указанных выше комбинаций препаратов приводила к более интенсивному снижению микроядродержащих клеток костного мозга и семенников почти всех исследованных типов до показателей интактного контроля и повышению активности сперматогенеза. Кроме того, в подгруппах “Tr₁ + M + И + «АОК - Se»” и “Tr₁ + M + Б + «АОК -

Se»” было отмечено максимальное снижение числа личинок в диафрагме в 8.6 и 5.68 раз соответственно по сравнению с остальными подгруппами группы Tr₁. Это, по-видимому, связано с более сильным трихинеллоцидным действием мебендазола по сравнению с альбендазолом.

Комбинированная терапия альбендазолом с индометацином или бемитилом в сочетании с витаминным антиоксидантным комплексом с Se на стадии мигрирующих личинок трихинелл характеризовалась достоверным снижением количества микродрозоносодержащих клеток костного мозга и семенников большинства исследованных типов до показателей интактного контроля, а также повышением активности сперматогенеза. Наилучшие результаты защиты генома хозяина были достигнуты при применении терапии экспериментального трихинеллеза альбендазолом с индометацином или бемитилом в комбинации с препаратом «АОК – Se» на стадии инкапсулированных личинок. Все исследуемые уровни микродрозоносодержащих клеток костного мозга, семенников у мышей достоверно снижались по отношению к данным чистой инвазии и не отличались от показателей интактного контроля. Число личинок в диафрагме у животных в подгруппах “Tr₁ + A + И + «АОК – Se»” и “Tr₁ + A + И + «АОК – Se»” снижалось в среднем в 2.3 раза по сравнению с данными чистой инвазии.

Выводы

При терапии трихинеллеза средней тяжести на стадиях мигрирующих и инкапсулированных личинок целесообразно назначать мебендазол или альбендазол вместе с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов - антиоксидантов с Se для предупреждения цитогенетических повреждений соматических и генеративных клеток хозяина, а также для нормализации активности сперматогенеза. Лучшие результаты в этом отношении дает применение альбендазола совместно с бемитилом и комплексом витаминов-антиоксидантов с Se. Максимальным трихинеллоцидным эффектом обладает схема лечения мебендазолом с индометацином или бемитилом и комплексом витаминов - антиоксидантов с Se.

Литература

1. Абакумов В.З., Слободская Н.С., Троян Э.И. Способ сравнительной оценки активности сперматогенеза // Гродненский гос. мед. институт (ВУ). - Патент № 950747. Выдан 30.12.1997. - 2 с.
2. Бекиш Вл.Я. Мигрирующие личинки аскарид и их метаболиты как мутагены // Сб. науч. трудов IV съезда врачей-инфекционистов Республики Беларусь, 1997. - Витебск. - С. 21-22.
3. Бекиш Вл.Я. Воздействие трихинеллезной инвазии на процессы свободнорадикального окисления и антиоксидантную активность в мышцах и семенниках у мышей линии СВА // Теория и практика борьбы с паразитар. забол. (Матер. науч. конф.). - М.: 2002. - С. 18-20.
4. Бекиш Вл.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном трихинеллезе // Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразит. заболеваний человека (Труды III Международ. науч. - практич. конф.). - Витебск. - 2002. - С. 68-75.
5. Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В. Методика постановки микроядерного теста в семенниках мышей // Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тезисы докл. 58 - ой науч. сессии ВГМУ). - Витебск. - 2003. - С. 4-5.
6. Бекиш О.-Я.Л., Озерецковская Н.Н. Влияние противовоспалительных нестероидных средств на течение экспериментального трихинеллеза у белых крыс // Матер. докл. IV Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. - Ереван. - 1985. - С. 66-68.
7. Бекиш О.-Я. Л., Степанов А. В. Цитогенетическое исследование клеток красного костного мозга белых мышей, инвазированных власоглавами // Сб. Роль наследственных факторов в патогенезе заболеваний человека. - Витебск. - 1992. - С. 93-95.
8. Бекиш О.-Я.Л., Бурак И.И., Острейко Н.Н. Экспериментальный трихинеллез: методы воспроизведения модели // Деп. во ВНИИМИ, № Д-5592, 20.9.82. - 20 с.
9. Бекиш О.-Я.Л., Калинин Л.В., Любаковская Л.А. Цитогенетические изменения в клетках костного мозга белых крыс при трихинеллезе различной степени тяжести // Сб. Роль наследственных факторов в патогенезе заболеваний человека. - Витебск. - 1992. - С. 73-78.
10. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Побяржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов // Вести НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. News of biomedical science., 2001. - №2. - С. 70-74.
11. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены – скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. - М.: Медицина. - 1998. - С. 242-247.
12. Ильинских Н.Н. Популяционные исследования цитогенетической патологии в очагах описторхоза в условиях Обь-Иртышского бассейна // В кн.: Комплексные гигиенические исследования - в

- практику здравоохранения. - Новокузнецк. - 1981. - С. 481-484.
13. Куликова Н.А. Состояние перекисного окисления липидов в крови белых крыс, инвазированных *T. spiralis* и *T. pseudospiralis* // Матер. 5 Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. - М.: - 1988. - С. 92-93.
 14. Переверзева Э.В., Веретенникова Н.Л., Озерцовская Н.Н., Фалеева О.А. Влияние мебендазола в сочетании с вольтареном и индометацином на течение кишечной фазы и интенсивность инвазии скелетных у мышей, зараженных *T. spiralis* // Матер. V Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. - М.: - 1988. - С. 165-168.
 15. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer // Mutation Research. Fundament. and Molecular Mechanisms of Mutagenesis., 2001. - Vol. 475. - P. 123-139.
 16. Motorna O.O., Martyn H., Gentile G.J., Gentile J.M. Analysis of *lacI* mutations in Big Blue® transgenic mice subjected to parasite-induced inflammation // Mutation Research. Fund. and Mol. Mechanisms of Mutagenesis., 2001. - Vol. 484. - P. 69-76.
 17. Serrano-Garcia L, Montero-Montoya R. Micronuclei and Chromatid Buds Are the Result of Related Genotoxic Events // Environ. Mol. Mutagen., 2001. - Vol. 38. - №1. - P. 38-45.
 18. Shubber E. K., Salin H. Cytogenetic studies on blood lymphocytes from patients with *Shistosoma mansoni* // Jap. J. Med. Sci. and Biol., 1987. - Vol. 40. - №4. - P. 137-145.
 19. Schmid W. The micronucleus test // Mutat. Research., 1975. - Vol. 31. - №1. - P. 9-16.

*Поступила 14.09.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.*



© ПОБЯРЖИН В.В., БЕКИШ Вл.Я., 2003

НАРУШЕНИЯ В ГЕНОМЕ ХОЗЯИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИМЕНОЛЕПИДОЗЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ ВВЕДЕННОГО ИНВАЗИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ЗАРАЖЕНИИ

ПОБЯРЖИН В.В., БЕКИШ Вл.Я.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Изучены цитогенетические повреждения в наследственном аппарате соматических и генеративных клеток хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении. Для анализа состояния генома хозяина при гименолепидозе проводили микроядерные тесты в костном мозге и семенниках, а также хроматингетерогенный тест в семенниках. Установлено, что гименолепидозная инвазия сопровождается синхронным повреждением наследственного аппарата соматических и генеративных клеток сперматогенеза хозяина. Уровень нарушений в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе зависит от стадий развития паразита и максимально выражен на 3 и 14 дни инвазии. Тяжесть цитогенетических повреждений в наследственном аппарате клеток хозяина связана с дозой введенного инвазионного материала при заражении икратно достоверно возрастает при ее увеличении в линейной зависимости.

Ключевые слова: карликовый цепень, микроядерный тест, костный мозг, семенники, мутагенез.

Abstract. The cytogenetic damages in the hereditary apparatus of somatic and generative cells of the host depending upon the dose of invasion material on infection were investigated in experimental hymenolepiasis. The micronucleus tests in bone marrow and testicles as well as the chromatingeterogenic test in testicles were used to analyze the host genome state in hymenolepiasis. It was established that hymenolepiasis invasion caused synchronous damages in the hereditary apparatus of somatic and generative cells of the host spermatogenesis. The range of these host genome damages depends upon the stages of parasite development and is maximally marked on the 3rd and the 14th days of invasion. The severity of cytogenetic damages in the hereditary apparatus of the host cells is associated with the dose of invasion material on infection and an authentic divisible increase is observed at its augmentation in linear dependence.

Метаболиты власоглавов, трихинелл и мигрирующих личинок аскарид вызывают нарушения в наследственном аппарате соматических клеток экспериментальных животных, которые зависят от дозы введенного инвазионного материала, становятся более значимыми при ее увеличении и характеризуются повышением уровня микроядродержащих клеток эритроцитарного ряда, аберрантных и анеуплоидных клеток костного мозга [8, 4, 2].

Нами было установлено, что у мышей, зараженных в дозе 20 инвазионных яиц *Hymenolepis nana* var. *muris* на 1 г массы тела, отмечается повышение уровней поли- и нормохроматофильных эритроцитов с микроядрами, числа гипоплоидных, гиперплоидных и аберрантных клеток костного мозга, а также микроядродержащих сперматогониев, сперматозоидов и сперматид в семенниках. Эти изменения зависели от стадий развития паразитов и были наиболее выражены в период их высокой биологической активности [3, 5]. Однако взаимосвязь между дозой заражения и тяжестью цитогенетических изменений в соматических и генеративных клетках при гименолепидозе не изучена.

Цель работы – изучить цитогенетические повреждения в наследственном аппарате соматических и генеративных клеток хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении.

Методы

Исследование проведено на 400 мышам-самцах линии СВА массой 16-18 г, которые были разделены на две группы (I и II) по 200 животных в каждой. Группы делилась на четыре подгруппы по 50 мышей. Животным первых подгрупп I-ой и II-ой групп (интактные контроли) вводили 0,2 мл 2% крахмального геля, остальных заражали внутрижелудочно в дозах 5, 20 или 40 инвазионных яиц *H. nana* var. *muris* на 1 г массы тела соответственно [6]. Забой контрольных и зараженных животных про-

водили на 3, 7, 14, 21 и 28-й дни от начала инвазии. На каждый срок наблюдения во всех подгруппах брали по 10 животных.

В группе I проводили микроядерные тесты в костном мозге [9] и семенниках [1]. У каждого животного исследовалось по 1000 полихроматофильных эритроцитов (ПХЭ), 1000 нормохроматофильных эритроцитов (НХЭ), а также по 200 сперматогониев (СГ), 200 сперматозоидов (СЦ), 200 сперматид (СТ) и определялось количество этих клеток с микроядрами (МЯ). Микроскопические исследования выполнены на микроскопе DMRB фирмы Leica при увеличении 1200х.

В группе II изучали повреждения молекулы ДНК в сперматозоидах мышей с применением хроматингетерогенного теста [7], модифицированного нами для животных. Для этого выделяли канальцы из семенников мышей, промывали их в фарфоровой ступке с 5 мл 2,2 % раствора трехзамещенного цитрата натрия, затем измельчали изогнутой препаровальной иглой в 3 мл раствора Тироде. Суспензию выдерживали 5 мин при комнатной температуре в центрифужной пробирке для осаждения крупных фрагментов семенных канальцев. Верхний слой суспензии переносили во вторую пробирку и центрифугировали 5 минут при 1300 об/мин. Супернатант удаляли, осадок ресуспензировали в 3 мл раствора Тироде и повторяли центрифугирование при тех же параметрах. После удаления супернатанта взвесь клеток ресуспензировали в 0,3 мл надосадочной жидкости. Мазок готовили с помощью предметного стекла со сточенным под углом краем. Микропрепараты высушивали, фиксировали 2 часа в жидкости Карнуа и окрашивали флюорохром акридиновым-оранжевым (2 мг красителя на 190 мл буфера: 100 мл 1н C_2H_3COONa , 90 мл 1н HCl) разведенным 1 к 10 дистиллированной водой в течение 7 минут, после чего промывали в дистиллированной воде и высушивали без доступа света в течение 24 часов при комнатной температуре. Анализ микропрепаратов проводили на люминисцентном микроскопе Микмед-2 фирмы Ломо при увеличении 600х. У каждого животного исследовалось 1000 сперматозоидов и определялись проценты с двуцепочечной нормальной (зеленое свечение) и одноцепочечной денатурированной (желтое,

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики - Поляржин В.В.

оранжевое или красное свечение) молекулами ДНК.

Полученные результаты обрабатывались статистически на ПЭВМ с использованием программ Statgraphics 2.1 и Excel 2000, просчитывалась средняя арифметическая и ошибка средней арифметической ($M+m$). Достоверность выявляемых различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

При проведении микроядерного теста в костном мозге у контрольных животных I группы МЯ в НХЭ не было отмечено, а количество микроядеросодержащих ПХЭ в течение опыта варьировало от $0,5+0,15$ до $1,1+0,17$ (рис. 1).

1,6 раза, чем у животных, зараженных в дозе 5 яиц/г (рис. 1). Количество микроядеросодержащих НХЭ достоверно в 5 раз превышало аналогичный показатель контрольной группы. На 7 день наблюдения число ПХЭ с МЯ в 4 раза было выше, чем у незараженных животных ($P<0,01$). К 14 дню отмечалось достоверное увеличение микроядеросодержащих ПХЭ более чем в 2,5 раза по сравнению с данными интактного контроля.

У мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г массы тела, к 3 дню наблюдения количество ПХЭ в 4,9 раза и НХЭ в 13 раз достоверно превышало контрольные показатели (рис. 1). При проведении анализа данных животных, зараженных в дозах 40 и 20 яиц/г, у первых было ПХЭ и НХЭ с МЯ в 1,5 и 2,6 раза больше соответственно

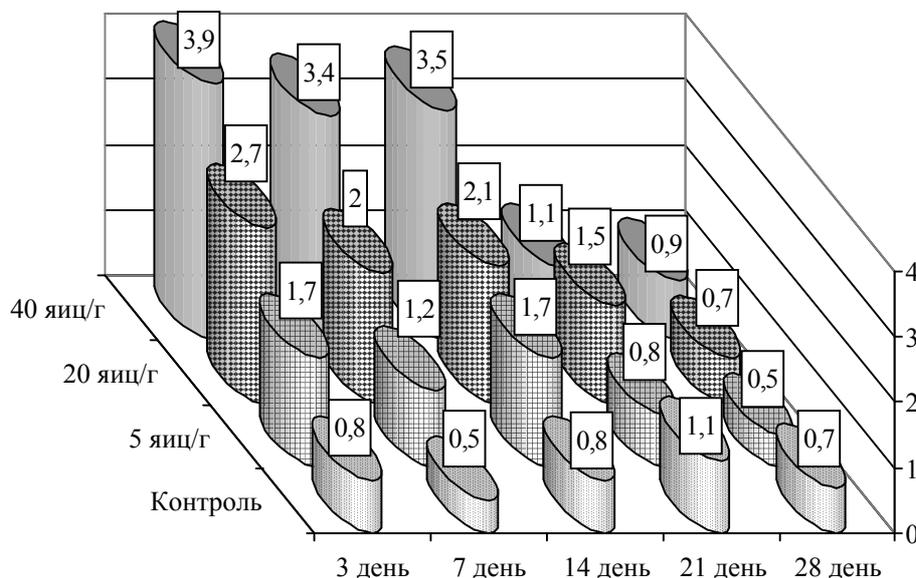


Рис. 1. Количество полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазивного материала и сроков наблюдения.

У зараженных в дозе 5 яиц/г массы тела мышей на 3 день наблюдения количество микроядеросодержащих ПХЭ в костном мозге было достоверно выше в 2,1 раза, чем в контрольной группе (рис. 1). К 14 дню количество ПХЭ с МЯ в 2,1 раза превышало показатели интактного контроля ($P<0,01$). Число НХЭ с МЯ во все сроки наблюдения не отличалось от контрольных уровней ($P>0,05$).

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г массы тела на 3 день число ПХЭ с МЯ достоверно превышало данные интактного контроля более чем в 3 раза, а также было выше в

($P<0,01$). К 7 дню эксперимента уровни микроядеросодержащих ПХЭ в 6,8 раза и НХЭ с МЯ в 7 раз достоверно были выше, чем у незараженных мышей. У инвазированных в дозе 40 яиц/г животных отмечалось увеличение числа ПХЭ с МЯ в 1,7 раза при сравнении с данными мышей, зараженных в дозе 20 яиц/г ($P<0,01$). На 14 день наблюдения количество ПХЭ с МЯ в 4,4 раза и НХЭ с МЯ в 9 раз превышало показатели интактного контроля ($P<0,01$). При сравнении данных животных, зараженных в дозах 40 и 20 яиц/г, у первых было отмечено достоверное увеличение числа микроядеросодержащих ПХЭ в 1,8 раза.

При проведении микроядерного теста в семенниках у контрольных животных I группы количество микроядеросодержащих СГ, СЦ и СТ в течение опыта находилось в пределах от 0,2+0,13 до 0,6+0,16 (рис. 2).

зателей животных, зараженных в дозе 40 и 20 яиц/г, отмечено достоверное увеличение СГ и СЦ в 1,8 раза в каждом виде клеток. К 14 дню наблюдения количество микроядеросодержащих СГ в 5,3 и 2 раза соответственно превышало

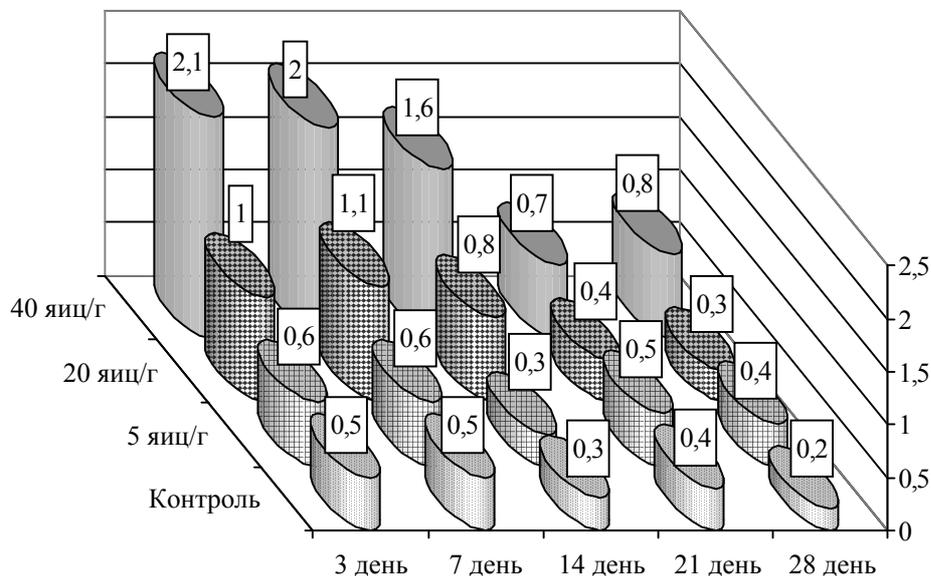


Рис. 2. Количество сперматогониев с микроядрами в семенниках мышей при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала и сроков наблюдения.

При дозе заражения 5 яиц/г показатели исследуемых клеток сперматогенеза с МЯ достоверно не превышали данные незараженных животных на протяжении всего эксперимента (рис. 2).

После увеличения дозы заражения до 20 яиц/г на 3 день опыта отмечался рост числа СГ с МЯ в 2 раза ($P < 0,05$) по сравнению с незараженными животными (рис. 2). К 7 дню число микроядеросодержащих СГ более чем в 2 раза, а СЦ в 2,5 раза достоверно превышало показатели интактного контроля. Уровень СГ с МЯ на 14 день эксперимента в 2,7 раза был выше, чем у контрольных мышей ($P < 0,05$). На 28 день количество микроядеросодержащих СТ более чем в 1,5 раза достоверно превышало показатели незараженных животных.

У мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г массы тела, на 3 день наблюдения число микроядеросодержащих СГ достоверно превышало показатели интактных и зараженных в дозе 20 яиц/г животных в 4,2 и 2,1 раза соответственно (рис. 2). Количество СГ с МЯ на 7 день у опытных мышей в 4 раза и СЦ в 4,5 раза было выше, чем у контрольных. При сравнении данных пока-

показатели интактных и зараженных в дозе 20 яиц/г животных ($P < 0,01$). На 28 день отмечалось достоверное увеличение уровня СТ с МЯ в 3,5 раза по сравнению с интактным контролем и в 1,9 раза – с животными, зараженными в дозе 20 яиц/г.

При проведении хроматингетерогенного теста у незараженных животных II-ой группы процент сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в течение опыта находился в пределах от 8,9+0,19 до 12,1+0,15 на 1000 клеток (рис. 3).

У мышей, зараженных в дозе 5 яиц/г, уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК достоверно превышал на 7 и 21 дни наблюдения показатели интактных животных более чем в 1,5 раза (рис. 3).

При заражении мышей в дозе 20 яиц/г к 7 дню наблюдения число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 2,8 и 1,6 раза соответственно достоверно превышали аналогичный показатель контрольных и зараженных в дозе 5 яиц/г животных (рис. 3). На 21 день отмечалось увеличение уровня сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 2,6 раза по сравнению с показателями контрольных мышей. Этот показатель

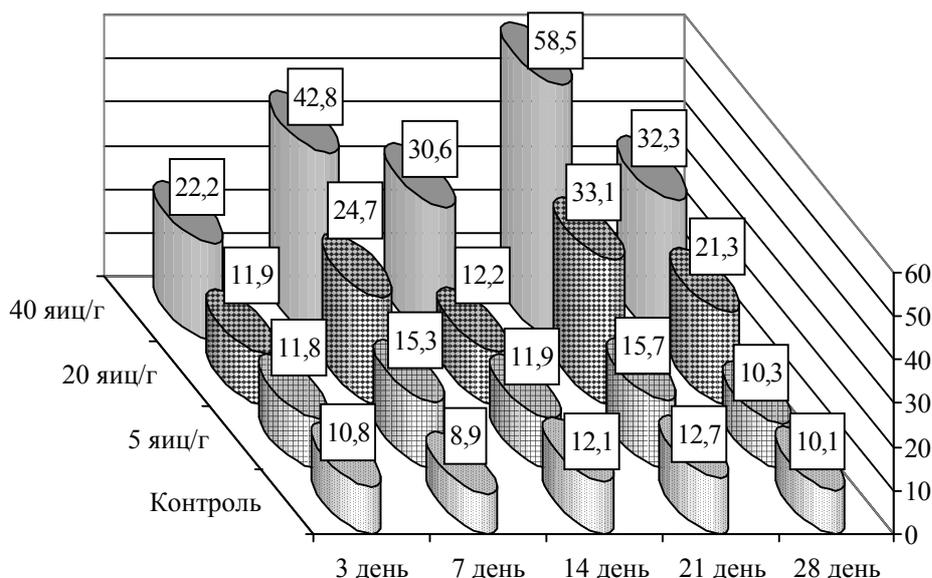


Рис. 3. Проценты сперматозоидов с одноцепочной молекулой ДНК в семенниках мышей при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала и сроков наблюдения.

был выше в 2,1 раза, чем у животных, зараженных в дозе 5 яиц/г ($P < 0,01$). К 28 дню количество половых клеток с поврежденной ДНК у опытных животных достоверно в 2,1 раза превышало данные интактного контроля.

У инвазированных животных в дозе 40 яиц/г на 3 день отмечалось достоверное увеличение числа сперматозоидов с одноцепочечной ДНК в 2,1 раза по сравнению с интактным контролем (рис. 3). К 7 дню эксперимента число сперматозоидов с денатурированной ДНК в 4,8 раза превышало уровень интактного контроля и в 1,7 раза – показатели мышей, зараженных в дозе 20 яиц/г ($P < 0,01$). На 14 день количество сперматозоидов с поврежденной молекулой ДНК было в 2,5 раза достоверно выше, чем у неинвазированных мышей. К 21 дню процент половых клеток с нарушенной ДНК достоверно в 4,6 и 1,8 раза соответственно превышал аналогичные показатели интактных и зараженных в дозе 20 яиц/г животных. Уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК у мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г, на 28 день был выше в 3,2 раза, чем в контрольной группе ($P < 0,01$). Это число достоверно в 1,5 раза превышало показатели животных, инвазированных в дозе 20 яиц/г массы тела.

Обсуждение

Установлено, что у мышей, зараженных в дозе 5 инвазионных яиц гименолеписов на 1 г

массы тела, число ПХЭ с МЯ на 3 и 14 дни и сперматозоидов с денатурированной молекулой ДНК на 7 и 21 дни от начала инвазии достоверно превышали показатели интактных животных.

При заражении мышей в дозе 20 яиц/г нами были получены результаты микроядерных тестов в костном мозге и семенниках, которые соответствовали данным исследований, проведенных нами ранее [3], а именно: количество микроядеросодержащих ПХЭ превышало уровень незараженных животных на 3, 7 и 14 дни, а число НХЭ с МЯ на 3 день ($P < 0,01$). Уровень ПХЭ с МЯ на 3 день наблюдения достоверно в 1,6 раза превышал показатель животных, зараженных в дозе 5 яиц/г. В семенниках отмечалось достоверное увеличение числа СГ с МЯ на 3, 7 и 14 дни, СЦ с МЯ на 7 день, а также микроядеросодержащих СТ к 28 дню эксперимента по сравнению с интактным контролем. При проведении хроматингетерогенного теста количество сперматозоидов с одноцепочечной ДНК превышало уровень незараженных животных на 7, 21 и 28 дни от начала инвазии ($P < 0,01$). Этот показатель достоверно был выше в 1,6 и 2,1 раза на 7 и 21 дни наблюдения соответственно по сравнению с данными мышей, зараженных в дозе 5 яиц/г.

У животных, инвазированных в дозе 40 яиц/г, число ПХЭ и НХЭ с МЯ на 3, 7 и 14 дни было выше по сравнению с незараженными

($P < 0,01$). При сравнении данных показателей мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г, с инвазированными животными в дозе 20 яиц/г было установлено достоверное увеличение количества микроядродержащих ПХЭ в 1,5 - 1,8 раза на 3, 7 и 14 дни, а ПХЭ в 2,6 раза на 3 день от начала инвазии. В семенниках отмечалось увеличение числа СГ с МЯ на 3, 7 и 14 дни, СЦ с МЯ на 7 день и СТ с МЯ к 28 дню по сравнению с неинвазированными животными ($P < 0,01$). У мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г, количество микроядер достоверно было выше в СГ в 1,8 - 2,1 раза на 3, 7 и 14 дни, СЦ в 1,8 раза на 7 день, СТ в 1,9 раза к 28 дню чем у инвазированных в дозе 20 яиц/г мышей. Количество сперматозоидов с денатурированной молекулой ДНК при дозе 40 яиц/г превышало показатели интактного контроля на протяжении всего эксперимента ($P < 0,01$). При сопоставлении данных мышей, зараженных в дозе 40 яиц/г, с уровнем животных, инвазированных в дозе 20 яиц/г, у первых отмечался достоверный рост в 1,5 - 1,8 раза сперматозоидов с поврежденной ДНК на 7, 21 и 28 дни.

Таким образом, метаболиты *Hymenolepis pana* var. *muris* обладают мутагенным воздействием как на соматические, так и на генеративные клетки сперматогенеза хозяина, которое приводит к росту числа микроядродержащих поли- и нормохроматофильных эритроцитов в костном мозге, сперматогониев, сперматоцитов, сперматид с микроядрами и сперматозоидов с одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках у мышей линии СВА. Наиболее выраженные цитогенетические изменения у хозяина отмечаются в период высокой биологической активности паразитов и зависят от интенсивности инвазии.

Выводы

1. Гименолепидозная инвазия сопровождается синхронным повреждением наследственного аппарата соматических и генератив-

ных клеток сперматогенеза хозяина.

2. Уровень нарушений в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе зависит от стадий развития паразита и максимально выражен на 3 и 14 дни инвазии.

3. Тяжесть цитогенетических повреждений в наследственном аппарате клеток хозяина связана с дозой введенного инвазионного материала при заражении и кратно достоверно возрастает при ее увеличении в линейной зависимости.

Литература

1. Бекиш В.Я., Поляржин В.В. Методика постановки микроядерного теста в семенниках мышей// Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 58 науч. сессии ВГМУ). - Витебск, 2003. - С. 4 - 5.
2. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я. Мутагенный эффект метаболитов мигрирующих личинок аскарид (*Ascaris suum*)// Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі (Сер. біял. навук). - № 2. - 2000. - С. 109-113.
3. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш Вл.Я., Поляржин В.В., Колмогоров В.И. Нарушения в генетическом аппарате соматических и генеративных клеток хозяина, вызванные метаболитами гельминтов// Вести НАН Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. News of biomedical science. - 2001. - №2. - С. 70-74.
4. Калинин Л.В., Бекиш О.-Я.Л. Оценка мутагенной активности трихинеллезной инвазии с помощью цитогенетических тестов// Тез. докл. межд. науч. конф. "Актуал. пробл. мед. и вет. паразитологии". - Витебск. - 1993. - С. 11-12.
5. Поляржин В.В. Метаболиты *Hymenolepis pana* как мутагены соматических клеток хозяина // Вопросы экспериментальной биологии и медицины: Сб. науч. трудов ВГМУ. - Витебск, 1999. - С. 73 - 77.
6. Поляржин В.В., Бекиш О.-Я.Л. Экспериментальная модель воспроизведения гименолепидоза// Совр. паразитология: пробл. и перспективы (Тр. конф., посвящ. 65-летию каф. мед. биол. и общей генетики). - Витебск. - 1999. - С. 34-36.
7. Сексология и андрология/ Под. ред. Возианова А.Ф., Горпиченко И.И.. - Абрис. - Киев. - 1997. - С. 713-714.
8. Степанов А.В. Характеристика наследственного аппарата хозяина при трихоцефалезной инвазии// XI конф. Украинского общества паразитологов. (Тез. докл.). - Киев. - 1993. - С. 156.
9. Schmid W. The micronucleus test// Mutat. Res. - 1975. - Vol. 31, №1 - P. 9-16.

Поступила 24.09.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

© СИДОРОВИЧ Р.Р., 2003

ТРАНСПОЗИЦИЯ БОЛЬШОЙ ГРУДНОЙ МЫШЦЫ КАК МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ АКТИВНОГО СГИБАНИЯ ПРЕДПЛЕЧЬЯ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЛЕЧЕВОГО СПЛЕТЕНИЯ

СИДОРОВИЧ Р.Р.

НИИ неврологии, нейрохирургии и физиотерапии

Министерства здравоохранения Республики Беларусь, г. Минск

Резюме. С учетом анатомо-топографических особенностей иннервации и кровоснабжения предложена методика биполярной транспозиции нижней половины грудино-реберной, брюшной частей БГМ на нервно-сосудистой ножке в ложе удаленной парализованной двуглавой мышцы плеча с формированием тубулизованного лоскута, удлинением его дистальных отделов лоскутом широкой фасции бедра. Описаны основные этапы операции. Дана оценка ее преимуществ по сравнению с другими методиками транспозиции этой мышцы. В послеоперационном периоде у 4 больных получен отличный, у одного – хороший результат восстановления объема и силы активного сгибания предплечья в локтевом суставе.

Ключевые слова: *большая грудная мышца, транспозиция, травма плечевого сплетения.*

Abstract. With due respect to anatomic and topographic properties of innervation and blood supply a technique is proposed to carry out the bipolar transposition of the lower half of sternocostal and abdominal portions of musculus pectoralis major with the neurovascular intact bundle in the place of the removed paralyzed biceps with the formation of a tubularised flap and the extension of its distal portions by a flap from the thigh broad fascia. The key operative stages are described. The technique's advantages over other transposition techniques are evaluated. In the postoperative period 4 patients out of 5 have shown excellent results of recovery whereas 1 patient has shown good result of volume and active flexion strength restoration in the forearm.

Проблема травматического повреждения плечевого сплетения (ПС) является актуальной в связи с постоянным ростом травматизма, особенно у лиц молодого трудоспособного возраста. В большинстве случаев утрачивается активное сгибание предплечья в локтевом суставе, что значительно ограничивает функциональные возможности верхней конечности. Широко применяемые операции на нервных структурах эффективны в 60-70% в зависимости от характера и уровня повреждения ПС, а также давности травмы [3, 6, 7].

В случаях тяжелых тракционных травм ПС, характеризующихся обширностью повреждения его структур на протяжении, а также в поздние сроки после травмы (свыше одного года) в пос-

леднее время нами применяются операции транспозиции функционально сохранных мышц на переднюю поверхность плеча с целью восстановления функции активного сгибания предплечья [2, 3, 4, 5].

В связи с анатомо-топографическими особенностями наиболее часто для транспозиции используется широчайшая мышца спины, которая имеет достаточную мышечную массу, длину нервно-сосудистой ножки, направление мышечных волокон, физиологически приемлемое для эффективного сокращения [2, 4, 11]. В случаях нарушения иннервации данной мышцы выполняется транспозиция трехглавой мышцы плеча, трапецевидной мышцы, большой грудной мышцы (БГМ) [3].

Транспозиция БГМ использовалась с целью восстановления активного сгибания предплечья при травматическом повреждении ПС

лишь в единичных случаях, причем результаты ее были недостаточно эффективны [8, 10, 11].

С учетом анатомо-топографических особенностей иннервации и кровоснабжения нами предложена методика биполярной транспозиции нижней половины грудино-реберной, брюшной частей БГМ на нервно-сосудистой ножке в ложе удаленной парализованной двуглавой мышцы плеча с формированием тубулизованного лоскута, удлинением его дистальных отделов лоскутом широкой фасции бедра.

Методы

Операция выполняется в положении больного на спине с отведением плеча от туловища на стороне повреждения ПС под углом 45°, сгибанием предплечья в локтевом суставе на 90° в положении супинации; включает 5 основных этапов.

Первый этап: мобилизация лоскута нижней половины грудино-реберной и брюшной части БГМ на нервно-сосудистой ножке; формирование тубулизованного мышечного лоскута.

Производится разрез по латеральной поверхности БГМ от ее сухожилия до нижнего края

(7 ребро). Выделяется наружная (кожная) поверхность грудино-реберной и брюшной частей БГМ. Поднимается нижний край мышцы, выделяется внутренняя (реберная) поверхность этих частей БГМ.

Прослеживается нервно-сосудистая ножка (латеральный передний грудной нерв, ветвь грудо-акромиальной артерии к БГМ, вена) в верхней половине грудино-реберной части (рис. 1), где ее ход перпендикулярен мышечным волокнам, а также нервно-сосудистые ворота мышцы, которые располагаются на границе верхней и нижней половин грудино-реберной части. Проекционно переносится место вхождения нервно-сосудистой ножки (ворот мышцы) из внутренней поверхности мышцы на наружную и, отступив 0,5-1,0 см кверху, выполняется отделение верхней половины грудино-реберной части от нижней параллельно мышечным волокнам. Нижний край БГМ поднимается и с использованием бинокулярной лупы ЛБВО (увеличение $\times 5,0$), микрохирургической техники выделяется нервно-сосудистая ножка до верхнего края ключичной части.

Затем мобилизуется медиальный передний грудной нерв и его ветви, участвующие в иннер-

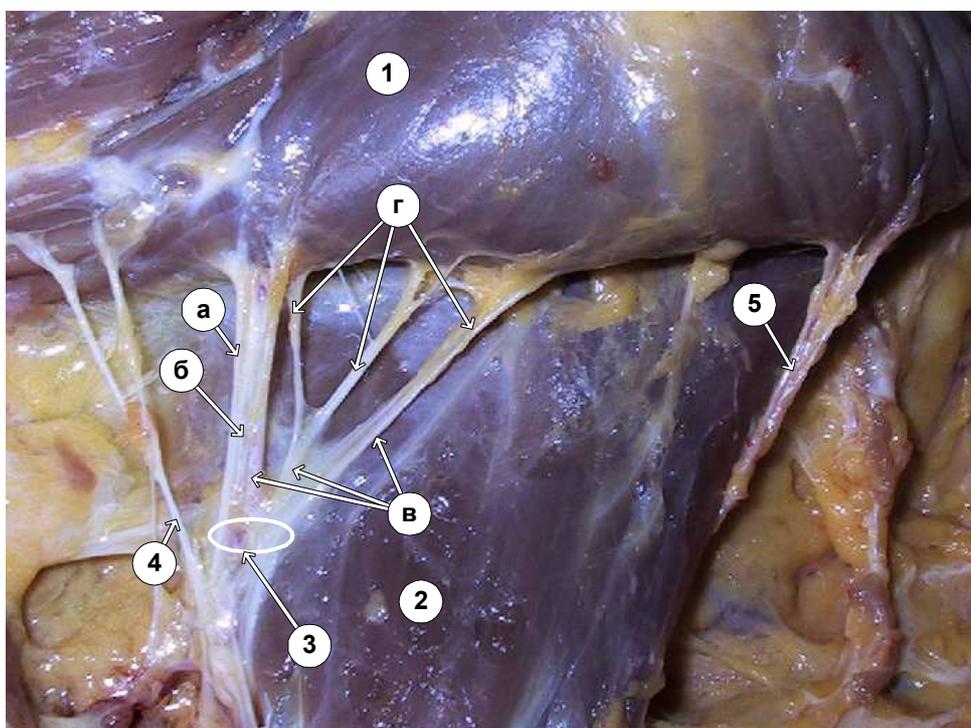


Рис. 1. Топографии иннервации и кровообращения большой грудной мышцы: 1 - большая грудная мышца (отведена); 2 - малая грудная мышца; 3 - нервно-сосудистая ножка: а) - латеральный передний грудной нерв; б) - вена; в) и г) ветви грудо-акромиальной артерии к большой грудной мышце; 4 - медиальный передний грудной нерв; 5 - боковая грудная артерия.

вазии нижней половины грудино-реберной и брюшной частей БГМ, а также при наличии - боковая грудная артерия, дополнительно кровоснабжающая брюшную часть мышцы (рис. 1).

После выделения нервно-сосудистой ножки, медиального переднего грудного нерва, боковой грудной артерии производится мобилизация нижней половины грудино-реберной и брюшной частей БГМ с помощью биполярной коагуляции. Верхний край мышечного лоскута отделяется параллельно мышечным волокнам. Отсечение медиального края осуществляется по границе бассейна кровоснабжения мышечного лоскута ветвями грудо-акромиальной артерии и внутренней грудной артерии с использованием бинокулярной лупы ЛБВО (увеличение $\times 5,0$). Дополнительно мобилизуется нижний край с отсечением от передней пластинки влагалища прямой мышцы живота.

При выделении латеральных отделов мышечного лоскута от гребешка большого бугорка

плечевой кости отсекается только та часть сухожилия, которая формируется нижней половиной грудино-реберной и брюшной частями БГМ, что в определенной мере позволяет сохранить оставшейся мышце свои функции.

Затем мобилизованный и отсеченный мышечный лоскут сворачивается веретенообразно и прошивается по краю шелком с приданием ему тубулизированной формы (рис. 2).

Второй этап: выделение лоскута широкой фасции бедра с последующей его фиксацией к дистальному отделу тубулизированного мышечного лоскута. Выполняется разрез по латеральной поверхности бедра. Выделяется и выкраивается лоскут широкой фасции бедра шириной 5-6 см и длиной около 15 см, который сворачивается медиальной поверхностью вовнутрь, прошивается по краю и фиксируется к дистальным отделам тубулизированного мышечного лоскута.

Третий этап: выделение и удаление денервированной двуглавой мышцы плеча.

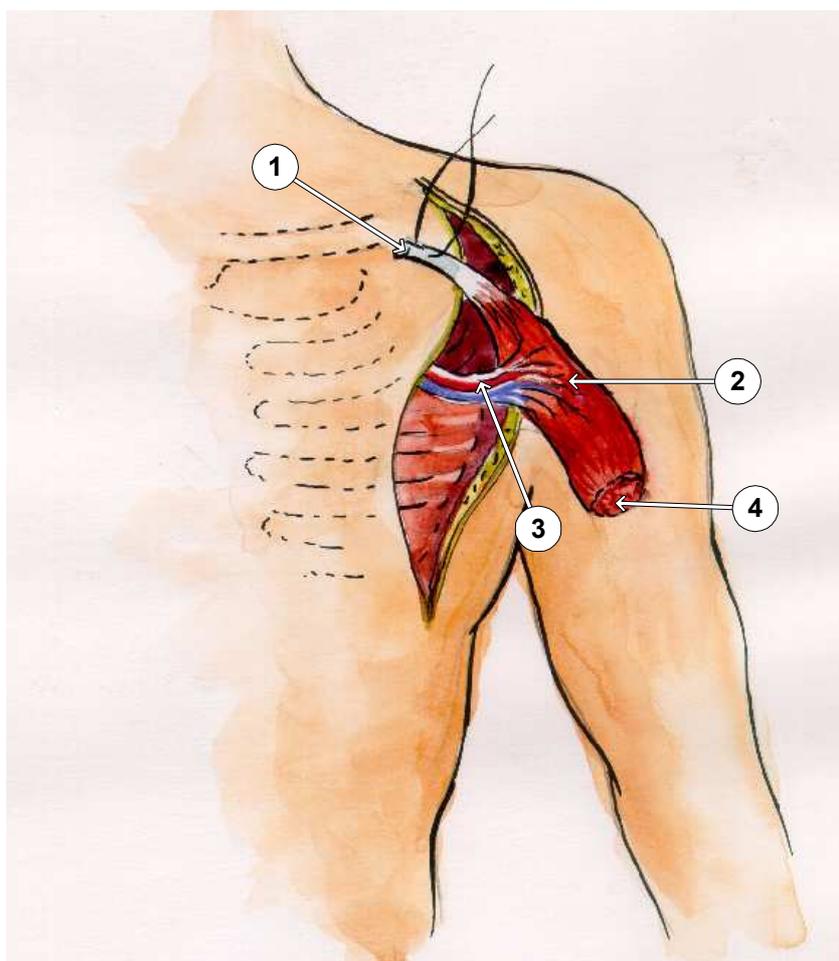


Рис. 2. Тубулизированный лоскут большой грудной мышцы на нервно-сосудистой ножке: 1 - сухожилие (проксимальный отдел) мышечного лоскута; 2 - мышечное брюшко; 3 - нервно-сосудистая ножка; 4 - дистальный отдел мышечного лоскута.

Производится линейный разрез в области клювовидного отростка лопатки или продлевается разрез на грудной клетке до ключицы. Выделяются короткая и длинная головки двуглавой мышцы плеча и отсекаются от места фиксации. Выполняется продольный разрез в области сухожилия двуглавой мышцы плеча. В фасциальном ложе мышца тупо выделяется, отсекается на уровне перехода мышечного брюшка в сухожилие и удаляется.

Четвертый этап: перемещение тубулизованного мышечного лоскута в ложе удаленной двуглавой мышцы плеча.

Тубулизованный лоскут нижней половины грудно-реберной и брюшной частей БГМ перемещается подкожно в фасциальное ложе удаленной парализованной двуглавой мышцы плеча таким образом, что проксимальный отдел проводится к клювовидному отростку лопатки, дистальный - к сухожилию удаленной двуглавой мышцы плеча (к локтевому суставу). При перемещении тубулизованного мышечного лоскута необходимо предупреждать перегибы, натяжение нервно-сосудистой ножки, медиального переднего грудного нерва, боковой грудной артерии.

Пятый этап: фиксация перемещенного мышечного лоскута дистально посредством лоскута широкой фасции бедра к сухожилию удаленной двуглавой мышцы плеча, проксимально - к клювовидному отростку лопатки.

После перемещения тубулизованного мышечного лоскута его дистальный отдел фиксируется к сухожилию удаленной двуглавой мышцы плеча посредством широкой фасции бедра шелковыми швами. Накладывается послойный шов раны нижней трети плеча.

В последующем мышечный трансплантат натягивается проксимально за его сухожилие таким образом, чтобы предплечье находилось в положении сгибания под углом 90° - 100° и супинации. Затем выполняется фиксация сухожилия тубулизованного лоскута к клювовидному отростку лопатки и послойный шов раны (рис. 3).

Последним моментом данного этапа операции является наложение швов на рану передней поверхности грудной клетки. С целью предупреждения несостоятельности швов, фиксирующих мышечный трансплантат, а также его перерастяжения накладывается гипсовая лангета от

плечевого пояса до пястных костей кисти в положении супинации и сгибания предплечья под углом 90° .

Обсуждение

Операция транспозиции БГМ с целью восстановления активного сгибания предплечья при травматическом повреждении ПС была впервые предложена в 1917 году Schulze-Berge и заключалась в прикреплении отсеченного от гребешка большого бугорка плечевой кости сухожилия БГМ к мышечному брюшку парализованной двуглавой мышцы плеча [8, 11]. При этом БГМ оставалась фиксированной к ключице, ребрам, груди, т.е. выполнялось монополярное перемещение латеральных отделов мышцы. Это не обеспечивало функционального замещения парализованной двуглавой мышцы плеча в связи с несовпадением оси трансплантата (БГМ) с осью натяжения по длине плеча. При сокращении трансплантата имело место приведение руки к туловищу, а не сгибание предплечья в локтевом суставе. Попытки G. Hohmann (1918), R.A. Rivorola (1928), F. Lange (1930) удлинить сухожилие транспозируемой БГМ с помощью шовного материала не приводило к повышению эффективности операции [11].

Вторым вариантом монополярной транспозиции была операция, предложенная Clark M.P. в 1946 году. Она заключалась в выделении и отсечении медиальных отделов БГМ от ключицы, ребер и грудины с последующим проведением ее подкожно на переднюю поверхность плеча и прикреплении к сухожилию или брюшку парализованной двуглавой мышцы плеча. При этом сухожилие БГМ оставалось фиксированным к гребешку большого бугорка плечевой кости. Аналогичный метод монополярной транспозиции БГМ с прикреплением дистального отдела трансплантата БГМ к лучевой кости и удлинением его участком передней пластинки влагалища прямой мышцы живота применил А.Е. Белосусов (1998).

Однако сохранение фиксации БГМ в проксимальном отделе к гребешку большого бугорка плечевой кости не позволяет избежать нестабильности в плечевом суставе, развивающейся вследствие атрофии мышц плечевого пояса при параличе Эрба-Дюшенна и проявляющейся под

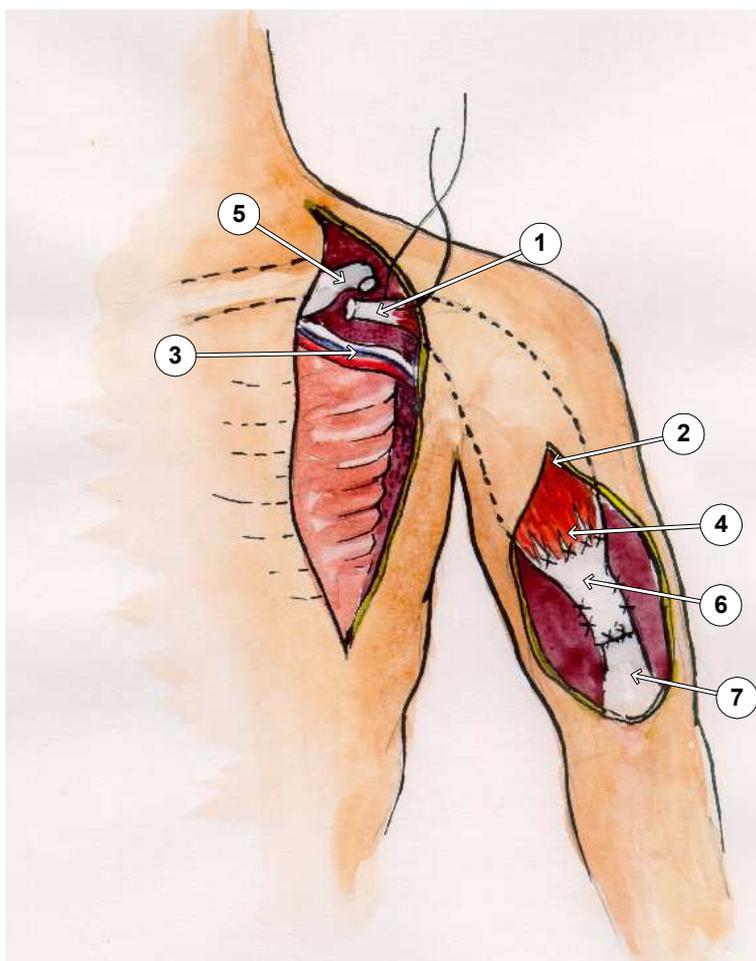


Рис. 3. Фиксация лоскута большой грудной мышцы: 1 - сухожилие (проксимальный отдел) мышечного лоскута; 2 - мышечное брюшко; 3 - нервно-сосудистая ножка; 4 - дистальный отдел мышечного лоскута; 5 - клювовидный отросток лопатки; 6 - лоскут широкой фасции бедра; 7 - сухожилие удаленной парализованной двуглавой мышцы плеча.

вывихом или вывихом плеча. При этом сокращение мышечного трансплантата БГМ вызывает не сгибание предплечья в локтевом суставе, а приведение плеча и его внутреннюю ротацию [1].

Caroll, Kleiman (1979) применяли биполярную транспозицию с выделением всей БГМ и фиксацией проксимально к клювовидному отростку лопатки, дистально к сухожилию двуглавой мышцы плеча [11].

Во всех предложенных ранее методиках парализованная двуглавая мышца плеча сохранялась, что уменьшало фасциальное пространство на передней поверхности плеча, приводило к сдавлению и последующей ишемии трансплантата. Для транспозиции использовалась вся БГМ без учета особенностей иннервации и кровоснабжения составляющих ее частей.

В результате анатомо-топографических исследований нами установлено, что нижняя половина грудино-реберной и брюшная части БГМ

имеют относительно автономное кровоснабжение и иннервацию с вхождением нервно-сосудистой ножки на уровне верхнего края этих отделов. Это позволяет создать функционально сохранный мышечный трансплантат на нервно-сосудистой ножке достаточной длины, необходимой для перемещения его на переднюю поверхность плеча. Кроме того, сосуды и нервы в нижней половине грудино-реберной и брюшной частях БГМ располагаются параллельно мышечным волокнам, в то время как в верхней половине грудино-реберной и ключичной частях они идут поперечно, и, как правило, травмируются при выделении мышечного лоскута, что приводит к ишемии и рубцовому перерождению этой части трансплантата.

Особенности иннервации и кровоснабжения нижней половины грудино-реберной и брюшной частей БГМ определили их использование для транспозиции в нашей методике. Важ-

ным отличием нашей методики является также применение микрохирургической техники и увеличение в процессе выделения нервно-сосудистой ножки, что позволяет избежать травматизацию нервов и сосудов во время ее выделения, а также денервацию и ишемию трансплантата. Придание мышечному трансплантату тубулизованной формы, характерной для двуглавой мышцы плеча, дает возможность заключить большую мышечную массу в меньшем объеме и повысить тем самым его сократительную способность. Применяемая нами биполярная методика фиксации лоскута к физиологическим точкам прикрепления двуглавой мышцы плеча позволяет избежать нестабильности в плечевом суставе и обеспечить максимальный объем сгибания предплечья в локтевом суставе.

Удаление парализованной двуглавой мышцы плеча увеличивает объем переднего фасциального пространства плеча и не требует рассечения фасции плеча, что предупреждает ишемию мышечного трансплантата, развитие рубцово-спаечного процесса в его ложе и образование мышечной грыжи.

Удлинение транспозируемого мышечного лоскута широкой фасцией бедра, а не передней пластинкой влагалища прямой мышцы живота или инородным шовным материалом, как предлагают некоторые авторы [1, 8], предотвращает образование рубцово-спаечного процесса, грыж передней брюшной стенки.

Операция транспозиции БГМ по предложенной нами методике была выполнена у 5 больных с последствиями травматического повреждения ПС. Отличный результат с восстановлением объема активного сгибания предплечья до 130-150° и мышечной силы до 5 баллов отмечен у 4 больных, хороший – с восстановлением объема и силы активного сгибания предплечья до 120° и 4 баллов, соответственно, у одного больного.

Выводы

Методика биполярной транспозиции нижней половины грудно-реберной, брюшной частей БГМ на нервно-сосудистой ножке в ложе удаленной парализованной двуглавой мышцы плеча с формированием тубулизованного лоскута, удлинением его дистальных отделов лоскутом широкой фасции бедра имеет существенные отличия от выполнявшихся ранее операций, что определяет эффективность ее в восстановлении активного сгибания предплечья при травматическом повреждении ПС.

Литература

1. Белоусов А.Е. Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия. – СПб, 1998. – С. 486.
2. Сидорович Р.Р. Восстановление сгибания предплечья посредством транспозиции функционально сохраненных мышц при повреждении плечевого сплетения // Медицинская панорама. – 2002. №10. – С.43-45.
3. Смянович А.Ф., Сидорович Р.Р., Капацевич С.В. и др. Хирургическая коррекция травматических повреждений плечевого сплетения // Перифер. нерв. система / Под. Ред. И.П. Антонова. –1994. Вып.17. – С.147-1545.
4. Смянович А.Ф., Сидорович Р.Р., Барановский А.Е. и др. Хирургическая коррекция двигательных нарушений при травмах плечевого сплетения // Здоровоохранение. - 1997. № 9. - С. 3-46.
5. Смянович А.Ф., Сидорович Р.Р. Реконструктивные операции при травматическом повреждении плечевого сплетения. 3 съезд нейрохирургов России. – СПб, 2002. - С. 537-538.
6. Цымбалюк В. І., Гудак П. С., Сулій М. М. Мікрохірургічна корекція відкритих пошкоджень плечевого сплетіння // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії.-1998.-Вып. 2. № 2.-С.42-44.
7. Шевелев И. Н., Сафронов В.А., Лыкошина Л.Е. и др. Микрохирургическое лечение травматических поражений плечевого сплетения // Журн. вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 1989. – Вып. 6. – С.23-27.
8. Brooks D.M., Seddon H.J. Pectoral transplantation for paralysis of the flexors of the elbow // The J. of bone and joint surgery.-1959. Vol. 41, No 1. -P.36-43.
9. Clark J.M.P. Reconstruction of biceps brachii by pectoral muscle transplantation// The British J. of Surgery – 1946. - Vol. 34, No 134. P.180-182.
10. Ghahremani S., Nejad A.A. Restoring elbow flexion by pectoralis major transpantation in war- injured patients // Microsurgery. - 1996 - Vol. 17.- No 2. - P. 97-101.
11. Marshall R.W., Williams D.H., Birch R., Bonney. Operations to restore elbow flexion after brachial plexus injuries. //The J. of bone and joint surgery.-1988.-V.70-B. No 4. P 577-581.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

МЕДИЦИНСКИЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ЭПИЛЕПСИЕЙ, ДЕБЮТИРУЮЩЕЙ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

АЛЬ-ХОЛАЙДИ МАХФУД*, ГЛУШАНКО В.С.***, ПАШКОВ А.А.*

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра неврологии и нейрохирургии*,
кафедра общественного здоровья и здравоохранения***

Резюме. С целью изучения качества стационарной медицинской помощи больным с «поздней» эпилепсией, степени ее соответствия международным стандартам проведен анализ 150 «Медицинских карт стационарного больного». Результаты анализа сопоставлялись с данными параллельного осмотра больных (76% мужчин, 24% женщин), рекомендациями «Временных протоколов ведения больных терапевтического профиля» и международных стандартов.

Эффективность использования медицинских технологий стационарного ведения больных с «поздней» эпилепсией у 74,7% обследованных была оценена как высокая, у 25,3% – выше среднего. Показано, что дальнейшее совершенствование стационарной помощи данной категории больных возможно при отработке четкой системы сбора анамнестических и клинических данных; комплексном диагностическом подходе; выявлении у больных алкогольной или наркотической зависимости; проведении инструментального обследования и вынесении диагноза «эпилепсия» в соответствии с международными стандартами; своевременном назначении антиконвульсантов и правильном составлении реабилитационных и профилактических рекомендаций; формировании у пациентов реабилитационно-терапевтической мотивации; повышении теоретической подготовки медицинского персонала, больных и населения по вопросам данного заболевания.

Ключевые слова: стационарная помощь, медицинская технология, эпилепсия у взрослых.

Abstract. With the purpose of studying the qualitative level of the hospital care of the patients suffering from «delayed» epilepsy and its conformity with the international standards the analysis of 150 inpatient cards was carried out. The findings of the analysis were compared to those of parallel examination of the patients (76% of men and 24% of women), to the recommendations of “Provisional proceedings of the follow-up of patients with internal diseases” and to the international standards.

The effectiveness of the use of the medical technology of the hospital treatment of the patients suffering from «delayed» epilepsy was estimated as high in 74,7% of patients, and as above the average in 25,3% of patients. It is shown that further perfection of the inpatient care of this category of patients is possible with elaboration of an efficient system of anamnestic and clinical findings collection; revealing of alcoholic dependence and drug addiction in these patients; instrumental checkup and diagnosing of epilepsy in accordance with the international standards; timely prescription of anticonvulsants and proper working out of rehabilitation and prophylaxis recommendations; formation of rehabilitation-and-therapeutic motivation in these patients; improved quality of the theoretical training of medical staff, patients and population as regards this disease.

Эпилепсия давно привлекает внимание клиницистов. Это связано с рядом факторов и, прежде всего, с широким распространением заболевания и его тяжелых последствий [11, 12].

Заболевание является полиэтиологичным. У детей и подростков причиной чаще являются

генетические факторы, вызывающие нарушения обмена веществ или факторы, связанные с перинатальной патологией; у взрослых – экзогенные воздействия на мозг или соматические болезни, детерминирующие церебральный дисметаболизм [3, 4, 11, 12].

Всемирной противэпилептической лигой в 1997 г. разработаны и опубликованы “Современные стандарты ведения больных эпилепсией”, где

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии - Аль-Холайди Махфуд

эпилептология определена как междисциплинарная наука, объединяющая различные разделы неврологии, педиатрии, психиатрии, нейрохирургии, нейрофизиологии, нейрорадиологии, клинической фармакологии, нейропсихологии и социальной медицины [7, 8]. В этом аспекте качественное оказание помощи больным эпилепсией возможно при организации четкого, согласованного взаимодействия специалистов различных служб, направленного на оптимальное решение конкретных индивидуальных проблем больного, т.е. создание медицинской (медико-социальной) технологии диагностики, лечения, реабилитации и профилактики эпилепсии [5, 9, 14].

Под медицинской технологией понимается динамически взаимосвязанное клиническое, лабораторное, инструментальное, функционально-диагностическое, лекарственное, немедикаментозное, реабилитационное, организационно-методическое, а так же сервисное обеспечение лечебно-диагностического процесса, которое представляет собой определенный набор и последовательность законченных действий (операций) и процедур (суммы операций) [13].

Существующая система медицинской помощи больным эпилепсией позволяет говорить о сохраняющемся у нас в республике приоритете стационарного звена (неврологические отделения) в решении вопросов первичной диагностики, экспертизы, формирования планов лечения, реабилитации и вторичной профилактики. На данный период времени в Республике Беларусь нет нормативных документов, предписывающих четкий алгоритм ведения больных эпилепсией. Лечебно-профилактические организации Витебской области руководствуются региональными, утвержденными в 2000 г. Министерством здравоохранения «Временными протоколами обследования и лечения больных терапевтического профиля» [6]. Международные стандарты в сложившейся нормативной ситуации носят в большей степени рекомендательный характер.

Учитывая изложенное выше, целью настоящего исследования явилось изучение качества клиничко-диагностических, лечебных и организационно-методических составляющих стационарной медицинской помощи больным с эпилептическими расстройствами, впервые возникающими у людей зрелого возраста, а также степени ее соответствия международным стандартам, пре-

дусмотренным документами ВОЗ и Международной лиги по борьбе с эпилепсией.

Методы

Для достижения поставленной цели проведен анализ «Медицинских карт стационарного больного» 150 больных, госпитализированных в неврологические отделения городской больницы скорой медицинской помощи, областной клинической и областной клинической психиатрической больниц г. Витебска в 2001-2002 г. в связи с развившимися эпилептическими припадками. Результаты анализа сопоставлялись с данными параллельного осмотра больных, клиничко-анамнестического анализа, дополнительных методов обследования в соотношении с рекомендациями «Временных протоколов ведения больных терапевтического профиля» и международных стандартов. Основное количество пациентов (60%) имели возраст от 30 до 60 лет при его средней величине для всей группы 46,4±13,1 года. Из всего числа обследованных мужчины составили 76%, женщины – 24% .

В работе использовались следующие методы исследования:

1. Анамнестический: одновременно в период сбора анамнеза лечащим врачом формировался банк данных и анализировались сведения о перенесенных заболеваниях, травмах, интоксикациях, социальных условиях, особенностях профессиональной деятельности, характере предыдущего медицинского наблюдения и т.д.

2. Клинический: параллельно 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. В случаях выявления новой информации, по показаниям, больные дополнительно осматривались смежными специалистами: терапевтом, хирургом, нейрохирургом, онкологом и др.

3. Инструментально-лабораторный: при обнаружении новых данных, требующих повторной или дополнительной функционально-инструментальной и лабораторной оценки, произво-

дились электроэнцефалография (ЭЭГ), эхоэнцефалография (ЭХО-ЭГ), электрокардиография (ЭКГ), офтальмоскопия, выполнялось общее и биохимическое исследование крови, мочи; по показаниям – рентгенография, компьютерная рентгеновская (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковая доплерография сосудов мозга (УЗДГ) и т.д.

4. Полученные вследствие реализации п.п. 1-3 сведения подвергались комиссионному анализу на основании методики «Интегральной оценки эффективности медицинских технологий» [13].

Интегральная оценка эффективности медицинских технологий (МТ) основывается на учете совокупной величины (I_e), состоящей из суммы совокупных величин трех блоков критериев: для характеристики клинико-диагностического обследования пациента ($\square Kd_1 - Kd_{16}$); для оценки лечебно-реабилитационных мероприятий ($\square Lr_1 - Lr_9$) и организационно-методических критериев ($\square Om_1 - Om_{16}$). Критерии $Kd_1 - Kd_{16}$ в свою очередь подразделены на блоки, характеризующие полноту, соответствие стандарту, обоснованность и своевременность первичного и контрольного клинического, лабораторного, инструментального обследований. При этом каждый из них (за исключением Kd_1) позволяет оценить различные аспекты исследуемого процесса как «полное соответствие стандарту», «неполное – не проведены важные исследования», «неполное – не проведены самые важные исследования».

Критерии $Lr_1 - Lr_9$ отражают обоснованность, своевременность назначаемого лечения и соответствие его стандарту, обоснованность его дополнения, отмены; полноту проводимых реабилитационных мероприятий. Как в предыдущем и последующем разделах, каждый критерий имеет 3-х или 2-х ступенчатую градацию.

Организационно-методические критерии ($Om_1 - Om_{16}$) характеризуют оптимальность сроков госпитализации, правильность постановки диагноза, обоснованность назначения пациенту консультативных услуг, соответствие состояния здоровья пациентов при выписке из отделения критериям оценки качества (выздоровление, значительное улучшение и т.д.).

Учитывая различные формулировки в описании степени реализации каждой составляющей МТ, для упрощения изложения мы будем их име-

новать как «полная» – полная обоснованность реализации составляющей МТ и соответствие ее действующим стандартам; «почти полная» – не реализованы важные, предусмотренные стандартом составляющие МТ; «неполная» – не реализованы очень важные нормативные составляющие МТ. Трехступенчатая градация является текущей. Конечный же интегральный показатель эффективности ($I_e = \square Kd_{1-16} + \square Lr_{1-9} + \square Om_{1-16}$) позволяет произвести оценку уровней эффективности медицинской технологии в пяти категориях: низкий, ниже среднего, средний, выше среднего, высокий [13].

Результаты и обсуждение

Клинико-диагностическое обследование. Согласно полученным данным качество реализации его отдельных составляющих было различным (рис. 1). Во время первичного осмотра 78,7% пациентов клинически (Kd_1) были обследованы лечащим врачом в полном объеме. У 21,3% пациентов имелись ограничения в сборе анамнестических сведений, касавшиеся в первую очередь характеристики эпилептических пароксизмов, недостаточное посистемное описание соматического, неврологического и психического статуса.

Ведущим методом инструментальной диагностики эпилепсии, включенным в стандарты ведения этой категории больных как обязательного, является электроэнцефалография. Учет данных ЭЭГ, согласно отечественным критериям эпилепсии, является необходимым для постановки данного диагноза и проведения дифференциальной диагностики. Помимо того, международными стандартами ведения больных эпилепсией предусмотрено обязательное использование методов нейровизуализации (КТ, МРТ) при следующих обстоятельствах: если впервые в любом возрасте развиваются припадки с парциальным началом; если припадки возникают в первые годы жизни, или у взрослых с не классифицируемым началом, или видимо генерализованным; при наличии стабильного очагового неврологического и/или нейропсихологического дефекта; при эпилепсии, резистентной к лечению препаратами первого ряда; при возобновлении припадков на фоне терапии или изменении паттерна припадков. Такие методы, как эхо-энцефалоскопия, люм-

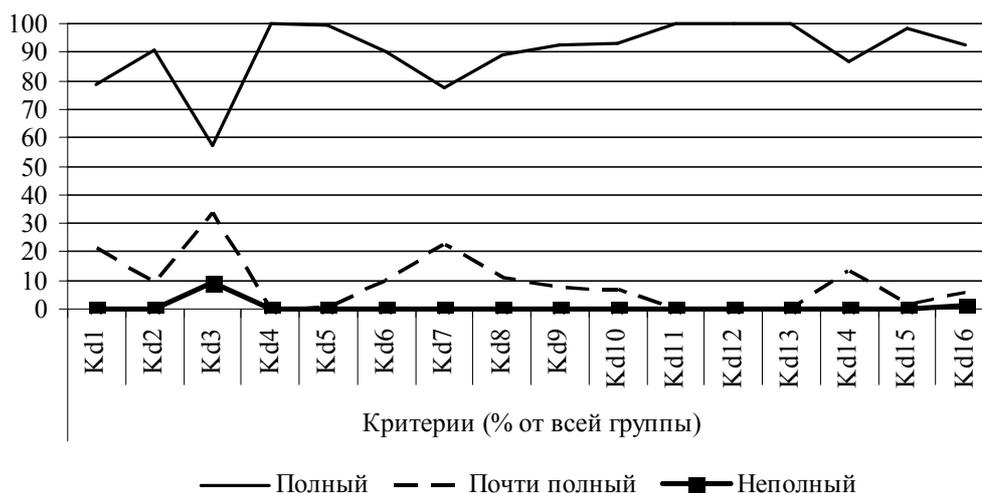


Рис. 1. Характеристика уровней клиничко-диагностического обследования больных эпилепсией (n=150).

бальная пункция, краниография в настоящее время носят вспомогательный характер [7]. В анализируемой ситуации у 57,3% больных содержание и объем первичного инструментального обследования (Kd₃) были полностью обоснованы и соответствовали стандарту. У 33,3% пациентов за время лечения не были проведены отдельные важные первичные инструментальные обследования (рентгенограмма черепа, ЭХО-ЭГ, КТ, МРТ), а в 9,6% случаев не выполнена ЭЭГ, предусмотренная стандартами обследования больных эпилепсией как обязательное исследование, или КТ, МРТ при наличии показаний. Если первичные лабораторные исследования (Kd₆) у 90% больных проведены в предусмотренные сроки, то инструментальные исследования (Kd₇) своевременно выполнены только у 77%. У 33% пациентов задержки обследования в основном были обусловлены отсутствием диагностического оборудования (ЭЭГ, КТ, МРТ, УЗДГ) в неврологических стационарах и необходимостью их направления в другие организации здравоохранения. Это же являлось и причиной невозможности реализации полноты (Kd₁₄) контрольных инструментальных исследований за время нахождения больного в стационаре, процент которой составил 86,7.

Лечебно-реабилитационные мероприятия. В настоящее время считается, что условиями, позволяющими достичь положительных результатов в лечении эпилепсии, является раннее его начало, индивидуальность, непрерывность, длительность и преемственность [5, 7, 9]. Перспективы успешного лечения, вторичной профилак-

тики и реабилитации в значительной мере связаны с все расширяющимся арсеналом антиконвульсантов (АК) [2]. Однако немаловажное значение в этом плане имеет учет и коррекция других, в первую очередь этиопатогенетических механизмов эпилепсии, впервые возникающей у людей зрелого возраста. Степень реализации лечебно-реабилитационных мероприятий, проводимых в стационаре у обследованных больных (рис. 2) в целом можно было оценить как полную. Вопросы, имеющие преимущественно теоретический характер, относились к критериям Lr₁, Lr_{7,9}. Первый из них касался назначения больным препаратов (Lr₁) из группы АК и транквилизаторов (ТВ). Как показал анализ, независимо от давности развития эпилепсии препаратами выбора оставались ТВ (рис. 3), принимаемые 86,2% больных. Это согласуется с литературными данными о наличии противосудорожного эффекта у транквилизаторов из группы бензодиазепинов [9, 11, 12]. Пациенты, получавшие АК, составляли 27,6%, а препараты из обеих групп – 13,8%, что не вполне согласуется с протоколами ведения неврологических больных, предусматривающими назначение АК больным с установленным диагнозом эпилепсии. В обследованной группе количество больных, которых припадки беспокоили до момента госпитализации, в том числе и на фоне транквилизаторов, и которым показано было назначение АК, составляло 57,5%.

Вторым вопросом, требующим дальнейшего обсуждения, как следует из результатов исследования, является необходимость и объем назна-

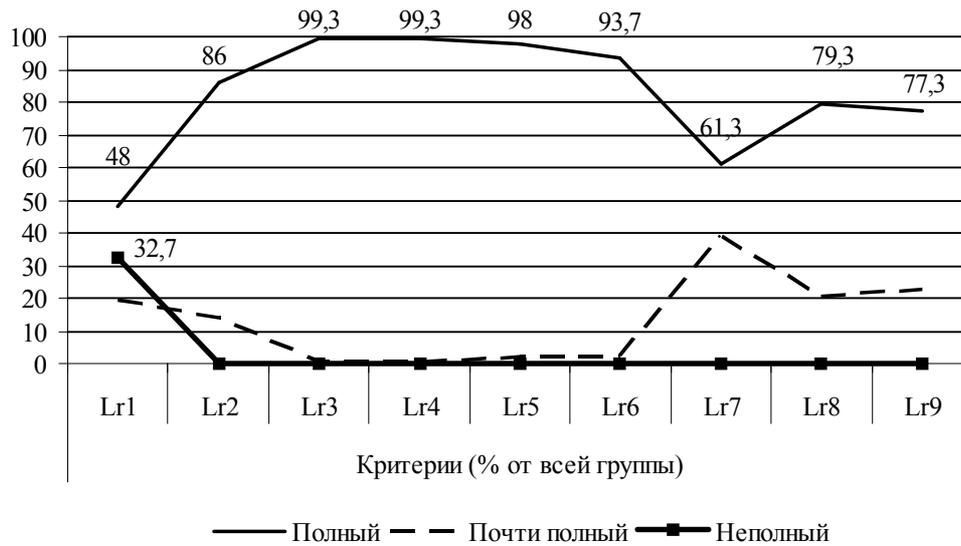


Рис. 2. Характеристика уровней лечебно-реабилитационной помощи больным эпилепсией (n=150).

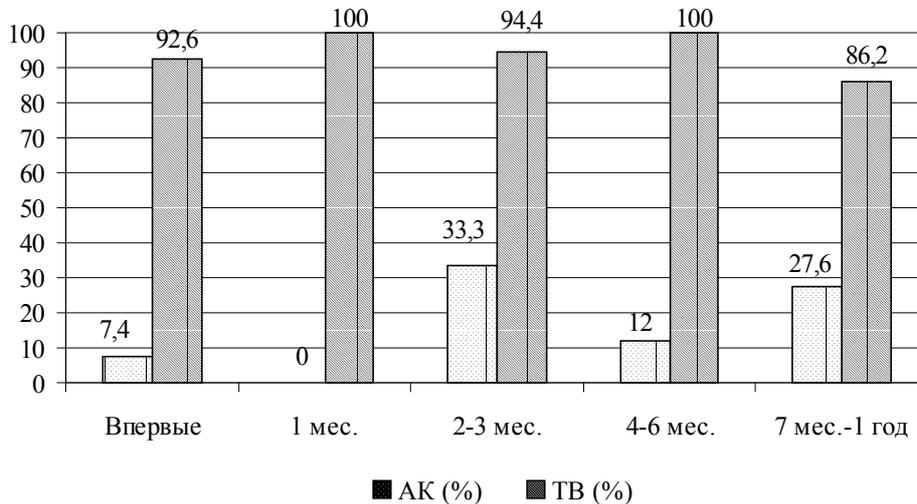


Рис. 3. Характеристика противосудорожной терапии больных эпилепсией в соотношении с давностью приступов (n=150).

чаемого дополнительного лечения и оптимизация реабилитационных мероприятий (Lr₇), содержание которых остается индивидуально направленным и не нормировано полностью стандартами ведения больных эпилепсией. Что касается его первой части, то в данной группе больных в 38,7% случаев первоначальная схема лечения дополнена препаратами, корректирующими функцию других органов. Вторая часть вопроса непосредственно связана с формулировкой заключительного диагноза, степенью его этиопатогенетической обоснованности и в связи с этим примерно в 22% случаев (Lr_{8,9}) имела место необходимость внесения дополнительных рекомендаций в планы стационарной и перспективной реабилитации, что показал следующий раздел исследования.

Организационно-методическое обеспечение реализации МТ. Анализ организационно-методических критериев реализации МТ больным эпилепсией (рис. 4) выявил потребность в оптимизации сроков госпитализации (Om₁), правильности постановки клинического (Om₂) и заключительного диагнозов (Om₈). Величина критериев Om₂, Om₈ сказалась и на критериях Om₁₃₋₁₆: адекватность использования врачом определенной МТ, наличие резервов для более оптимального ее применения, связи качества ее использования с техническим оснащением лечебного учреждения и возможными техническими резервами.

Протоколами ведения больных эпилепсией предусмотрена средняя длительность их стационарного обследования в 7 дней, при час-

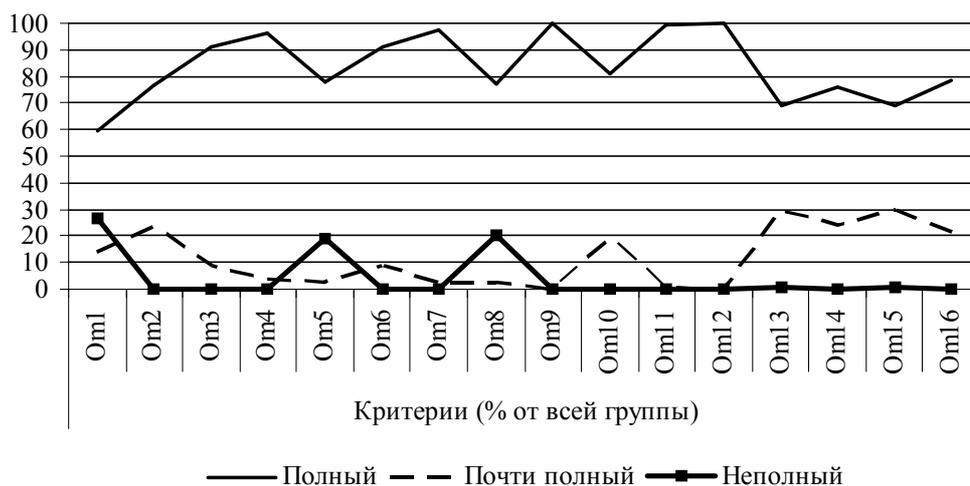


Рис. 4. Характеристика организационно-методического обеспечения лечения больных эпилепсией (n=150).

тых припадках и необходимости подбора дозы препарата – 21 день. Средняя продолжительность нахождения в стационаре обследованного контингента составила 8+0,4 койко-дней, при вариациях от 1 до 30 дней (рис. 5). В целом же среди пролеченных больных у 59,3% длительность госпитализации (Om₁) соответствовала сроку, установленному временным протоколом для лиц, страдающих эпилепсией. В 14% случаев имелось превышение продолжительности госпитализации, а у 26,7% пациентов длительность госпитализации оказалась меньше установленных границ. Сроки продолжительности госпитализации были обоснованными в 76,7% случаев. Уменьшение сроков, как правило, детерминировалось окончанием обследования (93,8%), самовольным уходом из стационара,

нарушением режима (6,2%). Увеличение сроков госпитализации в 95,3% случаев определялось необходимостью уточнения диагноза, наличием сопутствующих заболеваний, требующих дополнительного лечения (пневмония, артериальная гипертензия, бронхиальная астма и др.), в ряде случаев – доступностью некоторых диагностических методов исследования (КТ, МРТ). В 4,7% случаев увеличение сроков госпитализации определялось необоснованной задержкой выписки лечащим врачом.

Критерии, отражающие правильность и полноту постановки клинического (Om₅) и заключительного (Om₈) диагноза, показали, что они соответствовали один одному и, в среднем, в 77% случаев полностью характеризовали имеющиеся расстройства. В 3% случаев в диагнозах не в пол-

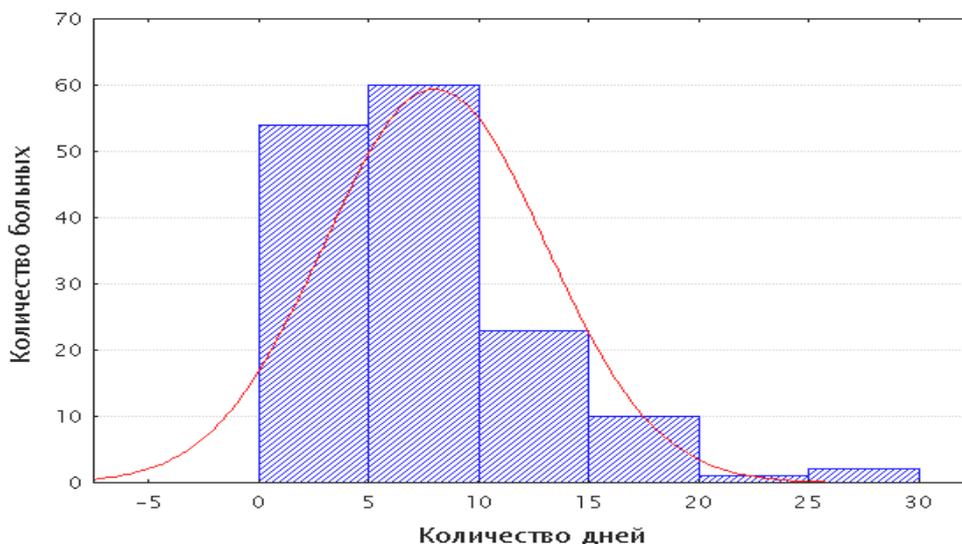


Рис. 5. Длительность госпитализации больных эпилепсией (n=150).

ном объеме отражались сопутствующие заболевания. У 20% больных, при соответствии содержательной стороны диагноза имеющемуся расстройству, изменение его формулировки влекло изменение акцентов в реабилитационных и профилактических программах. Прежде всего, это касалось вынесения на первое место в совокупности нозологий диагноза «эпилепсия».

По определению экспертов Международной противоэпилептической лиги, «эпилепсия – это состояние, характеризующееся повторными (2 и более) эпилептическими припадками, не спровоцированными какими-либо непосредственными причинами». Множественные припадки, происходящие в течение 24 часов, расцениваются как однократное событие. Фебрильные и неонатальные припадки не включаются в эту категорию [10, 14, 15]. Эпилепсия, развившаяся впервые у людей зрелого возраста, в большинстве случаев может быть отнесена к симптоматической [1].

Настоящее исследование показало, что у 42,6% больных ведущей причиной развития заболевания могла быть перенесенная ранее черепно-мозговая травма, 26% больных страдали хроническим алкоголизмом (факт избыточного употребления алкоголя выявлен у 58% обследованных), 16% пациентов до появления эпилептических пароксизмов перенесли острые нарушения мозгового кровообращения или страдали хронической его недостаточностью, 5,4% обследованных болели воспалительными заболеваниями головного мозга, у 1,3% пациентов выявлены объемные мозговые процессы. Только у 13 человек (8,7%) не выявлено никаких анамнестических и клинических сведений, которые можно было бы оценить как этиопатогенетически значимые для развития эпилептического пароксизма.

У 57,5% впервые госпитализированных больных припадки имели место и ранее. Следовательно, если руководствоваться международными критериями эпилепсии и изложенным выше, у большинства больных имеется достаточно оснований для постановки диагноза «симптоматическая эпилепсия» как ведущего или сопутствующего заболевания. В то же время, как уже отмечено, у 20% больных клинический и заключительный диагноз отражали в

первую очередь возможные причины эпилептических приступов, а не факт наличия эпилепсии. Примером может служить диагноз «посттравматическая энцефалопатия с судорожным синдромом» вместо диагноза «симптоматическая эпилепсия, фокальная форма вследствие посттравматической энцефалопатии с редкими простыми парциальными пароксизмами». Вынесение заключительного диагноза «эпилепсия» в развернутой формулировке, предусмотренной Международной классификацией эпилепсии, вместо эпилептического синдрома, позволит, во-первых, осуществлять реальный статистический учет заболеваемости и болезненности населения, во-вторых, адекватно строить реабилитационные и профилактические программы и, в третьих, осуществлять в соответствии с существующими стандартами подбор противосудорожной и дополнительной терапии. Возможно, в ситуации, где требуется значительная коррекция заболевания инициировавшего эпилепсию, целесообразно вынесение диагноза «эпилепсия» и его шифровка как дополнительного расстройства.

Полное соответствие стандарту объема консультативных медицинских услуг (Om_{10}) констатировано у 80,7% больных. Адекватное и полное использования МТ лечащим врачом (Om_{13}) имело место у 69,3% больных, почти полное – у 30%, неполное – 0,7%, что в совокупности обуславливалось технической оснащенностью и организацией функционально-инструментального и лабораторного обследования, подходами к лечению больных данной категории в учреждении, подходами к формулировке диагнозов и рядом других более частных вопросов. Усредненно в 25% исследованных случаев имелись резервы для более адекватного использования МТ с учетом технической вооруженности лечебно-профилактической организации и возможными техническими резервами (Om_{14-16}).

В итоге, как показали результаты (Ie) исследования (рис. 6), эффективность использования МТ стационарного ведения больных с «поздней» эпилепсией у 74,7% обследованных могла быть оценена как высокая, у 25,3% – выше среднего. Последняя величина, как видно из рисунка (рис. 6) и было отмечено выше, обусловлена выявленными неиспользованными резервами по реализации составляющих разделов МТ.

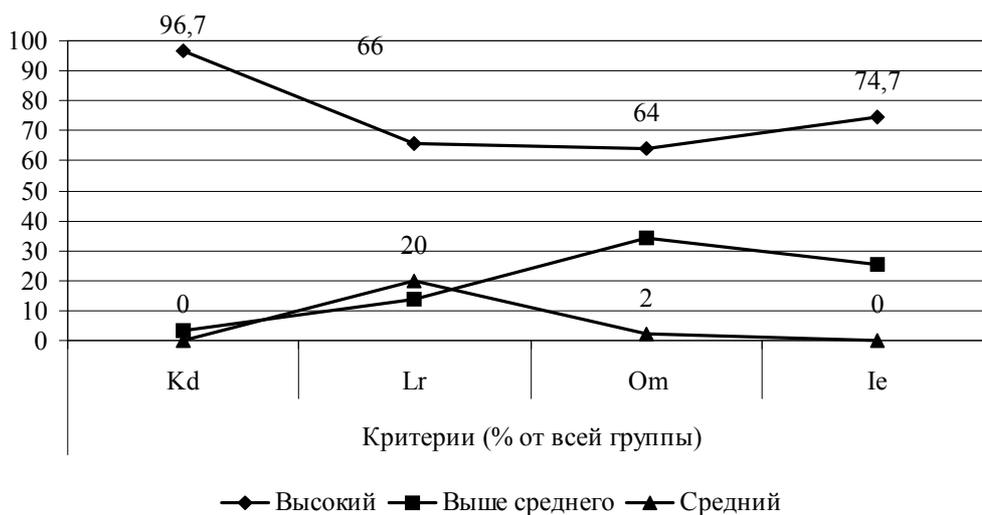


Рис. 6. Показатели уровней эффективности МТ в группе больных эпилепсией (n=150).

Выводы

Таким образом, анализ полученных результатов позволяет сделать следующие выводы:

1. Существующая организация стационарной помощи больным эпилепсией, впервые развившейся в зрелом возрасте, в целом соответствует существующим нормативным требованиям и в значительной степени международным стандартам.

2. Дальнейшее ее совершенствование, как и данной специализированной медицинской технологии в целом, возможно при соблюдении научно обоснованных требований:

- отработка четкой системы сбора анамнестических и клинических данных, начиная со звена оказания первой помощи (скорая помощь, участковый терапевт, семейный врач, врач приемного покоя);
- комплексный диагностический подход к оценке всех имеющихся у пациента соматических и неврологических расстройств;
- выявление наличия и оценке степени алкогольной или наркотической зависимости у больного;
- проведение инструментального обследования (ЭЭГ, КТ, МРТ) в соответствии с международными стандартами ведения больных эпилепсией;
- вынесение диагноза «эпилепсия» при наличии достаточного количества показаний для его обоснования, в заключительный диагноз;
- своевременное назначение и правильный последующий подбор дозы препаратов из груп-

пы антиконвульсантов;

- составление реабилитационных и профилактических рекомендаций для пациентов, направленных на коррекцию выявленных прямых и потенциальных эпилептогенных факторов;
- формирование реабилитационно-терапевтической мотивации у больных;
- адекватная реализация заключительных рекомендаций при последующем амбулаторно-поликлиническом наблюдении;
- повышение теоретической подготовки медицинского персонала, больных и населения по вопросам данного заболевания.

Литература

1. Аль Холайди Махфуд, Пашков А.А., Орехва О.И. Клинико-анамнестические аспекты дебюта эпилепсии в зрелом возрасте. // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь. – Мн., 2002. – С. 73-75.
2. Антиконвульсанты в психиатрической и неврологической практике. /Под редакцией Вейна А.М., Мослова С.Н./ – Санкт-Петербург, 1994. – 336 с.
3. Болдырев А.И. Эпилепсия у взрослых. (2-е изд., перераб. и доп.) – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
4. Болдырев А.И., Погодаев К.И., Турова Н.В. и др. К этиологии и патогенезу генерализованных судорожных эпилептических припадков // Тр. 7-го Всесоюзного Съезда невропатологов и психиатров. – М., 1981. Т.3. – С. 135-137.
5. Болезни нервной системы: Руководство для врачей в 2-х т. – Т.2 /Под редакцией Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. – М.: Медицина, 2001. – 780 с.
6. Временные протоколы обследования и лечения больных терапевтического профиля» (Т. 1). – Витебск, 2001. – 580 с.
7. Гехт А.Б., Авакян Г.Н., Гусев Е.И. Современные

- стандарты диагностики и лечения эпилепсии в Европе. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 1999. – № 7. – С. 4-7.
8. Гехт А.Б., Гусев Е.И., Куркина И.В. и др. Эпилепсия – эпидемиология и социальные аспекты // Вестн. РАМН, 2001. – № 7. – С. 22–26.
 9. Громов С.А. Реабилитация больных эпилепсией. – Л.: Медицина, 1987. – 176 с.
 10. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. – 416 с.
 11. Карлов В.А. Эпилепсия. – М.: Медицина, 1990. – 336 с.
 12. Сараджишвили П.М., Геладзе Т.Ш. Эпилепсия. – М.: Медицина, 1977. – 304 с.
 13. Интегральная оценка эффективности медицинских технологий: Методические рекомендации. // Министерство здравоохранения Республики Беларусь; Витебский государственный медицинский университет. Сост.: Цыбин А.К., Глушанко В.С., Колосова Т.В. – Минск, 2000. – 25 с.
 14. Epilepsy: questions and answers. /Eds J.W. Sander, Y. M. Hart.-London: Merit Publishing international, 1999.– 184 p.
 15. ILAE Commission Report. Commission of European Affairs: Appropriate stands of epilepsy Care across Europe // Epilepsia. – 1997. – Vol. 38.– № 11. – P. 1245–1250.

*Поступила 30.10.2003 г.
Принята в печать 26.12.2003 г.*

© ДЯТЛОВА А.М., 2003

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ ДОГОСПИТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОСТРЫМИ НАРУШЕНИЯМИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ДЯТЛОВА А.М.

*Витебский государственный медицинский университет,
кафедра неврологии и нейрохирургии*

Резюме. Изучение особенностей организации медицинской помощи на догоспитальном этапе, включая определение времени от начала заболевания до оказания больному специализированной медицинской помощи и изучение причин поздней госпитализации, должно способствовать разработке мероприятий, направленных на повышение эффективности медицинской помощи. С целью изучения медико-организационных аспектов оказания медицинской помощи исследовано 327 больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Установлено, что 62,1% больных с инсультом госпитализировались бригадами скорой и неотложной медицинской помощи, 21,1% направлялись в стационар врачами поликлиник. Доля больных, которые были госпитализированы в течение первых 3 часов от начала заболевания, составила 33,0%; позднее 24 часов от начала заболевания госпитализировано 33,3% пациентов. Наиболее частой причиной поздней госпитализации было несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью.

Показана необходимость адекватной подготовки специалистов станций скорой и неотложной медицинской помощи и врачей поликлинического звена по вопросам неотложной сосудистой патологии. Проведение просветительной работы с населением с целью информирования людей о ранних симптомах инсульта и важности лечебных мероприятий в самом начале заболевания позволит улучшить результативность лечения.

Ключевые слова: *организация, догоспитальная медицинская помощь, острые нарушения мозгового кровообращения.*

Abstract. In order to improve stroke management we need to clarify the present status of acute stroke care before admission including the determination of time from the onset to hospitalization and the study of the reason of late admission. To assess the organization of acute stroke care we examined 327 patients who were admitted to the hospital. We revealed that 62,1% of patients were brought to the hospital by ambulance and 21,1% were directed from the outpatient department. 33,0%

of patients were admitted during the first 3 hours after stroke onset and 33,0% - after 24 hours. The most frequent reason of late admission was the delay in patients' seeking for medical care.

This shows the importance of special stroke management training of ambulance and outpatient department staff. Education of population aimed at informing people about the early signs of stroke and the importance of early treatment will enable the improvement of therapeutic measures efficiency.

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) имеют важное медико-социальное значение, что определяется их существенной долей в структуре заболеваемости и смертности населения, высокими показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности. Это обуславливает значительные экономические затраты на организацию неотложной помощи, лечебно-диагностических мероприятий и более существенные суммарные затраты на восстановительное лечение и обслуживание больных с ОНМК, а также косвенные потери, связанные с высокими показателями временных трудовых потерь [1, 5, 6, 13, 14].

Вышеизложенное определяет актуальность и приоритетность вопросов изучения организации неврологической помощи при ОНМК с целью повышения ее эффективности. Результативность лечения больных с данной патологией во многом зависит от правильной организации медицинской помощи. Ранняя госпитализация больных с ОНМК, адекватная медицинская помощь в остром периоде инсульта, своевременное проведение реабилитационных мероприятий являются основополагающими факторами, благодаря которым достигается максимально возможный медицинский, экономический и социальный эффект [1, 4, 7, 12, 15]. Важным событием в развитии ангионеврологической помощи населению страны явилось подписание приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь №188 от 21.07.2000 г. «О мерах по совершенствованию оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», в котором впервые четко определена система этапной помощи больным с инсультом, предусмотрено создание сети специализированных неврологических инсультных отделений с палатами нейрореанимации и интенсивной терапии в их составе, утвержде-

ны штатные нормативы таких отделений. Следует отметить, что существует много работ о том, как должна быть организована медицинская помощь больным с ОНМК, однако исследований, посвященных анализу уже сложившейся системы организации медицинской помощи и выявлению ее недостатков, немного.

Целью данного исследования явилось изучение особенностей оказания догоспитальной медицинской помощи больным с различными типами мозгового инсульта.

Методы

Методом направленного отбора сформирована выборочная совокупность, которую составили 327 больных с ОНМК, лечившихся в неврологических отделениях в период 2001-2002 гг. Больных с геморрагическим инсультом (ГИ) было 75 (22,9%), с ишемическим инсультом (ИИ) – 252 (77,1%). Мужчин было 174 (53,2%), женщин – 153 (46,8%). Средний возраст больных составил $65,1 \pm 11,3$ лет. Использовался медико-клинический метод, включающий оценку соматического, неврологического статуса, определение уровня сознания, изучение причин позднего поступления больных в неврологические отделения стационаров. Медико-организационный метод был направлен на анализ организации догоспитальной помощи больным с ОНМК. С этой целью производилась выкопировка сведений из медицинской документации. Статистическая обработка проводилась на основе рабочих группировочных таблиц на ЭВМ с помощью программ Excel, Statistica 6.0 for Windows. Полученные результаты были обработаны методами непараметрической статистики (коэффициент взаимной сопряженности Пирсона, точный метод Фишера).

Результаты

Первая медицинская помощь 203 (62,1%) больным с ОНМК была оказана бригадами ско-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии - Дятлова А.М.

рой и неотложной медицинской помощи (СНМП). Доли больных, доставленных в стационар специализированными и линейными бригадами СНМП, составили 34,3% и 27,8%. Время от приема вызова до доставки больного в стационар составило $58,1 \pm 2,4$ мин. Врачами поликлиник были направлены в стационар 69 больных (21,1%), среди которых только 27 (39,1%) пациентов были осмотрены неврологом, 42 (60,9%) – участковым терапевтом. Самостоятельно обратились в приемные отделения стационаров 7 (2,1%) больных. В других отделениях симптомы ОНМК развились у 6 (1,8%) пациентов, в больницах – у 32 (9,8%) человек, в остальных случаях (3,1%) первая медицинская помощь оказывалась в других лечебно-профилактических организациях (ЛПО). Больные с ГИ были доставлены в стационар бригадами СНМП в 70,7% случаев, больные с ИИ – в 59,5%. Доли больных с ИИ и ГИ, которые были осмотрены врачами поликлиник на догоспитальном этапе и направлены ими в стационар, составили 23,8% и 4,0% соответственно ($P < 0,001$).

Изучены особенности оказания первой медицинской помощи больным с различными вариантами нарушения сознания при поступлении (табл. 1). Бригады СНМП в большинстве случаев оказывали помощь больным с глубокими нарушениями сознания. Процентная доля больных без нарушения сознания, которые были госпитализированы бригадами СНМП, соста-

вила 51,4%, в состоянии умеренного оглушения – 71,0%, глубокого оглушения – 67,7%, в сопоре – 85,8%, в коматозном состоянии – 84,9%. Больные с ясным сознанием обращались за медицинской помощью в поликлинику в 28,3% случаев, значительно меньше больных, доставленных с глубокими нарушениями сознания, проконсультированы врачами поликлиник (с глубоким оглушением – 14,7%, в сопоре – 7,1%, в коме – 3,0%).

При проведении анализа правильности диагностирования мозгового инсульта на догоспитальном этапе (табл. 2), обнаружено, что тип мозговой катастрофы определен в 36,0% случаев (в 5,4% – ошибочно), в 49,7% наблюдений диагностировано ОНМК без уточнения типа сосудистой катастрофы. Другая сосудистая патология головного мозга была установлена в 30 (9,6%) случаях. Нозологическая структура этого контингента включала: гипертонический криз – 13 (4,1%), транзиторная ишемическая атака – 11 (3,5%), дисциркуляторная атеросклеротическая энцефалопатия – 3 (1,0%), остаточные явления перенесенного инсульта – 2 (0,6%), вегетативно-сосудистая дистония – 1 (0,3%). Ошибочная диагностика заболевания другого генеза была констатирована у 15 (4,7%) больных. При этом чаще были установлены такие диагнозы, как черепно-мозговая травма – у 6 (1,6%) пациентов, судорожный приступ – у 3 (1,0%). Среди остальных 6 заключений встречались: токсико-дисметаболи-

Таблица 1

Формы первой медицинской помощи, оказанной больным с различными вариантами нарушения сознания

Уровень сознания при поступлении	Направившая организация здравоохранения			
	Бригада СНМП	Поликлиника	Самостоятельно	Другие лечебно-профилактические организации
Ясное (n=177)	91 (51,4%)	50* (28,3%)	5 (2,8%)	31 (17,5%)
Умеренное оглушение (n=69)	49 (71,0%)	12 (17,4%)	1 (1,4%)	7 (10,2%)
Глубокое оглушение (n=34)	23 (67,7%)	5 (14,7%)	1 (2,9%)	5 (14,7%)
Сопор (n=14)	12 (85,8%)	1 (7,1%)	–	1 (7,1%)
Кома (n=33)	28 (84,9%)	1* (3,0%)	–	4 (12,1%)

Примечание: * – $P < 0,05$ относительно бригад скорой и неотложной медицинской помощи (СНМП).

Таблица 2

**Характеристика правильности установления диагнозов направившими учреждениями
и при первичном осмотре в стационаре при различных типах инсульта**

Характеристик правильности установления диагнозов	На догоспитальном этапе			При поступлении		
	ГИ (n=73)	ИИ (n=241)	Всего (n=314)	ГИ (n=75)	ИИ (n=252)	Всего (n=327)
Правильно установлен тип	20 (27,4%)	76 (31,5%)	96 (30,6%)	27 (36,0%)	118 (46,8%)	145*** (44,3%)
Не уточнен тип	28 (38,4%)	128* (53,1%)	156 (49,7%)	19 (25,3%)	109** (43,3%)	128*** (39,1%)
Неправильно установлен тип	14 (19,2%)	3* (1,2%)	17 (5,4%)	21 (28,0%)	5** (2,0%)	26 (8,0%)
Другая сосудистая патология	6 (8,2%)	24 (10,0%)	30 (9,6%)	4 (5,3%)	16 (6,4%)	20 (6,1%)
Заболевание другого генеза	5 (6,9%)	10 (4,2%)	15 (4,7%)	4 (5,3%)	4 (1,6%)	8 (2,5%)

Примечание: ГИ – больные с геморрагическим инсультом;

ИИ – больные с ишемическим инсультом;

* – $P < 0,05$ относительно диагнозов, установленных больным с ГИ на догоспитальном этапе;

** – $P < 0,05$ относительно диагнозов, установленных больным с ГИ при первичном осмотре;

*** – $P < 0,05$ относительно диагнозов, установленных на догоспитальном этапе.

ческая энцефалопатия, ушибленная рана, отравление неизвестным ядом, тромбоз плечевой артерии, тромбоэмболия легочной артерии, кавернозное соустье.

Тип инсульта при первичном осмотре в стационаре был определен в 52,3% наблюдений, причем в 8,0% случаев неправильно. Диагностировано ОНМК без уточнения типа сосудистой катастрофы в 39,1% случаев, другая сосудистая патология головного мозга – в 6,1%, другие заболевания – в 2,5%. При первичном осмотре в стационаре достоверно чаще, чем на догоспитальном этапе, правильно диагностировался тип инсульта (44,3% и 30,6%; $P < 0,001$) и реже устанавливался диагноз ОНМК без уточнения типа мозговой катастрофы (39,1% и 49,7%; $P < 0,007$). Неправильно распознавали мозговой инсульт как другую сосудистую патологию или заболевания другого нозологического ряда, врачи направивших учреждений на догоспитальном этапе чаще, чем врачи стационаров при первичном осмотре (14,3% и 8,6%; $P = 0,02$). Следует отметить, что ГИ в начале заболевания на догоспитальном этапе и при первичном осмотре в стационаре часто воспринимался как ИИ (19,2% и 28,0% соответственно). Это, возможно, связано с рядом особенностей течения ГИ в первые сутки заболевания (недостаточно выраженная общемоз-

говая симптоматика, отсутствие менингеальных симптомов), отсутствием анамнестических сведений и/или крайне тяжелым состоянием больного и наличием противопоказаний к проведению люмбальной пункции, а также отсутствием примеси крови в ликворе в первые сутки заболевания.

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика правильности установления диагнозов различными направившими специалистами. Выявлена высокая частота правильной диагностики типа инсульта неврологами специализированных бригад СМП по сравнению с врачами линейных бригад (44,6% и 9,9%; $P < 0,0001$). Процентная доля диагнозов с неуточненным типом инсульта, установленных врачами линейных бригад СМП, была несколько выше, чем аналогичных диагнозов, поставленных врачами специализированных бригад (57,1% и 43,8%). Неверно расценивали мозговой инсульт как другую сосудистую патологию данные специалисты в 19,8% и 2,7% соответственно ($P < 0,0001$), как другие заболевания в 7,7% и 2,7% соответственно. Доля диагнозов с правильно определенным типом мозгового инсульта, которые были установлены неврологами поликлиник, была больше, чем установленных участковыми терапевтами (59,3% и 14,3%; $P < 0,0001$). Участковые терапевты в большин-

Таблица 3

Характеристика правильности установления диагнозов различными направившими специалистами

Характеристика правильности установления диагнозов	Направивший специалист				
	ВЛБСН МП (n=91)	ВНСБСН МП (n=112)	НП (n=27)	УТ (n=42)	ВДЛПО (n=42)
Правильно установлен тип	9 (9,9%)	50* (44,6%)	16 (59,3%)	6** (14,3%)	15 (35,7%)
Не уточнен тип	52 (57,1%)	49 (43,8%)	10 (37,0%)	30** (71,4%)	15 (35,7%)
Неправильно установлен тип	5 (5,5%)	7 (6,3%)	–	2 (4,8%)	3 (7,1%)
Другая сосудистая патология	18 (19,8%)	3* (2,7%)	1 (3,7%)	3 (7,1%)	5 (11,9%)
Заболевание другого генеза	7 (7,7%)	3 (2,7%)	–	1 (2,4%)	4 (9,5%)

Примечание: ВЛБСНМП – врач линейной бригады СНМП;

ВНСБСНМП – врач-невролог специализированной бригады СНМП;

НП – невролог поликлиники;

УТ – участковый терапевт;

ВДЛПО – врачи других ЛПО;

* – $P < 0,05$ относительно диагнозов, установленных ВЛБСНМП;

** – $P < 0,05$ относительно диагнозов, установленных неврологом поликлиники.

стве случаев (71,4%) диагностировали ОНМК без уточнения типа мозговой катастрофы, аналогичные действия были осуществлены неврологами поликлиник в 37,0% случаев. Неправильно распознавали мозговой инсульт как другую сосудистую патологию и заболевание другого генеза участковые терапевты в 9,5% случаев, неврологи поликлиник – в 3,7%.

До 3 часов от начала развития первых признаков заболевания поступило 108 (33,0%) больных, в промежуток от 4 до 12 часов – 71 (21,7%), от 13 до 24 – 39 (11,9%), позднее 24 часов – 109 (33,3%). Процентная доля больных с ГИ, которые поступили до 3 часов от начала заболевания, была достоверно больше, чем больных с ИИ (42,7% и 29,8%; $P < 0,0005$). Это связано с тем, что больные с ГИ, имеющие наиболее тяжело протекающие формы заболевания с развитием нарушений сознания, госпитализировались в более ранние сроки бригадами СНМП. Несвоевременное обращение за медицинской помощью было наиболее частой причиной поздней госпитализации (позднее 24 часов от начала заболевания) как больных с ИИ, так и больных с ГИ (20,6% и 9,3%; $P < 0,03$). Доли больных с ИИ и ГИ, для которых было характерно необоснованно продолжительное лече-

ние в поликлинике, составили 10,3% и 4,0% соответственно. Несвоевременный перевод из других стационаров больных с ГИ был в 5,3%, больных с ИИ – в 2,0%. Первичная госпитализация в непрофильное отделение в связи ошибочной диагностикой заболевания наблюдалась в 1,5% случаев. Не были госпитализированы бригадами СНМП при первичном вызове и оставлены дома 2,1% больных по причине не распознавания первых признаков ОНМК (табл. 4).

Обсуждение

Результативность лечения больных с ОНМК обеспечивается четкой преемственностью диагностических и терапевтических мероприятий на всех этапах оказания медицинской помощи. На догоспитальном этапе важное значение имеет решение следующих задач: установление догоспитального диагноза, проведение комплекса экстренной синдромальной терапии, решение вопроса о госпитализации больного, выбор профильного стационара. Первым звеном в системе этапной помощи больным с ОНМК должны быть специализированные неврологические бригады СНМП [1, 5, 9, 12, 14]. Их преимуществами является то, что в

Таблица 4

**Причины позднего поступления в неврологические отделения больных с разными типами
мозгового инсульта**

Причины позднего поступления	Тип мозгового инсульта		Всего (n=327)
	ГИ (n=75)	ИИ (n=252)	
Позднее обращение за медицинской помощью	7 (9,3%)	52 (20,6%)*	59 (18,0%)
Лечение в поликлинике	3 (4,0%)	26 (10,3%)	29 (8,9%)
Лечение в другой больнице	4 (5,3%)	5 (2,0%)	9 (2,8%)
Непрофильная госпитализация	2 (2,7%)	3 (1,2%)	5 (1,5%)
Не госпитализированы бригадой СНМП	2 (2,7%)	5 (2,0%)	7 (2,1%)

Примечание: ГИ – больные с геморрагическим инсультом;

ИИ – больные с ишемическим инсультом;

* – $P < 0,05$.

подавляющем большинстве случаев у пациентов не только правильно диагностируется острая сосудистая патология и им оказывается экстренная интенсивная терапия, но и осуществляется последующая незамедлительная профильная госпитализация. По литературным данным, на догоспитальном этапе более половины больных (62,5%) с ОНМК получают специализированную медицинскую помощь, которая оказывается врачами линейных бригад скорой помощи или участковыми терапевтами [1]. По нашим данным, этот показатель равен 40,7%. Менее половины (39,1%) больных, направленных врачами поликлиник, были осмотрены неврологами. Доля больных, направленных специализированными бригадами СНМП, составила 34,3%. При сопоставлении полученных данных с результатами исследований, проведенных в России, выявлено, что полученный нами показатель находится на более высоком уровне. Так, например, в Санкт-Петербурге специализированными неврологическими бригадами были доставлены в стационары только 7,7% больных с ОНМК, в Уфе – 12,2% больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями [3, 10].

Частое оказание неспециализированной догоспитальной медицинской помощи больным с ОНМК терапевтами поликлиник и врачами линейных бригад СНМП обуславливает необходимость совершенствования системы подготовки, повышения квалификации и переподготовки этих специалистов. Недостаточные знания врачами общего профиля причин и клинической картины заболевания приводят к боль-

шему числу ошибочных диагнозов и, следовательно, к неправильной тактике ведения больных с ОНМК [5]. По данным нашего исследования, участковые терапевты определяли тип инсульта в 14,3% случаев, что явно недостаточно, учитывая большую распространенность данной патологии. Неврологи поликлиник правильно распознавали тип инсульта в 4,2 раза чаще (59,3%). Неврологи специализированных бригад СНМП правильно устанавливали тип инсульта в 4,5 раза чаще, чем врачи линейных бригад (44,6% и 9,9%), а ошибочно расценивали инсульт как другую сосудистую патологию или заболевание другого генеза в 5,1 раза реже (27,5% и 5,4%). Полученные данные соответствуют литературным: так, по результатам некоторых исследований неврологи специализированных бригад правильно диагностировали тип инсульта в 67,7% случаев, неврологи поликлиник – в 34,6%, а врачи линейных бригад скорой помощи и участковые терапевты – лишь в 7,6% [2]. Отмечается высокая частота правильной диагностики нетравматического внутричерепного кровоизлияния неврологами специализированных бригад СНМП (79,5%), по сравнению с врачами линейных бригад (16,7%) и врачами поликлиник (13,9%) [3]. По данным других авторов, неврологи специализированных бригад правильно определяют тип инсульта в 85-90%, а врачи линейных бригад скорой помощи – в 34% наблюдений [9].

Необходимость ранней госпитализации больных обусловлена наличием зависимости исхода заболевания от времени, прошедшего от развития первых признаков заболевания до на-

чала проведения активной комплексной терапии [1, 8, 9, 11, 12]. В течение первых 3 часов с момента развития заболевания поступила треть (33,0%) всех госпитализированных больных, примерно такая же доля больных поступили позднее 24 часов. Наиболее частой причиной несвоевременной госпитализации явилось позднее обращение пациентов за медицинской помощью. В целом показатель поздней госпитализации в стационар оказался примерно на таком же уровне, по сравнению с результатами других исследований. Процентная доля больных с ОНМК, поступивших позднее 24 часов от появления первых симптомов инсульта, по данным одних авторов, составила 35,2%, госпитализированных в течение первых 6 часов – 26,2% [10], по данным других, несвоевременная госпитализация больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями была выявлена в 23,5% случаев [3]. Позднее обращение за медицинской помощью, по мнению Б.С. Виленского (2002), обусловлено не только постепенным развитием симптомов, относительно легким течением заболевания, но и низкой медицинской грамотностью населения и недооценкой серьезности и опасности для жизни ОНМК, а также социальной запущенностью малообеспеченных одиноких пенсионеров [1]. Проведенный анализ состояния существующей догоспитальной системы медицинской помощи больным с ОНМК показал, что имеется ряд существенных недостатков, требующих проведения мероприятий по ее улучшению. Оказание первой медицинской помощи врачами-специалистами, повышение квалификации по вопросам неотложной сосудистой патологии участковых терапевтов и врачей линейных бригад СМП будет способствовать правильной диагностике ОНМК, ранней и профильной госпитализации данного контингента больных.

Выводы

1. В большинстве случаев (62,1%) первая медицинская помощь больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения оказывается бригадами СМП. Доля больных с геморрагическим инсультом, которым была оказана медицинская помощь и осуществлена гос-

питализация врачебными бригадами СМП составила 70,7%; при ишемическом инсульте данный показатель составил 59,5%. В то же время на догоспитальном этапе аналогичные действия были осуществлены врачами поликлиник в 4,0% и 23,8% соответственно.

2. Ошибочное диагностирование другой сосудистой патологии и заболеваний другого генеза на догоспитальном этапе отмечено в 14,3% случаев, при первичном осмотре в стационаре – в 8,6% случаев. Наиболее часто ошибки возникали при распознавании геморрагического инсульта.

3. Неврологи специализированных бригад СМП и неврологи поликлиник чаще правильно диагностировали тип инсульта – 44,6% и 59,3%, чем врачи линейных бригад и участковые терапевты – 9,9% и 14,3%. Это обуславливает необходимость разработки мероприятий, направленных на совершенствование системы подготовки, повышение квалификации и переподготовки врачей станций скорой помощи и участковых терапевтов по вопросам острой сосудистой патологии.

4. Госпитализация больных позднее 24 часов от начала заболевания наблюдалась в 33,3% случаев. Наиболее частой причиной поздней госпитализации явилось несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью, что определяет важность проведения просветительной работы среди населения с целью формирования, закрепления и развития медико-социальной активности относительно тактики поведения при появлении первых признаков заболевания.

Литература

1. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. – 2-е изд., доп. – СПб: ФОЛИАНТ, 2002. – 397 с.
2. Виленский Б.С., Аносов Н.Н. Инсульт – трудности и ошибки при диагностике и лечении. – Л., 1980. – 269 с.
3. Галкина Т.Н., Кондаков Е.Н. Организация медицинской помощи больным с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями на догоспитальном этапе // Акт. вопр. неврологии и нейрохир. дет. и подрост. возраста: Тез. докл. конф. нейрохирургов. – Уфа, 2000. – С. 56–57.
4. Дятлова А.М., Глушанко В.С., Алексеенко Ю.В. Использование оценочных критериев для повышения эффективности медицинских технологий у больных

- с нарушениями мозгового кровообращения // Реформы здравоохранения Беларуси в XXI веке: Тез. докл. IV съезда социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения. Респ. Беларусь. – Минск, 2000. – С.26-28.
5. Ерохина Л.Г., Виленский Б.С., Кузнецов П.С. Основы организации неврологической помощи населению. – М.: Медицина, 1981. – 189 с.
 6. Итоги и перспективы неврологической и нейрохирургической служб Республики Беларусь / А.Ф. Смянович, А.К. Цыбин, Е.А.Короткевич и др. // Медицинская панорама. – 2002. – № 10 (25). – С. 21–23.
 7. Исмагилов М.Ф. Проблема цереброваскулярной патологии в Республике Татарстан // Журн. неврол. и психиатр. (приложение “Инсульт”). – 2002. – № 5. – С. 65–67.
 8. Основные факторы, влияющие на исходы инсультов / Е.Н. Гусев, Б.С. Виленский, А.А. Скоромец и др. // Журн. неврол. и психиатр. – 1995. – Т. 95, № 1. – С. 4–7.
 9. Случек Н.И. Эффективность оказания помощи на догоспитальном этапе при острых нарушениях мозгового кровообращения в условиях нейрореанимационной бригады // Организацион. и клинические аспекты работы скорой мед. помощи: Тез. докл. – СПб, 1999. – С. 36-37.
 10. Скоромец А.А., Ковальчук В.В. Заболеваемость, распространенность, смертность, факторы риска развития инсульта в Санкт-Петербурге, в России и в мире // Ремедиум (Северо-Запад). – 2001. – № 3 (7). – С. 3–5.
 11. Факторы риска инфаркта мозга, исход заболевания в зависимости от сроков госпитализации / Е.Н.Пономарева, Е.А.Короткевич, Э.К.Сидорович, Ю.Н.Рушкевич // – Неврол. журн. – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 16–20.
 12. Kaste M. Approval of alteplase in Europe: will it change stroke management? // Lancet (Neurology). – 2003. – Vol.2. – P. 207 – 208.
 13. Adelman S.M. The economic impact: national survey of stroke // Stroke. – 1981. – Vol. 12. – P. 69 – 78.
 14. Acute stroke management and patient outcome; the value of neurovascular care units (NCU). W.E.Drake, M.J. Hamilton, M.Carlsson e.a. // Stroke. – 1973. – Vol. 4. – P. 933 – 945.
 15. Alexander M.P. Stroke rehabilitation outcome: a potential use of predictive variables to establish levels of care // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 128 – 134.

Поступила 17.11.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

**Издательство Витебского государственного
медицинского университета**

Жерносек А.Н., Талуть И.Е. **Аналитическая химия для будущих провизоров.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 362 с.

Арестова И.М. **Рецидивирующая герпетическая инфекция в репродуктивной и перинатальной патологии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 147 с.

Воронов Г.Г., Захаренко А.Г. **Учебное пособие по клинической фармакологии.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 245 с.

Харленок В.И. **Основы контрацепции.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 48 с.

Фидельман Ф.И., Моторная В.А. **Организация фармацевтической службы.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 241 с.

Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ЦНИЛ и 55-летию СНО ВГМУ / Под ред. Косинца А.Н. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 503 с.

Медицинская микробиология с практическими навыками, ситуационными задачами, контрольными тестовыми заданиями / Под ред. Новикова Д.К., Генералова И.И. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 562 с.

Латовская С.В. **Основы строения и реакционной способности органических соединений.** - Витебск: изд-во ВГМУ, 2003. - 180 с.

ОБРАЗ СЕМЬИ В ОЦЕНОЧНЫХ ЭТАЛОНАХ ЮНОШЕЙ И ДЕВУШЕК

ДЕВЯТЫХ С.Ю.

*Витебский государственный университет им. П.М. Машерова,
кафедра философии*

Резюме. Рассматривая оцененные эталоны как регуляторы внутрисемейного взаимодействия, автор представляет результаты эмпирического исследования гендерных различий образа семьи и оценочных эталонов семьи в юношеском возрасте.

Ключевые слова: оценочные эталоны, семья, юношеский возраст, регуляция внутрисемейного взаимодействия.

Abstract. Considering estimated standards as regulators of interaction inside the family, the author presents the results of the empirical research of gender distinctions in family image and family estimated standards at youthful age.

Процесс формирования знаний человека о самом себе и о другом человеке (или группах людей) характеризуется образованием оценочных эталонов, которые атрибутируются на основе прошлого опыта, являются субъективными представлениями человека о социально – психологических качествах, которыми должны обладать личность, выполняющая ту или иную общественно – значимую роль, или группа людей как некое единство, социально значимое для лица, представляющего ее в оценочных эталонах [1].

По своему характеру они являются образами – представлениями, не имеют устоявшихся границ, и лишь вербально выраженная оценка формирует четкое мнение о явлениях, в них отображенных [4].

Оценочным эталонам свойственна определенная схематичность и обобщенность, а на первый план в них выступают те наглядные черты объекта (набор качеств), которые наиболее для него характерны и практически существенны [3].

На протяжении всей своей жизни индивид включен в семейную систему. В ней ребе-

нок получает свой первый опыт социального взаимодействия, в связи с этим ее часто рассматривают в качестве «модели и формы базового жизненного тренинга личности» [2].

Несколько обстоятельств определяют, на наш взгляд, особенности оценочных эталонов такого сложного образования, как семья.

Во-первых, хотя семья состоит из отдельных индивидов, каждому из которых присущи свои личностные особенности, вместе с тем, она являет собой функциональное и эмоциональное единство, обладающее определенными характерными чертами и особенностями, причем эти ее черты каждый из членов семьи в большей или меньшей степени отражает в себе.

Во-вторых, неформальный, глубоко эмоциональный и личностно-адресный характер взаимоотношений в семье все же не отменяет статусно - ролевого различия ее элементов, функций, ими выполняемых в семейном единстве.

В-третьих, для каждого ее члена важна не только степень удовлетворения его потребностей в рамках семейного организма, но и эмоциональный фон удовлетворения этих потребностей, причем именно эмоциональный фон может детерминировать восприятие полноты или неполноты удовлетворения потребностей в семье.

В-четвертых, семья существует в конкретном обществе, и оно участвует в формировании представлений о том, какой должна быть семья, поэтому оценочные эталоны семьи всегда представляют собой сплав социально – одобряемых обществом качеств и индивидуальных, основанных на сугубо личном опыте семейного взаимодействия человека, представлений и пожеланий.

В-пятых, оценивая свою семью, индивид, в то же самое время, неким образом оценивает и самого себя, т. к. функционально и эмоционально с ней связан и является ее необходимой и неотъемлемой частью.

Задачей настоящего экспериментального исследования является поиск семантико-перцептивных образований оценочных эталонов с целью описания их содержания и структуры. В качестве объекта исследования было выбрано понятие «идеальная семья».

Изучение оценочных эталонов семьи было организовано в два этапа.

На первом этапе использовался метод свободных описаний. В качестве испытуемых были отобраны 127 юношей в возрасте 17 – 19 лет и 130 девушек в возрасте 16 – 18 лет, учащиеся старших классов средней школы и ПТУ, студенты техникума и вуза, которым было предложено описать, используя различные определения, понятие «идеальная семья».

Результаты свободного описания (отдельно для юношей и для девушек) были связаны с помощью контент – анализа в шесть групп признаков.

Первую группу признаков составили описания-оценки. Из них мы выделили две подгруппы: а) описания, представляющие внешнюю (социальную) оценку: образованная, интеллигентная, (добро-)порядочная, (благо-)пристойная, самостоятельная, гармоничная; в) описания, выражающие внутреннюю (индивидуальную) оценку: хорошая, счастливая, привлекательная, честная и подобные.

Во вторую группу были объединены описания, представляющие взаимосвязь семьи с ее социальным окружением и раскрывающие характер этой взаимосвязи: открытая, дружелюбная, гостеприимная.

Третью группу составили описания, характеризующие материальное положение и доста-

ток семьи: богатая, обеспеченная.

К четвертой группе были отнесены описания, подчеркивающие структурное единство (статическое) семьи, нерушимость связей, ее составляющих, неизменность и стабильность ее структурных элементов: крепкая, сплоченная, стабильная, нерушимая, бесконфликтная.

В пятую группу вошли определения, подчеркивающие единство семьи как динамической системы. Здесь было выделено две подгруппы: а) эмоциональная стабильность семьи: понимающая, прощающая, бескорыстная, искренняя, радостная и б) ролевая стабильность: заботящаяся, помогающая, защищающая, поддерживающая, принимающая.

Шестую группу составили прилагательные, подчеркивающие детность семьи: многодетная.

Анализ экспериментального материала проводился как в отношении содержания высказываний, так и в отношении объема высказываний определенной тематики, по отношению к общему объему высказываний.

Различия устанавливались при помощи многофункционального ф – критерия Фишера.

Каждой теме присваивался ранг в зависимости от процентной представленности ее компонентов в структуре образов идеальной семьи юношей и девушек (табл. 1).

Как видно из приведенной таблицы 1, более трети всех описаний идеальной семьи (социальная оценка плюс индивидуальная оценка) носят выраженный оценочный характер. Это подчеркивает факт того, что оценка семьи весьма значима для ребенка.

Из всех определений идеальной семьи, данных юношами и девушками, наиболее представлены определения, раскрывающие ее эмоциональную стабильность. Это свидетельствует о том, что на оценку семьи («благоприятную» или «неблагоприятную») в значительной степени влияет ее эмоциональная атмосфера. И, по мнению взрослеющих детей, атмосфера в семье должна отличаться высокой степенью принятия членами семьи друг друга, прощения, доверия и взаимопонимания. Если учесть, что категория определений, выражающих индивидуальную оценку ребенком семьи, носит выраженный эмоциональный характер, то доля представлений, так или иначе характеризующих эмо-

Структура образа «идеальная семья» у юношей и девушек

Группы слов (тема)	Юноши			Девушки		
	1*	2	3	1	2	3
Социальная оценка	107	3	16, 09	94	4	12, 79
Индивидуальная оценка	115	2	16, 78	143	2	19, 52
Связь с социумом	49	6	7, 36	35	7	4, 77
Материальный статус	28	7,5	4, 37	43	6	5, 86
Структурная стабильность	86	4	13, 10	129	3	17, 57
Эмоциональная стабильность	174	1	26, 21	200	1	27, 35
Ролевая стабильность	78	5	11, 72	81	5	11, 06
Детность	28	7,5	4, 37	7	8	1, 08
Всего	665	X	100	732	X	100

Примечание: 1 – объем суждений; 2 – ранг; 3 – процентная представленность темы.

циональный контекст семьи, составляет около трети всех предложенных юношами и девушками определений.

Между юношами и девушками были выявлены различия в представленности темы «Детность»: юноши чаще, чем девушки, указывают на многодетность как на привлекательное качество идеальной семьи ($\varphi_{эм.} = 1,747$; $p < 0,04$). Приведенные различия могут свидетельствовать о том, что юноши в своих представлениях об идеальной семье в большей степени ориентируются на традиционные социокультурные предписания, которые закрепляют за женщиной в семье первую очередь материнские функции.

Следует отметить, что девушки чаще юношей указывают индивидуальную оценку семьи, нежели социальную ($\varphi_{эм.} = 1,524$; $p < 0,06$). Преобладание индивидуальных (семья для меня) оценок над социальными (семья для мира) у девушек и примерно равное число социальных оценок и индивидуальных у юношей свидетельствуют о большей значимости оценки семьи обществом для юношей, чем для девушек. С одной стороны, это свидетельство большей направленности юношей (как мужчин) на внесемейное общение, но, с другой стороны, может свидетельствовать и о равной зависимости юношей в своей оценке собственной семьи, как от внешней оценки, так и от своего личного опыта семейного общения, а, следовательно, и несколько большую, чем у девушек, зависимость их представлений об идеальной семье от социокультурной традиции.

Анализ представлений юношей и девушек об идеальной семье при помощи коэффициента корреляции τ Кендалла не выявил различий

в ранговых структурах их образов идеальной семьи ($\tau_{эм.} = 2,05$). Это может свидетельствовать о том, что имеющиеся между ними различия не носят принципиального характера, что они вкладывают одинаковый (или весьма близкий по значению) смысл в понятие «идеальная семья».

На втором этапе ставилась задача выбрать 10 определений, «достаточных» для оценки семьи.

На этом этапе приняло участие 25 студентов-психологов. Им был представлен список 20 наиболее встречающихся определений.

Методом компетентных судей они отобрали 10, к которым при помощи «Толкового словаря русского языка» подобрали альтернативы. Результаты подбора и частота встречаемости определений представлены в таблице 2.

Отобранные десять суждений и их альтернативы были организованы в шкалы семантического дифференциала Осгуда. В семантическом дифференциале коннотационное значение некоего понятия сведено к показу его на биполярных шкалах. Ни одна из шкал не определяет всего понятия, поскольку его значение считается многозначным.

Особенностью семантического дифференциала Осгуда есть то, что он, по мнению проф. В.А. Ядова, пригоден так же для того, чтобы определить численные величины сравнительной симпатии / антипатии к предложенному объекту. Для этого достаточно подсчитать среднюю по всем шкалам оценку данного объекта данным испытуемым [5].

Надежность полученного опросника определялась через его устойчивость к перетес-

Таблица 2

Наиболее встречающиеся определения идеальной семьи в описаниях юношей и девушек и их альтернативы

Определение	Частота, %		Альтернатива
	Юноши, 127 чел.	Девушки, 130 чел.	
Дружная	0, 58	0, 53	Недружная
Сплоченная	0, 31	0, 24	Разобщенная
Крепкая	0, 38	0, 39	Некрепкая
Отзывающаяся	0, 36	0, 41	Безразличная
Поддерживающая	0, 27	0, 34	Оставляющая
Счастливая	0, 32	0, 26	Несчастливая
Заботящаяся	0, 41	0, 38	Не заботящаяся
Любящая	0, 48	0, 56	Холодная
Понимающая	0, 52	0, 57	Непонимающая
Гармоничная	0, 42	0, 47	Конфликтная

тированию. Он предъявлялся дважды 20 юношам и 20 девушкам, перерыв между предъявлениями составил 21 день. Опросник обнаружил устойчивость к перетестированию. Минимальный коэффициент корреляции получен у девушек по шкале «Счастливая - Несчастливая», он равен 0, 59 ($p < 0,01$); максимальный получен у юношей по шкале «Сплоченная - Разобщенная», он составил 0,93 ($p < 0,01$).

Для анализа внутренней согласованности утверждений каждой шкалы использовался алгоритм «Корреляция с суммарным баллом»: подсчитывались коэффициенты корреляции между каждой шкалой и суммарным баллом отдельно для юношей и девушек. Результаты показали, что все полученные коэффициенты корреляции достаточно высоки. Это может свидетельствовать о том, что предложенная модель адекватно отражает оценочные эталоны семьи в сознании юношей и девушек.

Выводы

1. В процессе жизнедеятельности у человека на основе прошлого жизненного опыта формируются оценочные эталоны, которые являются субъективными образами-представлениями с неустоявшимися границами; они в схематическом виде отражают наиболее значимые

черты другого человека или группы людей как некое социально-психологическое единство и участвуют в регуляции межличностного общения.

2. В сознании юношей и девушек семья предстает как единый организм, как эмоционально значимое структурное и динамическое единство.

3. В своих представлениях об идеальной семье юноши в большей степени, нежели девушки, ориентируются на традиционное распределение супружеских ролей в семье.

Литература

1. Бодалев А.А. Психология общения. – Москва – Воронеж: Изд-во Московского психолого-социального института, 2002.
2. Психология. Учебник / Под общ. ред. проф. А.А. Крылова. – М.: Проспект, 2001.
3. Рубинштейн Л. Основы общей психологии. – СПб.: Питер.
4. Русина Н.А. Изучение оценочных эталонов и социальных стереотипов с помощью семантических измерений // Вопросы психологии. – 1981. - №5. - С. 96–105.
5. Толковый словарь русского языка. - М.: Русский язык, 1978.
6. Ядов В.А. Социологическое исследование: методология, программа, методы. – М.: Политиздат, 1986.

Поступила 25.11.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ЛИПОПРОТЕИДОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

МОТУЗКО И.С., ХВОСТОВА О.В.

*Витебская государственная академия ветеринарной медицины,
кафедра нормальной и патологической физиологии*

Резюме. В ходе проведенных исследований была выявлена возрастная динамика липопротеидов различных классов в сыворотке крови крупного рогатого скота. Установлены возрастные изменения липидтранспортной системы, которые, возможно, связаны с функциональными нарушениями печени и, вероятно, влекут за собой ухудшение качества мясомолочной продукции.

Ключевые слова: *липопротеиды, крупный рогатый скот, мясомолочная продукция.*

Abstract. In the course of carried out researches age dynamics of various classes of lipoproteins in bovine blood serum was determined. The age dynamics of LTS may be connected with liver function disorders and it may result in deterioration of the quality of meat and milk products.

Несмотря на то, что первые исследования липопротеидов (ЛП) были проведены у лошадей еще в 1929 г. Mashboeuf, дальнейшее изучение этих комплексов проводилось в основном у человека. Это объясняется значительной ролью ЛП в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у людей [3, 5, 11].

В последние годы изучение системы транспорта липидов у животных возобновилось [1, 6, 8, 9]. У сельскохозяйственных животных, особенно жвачных, химический состав и уровень секреции ЛП является одним из главных факторов контроля усвоения липидов тканями и, следовательно, показателем, косвенно характеризующим качество мясной и молочной продукции [8].

Исследования, проведенные рядом зарубежных ученых в последние 20 лет, позволили существенно расширить представления о физических и химических характеристиках основных классов ЛП и апо-ЛП [7-11]. Однако изучение уровня секреции ЛП проводилось, в основном, на нетелях и молодых коровах голштино-фризской и джерсейской породы, получивших широкое распространение за рубежом [1, 6, 8, 9]. Липидтранспортная систе-

ма (ЛТС) черно-пестрого скота, основной породы Белоруссии и России, редко являлась объектом изучения. Существуют единичные, зачастую противоречивые данные советских и российских ученых о видовом составе ЛП [1, 4, 6]. Практически не изученной остается возрастная динамика ЛП у коров черно-пестрой породы старше 4 лет, хотя в хозяйствах и частном секторе животных держат по 10 и более лет.

В связи с вышеизложенным нами была поставлена цель изучить динамику содержания ЛП различных классов сыворотки крови крупного рогатого скота черно-пестрой породы в возрасте от 2 до 9 лет.

Методы

Для достижения поставленной цели были сформированы четыре группы по 7 животных в каждой. Первая группа состояла из нетелей, вторая из коров 3-5 лет, третья из 5-7-летних и четвертая 8-9-летних животных. Коровы содержались на стандартном рационе хозяйства. Забор крови осуществлялся утром, натощак, спустя 12 часов после вечернего кормления. Кровь брали из яремной вены в сухие чистые пробирки без стабилизатора. Для получения сыворотки кровь выдерживали в холо-

дильнике в течение 10 минут и центрифугировали при 2500 оборотах в минуту в течение 10 минут.

Спектр ЛП исследовали в сыворотке крови в течение 3 часов после ее получения методом электрофореза на агарозном геле с использованием системы для электрофореза «Согма DS-2» (Польша-Беларусь) и наборов расходных материалов «SIBEA» (Франция). Электрофореграммы окрашивали суданом черным. Оценку результатов осуществляли денситометрически при длине волны 570 нм по площади пика. Полученные данные подвергли статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента с использованием пакета программ «Microsoft Excel».

Результаты

В результате проведенных исследований установлено, что большую часть ЛП сыворотки крови крупного рогатого скота составляют липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), причем содержание их у лактирующих животных с каждым годом достоверно уменьшалось (рис. 1). Снижение содержания ЛПВП может свидетельствовать об ухудшении обратного транспорта холестерина по мере взросления животных и являться одной из причин накопления холестерина в тканях.

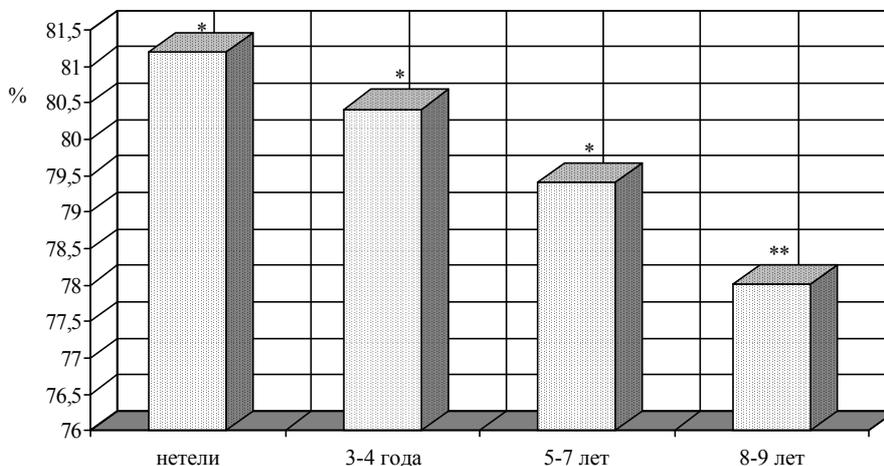


Рис. 1. Возрастная динамика ЛПВП сыворотки крови крупного рогатого скота черно-пестрой породы: $p < 0,05^*$, $p < 0,001^{**}$.

У животных старше двух лет отмечался более низкий по сравнению с нетелями уровень хиломикрон (ХМ) (рис. 2), что может быть обусловлено более высокой активностью липопротеидлипазы (ЛПЛ). Однако в период с 3 до 9 лет уровень ХМ постепенно увеличивался, не достигая, однако, первоначального значения. Уровень липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) у коров значительно ниже, чем у нетелей. В отличие от ХМ, содержание ЛПОНП, понизившись в три года,

постепенно уменьшалось и, вероятно, было обусловлено снижением их продукции в печени.

Результаты исследований, проведенных Glascock R.F., Welch V.A., Palmquist D.L., Mattos W. [8] с использованием метода радиоизотопномеченных жирных кислот и продемонстрировавших, что 44-47% жирных кислот молока составляют жирные кислоты пищевого происхождения, транспортируемые липопротеидами, богатыми триглицеридами (ХМ и ЛПОНП), а также активное использование молочной железой в период лактации триглицеридов позволяют предположить наличие взаимосвязи возрастных изменений содержания ХМ и ЛПОНП (рис. 2) с процессами молокопродукции.

Установлено, что у коров всех возрастов уровень липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) выше, чем у нетелей (рис. 2). Однако ЛППП проявляют тенденцию к постоянному росту, а ЛПНП, единожды поднявшись в 3-4 года, постепенно снижаются, но не опускаются до исходного значения. Вероятно, накопление ЛППП обусловлено снижением активности печеночной триглицеридлипазы (ПТГЛ), а более низкое содержание ЛПНП у нетелей обусловлено усилением процессов прямого транспорта холестерина в ткани с целью обеспечения роста молодых животных. Последующее уве-

личение ЛПНП может свидетельствовать об ухудшении рецепторно-опосредованного захвата этого класса ЛП периферическими тканями.

Таким образом, у коров всех возрастов отмечается достоверное снижение уровня ХМ, ЛПОНП, ЛПВП, подъем уровня ЛППП и ЛПНП по сравнению с нетелями. Учитывая то, что печень является местом синтеза ЛПОНП и ЛПВП, а также ПТГЛ, выявленная динамика ЛП указывает на возможное возрастное увеличение активности сы-

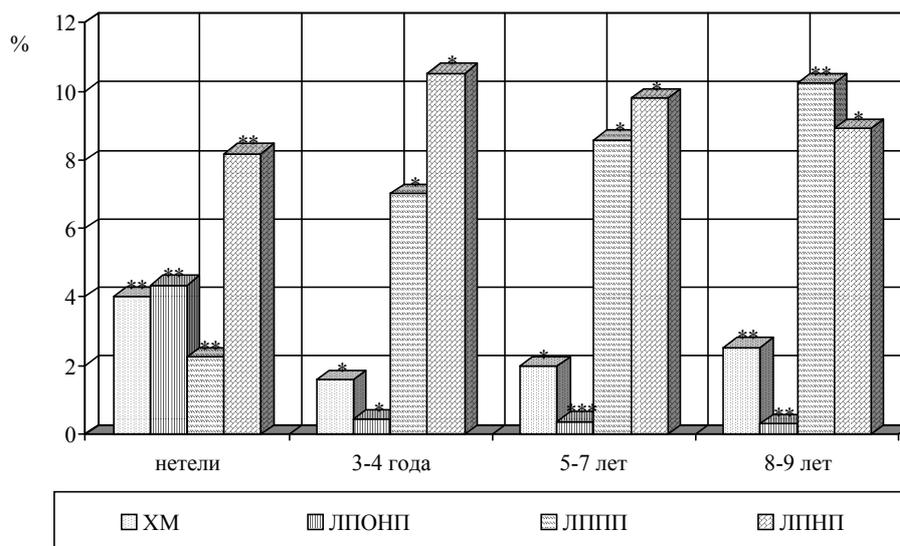


Рис. 2. Возрастная динамика XМ, ЛПОНП, ЛППП и ЛПНП сыворотки крови крупного рогатого скота черно-пестрой породы: $p < 0,05^*$, $p < 0,001^{**}$, $p > 0,05^{***}$.

вороточной ЛППЛ и снижение функциональной активности печени. Это подтверждает и дополняет высказанное ранее предположение о возрастных функциональных нарушениях печени, отмечающихся у коров в условиях современной промышленности [2].

Поскольку XМ и ЛПОНП являются основными поставщиками липидов для синтеза молока [1, 6, 8], можно предположить, что изменения ЛТС повлекут за собой ухудшение в возрастном аспекте качества мясомолочной продукции.

Выводы

1. По мере взросления животных ухудшается рецепторно опосредованный захват ЛППП и снижается интенсивность обратного транспорта холестерина.

2. Полученные изменения ЛТС, вероятно, связаны с нарушением функциональной активности печени и способны повлечь за собой ухудшение качества мясомолочной продукции (увеличение содержания холестерина и снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот).

Литература

1. Алиев А.А. Липидный обмен и продуктивность жвачных животных. – М.: Колос. – 1980. – 381 с.
2. Байматов В.Н. Морфофункциональная диагностика заболеваний печени у животных // Материалы научной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. – Казань. – 2001. – С. 23-25.
3. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком. – 1999. – 512 с.

4. Мотузко Н.С., Хвостова О.В. Общие липиды сыворотки крови крупного рогатого скота // Исследования молодых ученых в решении проблем животноводства: Сборник статей 3 Международной научно-практической конференции, Витебск 30 мая. – 2003. – С. 172-173.
5. Титов В.Н. Сложные липиды кровотока: функциональная роль и диагностическое значение (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 12. – С. 3-10.
6. Янович В.Г., Лагодзюк Л.З. Обмен липидов у животных в онтогенезе. – М.: Агропромиздат. – 1991. – 317 с.
7. Bauchart D., Durand D., Laplaud P.M., Forgez P., Goulinet S., Chapman M.J. Plasma lipoproteins and apolipoproteins in the preruminant calf, *Bos spp*: density distribution, physicochemical properties, and the in vivo evaluation of the contribution of the liver to lipoprotein homeostasis // Journal of Lipid Research. – 1989. – v. 30. – p. 1499-1514.
8. Bauchart D. Lipid Absorption and Transport in Ruminants // Journal of Dairy Science. – 1993. – v. 76. – p. 3864-3881.
9. Chapman M. John. Animal lipoproteins: chemistry, structure, and comparative aspects // Journal of Lipid Research. – 1980. – v. 21. – p. 789-846.
10. Cordle S.R., Clegg R.A., Yeman S.J. Purification and characterization of bovine lipoproteins: resolution of high density and low density lipoproteins using heparin-Sepharose chromatography // Journal of Lipid Research. – 1985. – v. 26. – p. 721-725.
11. Gofman J. W., de Lalla O., Glasier F. The serum lipoproteins transport system in health, metabolic disorders, atherosclerosis and coronary artery disease // Plasma. – 1954. – v. 2. – P.413-484.

Поступила 23.12.2003 г.

Принята в печать 26.12.2003 г.

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 статьи представляется 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.

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Вестник ВГМУ» поздравляет вас с новым 2004 годом и благодарит за сотрудничество и поддержку подпиской.

Наш индекс:

- для индивидуальных подписчиков - 00021*
- для организаций - 00040*

Подписано в печать 29.12.03 г. Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Компьютерный набор. Усл. печ. листов 13,95.

Тираж 150 экз. Заказ № 2545.

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.