

ISSN 1607-9906

# ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 6

№ 1

2007



*Ежеквартальный рецензируемый  
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

# ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского  
университета

**Том 6                      №1                      2007**

**Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал  
основан в 2002 году**

**Учредитель - Учреждение образования «Витебский государственный  
ордена Дружбы народов медицинский университет»**

***Редакционная коллегия:***

В.П. Дейкало (*главный редактор*), А.П. Солодков (*зам. главного редактора*),  
О-Я.Л. Бекиш, В.С. Глушанко, Н.С. Турина, Г.Г. Воронов (Минск),  
А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова, А.Н. Косинец, Л.Е. Криштопов,  
СП. 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:***

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

***Секретариат:***

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется и  
реферировается в реферативных изданиях ВИНТИ

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,  
свидетельство № 1494 от 16.12.2004 г.

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2007

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

**Обзор****Еленская Ю.Р.**

Герпетическая инфекция полости рта

5

**Иммунология и аллергология****Моисеева А.М., Генералов И.И., Моисеев Д.В.**

Определение БАПНА-амидазной активности IgG методом ВЭЖХ

13

**Физиология****Майорова С.С., Лазуко С.С., А.П. Солодков.**Влияние стресса на функциональную активность  $ВК_{Ca}$ -каналов коронарных сосудов

19

**Внутренние болезни****Кундер Е.В., Литвяков А.М., Генералов И.И., Волкова М.В., Борисов О.А.**

Абзимная активность поликлональных иммуноглобулинов у больных анкилозирующим спондилитом

26

**Мажитов Т.М., Мулдаева Г.М., Бакыбаев Д.Е.**

Клинико-фармакологическая экспертиза и качество медикаментозной терапии заболеваний органов пищеварения

32

**Акушерство и гинекология****Дедуль М.И., Радецкая Л.Е., Кирпиченко Л.Н.**

Диагностическая роль основных компонентов протеолиза перитонеальной жидкости и ткани яичника у больных наружным эндометриозом

41

**Педиатрия****Семенова О.В.**

Закономерности формирования клинической симптоматики при заболеваниях желчевыводящей системы у детей

49

**Травматология и ортопедия****Аскерко Э.А.**

Прогнозирование объема оперативного пособия у больных с застарелой патологией ротаторной манжеты плеча

59

**Review****Elenskaya Yu.R.**

Mouth cavity herpetic infection

**Allergology and immunology****Moiseyeva A.M., Generalov I.I., Moiseyev D.V.**

Determination of BAPNA-hydrolyzing activity of IgG by HPLC method

**Physiology****Mayorova S.S., Lazuko S.S., Solodkov A.P.**The influence of stress on the functional activity of coronary vessels  $K_{Ca}$ -channels blockers**Internal medicine****Kunder E.V., Litvyakov A.M., Generalov I.I., Volkova M.V., Borisov O.A.**

Abzyme activity of polyclonal immunoglobulins in patients with ankylosing spondylitis

**Mazhitov T.M., Muldaeva G.M., Bakybaev D.E.**

Clinicopharmacologic evaluation and quality of pharmacotherapy for digestive organs diseases

**Obstetrics and gynecology****Dedul M.I., Radetskaya L.E., Kirpichenok L.N.**

Diagnostic role of main components of proteolysis of peritoneal fluid and ovarian tissue in patients with external endometriosis

**Pediatrics****Semenova O.V.**

Regularities of clinical symptoms development in diseases of biliary system in children

**Traumatology and orthopedics****Askerko E.A.**

Prognostication of an operation volume in patients with chronic pathology of shoulder rotator cuff

**Неврология****Белявский Н.Н.**

Динамика изменений зрительных вызванных потенциалов у больных с транзиторными ишемическими атаками в вертебрально-базилярном бассейне

66

**Офтальмология****Морхат В.И., Аль-Шариф Д.М.**

Сравнительный анализ особенностей катаракты у населения, проживающего в высокогорных районах республики Йемен, и у населения Витебской области

76

**Экология и гигиена****Миклис Н.И., Половинкин Л.В., Бурак И.И.**

Токсикологические свойства электрохимически активированных растворов

82

**Стоматология****Сахарук Н.А.**

Кандидоз полости рта

88

**Фармакология****Фролова А.В., Косинец А.Н., Булавкин В.П.**Экспериментальное обоснование антимикробного эффекта нового вида сырья Маклеи мелкоплодной – *Folia macleayae*

95

**Фармакогнозия****Любаковская Л.А., Яковлева О.А., Брель Н.Г.**Ростовые и биосинтетические характеристики *syringa vulgaris* L. Сорта «М. Шолохов» стеблевого происхождения в культуре *in vitro*

105

**Случай из практики****Сачек М.М., Гурип Н.Г., Выхристенко Л.Р., Колосова Т.С., Тябут Г.Д.**

Сывороточноподобный синдром как осложнение антибиотикотерапии

114

**Иновация****Киселева Н.И.**

Циркулирующие в крови эндотелиальные клетки как маркер повреждения эндотелия при беременности, осложненной гестозом

119

**Правила для авторов**

126

**Neurology****Belyavsky N.N.**

Dynamics of visual evoked potentials changes in patients with vertebrobasilar transient ischemic attacks

**Ophthalmology****Morkhat V.I., Al-Sharif D.M.**

Comparative analysis of cataract peculiarities in persons living in mountainous areas of Yemen and in population of Vitebsk region

**Ecology and hygiene****Miklis N.I., Polovinkin L.V., Burak I.I.**

Toxicological properties of the electrochemically activated solutions

**Dentistry****Sakharuk N.A.**

Oral candidiasis

**Pharmacology****Frolova A.V., Kosinets A.N., Bulaykin V.P.**Experimental substantiation of antimicrobial and immunomodulating effect of a new kind of *macleayae microcarpae* raw material – *folia macleayae***Pharmacognosy****Lyubakovskaya L.A., Yakovleva O.A., Brel N.G.**Growth and biosynthetic characteristics of *syringa vulgaris* L. of «M. Sholokhov» kind of stem origin in culture *in vitro***Report of a case****Sachek M.M., Gurin N.G., Vykhristenko L.R., Kolosova T.S., Tyabut G.D.**

Serumlike syndrome as a complication of antibiotic therapy

**Innovation****Kiseleva N.I.**

Endothelial cells circulating in blood as a marker of endothelial dysfunction in pregnancy complicated by gestosis

**Instructions for authors**

## ГЕРПЕТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ ПОЛОСТИ РТА

ЕЛЕНСКАЯ Ю.Р.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра клинической стоматологии*

**Резюме.** Представлены исторические сведения о герпетической инфекции, охарактеризованы различные представители вируса герпеса. Описан патогенез данного вируса, указана классификация вируса, фазы развития вируса в организме человека, пути передачи заболевания. Отражена распространенность герпетического стоматита в различных возрастных группах. Представлена клиническая классификация герпетического стоматита, клиника острого рецидивирующего герпетического стоматита в зависимости от степени тяжести заболевания. Приведена дифференциальная диагностика орального герпеса с рядом схожих заболеваний. Описаны основные принципы лечения герпетического стоматита, предлагается схема наиболее рационального лечения данного заболевания с использованием средств для местной и общей терапии герпетического стоматита. Приводятся рекомендации по проведению профилактических мероприятий, препятствующих возникновению и рецидиву данного заболевания.

**Ключевые слова:** HSV, герпетический стоматит.

**Abstract.** Historical data on herpetic infection are presented here, different representatives of herpetic virus are characterized. Pathogenesis of this virus is described, classification of it is given, phases of virus development in the human body, ways of disease transmission are also presented. Herpetic stomatitis prevalence in different age groups is depicted. Clinical classification of herpetic stomatitis and clinical picture of rapidly relapsing herpetic stomatitis depending on disease severity are presented. Differential diagnosing of oral herpetic infection in comparison with a range of similar diseases is given. Basic principles of treatment for herpetic stomatitis are described. The most rational scheme of treatment for above - mentioned disease with the use of agents for local and general therapy of herpetic stomatitis is offered. Recommendations for prophylactic measures, that prevent the development and relapse of this disease are also given.

Одна из актуальных проблем современной клинической медицины - вирусные заболевания. Особое место среди них занимает простой герпес (ПГ).

Термин «герпес» (от «herpo»-ползти) известен в медицине почти 25 веков. Лихорадочный герпес («простуда») был описан римским врачом Геродотом в 100г. до нашей эры. Упоминание о нем встречается в трактатах Гиппократов, Авиценны. В 1912 г. немецкий ученый W.Gruter выделил вирус простого гер-

песа (ВПГ). Он вызвал герпетический кератит у кроликов при нанесении на скарифицированную роговицу содержимое везикулы больного. В 1919 г. другой немецкий ученый А.Lowenstein опубликовал результаты сходных опытов [1, 2, 3].

### Эпидемиология

За последние годы во всем мире отмечается тенденция в распространении ВПГ. Первичное инфицирование, как правило, протекает бессимптомно, и у 20-30% больных герпесом в течение первых 2-3 лет развивается рецидив заболевания, поэтому установить

*Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. клинической стоматологии. - Еленская Ю.Р.*

истинное число заболевших не представляется возможным. Рост заболеваемости в значительной мере связан с распространением бессимптомной и недиагностированной форм болезни, но этот объективный процесс, к сожалению, не сопровождается радикальными изменениями отношения к этому заболеванию как врачей, так и населения [4].

По данным ВОЗ, заболевание обусловленное ВПГ как причина летального исхода занимает второе (15,8%) место после гриппа (35,8%) [1, 2].

По современным оценкам, инфицированность населения ВПГ очень высока и даже приближается к 100% [1,2,6]. Проведенные за последние 12 лет сероэпидемиологические исследования показали, что к 15-летнему возрасту ВПГ инфицировано около 83% людей, а в возрасте 30 лет и старше – более 90% населения [1, 4, 5].

Распространенность герпетической инфекцией обеспечивается большим числом вирусоносителей: около 20 млн. человек в мире являются бессимптомными носителями вируса, половина из них инфицирована вирусом типа ВПГ-2. Выявлена стойкая тенденция к росту числа и инфицированных: количество носителей только ВПГ-1 и ВПГ-2 за последние 10 лет увеличилось на 30%. ВПГ-1 передается оролабиальным путем и определяется у 70-100 млн. человек только в США [3].

На начальных этапах изучения ВПГ существовало мнение об избирательном поражении ВПГ-1 исключительно в области лица, а ВПГ-2 – области гениталий. Современные данные опровергают эту точку зрения. Роль ВПГ-1 в развитии герпеса гениталий во всем мире увеличивается, достигая, по некоторым оценкам, 50%. Вместе с тем отмечено, что вирус герпеса, ассоциированный с ВПГ-1, рецидивирует значительно реже и более 95% случаев его обострений связано с инфицированностью ВПГ-2. Участились случаи лабиального герпеса, вызванного ВПГ-2 [2,6]. Широкая распространенность ВПГ обусловлена рядом неблагоприятных факторов, включая экологические (загрязнение окружающей среды), профессиональные вредности, вредные привычки (курение, потребление алко-

ля), алиментарные (ухудшение питания, авитаминоз) [7].

Герпес поражает кожу, центральную нервную систему, слизистые оболочки, а иногда и внутренние органы. За последние несколько лет значительный рост герпетической инфекции наблюдается в дерматовенерологии, неврологии, акушерстве и гинекологии, офтальмологии, оториноларингологии, а также в стоматологии [1,5].

Острый герпетический стоматит (ОГС) занимает одно из ведущих мест в детской инфекционной патологии, прежде всего потому, что на этот стоматит приходится более 80% среди всех заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей [8].

Болеют ОГС дети разных возрастных групп, однако наиболее часто в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, что объясняется исчезновением антител, полученных от матери интерплацентарно, и особенностями строения слизистой оболочки полости (СОПР) рта в этом возрасте. В настоящее время отмечено, что ОГС болеют и новорожденные дети (от 2 до 43 суток после рождения), вследствие антенатального и постнатального инфицирования, при этом внутриутробное инфицирование отмечено в 1/3 случаев [9].

Профилактика инфекции практически мало осуществляется, так как слишком большое число людей вовлечено в социальную активность и большинство из них является пожизненными вирусоносителями. Таким образом, инфицированность и заболеваемость постоянно растут, опережая естественный прирост планеты. По сравнению с 80-ми годами к концу тысячелетия число зарегистрированных больных герпесом возросло в США на 13-40%, в странах Европы - на 7-16%, наиболее высокий процент отмечается в Африке и составляет 30-40% [4].

### Этиология и патогенез

Возбудителем ВПГ является ДНК-содержащий вирус. Попав в организм, ВПГ сохраняется на протяжении всей жизни, периодически вызывая рецидивы болезни, которые, как и при первичном инфицировании, проте-

кают с разными степенями тяжести и местом локализации. Первичный герпес у 80% больных протекает бессимптомно. Обычно через несколько дней после заражения в сыворотке крови появляются специфические антитела. У более 85% детей 3-летнего возраста имеются вируснейтрализующие антитела. Кроме антител, в качестве защитных факторов от реинфекции большую роль играет клеточный иммунитет, который подавляет репродукцию вируса – выработка интерферона самой клеткой. Немалую роль в защите организма играет вирусурия – выведение вируса из организма различными путями (с мочой, потом, мокротой) [1, 3, 9, 10, 11, 12, 13].

ВПГ способен поражать эпителий, переходить в латентную форму и вновь активизироваться через некоторое время, приводя к рецидивам.

ВПГ размером 120-150 нм состоит из нуклеотида, располагающегося в центре, капсида, окружающего ядро вириона, и наружной оболочки, в которую заключены эти структуры [14, 15].

В настоящее время известно 8 типов патогенных герпесвирусов человека (human herpes virus- HHV 1-8). В зависимости от характера репродукции вируса, структуры генома, типа клеток, в которых протекает процесс, а также иммунологических и других особенностей, герпесвирусы подразделяются на 3 подсемейства - альфа, бета и гамма.

К альфа-герпесвирусам относятся ВПГ- HSV-1, HSV-2 и Varicella zoster virus – VZV (HHV-3) с быстрой репликацией и цитопатогенетическим действием на культуры инфицированных клеток. Их репродукция протекает в различных типах клеток, вирусы сохраняются преимущественно в ганглиях в латентном состоянии [17].

К бета-герпесвирусам относится цитомегаловирус-CMV(HVV-5), HHV-6, HVV-7. Они видоспецифичны, поражают различные виды клеток, увеличивают их до огромных размеров (цитомегалия) и могут вызывать иммуносупрессивное состояние [18]

К подсемейству гамма-вирусов относится вирус Эпштейна – Барр (HHV-4 и HHV-8).

Таблица 1

### Классификация вируса герпеса человека

Герпесвирусы человека	Обозначения	Основные заболевания, ассоциированные с данным типом герпесвирусов
Вирус простого герпеса I типа HSV-1	ВПГ-1	Лабильный герпес. Герпес кожи и слизистых. Офтальмогерпес. Генитальный герпес. Герпетические энцефалиты.
Вирус простого герпеса II типа HSV-2	ВПГ-2	Генитальный герпес. Неонфальный герпес.
Varicella zoster virus	ВВЗ (ВОГ)	Ветряная оспа. Опоясывающий герпес.
Вирус Эпштейна-Барр (EBV-HHV-4)	ВЭБ	Инфекционный мононуклеоз. Назофарингиальная карцинома. Лимфома Беркитта.
Вирус герпеса VI и VII типа HHV-6, HHV-7	ЦМВ	Врожденные поражения ЦНС. Ретинопатии. Пневмониты. Гепатиты.
Цитомегаловирус CMV-HHV-5	ВГЧ-6 ВГЧ-7	Лимфотропные вирусы (предполагают этиологическую связь ВГЧ-6 с внезапной экзантемой, а ВГЧ-7 - с синдромом хронической усталости).
Вирус герпеса человека VII типа HHV-8	ВГЧ-8	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом.

Эти вирусы характеризуются тропностью к лимфоидной клеткам (Т- и В – лимфоциты), где они длительно персистируют и после трансформации могут вызвать лимфомы и саркомы [19].

Более подробная классификация представлена в таблице 1.

ВПГ проникает в организм через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки и проходит 4 фазы развития.

В 1-й фазе вирус внедряется в клетки эпителия, где и происходит его размножение. Клетки гибнут, в очаг воспаления мигрируют лимфоциты и макрофаги, происходит выброс медиаторов воспаления, повреждение капилляров и соединительной ткани.

Во 2-й фазе вирус проникает в нервные окончания и ганглии. В ядрах нейронов происходит репликация вируса. ВПГ оказывает цитопатическое действие: разрушает клетки, в которых размножается [1,15].

В 3-й фазе (2-4 неделя после заражения) при нормальном иммунном ответе происходит разрешение первичного заболевания, элиминация ВПГ из тканей и органов. Однако в паравертебральных ганглиях возбудитель сохраняется в течение всей жизни человека.

В 4-й фазе происходит реактивация размножения ВПГ, он перемещается по нервным волокнам к клеткам эпителия СОПР (ворота инфекции) с рецидивом специфического инфекционно- воспалительного процесса и возможной диссеминацией инфекции [20].

Герпетическая инфекция реактивируется под влиянием внешних и внутренних факторов, снижающих защитные функции организма (переохлаждение, перегревание, острое респираторное заболевание, гормональные изменения) [1].

У некоторых больных при отсутствии клинических проявлений герпеса происходит активное выделение ВПГ с биологическими секретами – асимптомный герпес, которому принадлежит важная роль в инфицировании контактных лиц.

Таким образом, ВПГ обладает свойствами как острой инфекции, так и возбудителя с хроническим персистирующим течением [3].

Известно несколько путей инфицирования герпесом:

- воздушно-капельный;
- контактный (прямой или опосредованный контакт);
- трансплацентарный;
- трансфузионный [21].

### **Классификация герпетического стоматита**

Простой герпес проявляется в двух формах:

- 1) острый герпетический стоматит или острый афтозный стоматит;
- 2) хронический рецидивирующий герпес, или хронический рецидивирующий герпетический стоматит [3, 21].

По степени тяжести:

- 1) легкий;
- 2) среднетяжелый;
- 3) тяжелый [3].

Классификация по ВОЗ:

K12. Стоматит и родственные поражения

K12.02. Герпетический стоматит.

### **Клиника остро герпетического стоматита**

Инкубационный период длится в среднем 4 дня. Течение болезни острое, наблюдается высокая температура, нарушение общего состояния, повышение СОЭ, лейкопения и лейкоцитоз [3,22].

В патогенезе заболевания выделяют 4 периода:

- продромальный;
- катаральный;
- период высыпаний;
- угасания болезни [21].

**1. Продромальный период** проявляется чувством жжения, покалывания, зудом, чувством напряжения, саднения и онемения в местах будущего появления сыпи на коже и слизистой оболочке. Наблюдается потеря аппетита, плохой сон, недомогание.

**2. Катаральный период** характеризуется гиперемией и отёком слизистой оболочки полости рта и десневого края. Пациенты мо-

гут предъявлять жалобы на дискомфорт в полости рта при приеме пищи.

3. В **период высыпаний** появляются одиночные или множественные элементы поражения слизистой оболочки полости рта: пятно, пузырек, пузырь и эрозия. Площадь поражения слизистой оболочки полости рта сопряжена с тяжестью заболевания. Выделяют три степени тяжести – легкую, среднюю и тяжелую [2, 3, 9].

**Легкая степень** тяжести заболевания обычно с отсутствием симптомов интоксикации организма, однако при удовлетворительном общем состоянии может быть субфебрильная температура. Слизистая полости рта отечна, гиперемирована, десна кровоточит, на различных ее участках появляются почти одновременно одиночные или сгруппированные небольшие афты. Афты быстро эпителизируются, новых высыпаний обычно нет.

**Средняя степень** тяжести заболевания протекает при выраженной токсикации. В продромальный период наблюдается недомогание и слабость, головная боль, тошнота, потеря аппетита, температура тела 38,5°C. Увеличены подчелюстные лимфатические узлы, реже подбородочные и шейные, при пальпации они болезненны. Слизистая оболочка полости рта отечна, гиперемирована, слюна вязкая и тягучая, десна кровоточит, сосочки отечны, гиперемированы. На различных участках слизистой оболочки одиночные или сгруппированные афты. Повышенная СОЭ, лейкоцитоз, но чаще лейкопения.

**Тяжелая форма** заболевания уже в продромальном периоде характеризуется присутствием всех признаков инфекционного заболевания – апатии, адиномии, головной боли, тошноты, рвоты, т.к. вирус герпеса энцефалотропен. Температура тела 39-40°C. Слизистая полости рта отечна, гиперемирована, покрыта большим количеством афтозных элементов, которые рецидивируют. Поражаются губы, слизистая оболочка щек, мягкого и твердого нёба, языка и десневого края. При недостаточном уходе за полостью рта катаральный гингивит переходит в язвенный. В крови определяется лейкопения, увеличивается количество палочкоядерных нейтрофи-

лов, эозинофилия, повышенное СОЭ. В моче определяется белок. Реакция слюны кислая, рН=5,8-6,4. Острый герпетический стоматит среди неиммунных лиц имеет высокую контактиозность. Так, в детских садах, детских яслях, в больничных детских палатах при эпидемической вспышке может заболеть до 3/4 детей.

4. **Период угасания** болезни характеризуется улучшением общего состояния, эпителизацией афт [3, 5, 9, 21].

#### Клиника хронического герпетического стоматита

Жалобы на жжение и боль в полости рта при приеме пищи, разговоре. Объективно выявляются одиночные высыпания или группа тесно расположенных мелких пузырьков на красной кайме губ, коже губ, на крыльях носа, переднем отделе нёба, кончике языка, половых органов и слизистой глаз. Губы и слизистая оболочка полости рта являются излюбленными местами локализации герпеса, особенно места, в норме ороговевающие. В первый день заболевания на слизистой оболочке полости рта появляются участки гиперемии или диффузная гиперемия, на фоне которой образуются белые мелкофокусные пятна, по периферии этих пятен наблюдаются сосудистые звездочки. На фоне гиперемированной слизистой оболочки белесоватые участки четко контурируются, превращаются в некротические очаги, плотно спаянные с подлежащими тканями. Ободок гиперемии окружает некротический участок и является демаркационной линией. В последующие 2-3 суток наблюдается побледнение венчика гиперемии и вследствие мацерации поврежденного участка формируется эрозия [1, 3].

Нередко развитие эрозии происходит без предварительной фазы гиперемии. На бледно-розовой слизистой появляется очаг белого цвета без признаков воспаления вокруг и в основании с последующим формированием эрозии, расположенной на визуальной не измененной слизистой оболочке. На верхней и нижней губах располагаются пузырьки, оди-

ночные или группами, содержащие прозрачную жидкость, со временем содержимое пузырей темнеет. Пузырьки могут сливаться в большие пузыри диаметром до 1,5 см, которые легко лопаются, содержимое ссыхается в желто-серые корки. Нередко пузырьки скрываются с образованием эрозий ярко-красного цвета с неровными краями. Слизистая оболочка полости рта отечна, гиперемирована, пузырьки на слизистой вскрываются в первые часы после появления, эрозии на месте имеют неправильную фестончатую форму, покрыты фибринозной пленкой. При тяжелой степени заболевания проявляется недомогание, мышечная боль, озноб, температура 38-39°C. Количество рецидивов в году зависит от резистентности организма [1, 3].

### Дифференциальная диагностика

Проявление в полости рта простого герпеса следует дифференцировать:

- с хроническим афтозным стоматитом (ХРАС). Элемент поражения в обоих случаях афта, но при ХРАС на не измененной слизистой одиночные афты округлой формы, покрытые фибринозным налетом, окружены гиперемированным венчиком. Общее состояние не страдает. При простом герпесе температура повышается до 38-39°C. Наблюдается полиморфизм элементов поражения. Множественные афты располагаются на гиперемированной отечной слизистой, сливаются между собой, имеют фестончатый край [1, 3];

- с многоформной экссудативной эритемой (ММЭ). ММЭ чаще проявляется в осеннее - весенний период. Заболевание возникает остро, с повышения температуры до 40°C. Клинически проявляется генерализованное поражение слизистой оболочки полости рта, тотальная гиперемия, отек, истинный полиморфизм элементов поражения. Эрозии при ММЭ обширные, с ровными очертаниями, резко болезненные. На коже кистей рук, голени, предплечья множественные синюшные пятна (кокарды), часто с пузырьком в центре. При простом герпесе также страдает общее состояние, температура повышается до 38-39°C. В

связи с нейротропностью вируса пациенты ощущают резкую слабость, головную боль, недомогание, апатию, тошноту, рвоту. Слизистая оболочка полости рта отечна, гиперемирована, кровоточит при прикосновении, имеет бочкообразную конфигурацию. На слизистой щек, неба, языке определяются эрозии, язвы, пузыри;

- с вульгарной пузырчаткой, для которой характерно больше чистых эрозий, малоблезненных, располагающихся на неизменной слизистой. Положительный симптом Никольского. В мазках – отпечатках клетки Тцанка [3, 23];

- с медикаментозным аллергическим стоматитом, при котором на гиперемированной, отечной слизистой отмечаются множественные резко болезненные эрозии. Из анамнеза выявляется прием лекарственного средства накануне.

- при красном плоском лишае (КПЛ) поражения симметричные. На слизистой оболочке рта обнаруживаются слившиеся папулы белесоватого цвета, образующие типичный кружевной рисунок, в центре могут быть одна или две эрозии [1].

Метод люминисцентной диагностики выявляет белесовато-желтое свечение, которое не наблюдается при герпетическом стоматите [14].

### Диагностика герпетической инфекции

В настоящее время существуют вирусологические, цитоморфологические, серологические, молекулярно-генетические методы лабораторной диагностики ВПГ.

В последнее время наиболее перспективным методом диагностики вирусных инфекций стало выявление геномов вирусов с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью метода молекулярной гибридизации иммунофлуоресцентного анализа к моноклональным антителам с целью оценки возможного выделения вирусных антигенов [1].

ПЦР позволяет не только быстро и эффективно размножить фрагмент генома виру-

са в клиническом материале, но в результате сверхвысокой чувствительности выявить единичные молекулы вирусного генома [1].

### Лечение

Лечение больных герпетическим стоматитом представляет определенные трудности и зависит от механизма заражения, формы и тяжести инфекционного процесса, а также локализации поражения [24].

Лечение простого герпеса комплексное (общее и местное).

**Общее лечение** сводится к следующему:

1. Назначается высококалорийная диета, обильное питье.

2. Противовирусные препараты – бонафтон 0,1 г 3 раза в день в течение 5-10 дней; алпизарин 0,1 г 4 раза в день; хелипин 0,1 г 4 раза в день в течение 5-10 дней; ацикловир взрослым по 200 мг 5 раз в день [2,3,9,12,25].

3. Десенсибилизирующая терапия - димедрол, супрастин, пипольфен, дипразин, диазолин, фенкорол, тавигил.

4. Общеукрепляющая терапия - витамин С до 2,0 г в сутки, поливитамины.

5. Анальгетирующие, жаропонижающие, противовоспалительные средства.

6. Иммунокорректирующая терапия (ронколетин) в сочетании с противовирусными средствами [26].

**Местное лечение** включает следующие действия:

1. Обезболивание слизистой оболочки полости рта – 2% масляный раствор анестезина, 1% пиромикоиновая мазь, 5% гель лидокаина, 1% р-р тримекаина, солкосерил адгезивная паста [9, 27].

2. Антисептическая обработка слизистой оболочки полости рта - 1,5% раствор перекиси водорода, 0,06% хлоргексидина, перманганата калия 1:5000 и др ;

3. Для отторжения некротических пленок применяются протеолитические ферменты – трипсин, химотрипсин, химопсин, лизоцим [3,9].

4. Аппликации противовирусных мазей 3-4 раза в день 3% ацикловир, 3% зовиракс, 3% герпевир.

5. Эпителизирующая терапия - аппликация кератопластических препаратов, 2-3 раза в день : витамин А в масле, витамин Е в масле, каротин, масло шиповника, облепиховое масло, солкосерил адгезивная паста [3, 9, 27].

### Профилактика вирусных заболеваний:

1. Изоляция больного вирусным заболеванием от коллектива даже при легкой степени тяжести.

2. Устранение хронических очагов инфекции.

3. Герпетическая вакцинация [3].

### Литература

1. Рабинович, И. М. Рецидивирующий герпетический стоматит / И. М. Рабинович, О. Ф. Рабинович, М. В. Разживина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – С. 64.
2. Левончук, Е. А. Герпетическая инфекция полости рта / Е. А. Левончук // Современная стоматология. – 2005. – №1. – С. 19-22.
3. Лукиных, Л. М. Заболевание слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных. – Н. Новгород: НГМА, 2000. – С. 76-85.
4. Писарева, С. П. Применение Геверина для лечения генитального герпеса / С. П. Писарева // Здоровье женщины. – 2004. – №4. – С. 142-144.
5. Латышева, С. В. Герпетическая инфекция слизистой оболочки полости рта / С. В. Латышева, О. Г. Андреева, В. П. Михайловская. – Минск: МГМИ, 1989. – С. 81.
6. Looker, K. J. A systematic review of the epidemiology and interaction of herpes simplex virus types 1 and 2 / K. J. Looker, G. P. Garnett. – Sex. transmit Infection. – 2005. – Vol. 81, №2. – P. 103-107.
7. Профилактика и лечение герпеса лица с помощью аппарата магнитолазерного излучения «Оптодан» / А. А. Прохончуков [и др.] // Стоматология. – 2006. – №3. – С. 78-82.
8. Дроботько, Л. Н. Острый герпетический стоматит у детей / Л. Н. Дроботько, С. Ю. Страхова // Рус. мед. журнал. – 2005. – №13. – С. 130-132.
9. Луцкая, Н. К. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н. К. Луцкая. – М.: Медицинская литература, 2006. – С. 143-151.
10. Donald, A. Editor Emergency Dental Care / A. Donald, D. M. D. Falace. – М.: Медицинская литература, 2001. – С. 342-350.
11. Генерализованная герпетическая инфекция / М. Е. Хмара [и др.]. – Минск: МГМИ, 1996. – С. 22.
12. Банченко, Г. В. Язык – «Зеркало» организма / Г.

- В. Банченко, Ю. М. Максимовский, В. М. Гринин. – М.: Бизнес-центр стоматология 2000. – С. 407.
13. Хахалин, Л. Н. Вирусы простого герпеса у человека / Л. Н. Хахалин // *Cosilium Medicum*. – 1999. – Т. 1, №1. – С. 5-17.
  14. Eversole, L. R. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis / L. R. Eversole // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 1997. – №16. – P. 284-294.
  15. Коломиец, А. Г. Генерализованная герпетическая инфекция: факты и концепции / А. Г. Коломиец, В. И. Вотяков, Р. М. Бикбулатов. – Минск: Наука і тэхніка, 1992. – С. 351.
  16. Webster, C. S. Epstein-Barr virus and human herpes virus 8 prevalence in human immunodeficiency virus – associated oral mucosal lesions / C. S. Webster, R. H. Edwards, E. B. Quinlivan // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175, N 6. – P. 1324-1332.
  17. Абазова, Ф. И. Неизвестная эпидемия: герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение) / Ф. И. Абазова. – М.: Медицина, 1997. – С. 124.
  18. Oral acyclovir in prevention of herpes labialis/ A randomized, double-blind, multi-centered trial / G. W. Raborn [et al.] // *Oral Surg.* – 1998. – Vol. 85. – P. 55-59.
  19. Detector of human herpesvirus 7 in salivary glands / M. Yadov [et al.] // *Arch. Oral. Biol.* – 1997. – Vol. 42, N 8. – P. 559-567.
  20. Dwyer, D. E. Herpes simplex virus infection in pregnancy / D. E. Dwyer, A. L. Cunningham // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 7, N 1. – P. 75-105.
  21. Царицынский, М. М. Терапевтическая стоматология / М. М. Царицынский. – Москва – Ростов-на-Дону: Март, 2004. – С. 413.
  22. Стоматология / Е. В. Боровский [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – С. 199-200.
  23. Ayungco, L. Erythema multiforme secondary to of herpes simplex virus infection: a case report / L. Ayungco, P. J. Sheridan, R. S. Rogers // *J. Periodontal.* – 2001. – Vol. 72, N 7. – P. 953-957.
  24. Ершов, Ф. И. Антивирусные препараты / Ф. И. Ершов. – М.: Медицина, 1998. – С. 192.
  25. Айзятун, Р. Ф. Опыт применения Геверана в комплексной терапии вирусных заболеваний / Р. Ф. Айзятун, Р. А. Грачев // *Журнал дерматовенерологии и косметологии им. Н. А. Торусевича*. – 2004. – №1-2. – С. 66-68.
  26. Нестеренко, В. Г. Клиника, лечение и лабораторная диагностика герпесвирусных заболеваний человека / В. Г. Нестеренко, В. А. Бехало, А. Н. Ловенецкий // *Руководство для врачей*. – М., 1998. – С. 46.
  27. Рабинович, И. М. Клиническое изучение солкосерил дентальной адгезивной пасты и мундизал геля при лечении хронического рецидивирующего афтозного и герпетического стоматита / И. М. Рабинович, О. Ф. Рабинович, Г. В. Банченко // *Стоматология*. – 1999. – №6. – С. 20-22.

Поступила 22.11.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ БАПНА-АМИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ IGG МЕТОДОМ ВЭЖХ

МОИСЕЕВА А.М.\*, ГЕНЕРАЛОВ И.И.\*, МОИСЕЕВ Д.В.\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра клинической микробиологии\*,  
кафедра фармацевтической химии с курсом ФПК и ПК\*\**

**Резюме.** Разработана методика оценки БАПНА-амидазной активности препаратов IgG сыворотки крови путем определения продукта ферментативного гидролиза (п-нитроанилина) методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии). Определение п-нитроанилина проводилось на обращенно-фазовой колонке (Zorbax SB C-18, 250x4,6 мм, 5 мкм) с изократическим режимом элюирования (ПФ: ацетонитрил и вода 20:80 по объему). График зависимости площади пика от концентрации п-нитроанилина был линейен в пределах концентрации 0,1-100 мкг/мл. Разработанная методика обладает высокой чувствительностью (предел определения при концентрации трипсина 0,05 мкг/мл) и воспроизводимостью (коэффициент вариации внутри одного определения – 2,46%, коэффициент вариации между анализами – 5,41%). Определена БАПНА-амидазная активность антител у части больных с кишечными инфекциями. Это подтверждает возможность использования данного метода в клинической практике.

**Ключевые слова:** абзимы, БАПНА-амидазная активность, ВЭЖХ.

**Abstract.** Method for the determination of BAPNA-hydrolyzing activity of human IgG by HPLC is described. The technique to determine the reaction product (p-nitroaniline) was elaborated using the reversed-phase column (Zorbax SB C-18, 250x4,6 mm, 5 mm) with isocratic elution (MP: acetonitrile and water 20:80 v.v.). The calibration graph for p-nitroaniline was linear from 0,1-100 µg/ml. The method was sensitive (detection limit of trypsin concentration was 0,05 µg/ml) and exact (coefficient of variation within the same analysis was 2,46%, coefficient of variation in analyses was 5,41%). BAPNA-hydrolyzing activity of antibodies was assessed in part of the patients with enteric infections. Thus, this method can be applied to clinical practice.

В последние годы растет интерес к изучению антител с каталитической активностью (абзимов). Определение абзимной активности иммуноглобулинов является одним из новых перспективных направлений в лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний. Особое значение придается оценке специфических видов абзимной активности, в частности нуклеазной и протеолитической [1,

3]. Антитела с протеолитической активностью способны гидролизовать белки и пептиды, а также ряд их синтетических производных, например амиды аминокислот. Следовательно, они обладают пептидазной и амидазной активностью. Достоверно установлена взаимосвязь между возникновением и прогрессированием аутоиммунных, онкологических заболеваний и уровнем протеолитической активности антител [1, 3, 10, 11, 14]. Многие авторы [1, 2] склоняются к тому, что мониторинг абзимной активности может иметь важное значение в прогнозировании течения и исхода заболевания.

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д.27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра клинической микробиологии, р. тел. 37-06-12 – Моисеева А.М.



агарозой, конъюгированной с протеином А золотистого стафилококка, уравновешенную 0,1 М фосфатным буфером, со скоростью 6-10 капель в минуту. После этого колонку последовательно промывали 0,01 М фосфатным буфером pH 7,4 с 1% раствором тритона X-305, а затем без детергента в количестве 2-3 объемов колонки и 0,3 М раствором NaCl.

Элюцию связавшихся иммуноглобулинов класса G вели 0,1 М глицин-HCl буфером pH 2,8 до исчезновения белка в элюенте. Отбирали аликвоты, содержащие максимальное количество белка (определяли по методике Бредфорд), нейтрализовали 1 М раствором Трис, pH 9,0, до pH 7,0-7,5, диализовали против 0,9% раствора хлорида натрия. Концентрацию белка в полученных препаратах иммуноглобулинов определяли спектрофотометрически на длине волны 280 нм. Препараты хранили в пластиковых пробирках при -20°C. Перед постановкой реакции концентрацию белка в пробах доводили до 1 мг/мл 0,9% раствором хлорида натрия.

*Приготовление калибровочных растворов для ВЭЖХ.*

а) Приготовление раствора п-нитроанилина.

Точную навеску п-нитроанилина (0,0250 г) растворяли в горячей дистиллированной воде в мерной колбе на 50,0 мл, охлаждали до комнатной температуры и доводили дистиллированной водой до метки (концентрация раствора 500 мкг/мл). Растворы с концентрацией 100; 50; 30; 10; 5; 3; 1; 0,5; 0,3; 0,1 мкг/мл готовили последовательным разведением из исходного раствора. Калибровку проводили три раза, каждый раствор инжесктировали три раза.

б) Приготовление растворов БАПНА и трипсина.

Растворяли 25,0 мг БАПНА в 5 мл диметилсульфоксида в течение 5-10 мин при комнатной температуре и доводили Трис-HCl буфером pH 8,3 в мерной колбе до 50,0 мл.

25,0 мг трипсина переносили в мерную колбу на 250,0 мл, добавляли около 150 мл 0,9% раствора хлорида натрия, встряхивали до растворения трипсина и доводили до метки 0,9% раствором хлорида натрия. Из этого раствора

трипсина готовили путем разведения концентрации 500; 100; 50; 10; 5; 1; 0,5; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; 0,001 мкг/мл.

*Постановка реакции определения БАПНА-амидазной активности трипсина.*

К 1,00 мл раствора БАПНА добавляли 1,00 мл раствора трипсина в разных концентрациях, инкубировали при 37°C в течение 20 часов.

*Постановка реакции определения БАПНА-амидазной активности IgG сыворотки крови больных.*

К 1,00 мл раствора БАПНА добавляли 1,00 мл растворов IgG с концентрацией 1 мг/мл, инкубировали при 37°C в течение 20 часов.

*Аппаратура для ВЭЖХ.*

Работа выполнялась на жидкостном хроматографе фирмы Agilent HP 1100, в комплекте с системой подачи и дегазации на четыре растворителя G1311A, диодно-матричным детектором G1315B, термостатом колонок G1316A, устройством для автоматического ввода образцов (автосэмплер) G1313A. Сбор данных, обработка хроматограмм и спектров поглощения проводились с помощью программы Agilent ChemStation for LC 3D.

Разделение проводилось на хроматографической колонке Zorbax StableBond C-18 250x4,6 мм, размер частиц 5 мкм. Подвижная фаза: ацетонитрил и вода 20:80 (по объему), скорость подачи подвижной фазы 1 мл/мин, объем пробы 50 мкл. Рабочая длина волны 380 нм выбрана на основании анализа спектров поглощения в области максимума пика п-нитроанилина с помощью фотодиодноматричного детектора Diode-array detector Agilent HP 1100 G1315B и программы Agilent ChemStation for LC 3D. Разделение проводилось при температуре колонки 20°C, давление в системе около 130 bar.

## Результаты

В ходе проведенного исследования нами построен калибровочный график зависимости отклика детектора хроматографа (площадь пика вещества на хроматограмме) от концентрации п-нитроанилина во вводи-

Таблица 1

**Зависимость площади пика п-нитроанилина от концентрации трипсина в пробе  
(среднее значение трех параллельных определений)**

Концентрация трипсина, мкг/мл	50	10	5	1	0,5	0,1	0,05	0,01	0,005	0,001	Контроль
Площадь пика п-нитроанилина	10420	8943,6	7819,1	1669,9	811,5	240,1	156,6	95,9	87,6	81,5	79,9

мой пробе. Уравнение зависимости имеет вид:  $S_{\text{пика}} = 235,61 \times C_{\text{мкг/мл}}$  в диапазоне концентрации п-нитроанилина от 0,1 мкг/мл до 100 мкг/мл; коэффициент корреляции уравнения равен 1,00.

Для построения градуировочного графика зависимости ферментативного расщепления БАПНА от концентрации трипсина в пробе использовали растворы с постоянной концентрацией БАПНА (500 мкг/мл) и различными концентрациями трипсина (50; 10; 5; 1; 0,5; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; 0,001 мкг/мл), приготовленные последовательным разведением. В качестве контроля использовали раствор БАПНА без добавления трипсина (см. таблицу 1).

Полученный калибровочный график линейен при концентрациях трипсина 0,001-5 мкг/мл (уравнение  $S_{\text{пика}} = 1548,7 \times C_{\text{мкг/мл}} + 79,843$ ; коэффициент корреляции уравнения 0,9999).

Коэффициент вариации внутри анализа по пяти параллельным определениям составил 2,29% при концентрации трипсина 0,001 мкг/мл; 2,62% - при концентрации 10 мкг/мл.

Коэффициент вариации между анализами по результатам трех определений составил 5,02% при концентрации трипсина 0,001 мкг/мл; 5,12% - при концентрации 10 мкг/мл; межанализная воспроизводимость контролей равнялась 6,1%.

По калибровочному графику п-нитроанилина определяли коэффициент зависимости (а) площади пика от количества вещества в пробе. Активность трипсина выражали в международных единицах (МЕ). 1 МЕ – это количество мкмоль субстрата (БАПНА), гидролизованное ферментом за 1 минуту. Расчет производили при помощи градуировочного графика зависимости расщепления БАПНА от концентрации фермента по формуле:

$$X = (S_{\text{оп}} - S_{\text{кон}}) \times a \times 3,15 / t,$$

где X - активность фермента, МЕ;  $S_{\text{оп}}$  - площадь пика п-нитроанилина на хроматограмме опытной пробы;  $S_{\text{кон}}$  - площадь пика п-нитроанилина на хроматограмме контроля; a – коэффициент, равный 0,0000015 мкмоль (см. выше); 3,15 – коэффициент соотношения молярных масс БАПНА и п-нитроанилина, t – время инкубации, мин. Активность трипсина в опыте составила  $0,063 \times 10^{-7} - 407,0 \times 10^{-7}$  МЕ (мкмоль/мин).

Для сравнения методик спектрофотометрической и ВЭЖХ оценки протеолитической активности параллельно определяли оптическую плотность опытных растворов на планшетном колориметре «Мультискан АИФ М340». Для этого в лунки планшета вносили по 0,2 мл пробы, фотометрировали при длине волны 405 нм (см. таблицу 2).

Таблица 2

**Зависимость оптической плотности растворов п-нитроанилина от концентрации трипсина в пробе (среднее значение четырех параллельных определений)**

Концентрация трипсина, мкг/мл	10	1	0,1	0,01	0,001	Контроль
Оптическая плотность раствора	1,335	0,217	0,083	0,071	0,075	0,081

Коэффициент вариации внутри анализа по двенадцати параллельным определениям составил 14,74 % при концентрации трипсина 0,1 мкг/мл.

С целью клинической апробации методики для оценки БАПНА-амидазной активности иммуноглобулинов нами были использованы препараты IgG двадцати больных кишечными инфекциями (шигеллез, сальмонеллез). В восьми случаях получили достоверное отличие от контроля (рисунок 2). В этих пробах активность иммуноглобулинов у больных сальмонеллезом составила  $26,96 \times 10^{-7}$ ,  $14,49 \times 10^{-7}$ ,  $10,06 \times 10^{-7}$ ,  $8,32 \times 10^{-7}$ ,  $7,55 \times 10^{-7}$  МЕ, у больных шигеллезом -  $4,18 \times 10^{-7}$ ,  $3,35 \times 10^{-7}$ ,  $3,09 \times 10^{-7}$  МЕ.

### Обсуждение

В настоящее время активно исследуется влияние протеолитической абзимной активности на клинические проявления ряда заболеваний. В частности, показано, что при аутоиммунном тиреоидите возникают каталитические антитела, специфически расщепляющие тиреоглобулин [10]. При миеломной болезни как полные IgG, так и их легкие цепи

(белки Бенс-Джонса) оказались способными гидролизовать ряд синтетических пептидов [11]. Наконец, недавно было показано, что аутоантитела способны разрушать основной белок миелина у больных рассеянным склерозом [14]. Кроме того, опубликованы данные об отрицательной взаимосвязи БАПНА-амидазной активности антител с тяжестью процесса при хронических вирусных гепатитах В и С [1]; установлено положительное влияние протеолитических абзимов на благоприятный исход при сепсисе [9]. Все эти, а также другие данные подтверждают участие антител с каталитической активностью в развитии аутоиммунной, онкологической и системной инфекционной патологии [1]. Поэтому можно предполагать, что разработанная высокочувствительная и точная методика оценки протеолитической активности иммуноглобулинов будет использована в дальнейшем в качестве диагностической при широком спектре патологических процессов. Кроме того, с помощью предложенной методики возможно исследование каталитической активности других биологических жидкостей организма (сыворотки крови, синовиальной жидкости и т.д.).

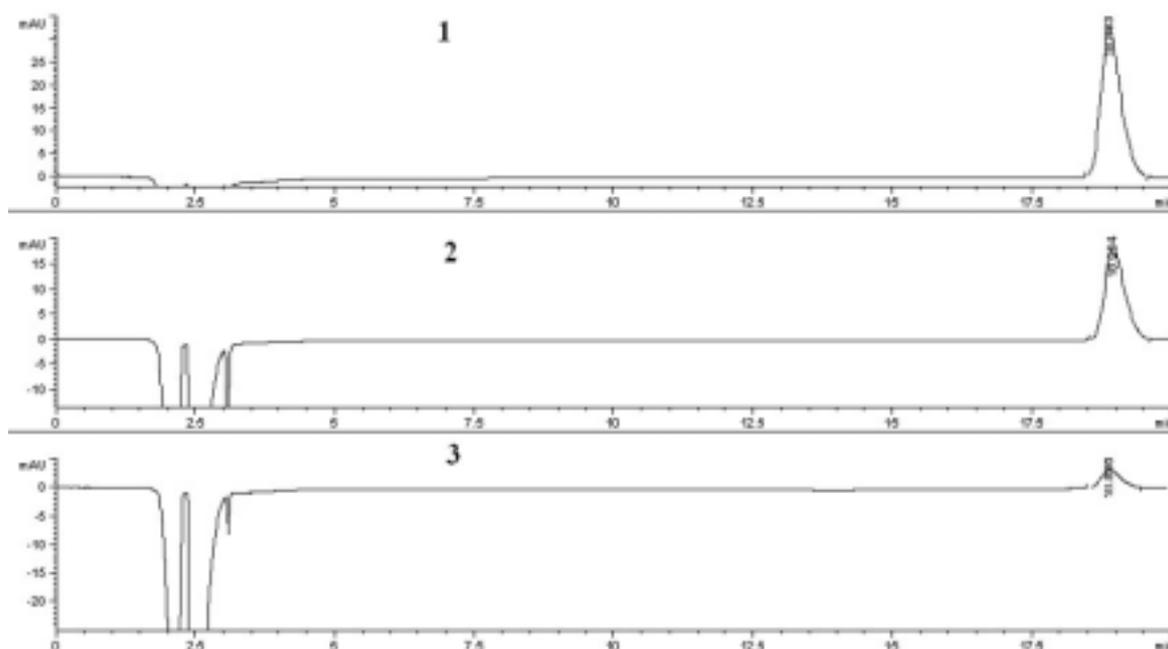


Рис.2. Хроматограмма п-нитроанилина – время удерживания 18,9 мин, коэффициент удерживания 7,8. 1 – концентрация трипсина 0,5 мкг/мл; 2 – IgG больного сальмонеллезом; 3 – контроль.

### Заключение

1. Разработанная методика ВЭЖХ определения БАПНА-амидазной активности является высокочувствительной (предел определения ферментативной активности по трипсину равен  $3,02 \times 10^{-7}$  МЕ (мкмоль/мин)) и хорошо воспроизводимой (коэффициент вариации внутри одного определения составил 2,46%, между анализами – 5,41%).

2. Простота, чувствительность и точность данной методики позволяют использовать ее для качественного и количественного анализа специфической протеолитической активности иммуноглобулинов и ферментов в микробиологических, иммунологических и биохимических исследованиях.

3. Проведенная оценка БАПНА-амидазной активности препаратов IgG, полученных от больных кишечными инфекциями, показала достоверное наличие абзимной активности антител у части лиц данной группы. Это подтверждает возможность использования разработанного метода в клинической практике.

### Литература

1. Генералов, И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И. И. Генералов. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2000.
2. Определение БАПНА-амидазной активности микроорганизмов, сывороток крови и иммуноглобулинов класса G: инструкция по применению / В. - К. Окулич [и др.]. – Минск: МЗ РБ, 2002. – Рег. № 6-0101.
3. ДНК-абзимы при ревматоидном артрите: патогенетическая и клиническая значимость / А. Н. Хитров [и др.] // Терапевтический архив. – 2005. – №11. – С. 75-80.
4. Kinetics of Papain / K. Cornely [et al.] // Journal of Chemical Education. – 1999. – Vol. 76, N 5. – P. 644-645.
5. Erlanger, B. F. The preparation of two new chromogenic substrates of trypsin / B. F. Erlanger, N. Kokowsky, W. Cohen // Arch. Biochem. Biophys. – 1961. – N 95. – P. 271-278.
6. Finehout, E. J. Kinetic characterization of sequencing grade modified trypsin // E. J. Finehout, J. R. Cantor, K. H. Lee // Proteomic. – 2005. – N 5. – P. 2319-2321.
7. Heiman, C. Salmonella typhimurium Mutants Lacking Protease II / C. Heiman, C. G. Miller // Journal of Bacteriology. – 1978. – Vol. 135, N 2. – P. 588-594.
8. Kulka, M. High resolution tracking of cell division demonstrates differential effects of Th1 and Th2 cytokines on SCF-dependent human mast cell production in vitro: correlation with apoptosis and Kit expression / M. Kulka, D. Metcalfe // Blood First Edition Paper. – 2004. – 14 September.
9. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 11, N 102. – P. 4109-4113.
10. Catalytic activity of anti-thyroglobulin antibodies / L. Li [et al.] // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 3328-3332.
11. Natural Catalytic Antibodies: Peptide-hydrolyzing Activities of Bence Jones Proteins and V<sub>L</sub> Fragment / S. Paul [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 1995. – N 25. – P. 15257-15261.
12. Perspectives of digestive pest control with proteinase inhibitors that mainly affect the trypsin-like activity of *Anticarsia gemmatalis* Hübner (Lepidoptera: Noctuidae) / M. E. Pereira [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2005. – N 38. – P. 1633-1641.
13. Potempa, J. The Multiple Forms of Trypsin-like Activity Present in Various Strains of *Porphyromonas gingivalis* are due to the Presence of either Arg-Gingipain or Lys-Gingipain / J. Potempa, R. Pike, J. Travis // Infection and Immunity. – 1995. – Vol. 63, N 4. – P. 1176-1182.
14. Hydrolysis of myelin basic protein by IgA and IgM antibodies from sera of patients with multiple sclerosis / D. I. Polosukhina [et al.] // Medical Science Monitor. – 2005. – Vol. 6, N 11. – P. 1-7.

Поступила 21.12.2006 г.

Принята в печать 15.03.2007 г.

## ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ K<sub>Ca</sub>-КАНАЛОВ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

МАЙОРОВА С.С., ЛАЗУКО С.С., СОЛОДКОВ А.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Целью исследования было выяснить характер влияния блокатора K<sub>Ca</sub>-каналов тетраэтиламмония на ауторегуляцию коронарного потока, выраженность реактивной гиперемии, величину коронарного расширительного резерва и сократительную функцию миокарда в изолированных сердцах крыс, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс.

Опыты были проведены на изолированных сердцах крыс – самок, в полость левого желудочка которых вводили латексный баллончик, соединенный с электроманометром. Каждый эксперимент состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса - Хензелейта, на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (1мМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция).

У крыс, перенесших иммобилизацию, эффект тетраэтиламмония на тонус сосудов сердца и выраженность максимального гиперемического коронарного потока был ниже на 12%, чем в контроле. K<sub>Ca</sub>-каналы, наряду с монооксидом азота и эйкозаноидами представляют собой локальную систему регуляции миогенного тонуса сосудов сердца крыс, расположенную в их стенке, и иммобилизация крыс существенно подавляет активность K<sub>Ca</sub>-каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

**Ключевые слова:** ауторегуляция, коронарные сосуды, K<sub>Ca</sub>-калиевые каналы, стресс.

**Abstract.** The aim of this study was to detect the character of the influence of tetraethylammonium K<sub>Ca</sub>-channels blocker on coronary flow autoregulation, expression of reactive hyperemia, the value of coronary dilative reserve and contractile myocardial function in the isolated hearts of rats that had experienced 6-hour immobilization stress. Experiments were conducted on isolated hearts of female rats. In their left ventricle cavity latex balloon connected with electromanometer was inserted. At the first stage of the experiment the left ventricle was perfused with Krebs-Henseleit solution; at the second stage it was perfused with the same solution to which tetraethylammonium (1 mM) was added. During the experiment the perfusion pressure was stepwise elevated from 40 to 120 mm Hg with 20 mm intervals (coronary autoregulation).

Tetraethylammonium effect on vascular tone and expression of maximum hyperemic coronary flow was lower in adapted rats compared with control ones. K<sub>Ca</sub>-channels like nitric monoxide and eicosanoids represent the local regulatory system of myogenic vascular tone of rat hearts sited in their wall, secondly – immobilization of rats significantly inhibits K<sub>Ca</sub>-channels activity of smooth muscular cells of coronary vessels.

**К**ровоток в сердце регулируется путем изменения диаметра, главным образом, резистивных кровеносных сосудов. Одним из важнейших регуляторов сосудистого диаметра является внутрисосудистое давление. Растяжение им сосудистой стенки лежит в основе создания миогенного тонуса. Наряду с этим, в сосудистой стенке образуются многочисленные вещества, способные снижать сосудистый тонус и расширять сосуд. Основным источником подобных веществ служит эндотелий. Веществами эндотелиального происхождения, обладающими выраженными дилататорными свойствами, являются оксид азота (NO), простаглицлин и эндотелиальный фактор гиперполяризации [7].

Однако не только эндотелий способен модулировать тонус сосудистой стенки. Сами гладкомышечные клетки обладают способностью противодействовать увеличению их сократительной активности. Подобное возможно благодаря тому, что в мембране гладкомышечных клеток находится несколько видов калиевых каналов. Наиболее значимую роль в регуляции миогенного тонуса сосудов, в том числе и коронарных, играют кальций-активируемые калиевые каналы [8].

При деполяризации мембраны гладкомышечной клетки открываются потенциалзависимые кальциевые каналы, расположенные в мембране, и/или происходит высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикула гладкомышечной клетки. В свою очередь, это стимулирует открытие кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости, расположенных в сарколемме гладкого миоцита [1]. Это приводит к выходу калия из клетки и развитию гиперполяризации мембраны [1]. Гиперполяризация сарколеммы сопровождается закрытием потенциал-зависимых и чувствительных к растяжению кальциевых каналов. Таким образом, потенциал-зависимые калиевые каналы представляют собой буферную систему, предназначенную для предупреждения избыточного накопления ионов кальция в саркоплазме гладкомышечной клетки и развития их чрезмерного сокращения.

Экспрессия уникальной популяции K<sup>+</sup>-каналов в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках изменяется во время сердечно-сосудистых заболеваний, в частности при артериальной гипертензии [6]. Дефект функции K<sup>+</sup>-каналов может привести к вазоконстрикции или даже развитию вазоспазма, а также стать причиной нарушения способности артерий к вазодилатации (Gauthier R.M., Rusch N., 2003г).

При длительном эмоциональном стрессе, по сути, являющемся дистрессом, происходит значительное нарушение как системного, так и локального кровообращения. Важную роль в механизмах нарушения локального кровотока и тонуса сосудов сердца может играть дисфункция эндотелия и гладкомышечных клеток, в частности нарушение функций их калиевых каналов. Ранее нами было показано, что при стрессе наблюдается гиперпродукция монооксида азота эндотелиального происхождения [2] и уменьшается функциональная активность АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов [5]. Остается неясным вопрос о том, является ли данное снижение активности АТФ-чувствительных калиевых каналов, наблюдаемое при иммобилизационном стрессе, характерным только для данной субпопуляции каналов или неспецифическим явлением, распространяющимся и на K<sub>Ca</sub> калиевые каналы большой проводимости, находящиеся в гладкомышечных клетках коронарных сосудов. Кроме того, совершенно новым представляется исследование степени базальной активности K<sub>Ca</sub> калиевых каналов, проявляющейся в модуляции сократительной активности гладкой мышцы и эндотелий зависимых механизмов регуляции тонуса сосудов сердца.

В связи с этим целью исследования было выяснить характер влияния блокатора K<sub>Ca</sub>-каналов тетраэтиламмония на ауторегуляцию коронарного потока, выраженность реактивной гиперемии, величину коронарного расширительного резерва и сократительную функцию миокарда в изолированных сердцах крыс, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс.

## Методы

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного сердца 21 крысы – самки, перфузируемого в условиях постоянного давления, которое сокращалось в спонтанном ритме  $256 \pm 18$  уд/мин. Сердца крыс выделяли под уретановым наркозом (0.1 г/100 г массы тела). Перфузию проводили раствором Кребса - Хензелайта следующего состава (мм/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO<sub>4</sub> 1,18; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> -1,2; CaCl<sub>2</sub> – 2,5; NaHCO<sub>3</sub> – 25,0; глюкоза - 5,5; pH – 7,3-7,4; насыщенным карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>) при температуре 37°C. Постоянную температуру поддерживали при помощи ультра-термостата UTU-4 (Польша). Перфузат не рециркулировал, что позволяло поддерживать его состав постоянным на протяжении всего опыта. Величину объемной скорости коронарного потока определяли при помощи электромагнитного флоуметра EFM (HSE Harvard apparatus, Германия), датчик которого находился вблизи аортальной канюли.

Каждый опыт состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали раствором Кребса - Хензелайта, содержащим растворитель в концентрации 0,05% (v/v), на втором – этим же раствором, но с добавлением тетраэтиламмония (1 мкМ). В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. (коронарная ауторегуляция). Степень изменения коронарного потока по мере увеличения перфузионного давления оценивали по индексу ауторегуляции, предложенному Е.Б. Новиковой (1972) [3].

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

где  $\Delta Q_1$  – изменение исходного коронарного потока в момент подъема перфузионного давления,  $\Delta Q_2$  – разность между величиной исходного потока и потока, установившегося в процессе ауторегуляторной реакции при новом уровне давления. Коронарный расширительный резерв определяли при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. как отношение между величиной коронарного потока,

найденного после 60-ти секундного прекращения перфузии (максимальный гиперемический коронарный поток) и исходным потоком.

С целью определения сократительной функции миокарда в полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема. Давление в латексном баллончике регистрировали с помощью датчика Isotec электроманометра HSE Harvard apparatus (Германия) на самописце WeKagraph (Швейцария). В начале каждого эксперимента диастолическое давление в левом желудочке устанавливалось 5-8 мм рт.ст. путем изменения объема жидкости в баллончике. Интенсивность перфузии рассчитывали как отношение объемной скорости коронарного потока к произведению частоты сердечных сокращений и развиваемого внутрижелудочкового давления [4]. Интенсивность перфузии миокарда характеризовала количество перфузионной жидкости, проходящейся на единицу функционирующего миокарда левого желудочка с массой 1 грамм.

Все животные были подразделены на 2 группы: 1-ую - контрольную (n=12), во 2-ую - сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию (n=9).

Концентрация тетраэтиламмония (ТЭА) была выбрана 1Мм, так как при этой концентрации он блокирует кальцийактивируемые калиевые каналы эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов. В связи с тем, что мы изучали миогенный ответ стенки коронарных сосудов (ауторегуляцию коронарного потока), то полагали, что изменения объемной скорости коронарного потока, вызываемые тетраэтиламмонием обусловлены изменением функциональной активности кальцийактивируемых калиевых каналов большой проводимости (BK<sub>ca</sub>), находящихся в сарколемме гладких миоцитов сосудистой стенки.

Цифровой материал обработали общепринятыми методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и программы “Statistica 6.0”.

## Результаты

В изолированных сердцах крыс, перфузируемых раствором Кребса-Хензелайта, со-

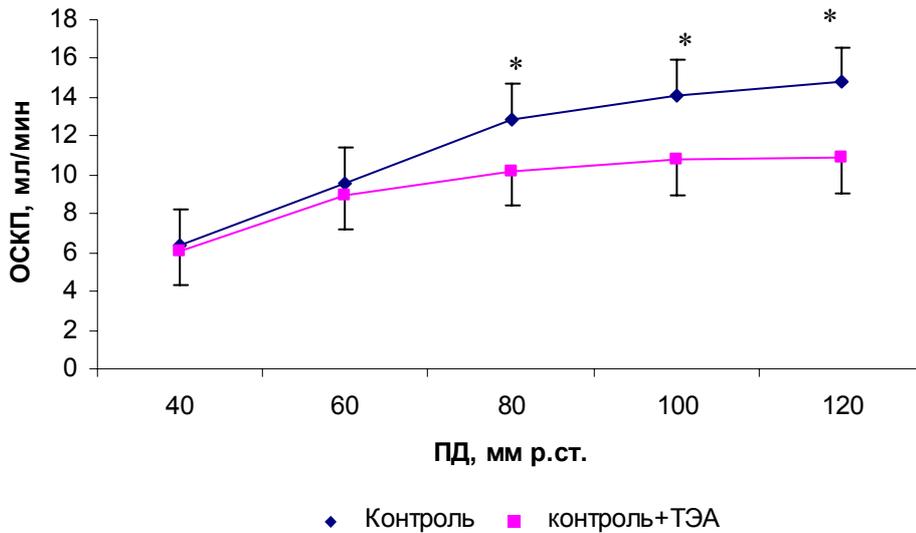


Рис.1. Влияние тетраэтиламмония на объемную скорость коронарного потока в контрольной группе животных.

\*- $p < 0,05$  по отношению к той же группе, не содержащей тетраэтиламмоний.

держащим тетраэтиламмоний, по сравнению с контрольной группой животных, наблюдалось снижение объемной скорости коронарного потока при перфузионном давлении 80-120 мм рт.ст. в среднем на 23% ( $p < 0,05$ ) (рис.1). При этом увеличивался индекс ауторегуляции при перфузионном давлении от 60 до 80 на 88% и от 100 до 120 мм рт.ст. на 34%. После блокады тетраэтиламмонием  $K_{Ca}$ -каналов максимальный гиперемический коронарный по-

ток, определяемый при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст., снижался на 21-15% соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис.4). Однако в связи с тем, что одновременно уменьшалась базальная объемная скорость коронарного потока при этих же уровнях перфузионного давления коронарный расширительный резерв достоверно не изменялся. Блокатор кальцийактивируемых калиевых каналов не оказывал влияния на сократительную функцию миокарда.

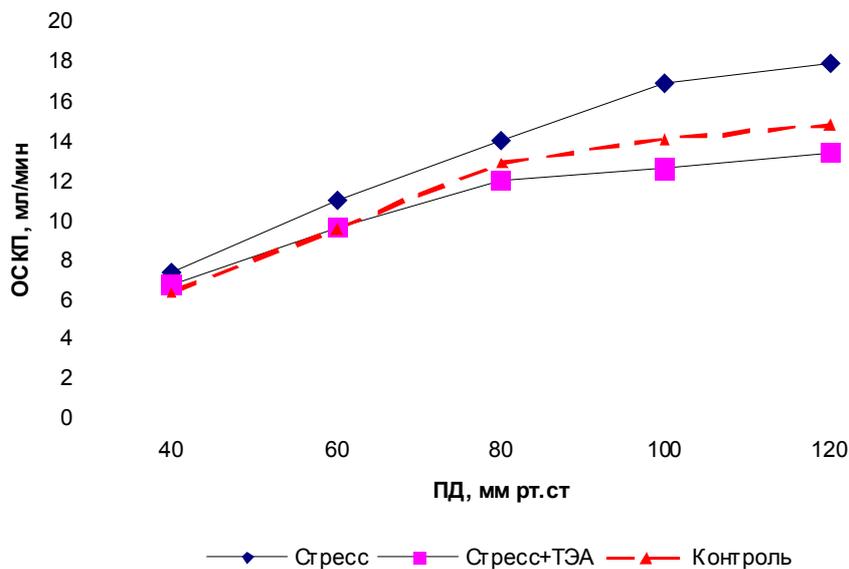


Рис.2. Влияние тетраэтиламмония на объемную скорость коронарного потока в группе животных, перенесших стресс. \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

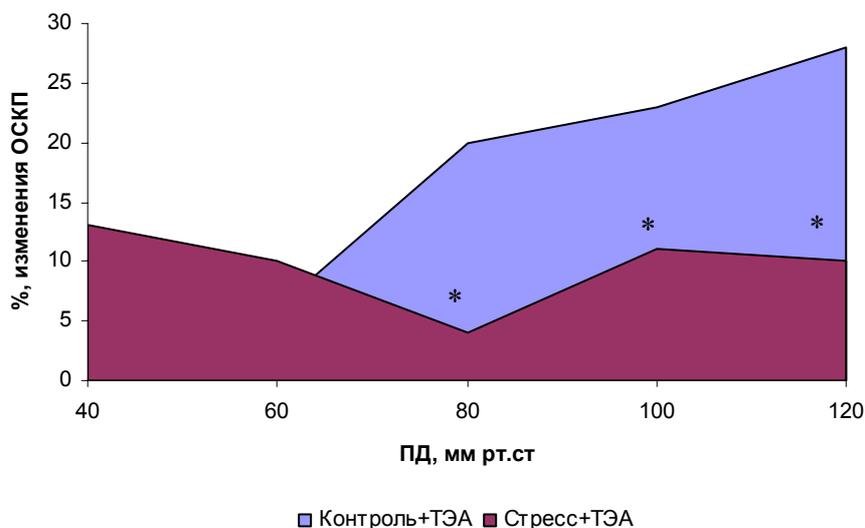


Рис.3. Изменения объемной скорости коронарного потока, вызванные тетраэтиламмонием до и после перенесенного стресса (в %). \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

После перенесенного 6-часового иммобилизационного стресса, как уже нами было описано [5, 2], объемная скорость коронарного потока увеличилась при перфузионном давлении от 80 до 120 мм рт.ст. на 15-29% (рис.2), индекс ауторегуляции уменьшался на 17-40%, максимальный гиперемический коронарный поток не изменялся, а коронарный расширительный резерв снижался при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. на 10-12% соответственно из-за возрастания исходной объемной скорости коронарного потока. Под влия-

нием иммобилизации развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось на 33-28% при перфузионном давлении от 40 до 80 мм рт.ст. по сравнению с контролем, а интенсивность перфузии увеличилась на 54%, что свидетельствовало о развитии явления гиперперфузии миокарда, вызванной пострессорным нарушением способности коронарных сосудов к ауторегуляции [1].

Введение в коронарное русло изолированного сердца крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию тетраэтиламмония, сопро-

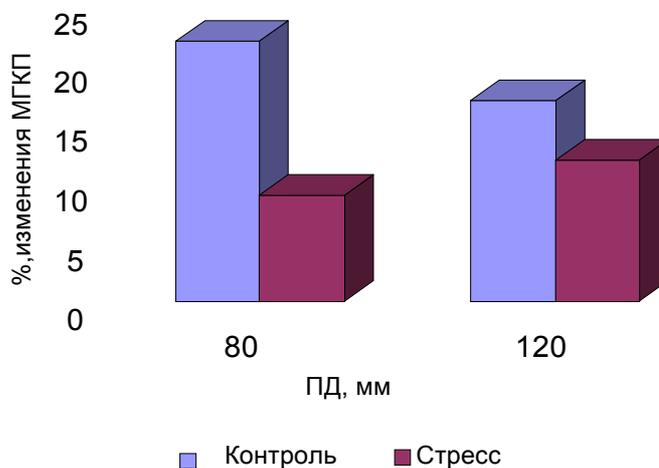


Рис. 4. Изменения максимального гиперемического коронарного потока, вызванные тетраэтиламмонием до и после перенесенного стресса (в %). \*- $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

вождалось снижением объемной скорости коронарного от 100 до 120 мм рт.ст. на 12-10% ( $p > 0,05$  по сравнению с контролем) (рис. 2, 3) и увеличением индекса ауторегуляции при перфузионном давлении от 60 до 80 и от 80 до 100 мм рт.ст. на 38% и 67% соответственно. Под влиянием тетраэтиламмония в изолированных сердцах крыс, перенесших иммобилизацию, максимальный гиперемический коронарный поток уменьшался при перфузионном давлении 80 и 120 мм рт.ст. на 9% и 14% соответственно ( $p < 0,05$ ) (для сравнения в контроле – на 22-17%) (рис. 4), а коронарный расширительный резерв, как и в контроле, не изменялся. Развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось в среднем на 9% ( $p > 0,05$ ). Следовательно, иммобилизация сопровождалась снижением эффективности действия тетраэтиламмония в отношении величины объемной скорости коронарного потока и максимального гиперемического коронарного потока, что может быть обусловлено снижением функциональной активности K<sub>Ca</sub>-каналов гладкомышечных клеток.

### Обсуждение

В основе ауторегуляции коронарного кровотока лежит способность сосудов суживаться в ответ на увеличение внутрисосудистого давления (феномен Остроумова-Бейлиса). При резком увеличении перфузионного давления первоначально кровотоки избыточно возрастают, а затем устанавливаются на уровне, который зависит от активности гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов и интенсивности метаболизма мышцы сердца. В первую очередь, это становится возможным благодаря миогенным реакциям, присущим самим гладкомышечным клеткам, сокращающимся в ответ на их растяжение.

Применяемая нами доза тетраэтиламмония (1 мМ), как известно, селективно блокирует K<sub>Ca</sub>-каналы большой проводимости [8]. Снижение объемной скорости коронарного потока и значительное увеличение индекса ауторегуляции, наблюдаемое после блокады кальцийактивируемых калиевых каналов, свидетельствовало о повышении тонуса сосудов

сердца, а степень изменения этих показателей под влиянием тетраэтиламмония выявляла их функциональное значение. Необходимо отметить две особенности действия тетраэтиламмония. Во-первых, в связи с тем, что тетраэтиламмоний изменял эффективность ауторегуляции коронарного потока, которая, главным образом, обусловлена функцией резистивных сосудов сердца, можно заключить, что K<sub>Ca</sub> каналы большой проводимости играют важную роль в регуляции тонуса миокардиальных сосудов сопротивления. Во-вторых, эффект тетраэтиламмония наблюдался не на всех уровнях перфузионного давления, а начиная с 80 мм рт.ст., то есть в области ауторегуляции. Следовательно, функциональная активность VK<sub>Ca</sub> каналов проявляется только в момент сокращения гладкомышечных клеток, возникающего в ответ на растяжение сосудистой стенки увеличивающимся перфузионным давлением и представляющим собой основу ауторегуляции коронарного потока. Этот факт отличает их от АТФ-чувствительных калиевых каналов, которые обладают базальной активностью, принимают участие в формировании потенциала покоя и поэтому коронароконстрикторное влияние их блокатора глибенкламида осуществляется при всех уровнях перфузионного давления, а не только в области ауторегуляции в момент активного сокращения гладкой мышцы сосудистой стенки.

Таким образом, в виде K<sub>Ca</sub>-каналов большой проводимости сами гладкомышечные клетки обладают способностью противодействовать увеличению их сократительной активности. Очевидно, что наиболее значимыми в регуляции миогенного тонуса сосудов в области ауторегуляции, в том числе и коронарных, являются кальцийактивируемые калиевые каналы.

Под влиянием стресса коронароконстрикторное действие тетраэтиламмония оказалось ниже в среднем на 12% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, снижение объемной скорости коронарного потока, вызываемое тетраэтиламмонином у стрессированных животных, наблюдалось в более узком диапазоне перфузионного давления – лишь при 100 и 120 мм рт.ст. (у животных контрольной группы действие

тетраэтиламмония начинало проявляться начиная с 80 мм рт.ст.). После перенесенной 6-часовой иммобилизации индекс ауторегуляции под влиянием блокатора  $ВК_{Ca}$ -каналов снижался на 50% по сравнению с контрольной группой животных, а максимальный гиперемический коронарный поток – на 12%. Следовательно, функциональная активность  $ВК_{Ca}$ -каналов, возникающая в момент сокращения гладкой мышцы, при стрессе ослаблялась. Необходимо заметить, что данное ослабление обнаруживалось нами у здоровых крыс и происходило на фоне характерного для стресса увеличения продукции монооксида азота [2], обладающего выраженным вазодилататорным эффектом.

Известно, что монооксид азота и продукты свободнорадикального окисления имеют важное значение в регуляции функциональной активности  $K_{Ca}$ -каналов. В связи с этим можно предположить, что характерное для стресса увеличение в эндотелии, а возможно и в гладкомышечных клетках продукции NO и продуктов свободнорадикального окисления (супероксид анионы, перекись водорода и др.) [2] вносит существенный вклад в модуляцию функциональной активности калиевых каналов. Очевидно, что дальнейшее изучение особенностей снижения активности  $K_{Ca}$ -каналов не только гладкомышечных клеток, но и эндотелиоцитов при стрессе создаст условия для понимания механизма нарушений коронарного кровообращения на клеточном уровне при этом состоянии.

### Заключение

На основании представленных данных можно заключить:

1.  $K_{Ca}$ - каналы, наряду с монооксидом азота,  $K_{ATP}$ -каналами, эндотелиальным фактором гиперполяризации и эйкозаноидами, представляют собой локальную систему регуляции миогенного тонуса сосудов сердца, расположенную в их стенке.

2.  $K_{Ca}$ - каналы большой проводимости представляют собой одну из систем, расположенных в мембране гладкомышечных клеток и противодействующих увеличению их сократительной активности.

3. Иммобилизация крыс существенно подавляет активность  $K_{Ca}$ -каналов гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

### Литература

1. Исследование действия NO на кальцийактивируемый калиевый канал гладкомышечных клеток артерии крысы / И. В. Грибкова [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. – 2002. – №9 – С. 1199-1200.
2. Солодков, А. П. К механизму развития изменений ауторегуляции коронарного кровотока у крыс с различной чувствительностью к стрессу / А. П. Солодков, И.Ю. Щербинин // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 2002. – Т. 88, №2. – С. 166-175.
3. Новикова, Е. Б. Об ауторегуляции в коронарной системе / Е. Б. Новикова // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1972. – Т. 58, N 1. – С. 61-72.
4. Божко, А.П. Предупреждение стрессорных изменений коронарной ауторегуляции, расширительного резерва коронарных сосудов и сократительной функции изолированного сердца малыми дозами тиреоидных гормонов / А.П. Божко, А.П. Солодков // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, №1. – С. 30-35.
5. Солодков, А.П. Участие АТФ-чувствительных калиевых каналов в ауторегуляции коронарного кровотока при ограничении двигательной активности крыс. / А.П. Солодков, С.С. Лазуко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 10. – С. 1149-1161.
6. Cytochrome P-450 pathway in acetylcholine-induced canine coronary microvascular vasodilation in vivo / M. D. Widman [et al.] // Am. J. Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. H283-H289.
7. Ion channels in vascular endothelium / B. Nilius [et al.] // Annu. Rev. Physiol. – 1997a. – Vol. 59. – P. 145-170.
8. Role for endothelium derived hyperpolarizing factor in vascular tone in rat mesenteric and hind limb circulations in vivo / H. C. Parkington [et al.] // J. Physiol. – 2002. – Vol. 542. – P. 929-937.
9. Vanhoutte, P. Endothelium-derived free radicals: for worse and for better / P. Vanhoutte // J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 107, N 1. – P. 23-25.

Поступила 18.01.2007 г.

Принята в печать 15.03.2007 г.

## АБЗИМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У БОЛЬНЫХ АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

КУНДЕР Е.В., ЛИТВЯКОВ А.М., ГЕНЕРАЛОВ И.И.,  
ВОЛКОВА М.В., БОРИСОВ О.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** В данной статье приводятся результаты исследований, посвященных изучению абзимной активности поликлональных иммуноглобулинов (ДНК-азной, БАПНА-амидазной, каталазной и супероксиддисмутазной) при анкилозирующем спондилите (болезни Бехтерева). В работе выполнены эксперименты, подтверждающие принадлежность изучаемых видов активностей непосредственно препаратам иммуноглобулинов, выделенных из крови больных и доноров крови. Установлено, что уровни ДНК-азной, БАПНА-амидазной и супероксиддисмутазной активности поликлональных иммуноглобулинов при анкилозирующем спондилите достоверно превышают величины аналогичных вариантов активности у здоровых лиц. Впервые проведено сопоставление уровней изученных видов каталитической активности с клиническими и лабораторными проявлениями данного заболевания. Выявление у больных анкилозирующим спондилитом повышенных уровней абзимной активности поликлональных иммуноглобулинов подтверждает принадлежность данной патологии к аутоиммунным заболеваниям, указывает на роль каталитически активных иммуноглобулинов в их иммунопатогенезе, а определение уровней абзимной активности при анкилозирующем спондилите может иметь дополнительное диагностическое значение.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, поликлональные IgG, ДНК-азная, БАПНА-амидазная, каталазная, супероксиддисмутазная активность.

**Abstract.** IgG catalytic (DNAse, BAPNA-amidase, catalase and superoxydismutase) activity in patients with ankylosing spondylitis was studied. The experiments, confirming that abzyme activity is the essential quality of polyclonal IgG derived from patients and donors sera, were conducted. We compared the catalytic IgG activity levels with clinical and laboratory findings of ankylosing spondylitis.

The levels of DNAse, BAPNA-amidase and superoxydismutase activities were significantly higher in ankylosing spondylitis patients in comparison with healthy controls.

The detection of high IgG catalytic levels in patients with ankylosing spondylitis confirms autoimmune origin of the disease and indicates the role of abzymes in its immunopathogenesis. It becomes clear that the assessment of catalytic activity levels may be of additional diagnostic value in ankylosing spondylitis.

**А**нкилозирующий спондилит (АС) относится к заболеваниям из группы серонегативных спондилоартропатий и характеризуется развитием хронического системного воспалительного процесса с преимуще-

ственным поражением позвоночника и крестцово-подвздошных суставов. При АС реализуются следующие синдромы: поражение позвоночника, периферические артриты, энтезопатии и системные проявления. Данное заболевание встречается у мужчин трудоспособного возраста, значительно снижает качество жизни пациентов, приводит к временной и

**Адрес для корреспонденции:** 10023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии. - Кундер Е.В.

стойкой нетрудоспособности, обеспечивает неблагоприятный трудовой прогноз, а также достаточно часто приводит к инвалидизации больных. В повседневной клинической практике возникают значительные трудности при постановке данного диагноза и выборе тактики активного терапевтического вмешательства. С одной стороны, имеются объективные трудности постановки диагноза АС, особенно в ранние сроки (первые 1-2 года от дебюта клинических симптомов). Прежде всего это связано с отсутствием достаточно четких диагностических критериев АС, использованием для диагностики и контроля эффективности проводимых лечебных мероприятий неспецифических лабораторных критериев и малоинформативных инструментальных исследований. С другой стороны, больные АС долгое время не обращаются за помощью к ревматологу. Зачастую они становятся пациентами неврологов и терапевтов. Все перечисленные причины приводят к установлению диагноза АС в поздние сроки, когда заболевание уже вызывает стойкие структурные изменения в костно-суставной системе и значительные системные проявления. Поздняя верификация диагноза обуславливает отсутствие в лечебных схемах базисных препаратов и переизбыток симптом-модифицирующей терапии, вызывающей разнообразные побочные эффекты.

В связи с вышеизложенным возникает необходимость дальнейшего изучения АС, разработки новых методов диагностики и лечения данного заболевания. Новые патогенетические механизмы становятся потенциальными мишенями для новых лекарственных препаратов и, следовательно, создают перспективы для более совершенного управления патологическим процессом. Большое количество работ, проводимых в рамках изучения патофизиологии серонегативных спондилоартропатий, направлено на исследование иммунологических механизмов патогенеза анкилозирующего спондилита. Учитывая объективные сложности верификации данного диагноза, перспективным является дальнейший поиск возможностей диагностики анкилозирующего спондилита с использованием новых направлений иммунологии.

До настоящего времени при АС не изучались вопросы, связанные с каталитическими свойствами иммуноглобулинов (ИГ), появляющимися в организме в ходе поликлонального иммунного ответа [3,4,7]. Существование каталитических ИГ (абзимов) доказано при разнообразной аутоиммунной патологии (системной красной волчанке, ревматоидном артрите, аутоиммунном тиреоидите, хронических демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы и др). Тем не менее, в большинстве работ уровни абзимной активности не сопоставляются с клинической картиной заболеваний, данными лабораторных и других видов обследований, прогнозом болезни и лечебными мероприятиями [2,5].

Целью настоящего исследования явилось изучение абзимов деполимеризующего действия с ДНК-азной, протеолитической (БАПНА-амидазной) и оксидоредуктазной (каталазной и супероксиддисмутазной) при АС, а также проведение корреляционного анализа между величинами абзимной активности и клинической картиной заболевания, различными лабораторными показателями.

## Методы

Нами были обследованы 22 пациента с АС. Диагноз выставлялся в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [8, 10], которые включают в себя клинические (боли в нижней части спины, длящиеся не менее 3 месяцев, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое; ограничение движения в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскости; уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста пациента)) и рентгенологические признаки (двухсторонний сакроилеит 2-4 стадии; односторонний сакроилеит 3-4 стадии). Диагноз считается достоверным при наличии одного рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим признаком.

Все обследованные нами больные были представлены мужчинами, средний возраст которых составил  $43,36 \pm 2,67$  лет. Длитель-

ность существования первых субъективных признаков заболевания (боли в нижней части спины, области крестца и таза воспалительного характера, скованность в позвоночнике, уменьшающаяся при движении и увеличивающаяся в покое, нарушение движения позвоночника во фронтальной и сагиттальной плоскости) составила  $9,68 \pm 1,54$  лет. Длительное время больные находились на диспансерном наблюдении у невропатолога и терапевта, получали лечение по поводу дискогенного радикулита (23%) и остеохондроза позвоночника (27%). Центральная форма заболевания была выявлена у 15 пациентов, ризомелическая – у 5, периферическая – у 2 человек. Рентгенологическая I стадия определялась у 4 больных, 2 – у 5, 3-я – у 7, 4-я – у 6 больных.

Для оценки активности воспалительного процесса у всех больных проводилась оценка лабораторных показателей (СОЭ и С-реактивного белка), а также индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [10]. Активность заболевания I степени была выявлена у 3 больных (13%), 2 – у 12 (55%), 3 – у 7 пациентов (32%). Все пациенты демонстрировали высокую активность заболевания по индексу BASDAI. Среднее значение данного показателя у обследованных нами больных равнялось  $63 \pm 2,9$ . Была выявлена прямая корреляция между индексом BASDAI и степенью активности заболевания ( $0,423$ ;  $p < 0,05$ ), однако корреляция между индексом BASDAI и показателями СОЭ была недостоверной ( $p > 0,05$ ). Функциональную недостаточность I степени имели 8 пациентов (36%), 2 степени – 12 (55%), 3 степени – 2 больных (9%). Инвалидности не имели 11 больных (50%), инвалидами 3 группы являлись 3 больных (13,6%), 2 группы – 7 больных (32%), 1 группы – 1 больной (4,5%). Для оценки выраженности функциональных нарушений использовался индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index). Среднее значение индекса BASFI у обследованных нами лиц составило  $69,7 \pm 4,37$ .

Каждому больному проводилось рентгенологическое исследование позвоночника. Рентгенологическая 2 стадия определялась у 9 больных (41%), 3 – у 5 (23%), 4 стадия – у 8 пациентов (36%). Рассчитывался индекс

BASRI [9], специально разработанный для детальной оценки рентгенологических изменений в крестцово-подвздошных суставах, шейном и поясничном отделе позвоночника. Среднее значение индекса BASRI у наших пациентов равнялось  $9 \pm 0,467$ .

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) принимали все 22 пациента (100%), причем лишь у 9 (40%) из них прием данных препаратов был согласован с врачом, остальные 13 пациентов (60%) подбирали препараты самостоятельно или по совету фармацевта. Длительность приема НПВП у пациентов составила  $5,8 \pm 1,23$  лет. У 14 больных на момент осмотра выявлена НПВП-гастропатия.

Средняя длительность лечения базисными средствами составила  $0,9 \pm 0,39$  лет, что в 6,5 раза меньше, чем длительность лечения НПВП. Базисное лечение сульфасалазином было назначено в течение первых 6 месяцев от постановки диагноза одному пациенту (4,5%), в течение первых 6-12 месяцев – 2 больным (9%), через 5 лет – 4 больным (18%), через 7 лет – 3 больным (13,6%), через 10-15 лет – 2 больным (9%).

Контрольной группой послужили 39 доноров Витебской областной станции переливания крови, из которых мужчин было 23 (59%), женщин – 16 (41%). Средний возраст доноров составил  $37 \pm 1,38$  лет, мужчин –  $36,4 \pm 1,88$  лет, женщин –  $38,6 \pm 1,86$  лет.

Для достижения поставленных задач использовали препараты поликлональных IgG подклассов 1,2 и 4, которые получали из сыворотки крови больных и доноров комбинированным риванол-аффиннохроматографическим методом [1]. Концентрацию белка в препарате определяли спектрофотометрически на длине волны 280 нм. Контроль чистоты полученных ИГ проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в системе буферов по Laemmli с использованием 10% или 12% разделяющего геля в присутствии додецилсульфата натрия по методам, изложенным в [1].

Изучались следующие виды абзимной активности полученных препаратов поликлональных иммуноглобулинов: деполимеризую-

щая (ДНК-азная и БАПНА-амидазная) и окислительно-восстановительная (каталазная и супероксиддисмутазная (СОД)). Эти же виды активности определялись в препаратах ИГ из крови доноров.

Постановка реакций ДНК-азной, каталазной, БАПНА-амидазной и супероксиддисмутазной активностей осуществлялась согласно методикам, разработанным нами и апробированным на различных биологических моделях [1,2,6]. Величины ДНК-азной активности выражали в баллах, при этом сгусток ДНК оценивался как 0 баллов; рыхлый сгусток – 1 балл; рыхлый сгусток, хлопья, нити – 2 балла; хлопья, нити – 3 балла; хлопья, нити, распад – 4 балла; полный распад – 5 баллов. Уровни каталазной и супероксиддисмутазной активности выражали в условных единицах (УЕ), БАПНА-амидазной – в единицах оптической плотности (ЕОП). Результаты определения абзимной активности выражали следующим образом: для каталазной и СОД реакций формула расчета активности имела следующий вид:

$A = (E_k - E_0) / E_k * 100\%$ , где А - активность препарата,  $E_k$  - средняя оптическая плотность контрольных проб,  $E_0$  - средняя оптическая плотность опытных проб;

для БАПНА-амидазной реакции формула расчета активности имела следующий вид:

$A = E_0 - E_k$ , где А - активность препарата,  $E_k$  - средняя оптическая плотность контрольных проб,  $E_0$  - средняя оптическая плотность опытных проб.

Для обработки результатов использовались параметрические (Стьюдента) в случае нормального распределения и в остальных случаях - непараметрические (Манна-Уитни) критерии статистики.

### Результаты

Уровень ДНК-азной активности ИГ при АС достоверно ( $p < 0,001$ ) отличался от величины данной активности у доноров ( $1,73 \pm 0,277$ ;  $n=22$ , по сравнению с  $0,19 \pm 0,0725$ ;  $n=39$ ). Каталазная активность ИГ у больных АС достоверно не отличалась от донорских значений ( $p > 0,05$ ) ( $5,9 \pm 0,78$ ;  $n=22$ , по сравнению с  $4,685 \pm 0,795$ ;  $n=27$ ). БАПНА-

амидазная активность ИГ у больных АС достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалась от донорских значений ( $0,0178 \pm 0,0025$ ;  $n=22$ , по сравнению с  $0,01 \pm 0,0009$ ;  $n=39$ ). СОД активность ИГ у обследованных больных ( $17,78 \pm 2,72$ ;  $n=22$ ) достоверно ( $p < 0,001$ ) превышала донорскую. В отличие от IgG больных препараты донорских иммуноглобулинов не влияли на образование супероксида.

При проведении корреляционного анализа между величинами абзимной активности ИГ и клиническими проявлениями заболеваний, данными лабораторных и инструментальных обследований получены результаты, представленные в таблице.

### Обсуждение

Таким образом, при АС в крови больных циркулируют антитела, обладающие собственной каталитической активностью. Обнаружение ДНК-азной активности при анкилозирующем спондилите доказывает наличие аутоиммунной агрессии при данном заболевании. Поликлональные иммуноглобулины, обладающие ДНК-азной активностью, могут оказывать в определенной мере деструктивное воздействие на клетки и ткани за счет цитотоксических реакций. Следовательно, антитела, обладающие ДНК-азной активностью, участвуют в реализации хронического воспаления при АС.

Каталазная активность антител при АС достоверно не отличается от донорских значений, проявляя однообразность уровней и достаточно низкую величину. Данная активность, вероятно, обладает исходно протективным действием.

БАПНА-амидазная активность ИГ при АС также демонстрирует уровни умеренной величины, что снижает ее диагностическую ценность при данном заболевании. Интересным фактом является обратная корреляция БАПНА-амидазной активности ИГ с длительностью и стадией заболевания, стадией спондилита и сакроилеита, индексами BASDAI, BASFI, BASRI и MASES. Вероятно, наибольшие уровни данного вида активности ИГ характерны для ранних стадий заболеваний, а

Таблица

**Результаты корреляционного анализа абзимной активности  
и клинико-лабораторных данных при анкилозирующем спондилите**

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
БАПНА-амидазная активность ИГ и длительность болезни	-0,52	0,0227	19
БАПНА-амидазная активность ИГ и длительность лечения НПВП	-0,51	0,0271	19
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия сакроилеита	-0,61	0,0059	19
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия спондилита	-0,47	0,0412	19
ДНК-азная активность и СОД-активность	-0,44	0,04	22
БАПНА-амидазная активность и стадия заболевания	-0,58	0,0044	22
БАПНА-амидазная активность и BASDAI	-0,63	0,0018	22
БАПНА-амидазная активность и BASFI	-0,71	0,0002	22
БАПНА-амидазная активность и BASRI	-0,45	0,0369	22
БАПНА-амидазная активность ИГ и боль в позвоночнике (ВАШ) ночью	-0,68	0,0005	22
БАПНА-амидазная активность ИГ и боль в позвоночнике (ВАШ) днем	-0,575	0,0051	22
БАПНА-амидазная активность и MASES (количественная оценка энтезопатий)	-0,5275	0,0116	22
Каталазная активность ИГ и MASES (количественная оценка энтезопатий)	0,431	0,0474	22
Каталазная активность ИГ и назначение неселективных НПВП	0,45	0,0474	20
Каталазная активность и назначение НПВП – селективных ингибиторов ЦОГ2	-0,45	0,0453	20
СОЭ и СОД-активность ИГ	0,54	0,03	15

по мере прогрессирования АС и формирования структурных изменений костно-суставной системы, происходит снижение данной величины абзимной активности, а также, вероятно, и степени напряженности аутоиммунитета.

Супероксиддисмутазная активность у больных АС значительно превышает донорские значения, демонстрируя высокую диагностическую значимость. Данный вид активности прямо коррелирует с величиной СОЭ, отражая активность воспалительного процесса.

Полученные нами результаты позволяют

обозначить новое направление в исследовании иммунопатогенеза АС. В дальнейших исследованиях планируется уточнение роли абзимов в иммунопатологии данного заболевания.

### Заключение

1. При анкилозирующем спондилите в крови пациентов обнаруживаются иммуноглобулины, обладающие собственной каталитической активностью.

2. Уровни ДНК-азной активности иммуноглобулинов у больных анкилозирующим

спондилитом превышают донорские значения примерно на порядок, уровни супероксиддисмутазной активности – более чем в 17 раз.

3. Изученные виды каталитической активности ИГ коррелируют с активностью заболевания, клиническими данными, лабораторными показателями, а также проводимыми лечебными мероприятиями (БАПНА-амидазная активность и позвоночные индексы, каталазная активность и назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, СОД-активность и СОЭ и др.).

### Литература

1. Генералов, И. И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И. И. Генералов. – Витебск, 2000. – 167 с.
2. Генералов, И. И. Абзимная активность препаратов IgG у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / И. И. Генералов, Е. В.-Сидорская // Иммунология. – 1998. – №3. – С. 54-56.
3. ДНК-гидролизующие антитела при лимфопролиферативных заболеваниях / А. В. Козырь [и др.] // Бюлл. эксп. биол. мед. – 1996. – №2. – С. 204-206.
4. ДНК и РНК-гидролизующие антитела из крови больных различными формами вирусного гепатита / А. Г. Барановский [и др.] // Биохимия. – 1997. – №12. – С. 1590-1599.
5. ДНК и РНК-гидролизующие антитела из молока человека и их возможная биологическая роль / Т. Г. Канышкова [и др.] // Мол. биол. – 1997. – №6. – С. 1082-1091.
6. Методические подходы к определению окислительно-восстановительной активности антител / И. И. Генералов [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2005. – №3. – С. 16-21.
7. Субстратная специфичность ДНК и РНК-гидролизующих антител из крови больных полиартритом и аутоиммунным тиреоидитом / А. В. Власов [и др.] // Мол. биол. – 1998. – №7. – С. 559-569.
8. Gran, J. T. The epidemiology of ankylosing spondylitis / J. T. Gran, G. Husby // Semin. Arthritis Rheum. – 1993. – Vol. 22. – P. 319.
9. Radiological scoring methods in ankylosing spondylitis: Reliability and sensitivity to change over one year / A. K. Spoorenberg, [et al.] // Ibid. – 1999. – Vol. 26. – P. 997.
10. van der Linder, S. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis / S. van der Linder, H. A. Valenburg, A. Cats // Arthritis Rheum. – 1984. – Vol. 27. – P. 361.

Поступила 30.08.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.

## КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА И КАЧЕСТВО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

МАЖИТОВ Т.М., МУЛДАЕВА Г.М., БАКЫБАЕВ Д.Е.

*Карагандинская государственная медицинская академия*

**Резюме.** Фармакоэпидемиологическая оценка язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (ЯБ), хронического гастрита (ХГ), хронического панкреатита (ХП), хронического холецистита (ХХ) проведена на основе ретроспективного анализа 1082 случайно отобранных медицинских карт больных. Интегральный показатель качества медикаментозной терапии (КМТ) при ЯБ был высоким у 2,3%, хорошим – у 36,6%, средним - у 42,9% и низким - у 18,2% больных. Интегральный показатель КМТ при ХГ был высоким - у 1,5%, хорошим - у 9,2%, средним - у 54,6%, и низким - у 34,7 % больных. Интегральный показатель КМТ при ХП был высоким – у 6,7%, хорошим – у 30,9%, средним - у 53,9% и низким - у 8,5% больных; у больных с ХХ - 1,1%, 14,6%, 50,2% и 34,2% соответственно. При ХХ и ХГ выявлено достоверное превалирование среднего и низкого КМТ.

Использованная методика клинико-фармакологической экспертизы позволила не только получить качественные показатели процесса МТ, но и дала возможность сравнить КМТ при различных заболеваниях органов пищеварения. Это обосновывает возможность использования интегрального показателя КМТ как индикатора для управления качеством МТ в клинической практике. В результате проведения клинико-фармакологической экспертизы была получена объективная информация об использовании лекарственных средств (ЛС) и выявлены проблемные аспекты нерациональной медикаментозной терапии при заболеваниях органов пищеварения, которые относятся к вопросам выбора и использования ЛС.

**Ключевые слова:** *клинико-фармакологическая экспертиза, качество медикаментозной терапии.*

**Abstract.** Pharmacoepidemiological evaluation of peptic ulcer (PU), chronic gastritis (CG), chronic pancreatitis (CP), and chronic cholecystitis (CC) was made on the basis of retrospective analysis of 1082 medical cards selected at random. In PU the integrated parameter of the quality of pharmacotherapy (QPT) was high in 2,3%, good - in 36,6%, medium - in 42,9%, and low - in 18,2% of patients. The integrated parameter of QPT in CG was high in 1,5%, good – in 9,2%, medium – in 54,6%, and low – in 34,7% of patients. The integrated parameter of QPT in CP was high - in 6,7%, good – in 30,9%, medium – in 53,9%, and low – in 8,5% of patients; in CC - 1,1%, 14,6%, 50,2% and 34,2%, accordingly. In CC and CG the reliable prevalence of medium and low QPT was revealed.

The used technique of clinicopharmacologic evaluation enabled us not only to get the quality values of PT, but also to compare QPT in various diseases of the digestive organs. This proves the potential of QPT integrated parameter as an indicator for the management of pharmacotherapy quality in clinical practice. As a result of this clinicopharmacologic evaluation the objective information on medicines use was received, and problem aspects of irrational pharmacotherapy for digestive organs diseases were revealed, that belong to questions of choice and application of medicinal agents.

*Адрес для корреспонденции: 100000, Казахстан, г. Караганда, пр. Бухар Жырау, 92, кв.631, д.тел. 8-3212-724919, р.тел. 8-3212-743404, e-mail: mazhitovtm@mail.ru - Мажитову Т.М.*

**В** последние годы в гастроэнтерологии произошли существенные изменения, затронувшие фундаментальные представления об этиологии и патогенезе заболеваний, вопросы верификации диагноза, методы и оценку эффективности лечения таких распространенных заболеваний, как язвенная болезнь (ЯБ), хронический гастрит (ХГ), хронический панкреатит (ХП) и хронический холецистит (ХХ). Прогресс в терапии этих заболеваний обусловлен, наряду с улучшившимися возможностями диагностики, появлением и внедрением эффективных лекарственных средств (ЛС) и технологий [1, 2, 3]. Однако исследований в области рационального использования ЛС, включая применение стандартных программ, составленных в соответствии с принципами доказательной медицины при ЯБ, ХГ, ХП и ХХ, крайне недостаточно. Актуальными с практической точки зрения становятся вопросы использования фармакоэпидемиологического «ресурса» для совершенствования рациональной медикаментозной терапии этих заболеваний. Это обосновывает необходимость экспертных поисков как по надлежащему исполнению современных клинических руководств, так и по составляющим рационального фармакотерапевтического процесса.

Целью работы было проведение анализа и оценки медикаментозной терапии (МТ) ЯБ, ХГ, ХП, ХХ с определением ее качества в госпитальной практике.

### Методы

Экспертиза МТ проводилась на основе ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа 1082 случайно отобранных медицинских карт больных ЯБ (n=440), ХГ (n=196), ХП (n=165), ХХ (n=281). Различное количество медицинских карт по нозологиям обеспечила их случайная выборка.

Использовалась собственная методика по клинико-фармакологической экспертизе МТ. Для оценки МТ применялись следующие параметры: 1. Оценка соответствия МТ по утвержденным клиническим протоколам (стандартам) диагностики и лечения, назна-

чения основных (формулярных) ЛС. 2. Оценка выбора ЛС по основному заболеванию и с учетом сопутствующей патологии, включая назначение ЛС без четких показаний и/или с недоказанной эффективностью, и физиологических состояний. 3. Оценка режима дозирования и выбора путей введения ЛС. 4. Оценка взаимодействия ЛС, риска развития или наличия нежелательных побочных реакций, случаев полипрагмазии. 5. Оценка клинической эффективности (достижение цели МТ) и контроля МТ на основе проведения необходимого комплекса клинических, лабораторно-инструментальных исследований. В свою очередь, для интенсивной оценки этих параметров использовались следующие индикаторы: Для 1-го параметра: 1.1 соответствие МТ протоколам (стандартам); 1.2 назначение формулярных ЛС. Для параметра № 2: 2.1 сведения по лекарственному анамнезу; 2.2 соответствие МТ ведущему этиопатогенетическому фактору; 2.3 рациональность выбора ЛС по основному заболеванию; 2.4 рациональность выбора ЛС с учетом сопутствующего заболевания; 2.5 рациональность выбора ЛС с учетом физиологического профиля больного; 2.6 назначение необоснованных ЛС; 2.7 назначение ЛС с недоказанной эффективностью. Для параметра № 3: 3.1 рациональность дозового режима ЛС (разовый, суточный, поддерживающий); 3.2 рациональность курсового режима применения ЛС; 3.3 рациональность выбора путей введения ЛС. Для параметра № 4: 4.1 реализация утвержденных схем комбинаций ЛС; 4.2 рациональность комбинаций ЛС; 4.3 связь выявленного побочного действия ЛС с нерациональной МТ; 4.4 коррекция нежелательных побочных действий ЛС (при их наличии); 4.5 полипрагмазия. Для параметра № 5: 5.1 проведение коррекции МТ; 5.2 контроль МТ на основании аналитической оценки записей врача и необходимого комплекса клинических, лабораторно-инструментальных исследований; 5.3 достижение цели МТ на уровне оказания медицинской помощи.

Каждый индикатор соответствующего параметра оценивался по следующей шкале (в баллах): «0» - нерациональное, неадекватное проведение МТ, отрицательные результаты по

соответствующему индикатору; «0,5» - неполное соответствие проводимой МТ соответствующему индикатору; «1,0» - рациональное, адекватное проведение МТ, положительные результаты по соответствующему индикатору. Оценка каждого параметра МТ рассчитывалась как среднее арифметическое отдельных оценок индикаторов:

$$П = (И_1 + И_2 + \dots + И_n) / n, \text{ где}$$

П – параметр, И – балл индикатора, n – количество индикаторов.

Интегральная характеристика качества медикаментозной терапии (КМТ) рассчитывалась как среднее арифметическое всех пяти параметров:

$$КМТ = (П_1 + П_2 + \dots + П_5) / 5.$$

Учитывая шаг оценки индикаторов, была предложена следующая шкала для интегральной оценки КМТ: 0,84-1 высокий уровень, 0,68-0,84 - хороший, 0,51-0,67 – средний, 0,5 и менее - низкий уровень качества медикаментозной терапии.

### Результаты и обсуждение

При ЯБ проведенная терапия только у 66 (15%) больных полностью соответствовала клиническим рекомендациям (КР), почти у половины больных (204-46,4%) не соответствовала таковым и у 170 (38,6%) больных отмечено неполное соответствие. Особенно низкий процент (5,6%) соответствия рекомендациям выявлен при терапии ХГ. Несоответствие КР, прежде всего, связано с невыполнением регламентов эрадикационной терапии, нерациональным выбором ЛС для эрадикационной и антисекреторной терапии и другими причинами, которые раскрывают последующие индикаторы. Относительно высокий процент соответствий проводимой терапии по сравнению с ЯБ, ХГ отмечен при ХП – 36,4%. При ХП проводимая терапия соответствовала не полностью у 61 (37%), не соответствовала КР - у 44 (26,7%) больных. При ХХ МТ соответствовала КР только у 33 (11,7%) больных, не в полной мере – у 97 (34,5%) и у более половины (151-53,7%) не соответствовала таковым. Другим важным индикатором в условиях внедрения формулярной системы яв-

ляется назначение врачами формулярных/основных средств. При анализе данного показателя сравнивалось использование врачами ЛС и их наличие в соответствующем Списке основных жизненно важных лекарственных средств Республики Казахстан (ОЖВЛС РК) за тот или иной период времени с учетом ретроспективного характера исследования. Среди назначенных препаратов, ЛС, входящие в Список ОЖВЛС РК (далее Список), составили от 62 до 77%. *Однако, учитывая необходимость жестких требований к использованию только формулярных средств как одного из условий внедрения формулярной системы, нами в процессе экспертизы данный индикатор оценивался со следующих позиций. При назначении только ЛС из Списка оценивалось как полное соответствие данному индикатору, назначение одного или нескольких неформулярных ЛС наряду с формулярными расценивалось как неполное соответствие, а если количество назначений, не входящих в Список, составляло 50% и более – как невыполнение или несоответствие данному индикатору.* Выявлено, что количество больных, которым были назначены препараты только из Списка ОЖВЛС, составляло 4-9,5% в зависимости от нозологии. В большинстве случаев применялись ЛС как из Списка, так и не входящие в него. При этом превалирование в назначениях ЛС, не входящих в Список, отмечено примерно в 10% при ЯБ и ХГ, тогда как при ХП и ХХ этот показатель был выше 18,8% и 20,6% соответственно. Эти данные актуализируют не только саму проблему использования ЛС из Списка ОЖВЛС, но и вопросы, касающиеся составления больничного формуляра.

Проведенный анализ выявил, что в медицинских картах отсутствовал лекарственный анамнез у большинства больных: при ЯБ – в 67,5%, ХГ – 75,5%, ХП – 72,7%, ХХ – 80,8% больных.

Если при ЯБ только примерно у половины больных терапия соответствовала этиопатогенетическим факторам, т.е. проводилась антигеликобактерная, антисекреторная терапия, то при ХГ этот показатель был намного ниже. Это, вероятно, было сопряжено

с возможными трудностями у врачей по выбору ЛС при ХГ, обусловленными отсутствием единой доктрины лечения ХГ, в зависимости от его форм и течения на фоне отсутствия морфологической верификации ХГ на основании гистологических исследований гастробиоптатов в реальной клинической практике.

Проводимая МТ ХП у 59 (35,8%) больных соответствовала, у 88(53,3%) - не в полной мере (частично), а у 18(10,9%) больных не соответствовала патогенетическому фактору ХП. Почти в половине случаев МТ, проводимая у больных ХП, была неполной. Это, в свою очередь, было связано с ограниченным медикаментозным влиянием на патогенетические звенья ХП. Этиопатогенетическое лечение ХХ, сопряженное с проведением антибактериальной, обезболивающей терапии и других лекарственных технологий по нормализации холикинетики, дисхолии и нивелированию билиарной недостаточности, проводилось в полном объеме у 38(13,5%), не в полном – 162(57,7%) больных. У 81(28,8%) больного ХХ МТ не соответствовала этиопатогенетическим факторам заболевания.

Анализируя выбор ЛС по основному заболеванию при ЯБ и ХГ, необходимо отметить нерациональность выбора ЛС, прежде всего, для проведения эрадикационной, патогенетической и симптоматической МТ. Экспертиза эрадикационной терапии (ЭТ) проводилась только на основе рекомендаций Маастрихтских соглашений – 2-2000 [6]. Рекомендации консенсуса Маастрихт-3-2005 не использовались, т.к. они не внедрены в клиническую практику республики в силу отсутствия сведений о резистентности *H. pylori* (НР) к антигеликобактерным антибиотикам и не включены в периодические клинические протоколы. Так, не всегда проводилась ЭТ при атрофическом ХГ, который является безусловным показанием к ее назначению [6]. При ЯБ и ХГ одним из основных выявленных проблемных вопросов было проведение адекватной ЭТ с использованием рекомендованных и утвержденных антигеликобактерных средств. ЭТ проводилась у 374 (85%) больных ЯБ. Врачами использовались 47 различных вариантов ЭТ в зависимости от выбора антигеликобактер-

ных и антисекреторных средств и их комбинаций. Использовались схемы ЭТ, не рекомендованные международными руководствами. Не исключая возможность применения альтернативных схем эрадикации в условиях наличия возможной первичной или вторичной резистентности (НР) к ЛС, непереносимости, ограничения финансовой доступности тех или иных антигеликобактерных средств, необходимо указать на их правильное применение. При проведении тройной эрадикационной терапии применялись как ИПП, так и блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, хотя последние не соответствуют требованиям как средства, способствующие эрадикации НР в схемах ЭТ [7]. Все указанные проблемы относятся и к рациональности выбора лечения ХГ. Так, ЭТ проведена у 92 (46,9%) больных ХГ. Применялись 19 вариантов ЭТ. Преобладало назначение  $H_2$ -гистаминоблокаторов, тогда как доля ИПП составила только 14% от всех антисекреторных средств.

Анализируя выбор ЛС по основному заболеванию при ХП, выявлено, что он был рационален только у 39 (23,6%) и не в полной мере – у 102 (61,8%) больных. У 24 (14,6%) больных выбор ЛС для лечения признан как нерациональный. Проблемы были связаны с нерациональным выбором антисекреторных средств. Так, имело место недостаточное назначение ИПП и  $H_2$ -гистаминоблокаторов, а также назначением ферментов, не имеющих кислотозащитной оболочки, без ингибиторов желудочной секреции, спазмолитических средств. Лекарственные назначения по основному заболеванию при ХХ были оценены как рациональные только у 29 (10,3%) больных, не в полной мере – у 104 (37%), и нерациональные – у 148 (52,7%) больных. Нерациональность была связана с проблемами выбора и обоснованности ЛС для проведения антибактериальной, спазмолитической терапии, регуляции холереза и холекинеза. Сопутствующая патология встречалась у 390 (88,6%) больных ЯБ и у 168(86%) больных ХГ. При этом относительное количество сопутствующей патологии со стороны органов пищеварения было сопоставимо. Частота сопутствующей патологии со стороны желудочно-ки-

шечного тракта у больных ЯБ и ХГ была следующей: при ЯБ сопутствующий хронический холецистит встречался у 37,9%, а при ХГ – 39,2%, хронический панкреатит – у 26,8% и 22,4%, ГЭРБ и эзофагит – у 17,7% и 14,3% соответственно. Однако сопутствующая патология со стороны других органов в процентном отношении при ХГ превалировала. Возможно, это объясняется выборкой ХГ или превалированием относительного количества больных в группе ХГ старше 60 лет. При ХП сопутствующая патология встречалась у 159 (96%), при ХХ – у 266 (94,7%) больных. Среди сопутствующих заболеваний в группе больных ХП доминировали ХХ, ХГ, дискинезии желчевыводящих путей, заболевания печени, ГЭРБ и эзофагит, хронический пиелонефрит, ИБС, АГ, а при ХХ – хронический гастрит, дискинезии желчевыводящих путей, ХП, ГЭРБ и эзофагит, хронический пиелонефрит, ИБС. С учетом сопутствующих заболеваний рациональность назначения ЛС при ЯБ оценена как адекватная у 215 (55,1%), не в полной мере – у 125 (32,1%) и нерациональной – у 50 (12,8%) больных. При ХГ эти показатели были 66 (39,3%), 64 (38,1%), 38 (22,6%) соответственно. Как видно, рациональность выбора ЛС для терапии сопутствующих заболеваний при ХГ была ниже по сравнению с ЯБ (различие статистически достоверно). При ЯБ и ХГ проводилось лечение сопутствующей терапии, которая не соответствовала современным представлениям или она была нерациональной с точки зрения выбора ЛС для фармакотерапии с учетом их обоснованности, основного и сопутствующих заболеваний. Такими примерами могут служить применение НПВС при болевом синдроме и/или сопутствующих состояниях, требующих их назначения, прокинетических средств у больных ЯБ с сопутствующим хроническим калькулезным холециститом и другие. Отмечая моменты выбора ЛС при ЯБ, ХГ с учетом сопутствующих заболеваний, необходимо признать ряд нерешенных проблем, касающихся, с одной стороны, строгого соблюдения протокола их лечения, с другой стороны, необходимости ее проведения в условиях полиморбидности. При ХП с учетом сопутствующих заболеваний

рациональность назначения ЛС оценена как адекватная у 37 (23,3%), не в полной мере – у 81 (50,9%) и нерациональной – 41 (25,8%) больных. Среди проблем выбора терапии сопутствующих заболеваний при ХП были проблемные назначения ЛС с точки зрения их противопоказаний как по основному, так и сопутствующему заболеванию. Такими примерами могут служить назначение ЛС (метронидазола, ко-тримаксозола), которые сами могут индуцировать панкреатит. Другим примером может быть назначение с целью лечения сопутствующего холецистита желчегонных средств (фламина, олиметина, холензима), которые могли инициировать холецистокинетический эффект, что также нерационально при обострении панкреатита.

С учетом сопутствующих заболеваний рациональность назначения ЛС при ХХ оценена как адекватная у 36 (13,6%), не в полной мере – у 119 (44,7%) и нерациональной – у 111 (41,7%) больных. Среди проблем МТ, ассоциированных с сопутствующими заболеваниями, при ХХ следует отметить: отсутствие в назначениях антисекреторных ЛС при сопутствующих ХХ кислотозависимых заболеваниях, а также эрадикационных схем или имело место неполноценная антигеликобактерная терапия при сопутствующем ХГ. Ни в одном случае не был проведен рациональный выбор антибактериального препарата с учетом инфекции билиарной системы и его антигеликобактерного действия у больных ХХ с сопутствующим гастритом.

Известно, что для гастроэнтерологических больных характерна полиморбидность [5]. Очевидно, что применение ЛС, влияющих на единый патогенетический механизм общесоматических и гастроэнтерологических заболеваний, позволит достичь положительного эффекта лечения при минимальном использовании ЛС. Все это обосновывает проведение рациональной фармакотерапии с учетом коморбидности заболеваний, то есть с позиций общности этиологических и патогенетических факторов, отражающих синтропию сочетаний заболеваний. Таким образом, прослеживаются проблемы рационального выбора ЛС при полиморбидности, которые связаны

с отсутствием научно обоснованной концепции по рациональному применению ЛС при полипатиях. Так, имеющиеся КР по изучаемым заболеваниям, как правило, не содержат рекомендаций по рациональной МТ при полиморбидности с учетом коморбидности.

При выборе ЛС не учитывался гериатрический профиль больных при ЯБ у 52, при ХГ – у 13, при ХП – у 8, и при ХХ – у 32 человек. Этим больным гериатрического профиля назначались, с одной стороны, ЛС, противопоказанные по основному заболеванию (например, НПВС при ЯБ, ХГ), с другой – ЛС, назначение которых сопряжено с риском возникновения их побочных действий. Так, назначались препараты, не рекомендованные или требующие особого мониторинга (индометацин, диклофенак, метамизол, метронидазол, гентамицин, сульфат магния, аминофиллин, дибазол).

Назначение необоснованных ЛС при ЯБ выявлено у 261 (59,3%), при ХГ – у 166 (84,7%), при ХП – у 101 (61,2%) и при ХХ – у 205 (73,9%) больных. У этих больных имело место назначение ЛС без показаний по основному или по сопутствующему заболеваниям. При ЯБ и ХП необоснованных назначений было меньше по сравнению с ХГ и ХХ (различия статистически достоверны). *Это говорит в пользу того, что практикующим врачам, вероятно, более доступны и понятны клинические рекомендации по диагностике и лечению ЯБ и ХП, и, наоборот, указывает на проблемы у врачей по лечению ХГ и ХХ, связанные с различным их трактованием и подходами к лечению в реальной клинической практике.*

При ХГ назначались ЛС с недоказанной эффективностью у 149 (76%), при ХХ – у 205 (72,2%), при ЯБ 241 (54,8%) и при ХП – у 77 (46,7%) больных. Несмотря на эти впечатляющие показатели нерационального выбора ЛС с позиций их доказанной эффективности при всех изучаемых нозологиях, следует отметить, что эти проблемы были более выражены также при ХГ и ХХ. Среди ЛС с недоказанной эффективностью, назначаемых при ЯБ и ХГ, были витамины, биостимуляторы и репаранты (солкосерил, метилурацил, алоэ и

др.), обволакивающие (диосмектит), инозин, аденозин фосфат. При ХП назначались тиосульфат натрия, метаболические, витаминные средства. При этом не отрицается значение витаминов, особенно жирорастворимых, для коррекции витаминной недостаточности у больных ХП с тяжелой стеатореей. При ХХ среди ЛС с недоказанной эффективностью превалировали витаминные средства. Все эти указанные ЛС с недоказанной эффективностью использовались как по основному, так и сопутствующим заболеваниям. Использование врачами указанных ЛС, не обладающих доказанной эффективностью при указанных состояниях, возможно, связано с выработанными стереотипами лечения, игнорированием данных доказательной медицины, а также не исключаются моменты, когда врач на множественные претензии и/или неудовлетворенность пациента ожидаемым исходом лечения отвечал дополнительным назначением ЛС.

Рациональность дозового режима при ЯБ и ХГ была намного ниже по сравнению с ХП, ХХ. Можно констатировать, что выявленные проблемы по режимам дозирования ЛС, особенно при ЯБ и ХГ, были обусловлены в основном отсутствием единых подходов к МТ, а не только субъективными факторами. У большинства больных ЯБ (300 - 68,2%) и ХГ (144 - 73,5%) отмечена рациональность курсового режима ЛС. При МТ ЯБ и ХГ имели место необоснованные прекращения (невыполнение курса лечения) или затягивания сроков лечения в основном спазмолитическими средствами. При этом необходимо отметить, что у большинства из этих больных они не были обоснованы в силу динамики клинических событий. Сроки ЭТ у основной массы больных превышали 7-14 дней, за исключением единичных случаев. У больных гериатрического профиля затягивались сроки лечения проблемными препаратами, такими, как метамизол, гентамицин. При ХП имелись проблемы с рациональностью курсового режима у 24 (14,5%) больных. Это было связано с необоснованным прекращением (невыполнением) курса лечения, в основном антибактериальной терапии, или, наоборот, затягиванием применения антибактериальных, нестероид-

ных противовоспалительных, в ряде случаев диуретических, средств. При ХХ имелись проблемы курсового режима препаратов у 99 (35,3%) больных. Это было связано как с необоснованным прекращением (невыполнением) курса лечения или затягиванием сроков лечения в основном антибактериальными, спазмолитическими, обезболивающими средствами. Выявленные проблемы в плане рационального курсового режима были тесно связаны с ненадлежащим выполнением КР, отсутствием рациональной мобильности МТ.

Рациональность выбора путей введения у большинства больных при изучаемых заболеваниях признана адекватной, хотя у ряда больных имели место необъяснимые замены ЛС с оральных на парентеральные лекарственные формы. Несмотря на то, что парентеральное введение в большинстве случаев превалирует у стационарных больных с учетом их тяжести состояния, следует отметить необходимость стремления к пероральному назначению ЛС с позиций безопасности и приемлемости.

Проблема взаимодействия ЛС остается одной из проблемных с точки зрения эффективности и безопасности МТ. При ЯБ и ХГ считается важным выполнение регламентированных схем ЭТ, которое обсуждалось выше. В связи с этим МТ этих заболеваний анализировалась также с позиций выполнения утвержденных схем комбинаций ЛС. При ЯБ и ХГ только у 14,1% больных ЯБ и у 5,6% больных ХГ выполнялись утвержденные схемы комбинаций ЛС, в данном случае ЭТ. Особо необходимо подчеркнуть, что рациональность комбинаций других ЛС была признана рациональной не в полной мере у 68 (15,5%) и нерациональной – у 15 (3,4%) больных ЯБ как по лечению основного, так и сопутствующих заболеваний. При ХГ эти показатели составили 27 (13,8%) и 42 (21,4%) соответственно. У 40 (14,2%) больных ХХ и у 43 (26%) больных ХП могли быть проблемы в плане нежелательного или опасного взаимодействия ЛС.

Полипрагматизация была выявлена при всех заболеваниях, однако при МТ ХГ и ХХ она встречалась чаще. При ХГ полипрагматизация была достоверно выше по сравнению с ЯБ, а

при ХХ – достоверно выше по сравнению с ЯБ и ХП.

Также необходимо отметить существующие проблемные аспекты по выявлению врачами нежелательных побочных реакций (НПР). Среди зарегистрированных побочных действий ЛС были только аллергические (псевдоаллергические) реакции у 7 больных, тогда как по поводу других НПР в медицинских картах не было никаких указаний. Практическое отсутствие НПР ЛС следует связывать с ретроспективным характером исследования и отсутствием надлежащего мониторинга за безопасностью ЛС со стороны врачей.

Были выявлены проблемы в плане необходимости коррекции медикаментозной терапии. Прежде всего, это касается мобильности терапии, отмены, замены и назначения ЛС при необходимости в зависимости от клинической ситуации, рациональности курсового режима и выбора лекарственной формы. Измерение данного параметра отличалось сложностью в силу необходимости тесного соизмерения его с контролем МТ.

Проблемы по оценке коррекции были также связаны с отсутствием в медицинских картах полной картины по клинической динамике, обоснованности назначений с учетом клинических и лабораторных данных.

Экспертиза контроля врачами МТ указала, что она проводилась не в полной мере практически у всех больных. Современная МТ предполагает выбор объективных и доступных методов контроля. При этом необходимо определить критерии, характеризующие стабилизацию состояния, динамику клинической эффективности, ожидаемые результаты МТ, необходимость коррекции доз или отмены, замены ЛС, а также возможность прогнозируемых взаимодействий и НПР препаратов. Понятно, что решение всех этих задач должно проводиться с обоснованием программы МТ, необходимого комплекса клинических, лабораторно-инструментальных исследований с использованием на основе КР. Контроль МТ на основании оценки записей врача и необходимости комплекса клинических, лабораторных, инструментальных исследований выполнялся не в полной мере в подавляющем боль-

шинстве случаев у всех больных независимо от нозологий. Записи врача не полностью отображали клиническую, лабораторно-инструментальную динамику состояния больного и объясняли изменения МТ. Обращает внимание отсутствие обоснований МТ в медицинских картах. Все это и объясняет некоторые несоответствия между содержанием медицинской карты и листа назначений, выявленные при фармакоэпидемиологическом исследовании.

Анализ достижения целей МТ при указанных заболеваниях указал на следующие моменты. Так, анализ указывает на некоторое несоответствие между полученными данными экспертизы процесса МТ и ее результатами. На фоне выявления неполного соответствия или несоответствия проводимой МТ указанных заболеваний КР, нерациональной терапии получены в большинстве случаев положительные результаты лечения при всех изучаемых нозологиях. Ретроспективный характер экспертизы не позволяет полностью оценить результаты лечения с точки зрения оценки точной динамики клинических данных. Понятно, что в дневниках медицинских карт перед выпиской из стационара, как правило, все жалобы у больного исчезают. Критериями эффективности МТ (ЛС) могут служить динамика субъективных ощущений и объективные критерии. Среди субъективных ощущений при изучаемых заболеваниях являются в основном болевой, диспептический синдромы, общее самочувствие. Объективными критериями эффективности ЛС могут служить отчасти физикальные методы исследования (пальпация), результаты эндоскопических исследований при ЯБ, ХГ, динамика некоторых лабораторных показателей при ХП, ХХ. Среди объективных методов также следует выделить исследования на НР при ЯБ, ХГ, однако, как известно, их следует проводить отсрочено после проведения эрадикационной терапии (через 4 недели), поэтому проведение этого метода контроля на госпитальном этапе не представляется возможным. Таким образом, ретроспективный характер экспертизы, с одной стороны, скудность инструментальных верификаций в реальной гастро-

энтерологической практике с другой - также снижают объективную оценку результатов МТ на госпитальном этапе лечения. Следует отметить, что в настоящее время существующие клинические параметры (критерии) улучшения состояния больного на фоне лечения остаются проблематичными с точки зрения их использования. Анализируемые критерии эффективности лечения при НР-ассоциированных заболеваниях, казалось бы, могут служить отправной точкой для оценки МТ, но полученные результаты (заживление язвы, исчезновение болевого и диспептического синдромов) не всегда можно связать с результатами фармакотерапии. Так, при проведении оценки результатов терапии следует помнить о феномене, известном «как возвращение к среднему» [4], по которому, если больной обращается к врачу в момент обострения, любое лечение может повлечь за собой улучшение. Это может исказить оценку эффективности лечения. С другой стороны, следует помнить и то, что собственно между фармакотерапией и динамикой конечных результатов есть определенная связь (она установлена доказательной медициной).

Таким образом, при экспертизе МТ ЯБ, ХГ, ХП необходимо, прежде всего, ориентироваться непосредственно на оценку самого процесса МТ, тогда как «чистая» оценка непосредственно результата процесса медикаментозной терапии не всегда может быть объективной при проведении ретроспективной ее экспертизы при указанных заболеваниях.

Проведенное исследование предполагало также интегральную оценку КМТ (таблица). При ХГ показатели КМТ были намного ниже таковых при ЯБ. При ХП по сравнению с другими заболеваниями показатели КМТ выгодно отличались, хотя высокое качество МТ отмечено только у 6,7%, преобладало хорошее и среднее КМТ. При ХХ, как при ХГ, выявлено превалирование среднего (50,2%) и низкого (34,2%) КМТ и было сопоставимо с КМТ при ХГ. У большинства больных имело место среднее КМТ: при ЯБ оно было у 43%, при ХГ - 54,6%, при ХП - 53,9% и при ХХ - у 50,2% больных.

Таблица

## Результаты интегральной оценки качества медикаментозной терапии

Интегральный показатель КМТ /нозология	0,84-1 (высокий)	0,68-0,84 (хороший)	0,51-0,67 (средний)	?0,5 (низкий)
Язвенная болезнь	10 2,27±0,71%	161 36,59±2,3%	189 42,95±2,36%	80 18,18±1,84
Хронический гастрит	3 1,53±0,88%	18 9,18±2,07%***	107 54,59±3,57%**	68 34,69±3,41%***
Хронический панкреатит	11 6,67±1,95%*#	51 30,91±3,61%###	89 53,94±3,89%*	14 8,48±2,18%*** ###
Хронический холецистит	3 1,07±0,61%&&	41 14,59±2,11%*** &&&	141 50,18±2,99%	96 34,16±2,83%*** &&&

*Примечание* - достоверность различий по Т-критерию Стьюдента для независимых выборок: по сравнению с язвенной болезнью: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; по сравнению с хроническим гастритом: # –  $p < 0,05$ ; ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$ ; по сравнению с хроническим панкреатитом: & –  $p < 0,05$ ; && –  $p < 0,01$ ; &&& –  $p < 0,001$ , КМТ - качество медикаментозной терапии

### Заключение

Наименьшие интегральные показатели качества медикаментозной терапии выявлены при хроническом гастрите и хроническом холецистите, что говорит не только о существующих проблемах по проводимой врачами фармакотерапии этих заболеваний, но и об отсутствии однозначных и реально выполнимых клинических рекомендаций (протоколов) по их ведению и лечению. Это и предполагало вариабельность подходов врачей к их фармакотерапии и обеспечило низкое качество медикаментозной терапии.

Использованная методика клинико-фармакологической экспертизы позволила не только получить качественные показатели процесса фармакотерапии, но и дала возможность сравнить качество медикаментозной терапии при различных заболеваниях органов пищеварения. Это обосновывает возможность использования интегрального показателя качества медикаментозной терапии как индикатора-ре-

гулятора для управления качеством медикаментозной терапии в клинической практике.

### Литература

1. Бураков, И. И. Язвенная болезнь, ассоциированная с инфекцией *Helicobacter pylori*: патогенез, диагностика, лечение / И. И. Бураков, В. Т. Ивашкин, В. М. Семенов. – Витебск, 2002. – 142 с.
2. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь / С. И. Пиманов. – М.: Медицинская книга; Н. Новгород: изд-во НГМА, 2000. – С. 256-336.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: руководство для практикующих врачей / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: Литтера, 2003. – Т. IV. – 1045 с.
4. Ригельман, Р. Как избежать врачебных ошибок: пер. с англ. / Р. Ригельман. – М.: Практика, 1994. – 223 с.
5. Эльштейн, Н. В. Ошибки в гастроэнтерологической практике / Н. В. Эльштейн. – М.: МИА, 1998. – 223 с.
6. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol.16, N 2 – P. 67-180.
7. Tytgat, G. Treatment of peptic ulcer / G. Tytgat // *Digestion.* – 1998. – Vol.59, N 5. – P. 446-452.

Поступила 01.02.2007 г.

Принята в печать 15.03.2007 г.

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ ПРОТЕОЛИЗА ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ И ТКАНИ ЯИЧНИКА У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ДЕДУЛЬ М.И., РАДЕЦКАЯ Л.Е., КИРПИЧЕНОК Л.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Общая протеолитическая активность (ОПА), активность  $\alpha_1$ -антипротеиназного ингибитора (АПИ),  $\alpha_2$ -макроглобулина (МГ), ингибитора цистеиновых протеиназ (ИЦП) перитонеальной жидкости и активности сериновых (СП), цистеиновых протеиназ (ЦП) и ингибитора СП ткани яичника с диагностической целью были исследованы у 46 больных наружным генитальным эндометриозом и 15 больных с тубо-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ). Всем больным была выполнена мониторинговая лапароскопия с одновременным забором перитонеальной жидкости и ткани яичника. В контрольную группу включено 19 здоровых женщин. В перитонеальной жидкости больных наружным генитальным эндометриозом в сравнении с уровнем таковых у здоровых женщин повышена ОПА и активность МГ. Уровни МГ  $> 1,75$  г/л и ОПА  $> 0,78$  ммоль/л·с могут быть использованы в качестве диагностических маркеров наружного генитального эндометриоза, МГ  $> 1,56$  г/л – дифференциально-диагностическим маркером наружного генитального эндометриоза и ТПФБ.

Прогрессирование наружного генитального эндометриоза сопровождается угнетением активности ингибиторов СП ткани яичника на фоне резкой активации СП. Последний может играть роль в инвазивном росте эндометриоидных гетеротопий.

**Ключевые слова:** генитальный эндометриоз.

**Abstract.** The general proteolytic activity (GPA), the activity of  $\alpha_1$ -antiproteinas inhibitor (API),  $\alpha_2$ -macroglobulin (MG), cystein proteinases inhibitor (ICP) in peritoneal fluid and the activity of serine (SP), cystein proteinases (CP) and the activity of inhibitor of SP (ISP) of ovarian tissue was investigated with the diagnostic purpose in 46 patients with external endometriosis and 15 patients with pelvic adhesions associated with infertility (PAAI). All patients underwent monitor laparoscopy with a simultaneous taking of peritoneal fluid and ovarian tissue. 19 healthy women were included in the control group. In peritoneal fluid of patients with external endometriosis in comparison with healthy women GPA and the activity of MG were increased. The levels of MG  $> 1,75$  g/l and GPA  $> 0,78$  mmol/l·s can be used as diagnostic markers of external endometriosis, MG  $> 1,56$  g/l can serve as a differential-diagnostic marker of external endometriosis and PAAI.

Progression of external genital endometriosis is accompanied by oppression of the ISP activity of ovarian tissue against the background of sharp activation of SP. The latter can play a part in invasive growth of endometrioid heterotopias.

**Н**еугасающий интерес ученых и врачей к проблеме эндометриоза на протяжении многих десятилетий обусловлен тем, что, несмотря на достигнутые определен-

ные успехи в решении вопросов этиологии, патогенеза, диагностики и лечения, она по-прежнему остается далекой от окончательного разрешения [6].

Генитальный эндометриоз был и остается одной из главных проблем в гинекологии. Медицинскую и социальную значимость проблемы обуславливает высокая частота,

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. акушерства и гинекологии. - Дедуль М.И.

которая по данным ряда авторов, достигает 10 - 20% среди женщин репродуктивного возраста и продолжает расти, его называют «болезнью цивилизации» [8]. У пациенток с бесплодием эндометриоз диагностируется в 40-50% случаев, при хронических тазовых болях – у 28-65% [12]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки [8]. В Белоруссии за период с 1981 по 1995 годы частота эндометриоза среди больных, подвергшихся хирургическим операциям на половых органах, возросла с 19% до 45% [6]. Среди лапароскопий, проведенных в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН за последние 10 лет, 31% были произведены по поводу наружного генитального эндометриоза [5].

Диагностика наружных форм генитального эндометриоза основана на клинических данных и данных эхоскопии, при этом положительным эхоскопический тест будет лишь в случае наличия достаточно больших по размеру эндометриоидных кист яичников. Эндометриоидные гетеротопии независимо от их размеров и количества, расположенные на брюшине малого таза, крайне сложны для диагностики и чаще всего являются “находкой” во время оперативных вмешательств, в частности по поводу бесплодия неясного генеза. В подавляющем большинстве случаев наружный генитальный эндометриоз сопровождается повышенным спайкообразованием. Часто на догоспитальном этапе обследования этим больным выставляется диагноз хронического воспалительного процесса органов малого таза ввиду неспецифической клинической картины и отсутствия достоверных диагностических критериев наружного генитального эндометриоза. В связи с трудностью дифференциальной диагностики больным эндометриозом часто назначается патогенетически необоснованное лечение. Многократные курсы противовоспалительной терапии приводят к прогрессированию заболевания, необратимому бесплодию. Поэтому разработка методов дооперационной диагностики наружного генитального эндометриоза и дифференциальной диагностики ТПФБ и эндомет-

риоза продолжает оставаться актуальной для современной гинекологии.

В последние годы отмечается повышенный интерес к изучению роли протеолиза в патогенезе ряда заболеваний репродуктивной системы, в частности генитального эндометриоза [1, 2, 3]. Инвазивный рост эндометриоидных гетеротопий связывают с локальным усилением протеолиза белков межклеточного матрикса (коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов) [4]. Неоспоримая роль протеиназно-антипротеиназной системы в патогенезе эндометриоза послужила основанием для разработки и использования ее основных показателей в качестве диагностических маркеров данного заболевания.

Имеющиеся публикации, посвященные роли протеолитической системы, ограничиваются, как правило, исследованием одного класса или вида протеиназ, зачастую без учета активности их эндогенных ингибиторов. В других работах нет сопоставления интенсивности протеолиза в тканях и биологических жидкостях. Все это значительно усложняет интерпретацию результатов, определение диагностически значимых диапазонов активности исследуемых показателей, их роли в патогенезе заболевания.

Целью исследования явилось установление роли в патогенезе и клиническом течении наружного генитального эндометриоза протеиназ и их ингибиторов, разработка на этой основе информативных методов диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания.

## Методы

В исследование включено 46 больных наружным генитальным эндометриозом и 15 больных с ТПФБ. Всем больным была выполнена мониторинговая лапароскопия с одновременным забором перитонеальной жидкости и биопсией яичника. По ее результатам нами выделены следующие формы заболевания, предусмотренные клинической классификацией по А.А. Acosta [10]: “тяжелые” формы распространения эндометриоза – 22 (47,8%), “легкие” формы – 13 (28,3%) больных. Отдельную груп-

пу составили 11 (23,9%) женщин с эндометриозными кистами яичников. В контрольную группу включено 19 здоровых женщин. У 10 из них была выполнена добровольная хирургическая стерилизация, у 9 - удаление параовариальной кисты яичника. Возраст здоровых женщин колебался от 28 до 41 года ( $35,7 \pm 2,9$  лет), больных - от 24 до 42 лет ( $32,5 \pm 4,4$  года). Средний возраст в группе с трубно-перитонеальным фактором бесплодия составил  $27,5 \pm 4,5$  лет. Длительность менструального цикла в группе здоровых женщин была  $28,6 \pm 1,9$  дней, у больных -  $28,0 \pm 1,8$  дней. Длительность менструального кровотечения в обеих группах не превышала 6 дней, в среднем составляя  $4,2 \pm 1,0$  дня у здоровых и  $5,2 \pm 0,9$  дня у больных.

Из сопутствующих гинекологических заболеваний у больных эндометриозом были: миома матки - у 11 больных, первичное бесплодие - у 17, вторичное бесплодие - у 10, спаечный процесс в малом тазу - у 23. В анамнезе у 6 больных отмечен урогенитальный уреамикоплазмоз, у 17 - эктопия шейки матки. У больных с трубно-перитонеальным фактором бесплодия наиболее часто в анамнезе встречались хронический аднексит (9) и урогенитальные инфекции (5), в том числе микстинфекция. У 12 из 15 больных при лапароскопии был выявлен спаечный процесс в малом тазу различной степени выраженности.

Наиболее частыми проявлениями наружного эндометриоза были: альгодисменорея - у 22 женщин, гиперменорея - у 11 пациенток. На "мажущие" кровянистые выделения до менструации предъявляли жалобы 2 больные, диспареунию - 5 пациенток. Постоянные боли в течение всего менструального цикла отмечала 1 пациентка.

У 19 из 46 больных диагноз эндометриоза был установлен впервые во время данной операции, производившейся по поводу бесплодия. Ранее гормональное лечение по поводу эндометриоза (монофазные КОК, прогестины) получали 7 пациенток. Последние 3 месяца перед оперативным вмешательством больные гормональных препаратов не принимали. 27 пациенток, больных

эндометриозом, и все женщины с ТПФБ страдали бесплодием.

ОПА перитонеальной жидкости и активность СП и ЦП ткани яичника определяли методом Erlanger B.F. et al. в модификации Кирпиченок Л.Н. [4, 9]. Активность ИСП ткани яичника - методом Lenney J.F., АПИ, МГ, ИЦП перитонеальной жидкости - методом Беловой В.Б. и Хватова Т.А [10, 13]. Содержание белка в тканях определяли по методу Lowry O.H. et al. [14]. Поскольку конечный эффект действия протеолитической системы зависит от соотношения протеиназ и их ингибиторов, для интегральной оценки был введен показатель, который рассчитывали как соотношение общей протеолитической активности к суммарной ингибиторной емкости (АПИ+МГ) и выражали в условных единицах - индекс протеолиза (ИП). Определение диагностической значимости параметров протеолитической системы производилось на основании составления четырехпольных таблиц с последующим построением характеристических кривых для разных точек разделения [7]. Исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Витебского государственного медицинского университета. Результаты обработаны статистически с помощью пакета компьютерных программ Statistica 6,0 и представлены в виде  $M \pm \sigma$ .

### Результаты и обсуждение

При исследовании протеиназно-ингибиторного баланса перитонеальной жидкости установлено, что ОПА у больных "тяжелыми" формами наружного генитального эндометриоза была повышена в 5,3 раза в сравнении со здоровыми женщинами (таблица 1). Обращает на себя внимание, что ферментативная активность у больных с "легкими" формами наружного генитального эндометриоза не отличалась от уровня здоровых женщин и была в 5 раз ниже, чем у больных с "тяжелыми" формами эндометриоза. У больных с эндометриозными кистами яичников ОПА составила  $2,39 \pm 4,72$  ммоль/л·с, у больных с ТПФБ -  $1,86 \pm 3,02$  ммоль/л·с.

Таблица 1

## Активность протеиназ и их ингибиторов в перитонеальной жидкости

Наименование показателя	Исследуемая группа				
	здоровые, n=19	“легкие” формы, n=13	“тяжелые” формы, n=22	эндометриоидная киста, n=11	ТПФБ, n=15
ОПА, ммоль/л·с	0,78±1,87	0,82±1,45 P <sub>2</sub> <0,05	4,13±3,58 P <sub>1</sub> <0,05	2,39±4,72	1,86±3,02
АПИ, г/л	1,24±0,49	0,87±0,36 P <sub>1</sub> =0,057	1,05±0,81	0,95±0,56	1,17±1,09
МГ, г/л	1,53±0,39	1,96±0,66 P <sub>1</sub> =0,070 P <sub>2</sub> =0,071	2,48±0,76 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>4</sub> <0,05	2,04±1,29	1,63±0,67
ИЦП, г/л	0,42±0,17	0,33±0,14 P <sub>1</sub> <0,05	0,34±0,16 P <sub>1</sub> =0,058	0,45±0,14 P <sub>3</sub> =0,056	0,35±0,16 P <sub>1</sub> =0,075
СИЕ, г/л	2,76±0,74	2,83±0,63 P <sub>2</sub> <0,05	3,53±0,99 P <sub>1</sub> <0,05	2,29±0,97	2,80±1,41
ИП, усл.ед.	0,26±0,66	0,33±0,49 P <sub>2</sub> <0,05	1,31±1,25 P <sub>1</sub> <0,05	0,75±1,38	0,72±1,31

Примечание – P<sub>1</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем контрольной группы;

P<sub>2</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “тяжелыми” формами эндометриоза;

P<sub>3</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “легкими” формами эндометриоза;

P<sub>4</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с трубно-перитонеальным фактором бесплодия.

Из показателей ингибиторного потенциала отмечена тенденция к снижению активности АПИ у больных с “легкими” формами эндометриоза в сравнении со здоровыми женщинами (P=0,057). У больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза выявлено повышение активности МГ на 62,1% в сравнении с уровнем контрольной группы (2,48±0,76 г/л при 1,53±0,39 г/л у здоровых женщин) и на 34,3% в сравнении с уровнем у больных ТПФБ (1,63±0,67 г/л). Уровень МГ у больных с “легкими” формами эндометриоза (1,96±0,66 г/л) занимал промежуточное положение между его значениями у здоровых женщин (1,53±0,39 г/л, P=0,070) и у больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза (2,48±0,76, P=0,071). Активность ИЦП была снижена на 21,4% в группе больных с минимальным распространением эндометриоидных очагов в сравнении со здо-

ровыми женщинами. У больных с распространенным процессом отмечена лишь тенденция к повышению ИЦП (P=0,058). Такая же тенденция отмечена и у больных с ТПФБ (P=0,075). При проведении сравнительного анализа активности ИЦП нами выявлена тенденция к ее повышению в группе больных с эндометриоидными кистами яичников в сравнении с больными “легкими” формами эндометриоза (P=0,056).

О напряженности системы протеолиза перитонеальной жидкости у больных с различной степенью распространения наружного генитального эндометриоза мы судили на основании анализа интегральных показателей протеиназно-ингибиторного потенциала – СИЕ и ИП. У больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза СИЕ была повышена на 27,9% в сравнении со здоровыми женщинами в основном за счет роста активности МГ. У этих больных выявлено повы-

шение и ИП. Причем ИП был повышен в 5 раз в сравнении с уровнем в контрольной группе. У больных с “легкими” формами распространения эндометриоза установлено снижение и СИЕ и ИП в сравнении с больными “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза (в 1,2 и 4 раза соответственно). В отличие от больных эндометриозом, при анализе интегральных показателей у больных ТПФБ не установлено отличий ни СИЕ, ни ИП в сравнении со здоровыми женщинами.

При выявлении корреляционных связей между протеиназами и ингибиторами перитонеальной жидкости установлено, что у больных с “легкими” и “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза такие связи отсутствуют. У здоровых женщин выявлена средней силы положительная корреляционная связь между МГ и ОПА ( $r=0,68$ ,  $P<0,05$ ) и такая же по силе, но обратной направленности между АПИ и ИЦП ( $r=-0,74$ ,  $P<0,05$ ). У больных с эндометриоидными кистами яичников регулирующее влияние на ферментативную активность имеет ИЦП (ИЦП–ОПА,  $r=-0,77$ ,  $P<0,05$ ).

Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у больных наружным генитальным эндометриозом в начальной стадии развития заболевания на первый план выступает дефицит ингибиторного потенциала на локальном уровне. В перитонеальной жидкости при прогрессировании и распространении процесса наблюдается активация протеолитических процессов на фоне напряжения ингибиторного потенциала. У больных ТПФБ имеются отличия в ингибиторном потенциале перитонеальной жидкости в сравнении с больными эндометриозом (МГ снижен на 34,3%) и здоровыми женщи-

нами (тенденция к снижению ИЦП,  $P=0,075$ ). Ферментативная активность перитонеальной жидкости здоровых женщин, больных с ТПФБ и эндометриоидными кистами в группах существенно не отличалась.

При определении диагностической и прогностической значимости результатов изучения протеиназно-ингибиторного потенциала перитонеальной жидкости при различных формах наружного генитального эндометриоза было установлено, что уровни ОПА  $> 2,65$  ммоль/л·с и МГ  $> 1,92$  г/л являются специфическими маркерами наружного эндометриоза и могут быть применены в качестве диагностических тестов “тяжелых” форм наружного генитального эндометриоза (таблица 2).

Как видно из представленных данных, при уровне ферментативной активности перитонеальной жидкости более 2,65 ммоль/л·с специфичность предложенного диагностического метода составила 92%, чувствительность 65%. Отмечена высокая прогностическая ценность отрицательного результата – 92%, при удовлетворительном показателе прогностической ценности положительного результата – 65%. Кроме ОПА, в качестве диагностического критерия может быть использован и МГ. При активности ингибитора более 1,92 г/л установлена высокая специфичность метода – 92%, при сопоставимом уровне прогностической ценности отрицательного результата в 93%. Чувствительность и прогностическая ценность положительного результата соответственно составили 72 и 69%.

Ингибиторный потенциал перитонеальной жидкости (МГ) может быть использован в качестве дифференциально-диагностического маркера “тяжелых” форм наружного генитального эндометриоза и ТПФБ (таблица 3).

Таблица 2

**Диагностические показатели “тяжелых” форм наружного генитального эндометриоза**

Наименование показателя	Показатель	Специфичность, %	Чувствительность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %
ОПА, ммоль/л·с	$> 2,65$	92	65	65	92
МГ, г/л	$> 1,92$	92	72	69	93

Таблица 3

**Дифференциально-диагностический показатель “тяжелых” форм эндометриоза и ТПФБ**

Наименование показателя	Показатель	Специфичность, %	Чувствительность, %	Прогностическая ценность положительного результата, %	Прогностическая ценность отрицательного результата, %
МГ, г/л	> 1,72	83	60	79	67

Таблица 4

**Активность протеиназ и их ингибиторов в ткани яичника**

Наименование показателя	Исследуемая группа				
	здоровые, n=19	“легкие” формы, n=13	“тяжелые” формы, n=22	эндометриоидная киста, n=11	ТПФБ, n=15
СП, ммоль·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	0,16±0,21	0,27±0,35	0,92±1,33 P <sub>1</sub> <0,05	0,81±0,84 P <sub>1</sub> <0,05 P <sub>3</sub> =0,057	1,12±1,64 P <sub>1</sub> <0,05
ИСП, ммоль·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	0,61±0,80	0,89±1,09 P <sub>2</sub> <0,05	0,36±0,33	0,16±0,22 P <sub>1</sub> =0,085 P <sub>3</sub> <0,05	0,22±0,30
ЦП, ммоль·ч <sup>-1</sup> ·г <sup>-1</sup>	0,19±0,22	0,15±0,19	0,22±0,39	0,79±1,73	-

*Примечание* – P<sub>1</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем контрольной группы;

P<sub>2</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “тяжелыми” формами эндометриоза;

P<sub>3</sub> - достоверность различий в сравнении с уровнем в группе больных с “легкими” формами эндометриоза.

Ингибиторной активности МГ более 1,72 г/л соответствуют высокий уровень специфичности и прогностической ценности положительного результата – 83 и 79% соответственно. Прогностическая ценность положительного результата составила 67% при чувствительности метода равной 60%, что позволяет рекомендовать определение указанного параметра с целью дифференциальной диагностики наружного эндометриоза и ТПФБ.

Таким образом, определение ферментативной активности и активности МГ в перитонеальной жидкости, характеризующееся высокой диагностической значимостью, может быть использовано в качестве метода дооперационной диагностики и дифференциальной диагностики наружного генитального эндометриоза.

Нами впервые была исследована активность СП, ЦП и ИСП в ткани яичника

больных с различной степенью распространения эндометриоза (таблица 4). Как видно из представленных данных, активность СП была максимально выражена в неизмененной ткани яичника у больных с “тяжелыми” формами наружного генитального эндометриоза, в меньшей степени у больных с эндометриоидными кистами яичников. При этом у больных с множественной локализацией очагов эндометриоза активность СП была выше, чем у здоровых женщин в 5,8 раза, у больных с эндометриоидными кистами яичников – в 5,1 раза.

Кроме того, у больных с эндометриоидными кистами яичников отмечена тенденция к повышению СП в сравнении с больными с “легкими” формами распространения наружного генитального эндометриоза (P=0,057), у которых активность сериновых протеиназ не имела статистически значимых отклонений от

уровня контрольной группы. Протеолитическая активность ткани яичника у больных с ТПФБ была в 7 раз выше в сравнении со здоровыми женщинами.

ИСП у больных с эндометриоидными кистами яичников имел тенденцию к снижению в сравнении со здоровыми женщинами ( $P=0,085$ ), а в сравнении с больными с “малыми” формами эндометриоза был снижен в 5,6 раза. У больных с “легкими” формами эндометриоза активность ИСП была в 2,5 раза выше ( $0,89 \pm 1,09$  ммоль·ч<sup>-1</sup>·г<sup>-1</sup>), чем у больных с “тяжелыми” формами наружного эндометриоза ( $0,36 \pm 0,33$  ммоль·ч<sup>-1</sup>·г<sup>-1</sup>), то есть минимальная активность ингибитора СП сопровождалась максимальной активностью самих СП в ткани яичника больных с прогрессирующим течением заболевания – при “тяжелых” формах и эндометриоидных кистах яичников. Активность ЦП была стабильной во всех исследуемых группах, за исключением больных с эндометриоидными кистами яичников, где она составила  $0,79 \pm 1,73$  ммоль·ч<sup>-1</sup>·г<sup>-1</sup> ( $P > 0,05$ ).

При анализе корреляционных взаимоотношений между изучаемыми протеиназами и их ингибиторами в ткани яичника у больных эндометриозом установлено, что в отличие от здоровых женщин (ЦП–ИСП,  $r=0,70$ ,  $P < 0,05$ ) у больных с “легкими” формами такие связи отсутствовали. При этом у больных с “тяжелыми” формами эндометриоза положительная корреляционная связь между ЦП и ИСП была сохранена и даже усилена ( $r=0,97$ ,  $P < 0,05$ ). У больных с эндометриоидными кистами яичников установлена положительная связь средней силы между СП и ЦП ( $r=0,69$ ,  $P < 0,05$ ).

Таким образом, исследование протеолитического баланса ткани яичника у больных с различной степенью распространения наружного генитального эндометриоза выявило активацию серинового протеолиза у больных с распространенной формой эндометриоза, вероятно, за счет угнетения активности соответствующих ингибиторов. У больных с минимальными проявлениями эндометриоза, наоборот, выявлена активизация ингибиторного потенциала. Цистеиновый протеолиз был интактным до стадии формирования эндомет-

риоидных кист яичников. Возможно, цистеиновый потенциал определяет преимущественно разрушение ткани яичника, а сериновый – инвазивный рост эндометриоза.

## Заключение

1. Начальные стадии развития наружного генитального эндометриоза характеризуются дефицитом в перитонеальной жидкости универсальных ингибиторов протеиназ – ИЦП, АПИ. При прогрессировании процесса выявлена резкая активация напряженности протеолитической системы – активация ОПА на фоне усиления активности МГ.

2. Установлено, что уровень МГ  $> 1,75$  г/л и ОПА  $> 0,78$  ммоль/л·с является диагностическим маркером наружного генитального эндометриоза. Уровень МГ  $> 1,56$  г/л в перитонеальной жидкости является дифференциально-диагностическим маркером наружного генитального эндометриоза и трубно-перитонеального фактора бесплодия.

3. Прогрессирование наружного генитального эндометриоза сопровождалось угнетением активности ингибиторов СП ткани яичника, что, соответственно, приводило к резкой активации СП. Последний может играть роль в инвазивном росте эндометриоидных гетеротопий.

## Литература

1. Адамян, А.В. Система протеолиза в генезе аденомиоза / А.В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 22–25.
2. Берегова, Ю.П. Диагностика та профілактика початкових форм ендометріозу у жінок в умовах агресивних факторів навколишнього середовища / Ю.П. Берегова, К.Ф. Ковшар // 36.наук.праць / Асоціація акушерів-гінекологів України; под науч. ред. А.Я. Сенчук. – Київ, 2006. – С. 44–47.
3. Дивакова, Т.С. Органосохраняющее лечение больных при сочетании миомы матки и эндометриоза гениталий: Дис. ...д-ра. мед. наук: 14.00.01 / Витебск, 2000. - 199с.
4. Кирпиченок, Л.Н. Протеиназы и их ингибиторы в гнойной хирургии и онкологии / Л.Н. Кирпиченок, А.Н. Косинец – Витебск: ВГМУ, 2003. – 409 с.
5. Кулаков, В.И. Дискуссионные вопросы оперативной гинекологии / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян // Международный конгресс по эндометриозу с курсом эндоскопии: материалы и тезисы, Москва, 22-26 апр.

- 1996г./ Российская акад. мед. наук; редкол.: В.И. Кулаков [и др.]. – Москва, 1996. – С. 17–27.
6. Радецкая, Л.Е. Эндометриозная болезнь (патогенез, диагностика, лечение) / Л.Е. Радецкая, Л.Я. Супрун – Витебск: ВГМУ, 2000. – 112 с.
  7. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
  8. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева [и др.]; под ред. Е.М. Вихляевой. – Москва: Мед. информ. агенство, 1997. – 768 с.
  9. Способ выделения катепсина В из ткани почки: а.с. 1286626 СССР, МКИ С 12 N 9/50/ Л.Н. Кирпиченко, И.Г. Щербак; ВОДНМИ. – № 3926890/28-14; заявлено 21.05.85; опубл. 31.01.87, Бюл. N 4 // Открытия. Изобретения. – 1987. – № 4. – С. 100.
  10. Хватов, В.Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В.Б. Хватов, Т.А. Белова; МЗ РСФСР.- Москва, 1981.- 16 с.
  11. A proposed classification of pelvic endometriosis / A.A. Acosta [et al.] // Obstet. and Gynec. – 1973. – Vol. 42, № 1. – P. 19–25.
  12. Fabre, V. Endometriose et sterilité / V. Fabre, M. Camus, P.Devroey // Rev. Prat. – 1999. – Vol. 49, №3. – P. 279–281.
  13. Lenney, J.F. Cysteine proteinase inhibitors in mammalian plasma/ J.F. Lenney // Proteinase Inhibitors: Med. and Biol. Aspects. – Tokyo, Berlin: 1983. – P.113-123.
  14. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1957. – Vol. 193. – P. 265-275.

*Поступила 15.02.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.*

---

---

## Издательство Витебского государственного медицинского университета

Куряев, А.В. **Основы профилактики стоматологических заболеваний: курс лекций** / А.В. Куряев, О.А. Жаркова, В.М. Козьменко. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005г. – 122 с.

Мяделец, О.Д. **Морфофизиологические основы барьерно-защитной функции ротовой полости: учебное пособие** / О.Д. Мяделец, Т.Н. Кичигина, О.А. Бобр. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 120 с.

Бекиш, О.-Я.Л. **Сборник тестов по биологии и общей генетике (с пояснениями) для проверки уровня знаний студентов 1 курса по специальности «стоматология»** / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 55 с.

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

СЕМЕНОВА О.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра педиатрии*

**Резюме.** Целью настоящей работы явилось определение закономерностей формирования абдоминального болевого и диспепсического синдромов и уровней активации вегетативной иннервации при заболеваниях желчевыводящей системы у детей. Обследовано 300 детей в возрасте до 14 лет (мальчиков - 103, девочек - 197), из них с заболеваниями желчевыводящей системы 264 (дисфункция желчевыводящей системы - 95 детей, острый холецистит 34 ребенка, затяжное течение холецистита - 115 детей, желчнокаменная болезнь - 20 детей). Контрольную группу составили 36 детей, у которых по результатам ультразвукового исследования и дуоденального зондирования изменений не выявлено. По клинической симптоматике установлено, что дисфункции желчнокаменной болезни соответствует активация преимущественно локального уровня (энтерального и вегетативных ганглиев), затяжному течению холецистита – повышение активации до сегментарного симпатического уровня, острому течению холецистита – повышение активации до церебрального уровня. Наиболее характерной клинической симптоматикой при локальном уровне активации являются тошнота, умеренная боль, локализация болевых ощущений и болезненности при пальпации в эпигастральной области, симптом Мерфи; при сегментарном уровне – горечь, интенсивная боль, латерализация болезненности при пальпации в правое подреберье, комплекс болевых билиарных симптомов – Образцова-Мерфи, Грекова-Ортнера и Боаса; при церебральном уровне – рвота, хирургическая боль, затруднения при определении локализации абдоминальной боли, латерализация болезненности при пальпации в правое подреберье при стихании интенсивности болевого синдрома.

**Ключевые слова:** дети, желчевыводящая система.

**Abstract.** The aim of the present work was to determine the regularities of abdominal pain and dyspepsia development and the levels of vegetative innervation activation in diseases of biliary system in children. 300 children under 14 years (103 boys, 197 girls), 264 out of them with diseases of biliary system (95 children with dysfunction of biliary system, 34 children with acute cholecystitis, 115 children with lingering cholecystitis, 20 children with cholelithiasis) were examined. The control group consisted of 36 children, in whom no changes were revealed by ultrasonic research and duodenal intubation. According to clinical symptoms it was determined, that activation mainly of local level (enteral and autonomic ganglions) is characteristic of dysfunction and cholelithiasis, increase of activation up to segmental sympathetic level is characteristic of lingering cholecystitis, increase of activation up to cerebral level is characteristic of acute cholecystitis. The most typical clinical symptoms in case of local level of activation are nausea, moderate pain, localization of pain sensations and tenderness on palpation in epigastric area, Merphy symptom; in case of segmental level - bitter taste, intensive pain, laterality of tenderness on palpation in right hypochondrium, complex of pain biliary symptoms - Obratsova-Merphy, Grekov-Orthner and Boas; in case of cerebral level - vomiting, surgical pain, difficulties on determining localization of abdominal pain, laterality of tenderness on palpation in right hypochondrium on decrease of abdominal pain intensity.

Среди заболеваний желчевыводящей системы у детей 98% патологии составляют дисфункция и холецистит, клиническая симптоматика при которых неспецифична и реализуется через взаимодействие других систем: нервной, эндокринной, иммунной, гемопозитической, системы органов пищеварения. Вариабельность и неспецифичность клинической симптоматики затрудняют диагностику, общность регуляторных механизмов обуславливает закономерности её формирования. Недостаток информации о патогенезе абдоминальной боли и диспепсического синдрома увеличивает продолжительность времени от выявления симптомов до верификации диагноза. При дисфункции и холецистите это способствует длительному подпеченочному холестазу, формированию желчных камней и является одной из причин прогрессивного роста числа больных желчнокаменной болезнью среди взрослых и детей. Всё это характеризует актуальность.

На основании клинической симптоматики строится концепция диагноза и планируется обследование больного [1]. Процесс «взвешивания» симптомов сложен. Неуверенность врача при отсутствии четких представлений о закономерностях формирования клинической симптоматики приводит к потере важной информации. Необходима постоянная работа над техникой обследования больного, возвращение к пропедевтике абдоминальной боли на любом уровне квалификации врача [2]. Клиническая симптоматика при заболеваниях желчевыводящей системы включена в понятия: «билиарная диспепсия», «желчная колика», «болевы билиарные симптомы» [3, 4, 5, 6]. В соответствии с международными рекомендациями, «билиарная диспепсия» признана для взрослых и не определена у детей. Желчная колика у детей выявляется редко и ассоциирует с острым холециститом и внезапным заклиниванием в протоках, воронке и шейке желчных камней, песка и слизистых масс [3]. Диагностическая информативность болевых билиарных симптомов находится в стадии изучения [5, 7, 8]. Различают 3 уровня формирования клинического симптома – локальный, сегментарный, церебральный, в соответ-

ствии с уровнем вегетативной иннервации, дифференцировка уровня имеет принципиальное значение для правильной постановки диагноза [9]. При заболеваниях желчевыводящей системы такие уровни не определены.

Целью настоящей работы явилось установление закономерностей формирования абдоминального болевого и диспепсического синдромов и уровней активации вегетативной иннервации при заболеваниях желчевыводящей системы у детей.

### Методы

Обследовано 300 детей (мальчиков – 103, девочек – 197), из них с заболеваниями желчевыводящей системы 264 (дисфункция желчевыводящей системы – 95 детей, острый холецистит – 34 ребенка, затяжное течение холецистита – 115 детей, желчнокаменная болезнь – 20 детей). Контрольную группу составили 36 детей, у которых по результатам ультразвукового исследования и дуоденального зондирования изменений не выявлено. Все дети поступали для стационарного обследования и лечения в отделение гастроэнтерологии в связи с абдоминальным болевым синдромом и диспепсией, возраст обследованных составил: до 1 года – 3 ребенка, от 3 до 6 лет – 22 ребенка, от 7 до 11 лет – 134 ребенка, от 12 до 14 лет – 141 ребенок.

Обследование проведено по общепринятому алгоритму: общий анализ крови, биохимический анализ крови для определения состояния печени и поджелудочной железы, копрограмма, обследование на гельминты, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия с применением хромоэндоскопии, по показаниям – дуоденальное зондирование, ирригоскопия, ректороманоскопия. Ультразвуковое исследование желчного пузыря проводили датчиком 5 МГц по стандартной методике [10]. Дуоденальное зондирование проводили по методике 5 – фракционно-го дуоденального зондирования [11]. Методом дуоденального зондирования обследовано 220 детей в возрасте от 6 до 14 лет (мальчиков 68, девочек 152). Среди них 36 детей контрольной

группы, 95 детей с дисфункцией желчевыводящей системы, 89 детей, больных холециститом (16 детей имели острое течение воспаления, 73 ребенка имели затяжное течение воспаления).

Критериями дисфункции, в соответствии с международными рекомендациями [6], считали изменения моторики желчевыводящей системы с застоем желчи. Учитывая низкую чувствительность метода ультразвукового исследования для выявления дисфункции у детей, оценку моторики и застоя желчи проводили по результатам дуоденального зондирования. При дисфункции сфинктера Одди время открытия сфинктера составило 20 [15-25] минут; при дисфункции желчных протоков время прохождения желчи по желчным протокам составило 18 [15-25] минут; при дисфункции желчного пузыря время сокращения желчного пузыря составило 15 [15-15] минут; скорость выделения пузырной желчи 0,7 [0,4-0,9] мл/минут. Застой желчи определяли по снижению количества пузырной желчи при тоническом сокращении желчного пузыря в ответ на внутривенное введение теплого (37-38°) 33% раствора сульфата магния (2 мл/год жизни). Нормальный объем пузырной желчи составил 1 мл/кг Чмассу тела (100%) [12]. В контрольной группе объем пузырной желчи составил 104 [94-112]%. При дисфункции сфинктера Одди объем пузырной желчи составил 59 [53-90]%, при дисфункции желчных потоков – 68 [55-97]%, при дисфункции желчного пузыря в результате уменьшения времени его сокращения – 62 [55-73]%, при дисфункции желчного пузыря в результате уменьшения скорости выделения желчи – 42 [21-55]%

Критериями воспаления желчевыводящей системы считали утолщение стенки желчного пузыря в сочетании с акустической негетогенностью полости желчного пузыря (пристеночная, диффузная, эхонегоднородное содержимое со сгустками) [13, 14], микроскопическими изменениями в желчи (эпителий желчевыводящих путей и лейкоцитозы более 10 в поле зрения в порции желчи В и более 5 в поле зрения в порции С), признаками воспаления на уровне организма (укоренное СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной

формулы влево, повышение СРБ, температура). При воспалении желчевыводящей системы у 107 детей выявлено утолщение стенки желчного пузыря более 2,5 мм, у 47 детей выявлена акустическая негетогенность полости желчного пузыря (пристеночная – 32 ребенка, диффузная – 9 детей, эхонегоднородное содержимое со сгустками - 5 детей), у 71 ребенка выявлены микроскопические изменения в желчи (эпителий желчевыводящих путей и лейкоцитозы). У всех больных холециститом выявлены признаки воспаления на уровне организма.

Течение воспаления оценивали по клинической симптоматике. Воспаление считали острым, если заболевание имело четко обозначенное начало, продолжалось менее месяца и протекало с болевым синдромом различной интенсивности, клиническая симптоматика напоминала симптоматику при остром аппендиците или желчной колике, что обуславливало необходимость консультации хирурга. Воспаление считали затяжным, если заболевание не имело четко обозначенного начала, продолжалось более месяца и сопровождалось умеренной активностью воспалительного процесса, что указывало на вялотекущий воспалительный процесс, подтвержденный при обследовании в стационаре. Воспаление считали рецидивирующим, если ребенок ранее состоял на диспансерном учете по холециститу, а в настоящее время имел рецидив воспаления с затяжным течением. Вопрос о хроническом течении воспаления при затяжном и рецидивирующем течении остался открытым вследствие отсутствия биопсии. Хроническое воспаление нельзя было исключить у двух детей, оперированных ранее на желчевыводящей системе. Дети с затяжным, рецидивирующим и хроническим течением воспаления были включены в группу «холецистит».

Желчнокаменную болезнь выявляли по результатам ультразвукового исследования. У 50% детей обнаружены камни в желчном пузыре диаметром более 5 мм, у других детей выявлены камни меньшего диаметра и билиарный сладж.

В контрольной группе у 47% детей, так же как и в общей группе больных детей (41%),

в анамнезе выявлена патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта (гастрит, гастродуоденит, эзофагит, гастроэзофагальный и дуоденогастральный рефлюкс). Дети контрольной группы имели гельминтозы, изменения в желчевыводящей системе, не являющиеся диагностическими критериями заболеваний (особенности формы желчного пузыря, кристаллы и слизь в желчи).

Абдоминальный болевой синдром дифференцировали методом опроса, наблюдения и пальпации. Живот обследовали в положении больного лежа на спине, с вытянутыми вдоль туловища руками, несколько согнутыми коленями, что давало возможность расслабить состояние мышц передней брюшной стенки. Пальпацию живота проводили, учитывая зоны дискомфорта и боли. Придерживались направления против часовой стрелки, начиная с левой подвздошной области. В конце пальпировали область пупка. Вначале проводили поверхностную пальпацию (на глубину 1 см), а затем более глубокую пальпацию (на глубину более 1 см). Оценивали болевые симптомы (Образцова-Мерфи, Грекова-Ортнера, Боаса, Мюсси-Георгиевского). Диспепсический синдром (тошнота, горечь, рвота) выявляли методом опроса и наблюдения. Ведущий уровень вегетативной иннервации оценивали по клинической симптоматике.

Закономерности формирования клинической симптоматики определяли методами доказательной медицины, которые позволяют сопоставить клинические симптомы с «тестом золотого стандарта». Таким тестом является морфологический субстрат болезни. При воспалении желчного пузыря морфологическим субстратом воспаления считали утолщение стенки желчного пузыря и акустическую негетогенность полости желчного пузыря, а также наличие лейкоцитоза и клеток эпителия желчевыводящих путей при микроскопии желчи. При желчнокаменной болезни морфологическим субстратом считали билиарный сладж в виде гиперэхогенных включений, замазкообразной желчи и желчные камни. При дисфункции объективным критерием были параметры времени и скорости моторики

желчевыводящих путей с застоем желчи по результатам дуоденального зондирования. Контролем было отсутствие изменений моторики желчного пузыря, протоков и сфинктеров, отсутствие морфологического субстрата воспаления и желчнокаменной болезни. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью ППП STATISTICA, версия 4,0 [15].

### Результаты и обсуждение

Боль является сигналом неблагополучия в организме [16] и составляет афферентный участок рефлекторной дуги нервной регуляции [9, 18, 19]. Локализация боли, её интенсивность, площадь болевых ощущений характеризуют уровень преимущественной активации вегетативной иннервации. Сравнивая локализацию боли с проекцией органов на переднюю брюшную стенку, врач строит предположение о пораженном органе. Такое предположение подтверждается не всегда, что обусловлено закономерностями восприятия, проведения и анализа висцеральных болевых ощущений [2, 16, 20], особенно у детей [17].

Диспепсический синдром реализуется через дисмоторику желудочно-кишечного тракта [19], дисмоторика характеризует эфферентный участок рефлекторной дуги нервной регуляции [9]. Механизм дисмоторики желудочно-кишечного тракта при диспепсии известен и может быть представлен следующим образом [19]. Дисмоторика при тошноте сопровождается дистонией кишечника и застоем содержимого в 12-перстной кишке с дуодено-гастральным рефлюксом и застоем в желудке. Дисмоторика при горечи реализуется через дополнительное ослабление тонуса и двигательной активности желудка, пищевода, кардиального сфинктера, что сопровождается рефлюксом содержимого из 12-перстной кишки в желудок, пищевод и ротовую полость. Дисмоторика при рвоте сопровождается усилением двигательной активности и тонуса 12-перстной и тонкой кишки, их антиперистальтикой, дуодено-гастральным рефлюксом с последующим сокращением привратника, мышц

диафрагмы, наружных косых мышц живота. Это происходит при снижении тонуса и перистальтической активности дна желудка, расслаблении и расширении пищевода, расслаблении кардиального и верхнего пищеводного сфинктера, что сопровождается извержением содержимого наружу.

Таким образом, последовательность диспепсии в виде «тошнота – горечь – рвота» соответствует увеличению степени тяжести нарушений пассажа содержимого по желудочно-кишечному тракту и тяжести дисмоторных расстройств. Характер дисмоторики при диспепсии можно объяснить последовательным повышением уровня активации вегетативной иннервации: при тошноте – локальный уровень (энтеральный и вегетативные ганглии с дистонией кишечника, ослаблением пропульсивной способности кишечника и застоєм), при горечи – сегментарный симпатический уровень с расслаблением тонуса верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при рвоте – церебральный уровень с активацией рвотного центра.

По результатам опроса установлено, что тошнота преобладает в структуре диспепсии при дисфункции желчевыводящей системы и желчнокаменной болезни, выраженность преобладания тошноты над горечью можно оценить как  $\chi^2=7,26$ ,  $p=0,0071$  при дисфункции и  $\chi^2=5,01$ ,  $p=0,0252$  при желчнокаменной болезни. Тошнота у детей с желчнокаменной болезнью выявляется чаще (60%), чем в других клинических группах, различия статистически значимы при сравнении с контрольной группой (15%),  $p=0,0013$ , общей группой больных детей (28%),  $p=0,0290$ , дисфункцией желчевыводящей системы (27%),  $p=0,0048$  и воспалением (31%),  $p=0,0123$ , причиной чего является стойкий характер дисмоторики и застоя желчи. Таким образом, учитывая преобладание тошноты, можно сделать вывод о том, что при дисфункции и желчнокаменной болезни имеет место преимущественно локальный уровень активации вегетативной иннервации.

Горечь наиболее характерна для холецистита с затяжным и острым течением. Выраженность преобладания взаимосвязи горечи с затяжным течением холецистита над взаи-

мосвязью с дисфункцией желчевыводящей системы можно оценить как  $\chi^2=4,10$ ,  $p=0,4280$ . Горечь у детей с дисфункцией выявляется с такой же частотой (11%), как в контрольной группе (12%) и при желчнокаменной болезни (10%). Горечь при затяжном течении холецистита выявляется с такой же частотой (21%), как при остром течении холецистита (21%). Таким образом, учитывая преобладание горечи, можно сделать вывод о том, что при холецистите с затяжным и острым течением уровень активации вегетативной иннервации повышается до активации сегментарного симпатического уровня.

Частота рвоты составила: в контрольной группе 12%, при дисфункции 13%, при затяжном течении холецистита 24%, при остром течении холецистита 38%, при желчнокаменной болезни 25%. Выраженность преобладания взаимосвязи рвоты с острым течением холецистита по сравнению с контрольной группой можно выразить как  $\chi^2=7,00$ ,  $p=0,0082$ . Не доказано преобладания взаимосвязи рвоты с затяжным течением холецистита ( $\chi^2=2,88$ ,  $p=0,0899$ ) и с желчнокаменной болезнью ( $\chi^2=1,84$ ,  $p=0,1751$ ) при сравнении с контрольной группой. У детей, больных острым холециститом, рвота нередко бывает многократной. Таким образом, учитывая преобладание рвоты, можно сделать вывод о том, что при остром холецистите уровень активации вегетативной иннервации повышается до церебрального уровня.

По результатам опроса о локализации абдоминальной боли не доказано различий жалоб в общей группе больных и в контрольной группе. Большинство детей указывали на локализацию абдоминальной боли в эпигастральной области – 50% и 73% соответственно. Частота болевого синдрома другой локализации не превышала 10%. При различном характере патологического процесса в желчевыводящей системе абдоминальная боль у детей также соответствовала главным образом эпигастральной области (дисфункция – 47%, холецистит – 53%, желчнокаменная болезнь – 45%). Боли другой локализации не превышали 25%. Известно, что механизм возникновения боли в эпигастральной области

[16, 19] представляет собой протопатическое (висцеральное) чувство, которое возникает в ноцицепторах (болевых рецепторах) и передается в нервные центры в составе вегетативных нервов (С-волокна). Боль ощущается ребенком около средней линии, так как внутренние органы получают сенсорные пути с обеих сторон спинного мозга. Боль проецируется главным образом в эпигастральную область, что соответствует проекции чревного сплетения. Боль имеет расплывчатый характер, так как иннервация каждого внутреннего органа осуществляется из нескольких сегментов спинного мозга, а вегетативные волокна имеют многочисленные взаимосвязи.

В общей группе детей с заболеваниями желчевыводящей системы чаще (21%), чем у детей контрольной группы (5%), выявлены затруднения при определении ребенком локализации абдоминальной боли,  $p=0,0209$ . Вопрос вызывал наибольшие затруднения у детей с острым холециститом (49%), различия статистически значимы при сравнении с затяжным течением холецистита (23%),  $p=0,0024$ . Затруднениям в оценке локализации боли могут способствовать три момента. Это образование медиаторов воспаления с увеличением количества гиперчувствительных ноцицепто-

ров, отсутствие адекватного ответа антиноцицептивных структур при высокой скорости патологического процесса и катаральный характер воспаления в стенке желчного пузыря при остром холецистите у детей с проведением боли через С-волокна.

Таким образом, при заболеваниях желчевыводящей системы у детей жалобы не позволяют выявлять локализацию боли, характерную для области проекции желчного пузыря на переднюю брюшную стенку. Более информативным признаком оказалась длительность анамнеза абдоминальной боли: в контрольной группе менее 1 года, у больных детей более 1 года, что является аргументом в пользу обследования желчевыводящей системы.

Метод пальпации, в отличие от метода опроса, позволяет выявить характерную болезненность в правом подреберье (рисунки 1, 2).

Различия статистически значимы в общей группе больных детей и при различных заболеваниях желчевыводящей системы  $p<10^{-4}$ .

Локализация болезненности при различных заболеваниях желчевыводящей системы неоднозначна. При дисфункции чаще выявляется болезненность в эпигастральной области, чем в правом подреберье,  $p=0,0001$ , как и

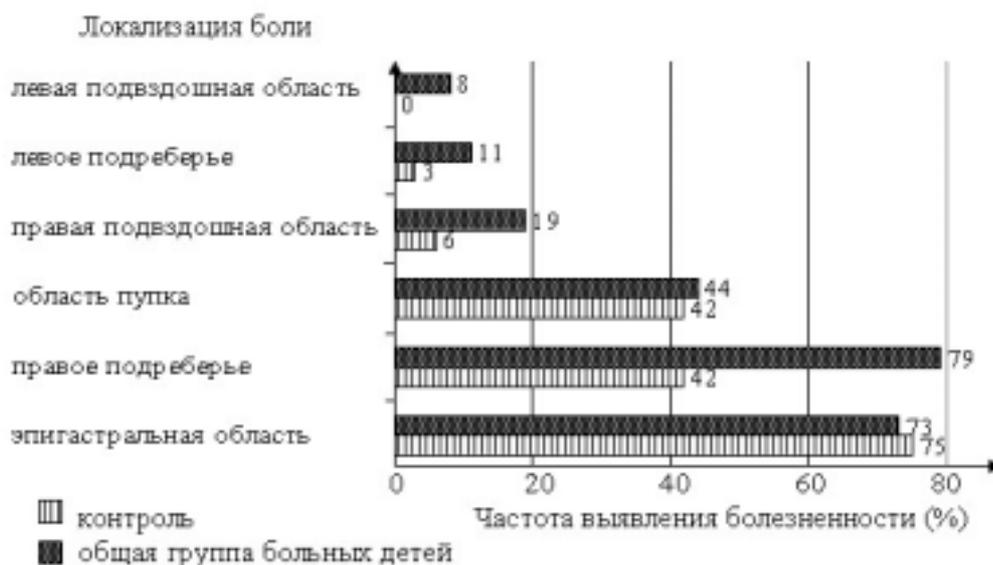


Рис. 1. Болезненность при пальпации живота в общей группе детей с заболеваниями желчевыводящей системы ( $n=264$ ) и в контрольной группе ( $n=36$ )

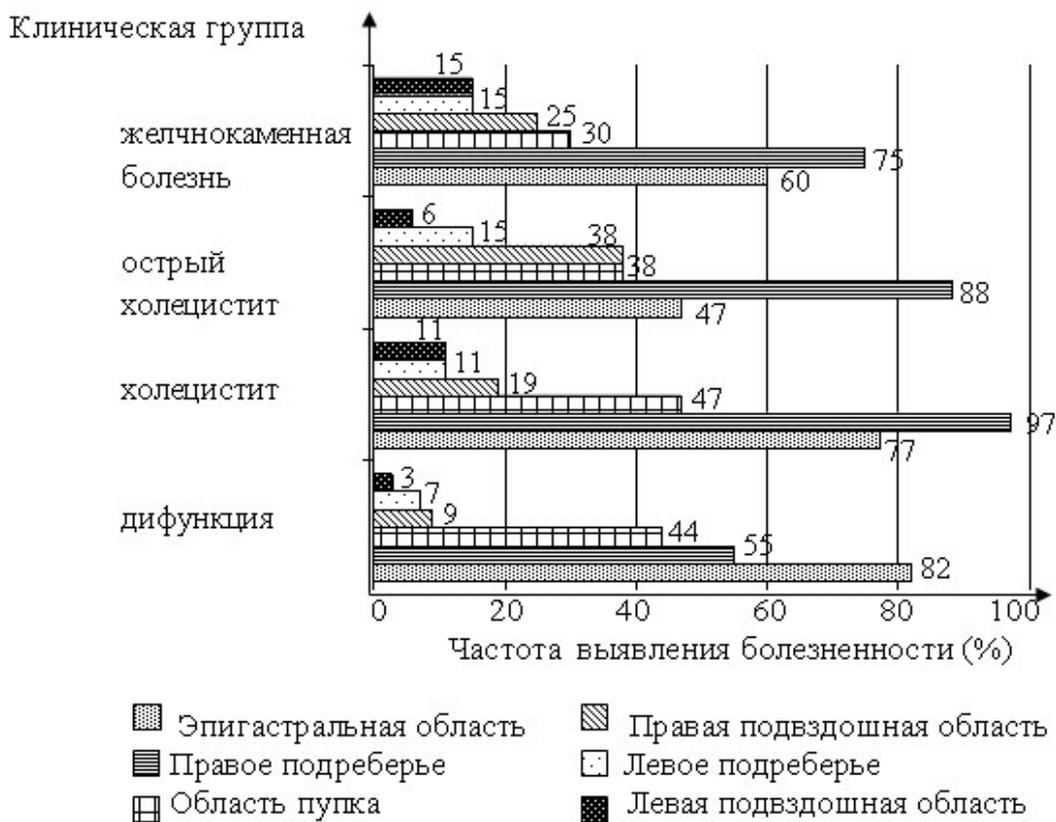


Рис.2. Болезненность при пальпации живота при дисфункции (n=95); холецистите (n=115); остром холецистите (n=34); желчнокаменной болезни (n=20).

в контрольной группе. При холецистите болезненность в правом подреберье выявляется чаще, чем болезненность в эпигастральной области, различия статистически значимы при затяжном течении холецистита,  $p < 1 \times 10^{-4}$  и при остром течении холецистита,  $p = 0,0006$ . При желчнокаменной болезни частота болезненности в правом подреберье и в эпигастральной области не имеет статистически значимых различий,  $p = 0,3112$ . Следовательно, формированию латерализации болезненности способствует воспаление в желчевыводящей системе. При желчнокаменной болезни, в отличие от дисфункции, площадь болезненности увеличивается в правое подреберье.

Известно, что болезненность при пальпации, в отличие от жалоб, характеризует сочетание протопатического (висцерального) и эпикритического (соматического) чувства, жалобы характеризуют протопатическое чувство. Эпикритические импульсы, в отличие от протопатических, передаются по миелинизи-

рованным А-волокам с высокой скоростью 5-50 м/с. А-волокна иннервируют кожу и мышцы. При пальпации (давлении пальцами) происходит раздражение рецепторов прикосновения А-волокон кожи и мышц передней брюшной стенки, а также множества ноцицепторов, передающих болевые ощущения по С-волокам от внутренних органов в зоне пальпации. По А-волокам центральная нервная система получает информацию о прикосновении в первую очередь. Возбуждение нейронов спинного мозга, подкорковых центров и коры поступившими импульсами запускает механизм активации антиноцицептивных структур. Болевые ощущения, поступающие с задержкой по С-волокам, приобретают модальную специфичность (теория входного контроля боли). В результате взаимодействия протопатического и эпикритического чувства, ощущения при пальпации воспринимаются центральной нервной системой как прикосновение или как чувство боли. Местоположе-

ние ощущения различается ребенком в результате эпикритической чувствительности. Болезненность стихает сразу после прекращения давления [16, 19].

Различия локализации болезненности при пальпации у детей с заболеваниями желчевыводящей системы выявляются также по болевым билиарным симптомам [8]. Дисфункции желчевыводящей системы и желчнокаменной болезни соответствует симптом Образцова-Мерфи, холецистит с острым и затяжным течением соответствует комплекс болевых симптомов: Образцова-Мерфи, Грекова-Ортнера и Боаса. Учитывая путь проведения боли от ноцицепторов в составе симпатических нервных волокон к сегментарному уровню симпатического отдела вегетативной иннервации, по комплексу болевых симптомов можно оценить преимущественный уровень активации вегетативной иннервации. При дисфункции и желчнокаменной болезни – локальный уровень (энтеральный и вегетативные ганглии – симптом Образцова-Мерфи), при холецистите – повышение активации до сегментарного уровня (комплекс болевых билиарных симптомов, включая симптом Боаса). Выявление при дисфункции у детей симптома Образцова-Мерфи, наряду с болезненностью в эпигастральной области, доказывает расширение площади болезненности в правое подреберье в отличие от детей контрольной группы и высокую чувствительность симптома у детей, в отличие от взрослых.

По интенсивности учитывали умеренные, интенсивные и «хирургические» боли, если была необходимость консультации хирурга. Установлено, что умеренная интенсивность боли характерна для дисфункции и не характерна для воспаления желчевыводящей системы, так как умеренные боли выявляются чаще при дисфункции (77%), чем при холецистите (57%),  $p=0,0033$  и желчно-каменной болезни (50%),  $p=0,0149$ ; умеренные боли при дисфункции выявляются чаще (77%), чем интенсивные боли (10%),  $p<1\times 10^{-4}$  и хирургические боли (13%),  $p<1\times 10^{-4}$ . При умеренном болевом синдроме вероятность воспаления в желчевыводящей системе составляет 2% при остром течении холецистита и 20% при затяж-

ном течении, вероятность отсутствия воспаления значительно выше – 78%,  $p < 1\times 10^{-4}$ . Поэтому умеренная интенсивность боли соответствует преимущественно локальному уровню активации вегетативной иннервации.

«Хирургические» боли чаще выявляются у детей, больных острым холециститом (62%), различия статистически значимы при сравнении с частотой выявления интенсивных болей (26%),  $p=0,0034$ . Наибольшую интенсивность имеет болевой синдром у детей с желчной коликой и острым холециститом, боли сопровождаются эмоциональным восприятием (криком). При затяжном течении холецистита «хирургические» боли выявляются реже (21%), чем при остром течении (62%),  $p<1\times 10^{-4}$ . При «хирургической» боли более вероятно острое течение воспаления (55%), чем затяжное течение (19%),  $p=0,0001$  или отсутствие воспаления (12%),  $p=0,0012$ . Все это доказывает, что «хирургические» боли соответствуют повышению активации до церебрального уровня.

Интенсивные боли не характерны для детей контрольной группы (8%) и при дисфункции (10%), выявляются чаще при затяжном течении холецистита (20%),  $p=0,0481$ , остром холецистите (26%) и желчнокаменной болезни (30%),  $p=0,0190$ , поэтому интенсивные боли менее характерны для локального уровня (контроль, дисфункция) и более характерны для сегментарного уровня (холецистит), а также для высокой скорости патологического процесса (закупорка протоков камнем, острое течение воспаления).

Таким образом, интенсивность абдоминальной боли соответствует скорости нарастания воспаления в желчевыводящей системе и застоя желчи (при желчной колике) в результате дисбаланса при активации ноцицептивных и антиноцицептивных структур. Воспаление и желчнокаменная болезнь имеют значение в усилении болевых ощущений.

### Заключение

1. При решении клинических задач необходимо учитывать, что вариабельность клинических симптомов при заболеваниях жел-

чевыводящей системы у детей имеет закономерности, которые характеризуют формирование абдоминальной боли и диспепсического синдрома в соответствии с уровнем активации вегетативной иннервации. Боль характеризует афферентный участок рефлекторной дуги нервной регуляции, дисмоторика при диспепсическом синдроме – эфферентный участок. Дисфункции и желчнокаменной болезни соответствует активация преимущественно локального уровня (энтерального и вегетативных ганглиев), затяжному течению холецистита – повышение активации до сегментарного симпатического уровня, острому течению холецистита – повышение до церебрального уровня.

2. Наиболее характерной клинической симптоматикой при локальном уровне активации является тошнота, умеренная боль, локализация болевых ощущений и болезненности при пальпации в эпигастральной области, симптом Мерфи; при сегментарном уровне – горечь, интенсивная боль, латерализация болезненности при пальпации в правое подреберье, комплекс болевых билиарных симптомов – Образцова-Мерфи, Грекова-Ортнера и Боаса; при церебральном уровне – рвота, «хирургическая боль», затруднения при определении локализации абдоминальной боли, латерализация болезненности в правое подреберье при стихании интенсивности болевого синдрома.

3. Учитывая общность регуляции, особенности абдоминальной боли соответствуют особенностям диспепсии в соответствии с уровнем активации вегетативной иннервации, при выявлении их несоответствия необходимо установить причины. Предлагаемая схема формирования клинической симптоматики не отражает всего многообразия клинической картины заболеваний желчевыводящей системы у детей, однако способствует формированию концепции диагноза и планированию обследования больного.

4. Жалобы детей не позволяют выявлять локализацию боли, характерную для области проекции желчного пузыря на переднюю брюшную стенку. При выяснении жалоб аргу-

ментом в пользу обследования желчевыводящей системы является длительность анамнеза абдоминальной боли более 1 года. Латерализация болезненности способствует воспалению в желчевыводящей системе. Выявление при дисфункции у детей симптома Образцова-Мерфи доказывает расширение площади болезненности в правое подреберье в отличие от детей контрольной группы и характеризует большую чувствительность симптома у детей, чем у взрослых.

## Литература

1. Богатырев, В.Г. Основы медицинской диагностики внутренних болезней / В.Г.Богатырев; под ред. А.В.Ткачева. – Ростов на Дону: Феникс, 2005. – 192с.
2. Баранская, Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли / Е.К.Баранская // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 58 – 65.
3. Коровина, Н.А. Холепатии у детей и подростков: руководство для врача / Н.А. Коровина, И.Н. Захарова. – М.: Медпрактика, 2006. – 67с.
4. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей: пер.с нем / У.Лейшнер. – М.: ГЭОТАР – МЕД., 2001. – 264с.
5. Немцов, Л.М. Дисмоторика желчного пузыря при билиарной патологии / Л.М.Немцов. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 183с.
6. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and Rome II process / D.A. Drossman // Gut. – 1999. – Vol. 45. - Suppl 2. – P.111–115.
7. Маджони, С. Брюшная полость / С. Маджони // Секреты клинической диагностики: пер. с англ.; под ред. А.В. Струтынского. – М.: Изд-во БИНОМ, 2006. – С. 411-454.
8. Семенова, О.В. Диагностическая информативность болевых симптомов при заболеваниях желчевыводящей системы у детей / О.В.Семенова // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т.5, № 1. – С.54 – 62.
9. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: рекомендации и комментарии / С.В.Бельмер [и др.]. – Москва: ГОУ Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2006. – 42с.
10. Стандартные протоколы ультразвукового исследования желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков / З.А.Лемешко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 88 – 90.
11. Чичко, М.В. Дуоденальное зондирование / М.В. Чичко, О.Н. Волкова // Практические навыки педиатра / М.В.Чичко [и др.]; под ред. М.В.Чичко. – Мн.: Книжный Дом, 2005. – С.541 – 547.

12. Семенова, О. В. Обоснование нормы эвакуации пузырной желчи с позиции доказательной медицины / О.В.Семенова // Вестник ВГМУ. – 2005. – Т.4, № 4. – С.49 – 54.
  13. Семенова, О.В. Диагностическая информативность акустической неомогенности полости желчного пузыря у детей / О.В.Семенова // Здоровоохранение. – 2006. - № 5. – С.55 – 59.
  14. Семенова, О.В. Диффузное утолщение стенки желчного пузыря, выявляемое при эхографии у детей с заболеваниями желчевыводящей системы / О.В.Семенова, Л.И.Жукова // Вестник ВГМУ. – 2005. – Т.4, № 3. – С.57 – 63.
  15. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312с.
  16. Кассиль, Г.Н. Наука о боли / Г.Н.Кассиль. – М.: Наука, 1975. – 397с.
  17. Корниенко, Е.А. Боли в животе у детей. Дифференциальный диагноз и алгоритмы лечения / Е.А.Корниенко // РМЖ. – 2005. – Т.13, № 18. – С.1197–1201.
  18. Патология физиология в рисунках, таблицах и схемах / под ред. В.А.Фролова, Г.А.Дроздовой, Д.П.Билибина. – М.: Медицинское информационное агенство, 2003. – 392с.
  19. Хендерсон, Дж. М. Патология физиология органов пищеварения: пер. с англ. / Дж. М. Хендерсон. – М.: ООО БИНОМ–Пресс, Харьков: ООО «МТК–Книга», 3-е изд., непр., 2005. – 272с.
- Cervero, F. Mechanisms of visceral pain / F. Cervero // Pain 2002 - an Update Review / ed. A.M. Giamberardino. – Seattle: IASP Press, 2002.– P. 404 – 411.

*Поступила 05.12.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.*

---

---

## Издательство Витебского государственного медицинского университета

Куряев, А.В. **Основы профилактики стоматологических заболеваний: курс лекций** / А.В. Куряев, О.А.Жаркова, В.М.Козьменко. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2005г. - 122 с.

Мяделец, О.Д. **Морфофизиологические основы барьерно-защитной функции ротовой полости: учебное пособие** / О.Д. Мяделец, Т.Н. Кичигина, О.А. Бобр. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. - 120 с.

Бекиш, О.-Я.Л. **Сборник тестов по биологии и общей генетике (с пояснениями) для проверки уровня знаний студентов 1 курса по специальности «стоматология»** / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш. - Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. - 55 с.

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОБЪЕМА ОПЕРАТИВНОГО ПОСОБИЯ У БОЛЬНЫХ С ЗАСТАРЕЛОЙ ПАТОЛОГИЕЙ РОТАТОРНОЙ МАНЖЕТЫ ПЛЕЧА

АСКЕРКО Э.А.

*УО «Витебский государственный медицинский университет»;  
кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии*

**Резюме.** Обследовано 122 больных с хронической нестабильностью плечевого сустава при патологии ротаторной манжеты плеча (РМП). Состояние коротких ротаторов плеча оценивали на основе клинических симптомов и специальных методов исследований: рентгенографии, сонографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ). Установлено, что МРТ является высокоинформативным методом выявления и дифференциации патологии РМП, вне зависимости от характера и давности повреждения или заболевания, и его данные полностью соответствуют интраоперационным находкам. Предложены присущие только определенному виду патологии МРТ критерии, которые можно рассматривать как маркеры хронической нестабильности плечевого сустава при патологии коротких ротаторов. Отмечено, что дорогостоящей МРТ соответствуют данные клинического, рентгенологического и сонографического обследования больного, которые позволяют объективно судить о наличии патологических изменений и обеспечивают достоверную диагностику по абсолютным признакам. Разработан способ предоперационного планирования объема оперативного пособия. Результаты проведенного исследования позволяют считать, что использование способа в клинической практике позволит сократить экономические затраты на дорогостоящие диагностические мероприятия и добиться улучшения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** *плечевой сустав, ротаторная манжета, патология, прогнозирование, лечение.*

**Abstract.** 122 patients with chronic instability of the shoulder joint who had pathology of the rotator cuff of the shoulder were examined. Shoulder short rotators condition was evaluated on the basis of clinical symptoms and special methods of investigation, such as X-rays, US, MRI. MRI was determined to be the most informative method to differentiate pathology of the shoulder rotator cuffs, independent of the character and duration of injury or disease and to correspond completely to intraoperational findings. The MRI criteria characteristic only of a definite type of pathology are suggested that can be considered as markers of chronic instability of the shoulder joint in pathology of short rotators of the shoulder joint. It was noticed that clinical, X-ray and US data of patient examination correspond to expensive MRI and allow us to judge the presence of pathological changes, and provide reliable diagnosis according to absolute criteria. The prognostic value of these tests helps to determine the volume of an operation. The results of the investigation show that their use in clinical practice will help to minimize the expenditures on expensive diagnostic methods and improve treatment effectiveness.

Лечение больных с повреждениями и заболеваниями ротаторной манжеты плеча (РМП) с незначительными сроками давности патологии (до 3 нед.) в боль-

шинстве случаев дает хорошие функциональные результаты [8]. Это объясняется тем, что отсутствуют вторичные изменения в тканях манжеты, нет грубого сухожильного рубца, нет выше порогового разволокнения сухожилия надостной мышцы (НМ) при частичном его повреждении, нет ретракции мышц, по причине которой становится затруднительной, а

*Адрес для корреспонденции:* 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. – Аскерко Э.А.

порой и невозможной их реинсерция или рефиксация костных фрагментов бугорков плеча. Нет изменений в окружающих РМП тканях, таких, как: остеофиты на нижней поверхности акромиального отростка лопатки, в области ключично – акромиального сочленения (КАС), большого бугорка плечевой кости, поддельтовидно – подакромиальной сумке и полости плечевого сустава (ПС). Отсутствует гипотрофия дельтовидной и подлопаточной мышц как наиболее мощных образований, способствующих вначале динамическому, а потом и статическому плече – лопаточному стенозу и приводяще – ротационной тугоподвижности. Поэтому вопросы выбора объема оперативного пособия у данного контингента больных не вызывают затруднений. Однако в случаях нестабильности ПС, обусловленной застарелой патологией РМП и ее последствиями выбор метода хирургической коррекции представляет значительные трудности [9,11]. Так, в повседневной практике решение о ходе операции и ее отдельных составляющих зачастую принимается во время выполнения вмешательства.

Известно, что залогом успешного лечения, минимизирования операционной травмы и осложнений является адекватный объем хирургического пособия [2,7]. Использование для этих целей магнитно – резонансной томографии (МРТ) открывает новые возможности для предоперационного планирования [5,6]. Однако широкое ее использование с практической целью сдерживается дороговизной, относительной длительностью исследования и ограниченной доступностью. Поэтому перспективным направлением, с нашей точки зрения, является использование совокупности клинических, рентгенологических и сонографических данных для прогнозирования объема реконструктивно-восстановительных операций у больных с застарелой патологией РМП.

Цель исследования – разработка алгоритма предоперационного планирования объема хирургического пособия у больных с хронической нестабильностью ПС при патологии РМП, на основе использования совокупной диагностической значимости неинва-

зивных, относительно дешевых, безвредных и широко доступных клинических, рентгенологических и сонографических данных.

## Методы

Клиника травматологии и ортопедии УО «Витебский государственный медицинский университет» располагает опытом клинического, рентгенологического, сонографического, магнитно-резонансного обследования и лечения 122 больных с застарелой патологией РМП. Наши больные распределились следующим образом: 23 пациента (18,85%) были с частичными повреждениями РМП и функциональной состоятельностью НМ, 14 больных (11,48%) – с частичными повреждениями РМП и функциональной неполноценностью НМ, 20 (16,39%) больных с локальными повреждениями, 15 (12,29%) – с обширными повреждениями РМП, 23 пациента (18,85%) – с чрескостными повреждениями РМП, 11 (9,02%) с туннельным синдромом (ТС) РМП и 16 больных (13,12%) с тендиозом сухожилий РМП. Наибольшее количество наших пациентов (62) было в возрасте 40 – 50 лет, что составило 50,82 %, 43 – в возрасте 51 – 60 лет (35,25% больных), 15 больных (12,29%) в возрасте от 61 года до 70 лет и 2 пациента (1,64%) в возрасте более 70 лет. Давность патологии у 7 пациентов (5,74%) составила 1 мес., у 30 (24,59% больных) 2-3 мес., 46 (37,7%) 4-6 мес., 35 больных (28,69%) 7-12 мес. и у 4 больных (3,28%) 13-14 мес.

При клиническом исследовании учитывали амплитуду активных движений и связанные с ней болевые ощущения. При анализе рентгенограмм в прямой и боковой проекции обращали внимание на верхнюю децентрацию ПС, наличие дополнительных теней в субакромиальном пространстве (САП), целостность проксимального отдела плечевой кости и изменения КАС. При выполнении сонографии использовали ее функциональные возможности. Сканировали сухожильную и мышечную часть манжеты в корональной и аксиальной проекции. Дополнительно исследовали сравнительный поперечный размер и подвижность мышцы в надостной ямке лопатки с боль-

ной и здоровой стороны. Стандартом, на который ориентировались при выполнении вышеуказанных исследований, явилась МРТ и интраоперационные находки у больных с застарелой патологией РМП. Для проведения исследований использовали: рентгеновский аппарат (Диагномакс, Siemens), сонографический сканер (Fukuda 2000, Ultramark - 9, Medison Digital Sonoace 5500 и Voluson V730 Kretz), магнитно - резонансный томограф («Vista» Picker). Данные обработаны на персональном компьютере с использованием стандартного пакета статистических программ «Statistica» (версия 6,0). Вариационная статистика включала определение среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, средней ошибки среднего коэффициента корреляции (Пирсона, Кендалла). Достоверность различий между средними значениями измеренных величин оценивали по критерию Стьюдента-Фишера. Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ клинических проявлений у больных с застарелой патологией РМП и данных специальных методов обследования показал, что полный объем активных движений имел место у больных с застарелыми частичными повреждениями РМП и функциональной полноценностью НМ, у больных с I и II стадией ТС [4] и тендинозом манжеты. Причем, выполнение пациентами активных движений сопровождалось болевым синдромом в определенных положениях плеча относительно суставной впадины лопатки и свидетельствовало о столкновении измененной манжеты с акромиальным отростком лопатки или костно – фиброзным кольцом [4] ( $r = + 0,89$  при  $p < 0,05$ ). Во всех остальных случаях [3] раскрытие плече – лопаточного угла было ограничено ( $3,06 \pm 0,98^\circ$ ) и отмечалась средняя отрицательная корреляционная связь ( $r = - 0,64$  при  $p < 0,05$ ) между увеличением охвата патологией тканей РМП и ограничением активных движений, т.е. с распространением изменений на сухожилия подостной и малой круглой мышц уменьшалась амплитуда активных движений.

Таким образом, клиническое обследование значительно сужало рамки для дальнейшей дифференциальной диагностики патологии.

Наличие рентгенологического признака верхней децентрации ПС обладало диагностической значимостью при обширных застарелых повреждениях РМП. Это было обусловлено ретракцией манжеты с образованием дефекта, в который тягой дельтовидной мышцы устремлялась головка плечевой кости ( $r = + 0,72$  при  $p < 0,05$ ).

Наличие дополнительной тени в САП без дефекта бугорковой зоны расценивали как тендиноз РМП. Правильная форма тени соответствовала жидкокристаллической стадии тендиноза, неправильная – твердому кальцинату. Наличие между акромиальным отростком лопатки и гипертрофированным большим бугорком плеча тени кальцината любого размера указывало на сопутствующий тендинозу тендопериостит. В данном случае рентгенография позволяла предопределить объем хирургического пособия (декомпрессия клювовидно – акромиальной дуги (ДКАД), частичная резекция большого бугорка, частичная реинсерция РМП) в предоперационном периоде и поэтому в общеклинической практике можно не прибегать к дополнительным методам исследований. Рентгенологический признак отрывного перелома бугорков плечевой кости являлся проявлением чрескостного повреждения РМП.

Сужение щели КАС, разрастание костной ткани по периферии с кистозной перестройкой суставных поверхностей свидетельствовали о деформирующем артрозе сустава и служили рентгенологическим подтверждением ТС.

Сравнительная сонография, регистрирующая сохранение непрерывности РМП с истончением или снижением четкости ее контура и уменьшением поперечного размера до 80%, в одноименной ямке лопатки, при болезненном, но полном активном отведении плеча, указывала на частичное повреждение РМП с функциональной полноценностью НМ. У данной группы больных объем операции заключался в декомпрессии плече – лопаточного стеноза [12]. Расширение плече – лопаточного пространства исключало конфликт

измененной РМП с акромиальным отростком.

В группе пациентов с уменьшением поперечного размера надостной мышцы более 20%, с истончением или снижением четкости контура РМП в сравнении со здоровой стороной и веретенообразным вхождением под акромиальный отросток лопатки при выполнении функциональной сонографии, использовали способ лечения, разработанный в клинике «Патент №4943» [10]. Выполнение такого объема оперативного пособия было обусловлено тем, что сокращение надостной мышцы при попытке отведения плеча не обеспечивало передачу силы на плечевую кость вследствие увеличенной длины ее сухожилия. Поэтому латерализация перерастянутого сухожилия стабилизировало ПС и способствовало его полному функциональному восстановлению.

При выполнении сонографии у больных с наличием тени в САП была выявлена неравномерность контура головки плечевой кости с эхоплотной тенью над ней. Это расценивали как чрескостное повреждение манжеты, при сонометрии регистрировали поперечный размер костного фрагмента с прикрепляющимися сухожилиями РМП, величина фрагмента указывала на способ фиксации (поперечный размер менее 1,5 см. – применение трансоссального шва, 1,5 – 2,5 см. – один спонгиозный винт и более 2,5 см. – 2 винта), во всех случаях выполняли ДКАД.

Во всех остальных случаях при ультразвуковом сканировании теней плече-лопаточного промежутка (тендиоз РМП) на основании их метрии планировали объем операции. ДКАД выполняли у больных с размером кальцината 3,0 x 3,0 мм., так как декомпрессия увеличивала субакромиальное пространство и обеспечивала свободное скольжение головки в суставной впадине лопатки относительно других ее отростков [1]. У пациентов с кальцинатом от 3 мм. до 6 мм. ДКАД дополняли удалением кальцината и швом сухожилия НМ. При размере кальцината более 6,0 мм. и при распластанном тендиозе ДКАД и удаление кальцината дополняли частичной реинсерцией. В данном случае удаление кальцината, занимавшего более 50% площади ди-

стальной части сухожилия, ослабляло его прочность и сухожилие могло повредиться от низкоэнергетической травмы.

Больным без вышеуказанных рентгенологических признаков, но с ограничением активных движений в ПС и эховизуализацией сухожилий РМП в проекции сканирования, при отсутствии их контакта с большим бугорком плеча, выполняли ДКАД и реинсерцию в положении отведения плеча. В этом случае прогностическая ценность сонографии состояла в определении отсутствия ретракции, что давало возможность осуществить фиксацию к созданной реинсерционной бороздке в области естественного прикрепления РМП.

Восстановление функции ПС при застарелых обширных повреждениях РМП с ее дефектом (верхняя децентрация ПС) представляло большие трудности из-за выраженной ретракции мышц (отсутствие эхотени сухожилий РМП в проекции сканирования), их гипотрофии (сравнительный поперечный эхоразмер надостной мышцы в надостной ямке лопатки снижен в 2 и более раз) и развития приводящей контрактуры (ограничение активных движений). В этих случаях подтянуть и погрузить сухожилие в реинсерционную бороздку в области большого бугорка плечевой кости не представлялось возможным. Это было затруднено при пассивном отведении плеча и сближении реинсерционных точек, т.к. разволокнение культи сухожилия снижало прочность швов и вело к их последующей несостоятельности. Поэтому для лечения этого контингента больных наиболее целесообразным явилось применение разработанного нами способа сухожильной пластики при застарелых повреждениях РМП (приоритетная справка по заявке на изобретение №а20040803 от 25 августа 2004 г.) [2]. В отличие от других методик сухожильной пластики, лоскут, выкроенный из подлопаточной мышцы, использовался нами как вставка между костью и сухожилием НМ. Оперативное вмешательство, заключающееся только в транспозиции лоскута с целью закрыть дефект, по нашему опыту не эффективно. Это обусловлено тем, что передача функции эле-

ватора плеча внутреннему ротатору невозможна в принципе.

У больных с наличием полного, но болезненного объема активных движений в ПС и рентгенологическим признаком артроза КАС или изменением акромиального конца ключицы, при сонографии отмечали подвижную НМ при сканировании в подакромиальной области и надостной ямке лопатки, с уменьшением поперечного размера НМ на уровне вырезки лопатки. Это мы расценивали как I-II ст. ТС.

У больных с ограниченным, болезненным объемом активных движений в ПС и рентгенологическим признаком артроза КАС или изменением акромиального конца ключицы, при сонографии отмечали отсутствие контакта сухожилия НМ с большим бугорком плеча, отсутствие визуализации сухожилия и потерю подвижности НМ в надостной ямке лопатки. Данная картина соответствовала III ст. ТС.

Наш опыт устранения болевого синдрома в I-II ст. ТС РМП и анализа исходов лечения больных показал, что выполнение в таких условиях ДКАД не эффективно. Наблюдение за этими больными показало недостаточную ликвидацию боли (индекс боли соответствовал  $3,00 \pm 0,00$  баллам). Это объясняется тем, что развившаяся из-за внешней компрессии неполноценность и слабость надостной мышцы не позволяли эффективно осуществлять стабилизацию головки плеча относительно суставной впадины лопатки. Поэтому возникала дисфункция в начальной фазе отведения конечности (дельтовидная и неполноценная надостная мышцы действовали как супрессоры) с верхней децентрацией головки плечевой кости. Длительная дисфункция усиливала травматизацию окружающих тканей с появлением остеофитов в области большого бугорка плечевой кости и акромиона с постоянной травматизацией сухожилия НМ (I-II ст. ТС). Выполненная декомпрессия еще более усиливала нестабильность ПС и дегенеративные изменения в РМП, не устраняя при этом причину развития патологии, т.е. сужение туннеля НМ. Нарастающие дегенеративно-дистрофические изменения в НМ вплотную подвели ее сухожилие к анатомическому повреждению (III ст. ТС) от незначительной

травмы. В этих случаях выполненная нами реинсерция приводила к удовлетворительному результату. Однако в дальнейшем анатомическая целостность сухожилия вновь нарушалась. Таким образом, с учетом вышеизложенного можно сделать заключение об отсутствии результативности ДКАД и реинсерции у больных с ТС РМП ввиду неустранения фактора развития патологии. Для хирургического лечения ТС РМП нами разработан способ декомпрессии НМ (приоритетная справка по заявке на изобретение № а20040804 от 2.11.04). Способ заключается в декомпрессии НМ достигаемой резекцией патологически измененного акромиального конца ключицы и стабилизацией проксимального отрезка ключицы за счет транспозиции клювовидно-акромиальной связки. Данный подход нами реализован в клинике и в III ст. ТС классическую реинсерцию по Codman [8] расширяли резекцией акромиального конца ключицы.

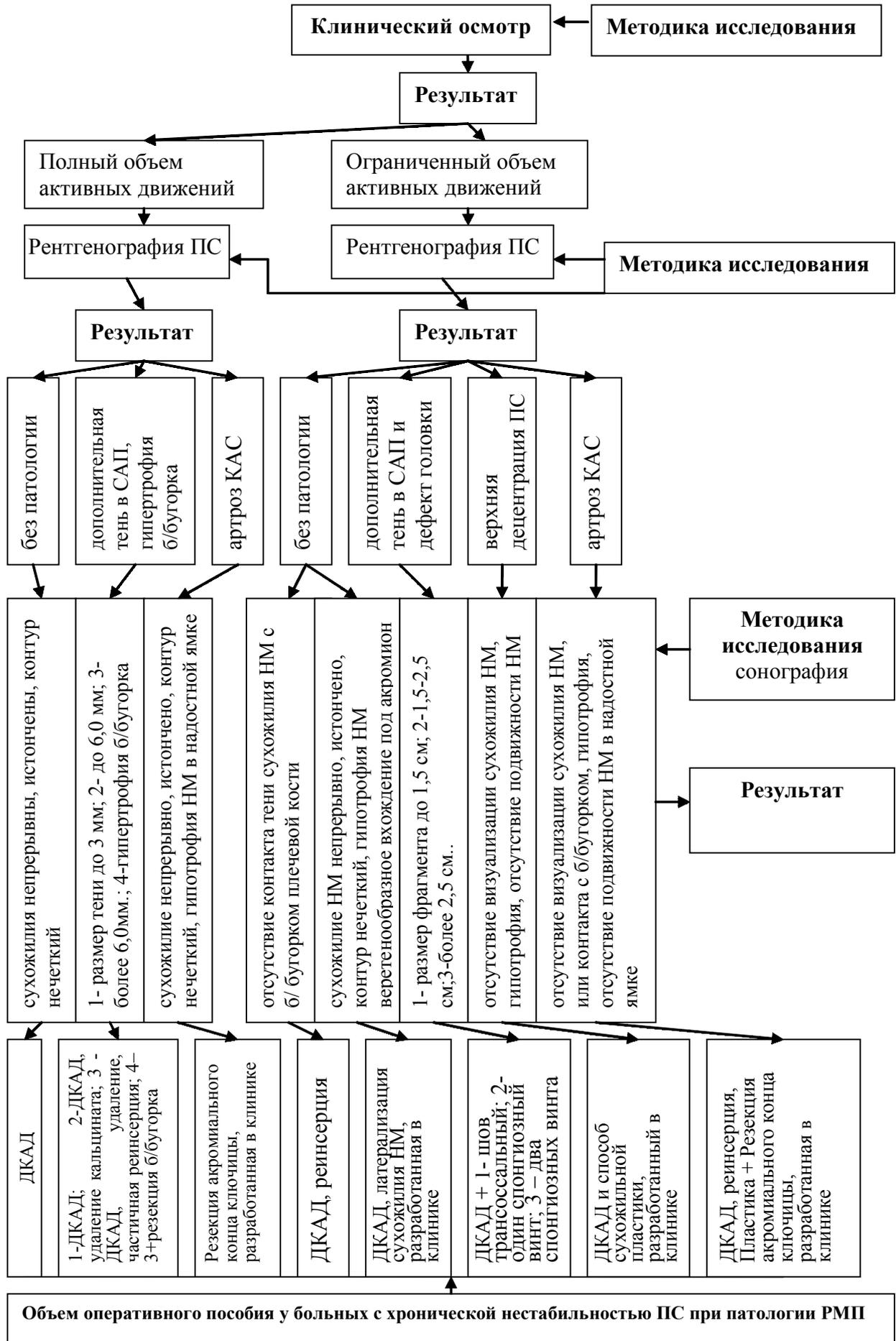
Все изменения, выявленные при использовании клинических, рентгенологических и сонографических данных, подтвердились интраоперационно.

На основании изучения совокупной диагностической значимости клинических, рентгенологических, сонографических данных и сравнительного анализа МР признаков и интраоперационных находок мы разработали способ прогнозирования объема оперативного пособия у больных с хронической нестабильностью ПС при патологии РМП (рисунок 1).

### Заключение

Разработанный способ дооперационного планирования объема хирургического вмешательства при хронической нестабильности ПС, обусловленной застарелыми повреждениями и заболеваниями РМП, позволяет стандартизировать тактику операции, снижает ее продолжительность, предотвращает интраоперационные осложнения, дает информацию о необходимых инструментах, имплантатах, медикаментах и снижает экономические затраты.

Использование для планирования объема хирургического вмешательства совокупности клинических, рентгенологических и соно-



рафических данных позволяет без вреда для пациента и окружающей среды, в режиме реального времени, без использования инвазивных вмешательств и дорогостоящей аппаратуры применять их в условиях поликлиники или специализированного отделения любого звена здравоохранения, определять необходимый объем вмешательства, что сводит до минимума материальные потери и продолжительность диагностического периода.

### Литература

1. Аскерко, Э. А. Практическая хирургия ротаторной манжеты плеча / Э.А. Аскерко // Витебск: ВГМУ, 2005. – 201 с.
2. Аскерко, Э. А. Лечение больных с хронической нестабильностью плечевого сустава при патологии ротаторной манжеты: инструкция к применению / Э. А. Аскерко; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Вит. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2005. – 22 с.
3. Аскерко, Э. А. Классификация патологии ротаторной манжеты плеча / Э. А. Аскерко // Вес. Вит. гос. мед. ун-та. – 2006. – Т.5, №1. – С. 86-90.
4. Аскерко, Э. А. Туннельный синдром ротаторной манжеты плеча / Э. А. Аскерко // Медицинские новости. – 2006. – №12. – С.109-112.
5. Диваков, М. Г. Диагностика повреждений ротаторной манжеты плеча / М. Г. Диваков, Э. А. Аскерко // Здравоохранение. – 1999. – № 10. – С. 40-44.
6. Диваков, М. Г. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике повреждений ротаторной манжеты плеча / М. Г. Диваков [и др.] // Зб. наук. робіт асоц. радіологів України / Українськ. наук.-дослід. ін-т онкології та радіології. – Київ, 1999. – Вип.7: Променева діагностика, променева терапія. Магнітний резонанс в медицині та біології. – С. 161-163.
7. Кавалерский, Г. М. Патология ротаторной манжеты плечевого сустава: Современные методы диагностики и лечения / Г. М. Кавалерский [и др.] // Клиническая медицина. – 2004. – № 4. – С.17-20.
8. Прудников, О. Е. Оперативное лечение поврежденных вращающей манжеты плеча / О. Е. Прудников // Ортопедия травматология и протезирование. – 1988. – №3. – С. 53 - 58.
9. Прудников, О. Е. Перемещение лопаточных мышц в лечении повреждений вращающей манжеты плеча / О. Е. Прудников, Е. Е. Прудников, Г. М. - Коржавин // Ортопедия травматология и протезирование. – 1990. – №11. – С.32 - 36.
10. Способ лечения застарелых частичных повреждений ротаторной манжеты плеча: пат.4943 Респ. Беларусь, А61В 17/56 / М. Г. Диваков, Э. А. Аскерко; заявитель Вит. гос. мед. ун-т.- № а19990544; заявл.01.06.99; опубл.30.03.03 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. Уласнасці. – 2003. – № 1. – С. 89.
11. Шаповалов, В. М. Хроническая рецидивирующая нестабильность плечевого сустава / В. М. Шаповалов [и др.] // Вестник хирургии. – 2001. – Т.160, №2. – С. 53 - 58.
12. Neer, C. S. Anterior acromioplasty for the chronic impingement syndrome in the shoulder / C. S. Neer // J. Bone Joint Surg. – 1972. – Vol.54-A, №1. – P. 41 - 50.

Поступила 16.03.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.

© БЕЛЯВСКИЙ Н.Н., 2007

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ЗРИТЕЛЬНЫХ ВЫЗВАННЫХ ПОТЕНЦИАЛОВ У БОЛЬНЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ В ВЕРТЕБРАЛЬНО-БАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ

БЕЛЯВСКИЙ Н.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра неврологии и нейрохирургии*

**Резюме.** С целью выявления динамики изменений зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) обследовано 20 больных 48-62 лет с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ). Контрольную группу составили 24 практически здоровых добровольца аналогичного возраста. Выявленные изменения характеристик ЗВП свидетельствовали о функциональных, обратимых нарушениях ЦНС у больных с ТИА в ВББ, проявляющихся дисбалансом общемодулирующих влияний на кору больших полушарий различных специфических и неспецифических афферентных систем мозга. Указанный дисбаланс проявлялся активацией относительно быстропроводящих афферентных систем, воздействующих как на зоны специфической проекции (зрительную кору), так и на другие зоны коры. Изменения поздних компонентов ЗВП указывали на дисбаланс активирующих и тормозных влияний афферентных неспецифических систем лимбико-ретикулярного и стриарного комплекса, воздействующих на зрительную кору, а также независимых афферентных таламокортикальных систем, воздействующих на другие отделы коры головного мозга. Более выраженные изменения характеристик, в особенности ранних компонентов ЗВП, наблюдались в зонах специфической проекции (затылочные отведения), а также в ближайших к ним отделах (теменные, задние височные отведения). Саногенетические процессы в ЦНС у больных после перенесенных ТИА в ВББ характеризовались определенной стадийностью активации различных специфических и неспецифических афферентных систем мозга в динамике течения заболевания. Динамика нейрофизиологических изменений у больных с ТИА коррелировала с динамикой изменений клинических симптомов заболевания.

**Ключевые слова:** *зрительные вызванные потенциалы, транзиторные ишемические атаки, вертебрально-базиллярный бассейн.*

**Abstract.** 20 patients with vertebrobasilar transient ischemic attacks (TIA) aged 48-62 years were examined in order to determine the dynamics of visual evoked potentials (VEP) changes. Control group included 24 practically healthy volunteers of the same age. Estimated VEP changes gave evidence of a functional and reversible CNS damage in patients with vertebrobasilar TIAs manifesting itself as disbalance of modulating influences of specific and nonspecific afferent cerebral systems on the cerebral cortex. This disbalance manifested itself as activation of relatively fast conductive afferent systems influencing the areas of specific projections (visual cortex) and other areas of the cerebral cortex. Late VEP components changes indicated the disbalance of activating and deactivating influences of afferent nonspecific systems of limbic-reticular and striatal complex on visual cortex and influences of independent afferent thalamo-cortical systems on other areas of the cerebral cortex. More marked changes of VEP characteristics especially of their early components were observed in the areas of specific projections (occipital electrodes) and in the nearest areas (parietal, back temporal electrodes). Sanogenetic processes in the CNS in patients who had suffered vertebrobasilar TIAs were characterized by definite stages of activation of different specific and nonspecific afferent cerebral systems in the course of the disease. Neurophysiological changes in patients with TIAs correlated with the dynamics of changes of clinical signs of the disease.

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. р.тел. 223995. - Белявский Н.Н.*

**В** соответствии с современными представлениями, транзиторные ишемические атаки (ТИА) характеризуются обратимым фокальным ишемическим поражением головного мозга вследствие нарушения его кровоснабжения, сопровождающимся переходящими симптомами как очагового, так и общемозгового характера [1, 2, 4, 13]. При этом очаговые симптомы претерпевают полное обратное развитие в течение не позднее первых 24 часов после начала приступа. Регресс очаговых симптомов, по данным большинства исследователей, не сопровождается полным выздоровлением больного в ближайшие сроки после перенесенной ТИА. При этом подчеркивается наличие у таких пациентов комплекса минимально выраженных когнитивных, вегетативных, невротических и других расстройств, проявляющихся в течение достаточно продолжительного периода времени после приступа заболевания (до нескольких недель), объединяемых некоторыми авторами под термином «субклинические нарушения функционального состояния ЦНС» [7, 11]. Одним из объективных методов оценки функционального состояния ЦНС является исследование вызванной биоэлектрической активности мозга (зрительных, слуховых, соматосенсорных вызванных потенциалов (ВП)). Литературные данные об изменении различных ВП у больных с ТИА немногочисленны и достаточно противоречивы. В то время как одни исследователи указывают на достаточно грубые изменения амплитудно-временных характеристик компонентов ВП у больных с ТИА, сходные с таковыми при ишемических инсультах [10], другие, наоборот, свидетельствуют о минимальных отклонениях от нормы [8]. Немаловажным представляется также изучение изменений ВП в динамике течения заболевания, в различные сроки после перенесенных ТИА, однако сведения по данному вопросу в доступной нам литературе отсутствуют. Кроме того, внедрение в клиническую практику современных компьютерных систем в последние годы привело к значительному усовершенствованию методики исследования ВП, что позволило осуществлять многоканальную

регистрацию ВП и производить картирование их компонентов [3, 5-6, 12].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось исследование амплитудно-временных характеристик компонентов зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) при их многоканальной регистрации и картировании по амплитуде у больных с ТИА в вертебрально-базиллярном бассейне (ВББ) в динамике течения заболевания.

### Методы

Обследовано 20 больных с ТИА в вертебрально-базиллярном бассейне 48-62 лет и 24 практически здоровых добровольца аналогичного возраста. Всем пациентам проведено нейровизуализационное исследование головного мозга (КТ или МРТ), ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование церебральных артерий. Больные с ТИА получали медикаментозную патогенетическую терапию, которая включала прием дезагрегантов, нейропротекторов, по показаниям проводилась гипотензивная терапия.

Исследование ЗВП производили на компьютерном электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4/ВП фирмы Нейрософт (г. Иваново, Россия). Регистрацию ЗВП осуществляли в 21 монополярном отведении с расположением электродов в соответствии с международной схемой «10-20%», референтные электроды располагались на мочках ушей ипсилатерально, заземляющий электрод – в лобной области [3, 5-6, 12]. Полоса пропускания частот – 0,5-100 Гц. Пациенты находились в положении сидя. В качестве стимулятора использовались вспышки от светодиодного фотостимулятора интенсивностью 0,3 Дж, подаваемые на закрытые глаза пациента бинокулярно с расстояния 50 см. Выделение ЗВП осуществлялось методом синхронного усреднения 50 фрагментов ЭЭГ. Эпоха анализа – 500 мс. При анализе полученных результатов, помимо оценки числовых значений амплитуды и латентности компонентов ЗВП, с помощью специальной компьютерной программы электроэнцефалографа производилось картирование каждого из компонентов ЗВП по его амплитуде.

Исследования проводились утром, до приема медикаментозных препаратов на 2-4 и 10-14 день после перенесенной ТИА.

### Результаты

У 13 больных причиной ТИА была изолированная артериальная гипертензия. У 7 пациентов ТИА имели место на фоне гемодинамически значимого поражения позвоночных артерий (ПА) вследствие углового изгиба (кинкинга) одной из ПА, иногда в сочетании с кинкингом одной из внутренних сонных артерий или атеросклеротического поражения ПА. На 2-4 день после перенесенной ТИА у обследованных пациентов при отсутствии в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов, указывающих на перенесенный инсульт, сохранялись жалобы на: периодическую головную боль (у 75%), тяжесть в голове (у 35%), общую слабость (у 35%), шум в голове (у 25%), нарушение сна (у 15%). По окончании курса терапии, на 10-14 день после перенесенной ТИА у больных сохранялись жалобы на: периодическую голов-

ную боль (у 30%), тяжесть в голове (у 20%), шум в голове (у 15%), нарушение сна (у 5%). У 35% больных по данным нейровизуализационных исследований (КТ или МРТ головного мозга) имелись признаки церебральной микроангиопатии, свидетельствующие о наличии дисциркуляторной энцефалопатии.

При использованных параметрах регистрации и усреднения отчетливо определялись пять основных компонентов ЗВП, обозначенных в порядке увеличения латентности с учетом направления волны как P1, N1, P2, N2, P3, что соответствует результатам других исследований [3, 5]. Латентности и амплитуды ЗВП у лиц контрольной группы указаны в таблицах 1 и 2 соответственно. Как видно из таблицы 1, латентные периоды поздних компонентов ЗВП (N2, P3) у лиц контрольной группы характеризовались увеличением по направлению от лобных к затылочным отведениям, что подтверждается другими исследованиями [3, 5]. Амплитуды всех компонентов ЗВП нарастали по направлению кзади (к зонам специфической проекции).

Таблица 1

Латентности основных компонентов ЗВП у лиц контрольной группы, мс, M±m

Отведения	Компоненты ЗВП				
	P1	N1	P2	N2	P3
Fp1A1	52,2±3,5	78,2±3,2	107,3±3,1	136,8±3,7	167,3±4,9
Fp2A2	52,3±3,5	79,5±3,3	106,0±2,8	138,3±3,8	169,2±4,8
FpzA2	53,2±3,8	81,4±3,5	105,1±3,0	135,7±3,2	167,8±4,5
F3A1	51,7±3,5	80,0±3,5	106,9±3,0	135,0±3,4	172,7±5,2
F4A2	51,8±3,6	80,9±3,4	105,9±3,0	134,2±3,2	171,9±5,0
FzA1	52,7±3,2	82,7±3,6	107,7±3,0	135,1±3,3	175,5±5,5
C3A1	53,4±3,3	83,2±3,7	107,3±2,9	134,6±3,2	173,3±5,5
C4A2	54,1±3,6	78,3±2,8	102,3±2,9	131,1±3,4	172,4±5,0
CzA2	52,2±3,6	83,2±3,6	106,8±3,3	134,6±3,2	175,1±4,6
P3A1	53,4±3,5	83,4±3,6	106,4±3,1	136,8±3,3	175,9±5,3
P4A2	53,6±3,4	80,9±3,4	106,8±3,2	139,8±3,8	177,3±4,9
PzA1	53,1±3,2	82,5±3,4	108,2±3,1	138,6±3,5	177,8±5,2
O1A1	52,0±2,7	82,0±3,5	112,6±2,0	146,5±2,0	189,5±4,2
O2A2	51,5±2,7	82,1±3,3	112,5±1,8	146,9±1,9	187,5±3,8
OzA2	49,9±3,2	82,9±3,0	110,0±2,1	139,0±2,2	178,5±4,0
F7A1	52,3±3,4	80,0±3,8	106,0±2,7	134,5±3,2	177,4±5,2
F8A2	52,7±3,6	80,5±3,7	105,5±3,0	133,7±3,1	178,3±4,8
T3A1	52,3±3,8	81,4±3,8	106,0±2,9	133,6±3,1	176,5±4,8
T4A2	52,5±3,7	80,5±3,7	106,5±3,0	135,4±3,5	178,2±4,9
T5A1	52,7±3,7	82,3±3,7	106,0±3,3	135,0±3,2	176,5±5,1
T6A2	51,3±3,6	80,5±3,5	106,5±3,0	136,4±3,3	178,2±4,9

Таблица 2

**Амплитуды основных компонентов ЗВП у лиц контрольной группы, мкВ, M±m**

Отведения	Компоненты ЗВП				
	P1	N1	P2	N2	P3
Fp1A1	1,16±0,20	1,75±0,36	2,24±0,40	2,38±0,42	2,83±0,86
Fp2A2	1,23±0,21	1,75±0,49	2,29±0,51	2,66±0,36	3,24±0,61
FpzA2	1,44±0,19	2,03±0,41	1,90±0,50	2,30±0,35	3,64±0,80
F3A1	0,96±0,27	1,90±0,37	1,37±0,39	3,29±0,28	3,35±0,74
F4A2	1,48±0,30	2,18±0,43	1,91±0,51	3,89±0,50	4,19±0,73
FzA1	0,95±0,29	1,94±0,33	1,37±0,46	4,03±0,53	3,73±0,74
C3A1	0,97±0,32	2,10±0,39	1,16±0,34	4,62±0,43	3,78±0,86
C4A2	1,29±0,33	1,98±0,41	1,61±0,47	4,89±0,50	4,25±0,76
CzA2	1,63±0,38	2,74±0,62	1,58±0,47	4,05±0,67	4,76±0,79
P3A1	0,92±0,31	2,11±0,47	1,17±0,37	4,10±0,41	4,32±0,65
P4A2	1,48±0,29	2,26±0,52	1,70±0,54	4,29±0,56	4,34±0,61
PzA1	1,08±0,53	1,97±0,52	1,65±0,51	4,51±0,65	4,69±0,80
O1A1	1,22±0,50	2,87±0,48	1,81±0,28	3,22±0,37	3,54±0,37
O2A2	1,63±0,57	2,99±0,70	2,19±0,26	3,24±0,74	3,12±0,36
OzA2	1,41±0,46	2,64±0,69	2,66±0,61	2,94±0,75	5,04±0,57
F7A1	0,58±0,25	2,05±0,32	1,12±0,31	3,68±0,28	3,82±0,71
F8A2	1,07±0,26	2,28±0,48	1,56±0,53	4,09±0,26	4,22±0,70
T3A1	0,97±0,27	2,04±0,37	1,09±0,33	4,45±0,41	4,20±0,67
T4A2	1,35±0,29	2,34±0,45	1,49±0,52	4,73±0,56	4,40±0,68
T5A1	0,96±0,29	2,09±0,42	1,35±0,49	4,41±0,47	3,81±0,64
T6A2	1,43±0,29	2,21±0,44	1,89±0,49	4,62±0,54	4,35±0,52

Как видно из таблицы 3, на 2-4 день после перенесенной ТИА у больных отмечались выраженные изменения латентности как наиболее ранних (P1), так и наиболее поздних (P3) из анализируемых компонентов ЗВП во всех отведениях. При этом средние величины латентности ранних компонентов по сравнению с контролем были достоверно снижены, а поздних – повышены. Уменьшение латентности компонента N1 было достоверным во всех теменных и затылочных отведениях. В то же время, в лобных, центральных и височных отведениях изменения латентности данного компонента оказались асимметричными. Латентности компонента N2 были достоверно увеличены в подавляющем большинстве отведений, немного меньше – в затылочных отведениях. Достоверных изменений латентности компонента P2 на 2-4 день после перенесенной ТИА у больных выявлено не было.

На 2-4 день после перенесенной ТИА наблюдались наиболее отчетливые измене-

ния амплитуды P2 компонента ЗВП – достоверное возрастание практически во всех отведениях с акцентом в теменных, затылочных и задних височных отведениях (таблица 4). Амплитуда наиболее раннего компонента (P1) была преимущественно повышена в затылочных и нижних лобных отведениях. Амплитуда компонента N2 была достоверно повышенной только в отведении O2A2. Амплитуда позднего компонента ЗВП (P3) оказалась достоверно повышенной в центральных, теменных, затылочных и задних височных отведениях.

На 10-14 день после перенесенной ТИА изменения латентности компонентов ЗВП (таблица 5) имели существенные различия по сравнению с аналогичными показателями, наблюдавшимися у пациентов на 2-4 день после атаки. Достоверное уменьшение латентности наиболее раннего из анализируемых компонентов (P1) сохранялось преимущественно в центральных, теменных, затылочных и задних височных отведениях, однако

Таблица 3

Латентности основных компонентов ЗВП у больных на 2-4 день  
после перенесенной ТИА, мс, M±m

Отведения	Компоненты ЗВП				
	P1	N1	P2	N2	P3
Fp1A1	38,8±1,8**	74,4±3,3	104,4±3,9	156,3±4,0***	210,6±6,7***
Fp2A2	36,9±3,0**	75,6±3,7	104,4±3,5	149,4±2,8*	216,9±7,4***
FpzA2	36,9±2,8**	73,8±3,5	106,9±4,1	151,3±3,8***	216,9±8,0***
F3A1	33,1±2,7***	71,3±3,6*	105,6±3,9	148,8±3,5**	225,6±7,3***
F4A2	30,3±2,6***	75,0±3,9	103,8±3,6	145,6±2,8**	218,1±6,6***
FzA1	33,1±2,5***	73,1±3,6*	101,9±3,9	146,9±4,5*	224,4±6,7***
C3A1	35,0±2,1***	70,0±3,8*	101,3±3,6	148,6±3,6**	223,8±6,7***
C4A2	32,1±3,4***	72,5±3,3	102,5±3,7	146,3±2,7**	219,4±6,7***
CzA2	32,1±2,6***	72,5±3,2*	103,1±3,9	145,0±2,4*	219,4±7,5***
P3A1	33,8±1,8***	65,0±3,0***	100,0±4,1	150,0±3,8**	226,3±6,1***
P4A2	37,1±1,9***	70,0±3,3*	104,4±4,2	151,3±4,1*	223,1±7,1***
PzA1	36,3±1,9***	70,0±3,3**	103,1±4,1	146,9±5,0	225,0±6,6***
O1A1	38,8±4,6**	71,3±3,6*	111,3±6,6	156,9±5,2*	229,4±4,9***
O2A2	41,9±4,2*	73,1±3,5*	112,5±4,6	153,7±6,9	224,4±5,9***
OzA2	40,0±3,2*	74,4±3,9*	111,3±3,8	149,4±5,8*	216,9±6,4***
F7A1	38,1±2,1**	70,6±3,9	105,6±3,1	146,9±4,6*	224,4±7,4***
F8A2	35,0±2,8***	73,8±3,8	102,5±3,5	145,0±2,6**	221,3±7,3***
T3A1	34,4±2,9***	69,4±3,6*	105,0±3,4	150,0±3,5***	224,4±7,1***
T4A2	32,9±4,1***	72,5±3,7	105,6±3,6	146,9±2,7**	221,9±7,1***
T5A1	32,5±3,2***	67,5±2,8**	104,0±3,9	150,0±4,0**	226,9±6,8***
T6A2	37,1±3,8**	75,0±3,5	105,6±3,3	152,5±4,2**	223,1±7,4***

Примечание: достоверность различий \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  при сравнении с контрольной группой.

средние величины данного показателя значительно меньше отличались от контрольных значений, чем на 2-4 день после атаки. Достоверное уменьшение латентности компонента N1 также сохранялось преимущественно в центральных, теменных, затылочных и задних височных отведениях. В то же время, средние величины данного показателя в указанных отведениях даже несколько больше отличались от контрольных значений, чем на 2-4 день после атаки. Примечательно, что на 10-14 день после перенесенной ТИА у больных обнаруживалось уменьшение средних величин латентности компонента P2 в затылочных отведениях. Увеличение латентности наиболее позднего из анализируемых компонентов ЗВП (P3) сохранялось во всех отведениях, однако средние величины данного показателя значительно меньше отличались от контрольных значений, чем на 2-4 день после атаки. Средние величины латентности

компонента N2 также значительно меньше отличались по отношению к контрольным значениям практически во всех отведениях, достоверные различия сохранялись во всех затылочных, нижних лобных, височных, а также в отдельных центральных и передних лобных отведениях.

Изменения амплитуды компонентов ЗВП на 10-14 день после перенесенной ТИА (таблица б) также имели существенные различия по сравнению с аналогичными показателями, наблюдавшимися у пациентов на 2-4 день после атаки. Наблюдалось повышение амплитуды компонента N1 в некоторых лобных отведениях. Повышенная амплитуда компонента P2 сохранялась во всех затылочных, а также отдельных задних височных и теменных отведениях, компонента N2 – только в F3A1. Амплитуда компонента P3 оставалась повышенной в центральных, теменных, затылочных и задних височных отведениях.

Таблица 4

**Амплитуды основных компонентов ЗВП у больных на 2-4 день после перенесенной ТИА, мкВ, M±m**

Отведения	Компоненты ЗВП				
	P1	N1	P2	N2	P3
Fp1A1	1,95±0,41*	0,96±0,36	4,45±1,16*	1,92±1,21	3,51±0,74
Fp2A2	1,68±0,46	1,22±0,19	3,55±0,74	2,40±0,88	3,97±0,43
FpzA2	1,62±0,27	1,54±0,30	3,83±0,99*	1,95±0,95	4,08±0,42
F3A1	1,36±0,28	2,36±0,43	3,41±0,78**	2,70±0,95	5,03±0,65
F4A2	1,94±0,21	2,47±0,31	3,31±0,81	4,02±0,96	4,87±0,46
FzA1	1,38±0,41	2,38±0,37	4,28±0,84**	3,17±0,84	5,08±0,48
C3A1	1,57±0,32	2,35±0,39	3,43±0,71**	3,67±0,86	5,72±0,67
C4A2	1,89±0,23	2,58±0,32	3,35±0,74*	4,62±1,00	6,24±0,37*
CzA2	2,01±0,24	2,82±0,45	3,31±0,79*	4,10±1,10	6,53±0,49*
P3A1	1,98±0,32*	2,20±0,51	3,81±0,56***	4,07±0,80	6,25±0,70*
P4A2	2,00±0,34	2,51±0,49	4,33±0,65**	5,26±0,98	6,18±0,31*
PzA1	1,77±0,35	2,85±0,57	4,61±0,67***	4,85±1,02	6,18±0,54
O1A1	2,35±0,34*	1,99±0,53	3,97±0,40***	3,11±0,47	4,25±0,79
O2A2	2,04±0,24	1,84±0,51	3,89±0,56**	4,95±0,47*	4,15±0,65*
OzA2	2,55±0,26*	1,73±0,52	5,02±0,70**	4,54±1,01	6,34±0,52
F7A1	1,30±0,30*	1,92±0,30	3,24±0,77**	2,90±0,93	4,67±0,48
F8A2	1,70±0,18*	2,49±0,31	3,29±0,72*	4,61±0,85	5,20±0,32
T3A1	1,39±0,34	2,46±0,35	3,30±0,66*	3,76±0,90	5,39±0,59
T4A2	1,84±0,28	2,58±0,30	3,34±0,73*	5,07±0,95	6,07±0,39*
T5A1	1,85±0,39*	2,37±0,39	3,63±0,83**	3,60±0,84	5,25±0,47*
T6A2	1,85±0,23	2,43±0,49	3,98±0,64**	5,22±1,06	5,47±0,29*

Примечание: достоверность различий \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

Таблица 5

**Латентности основных компонентов ЗВП у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА, мс, M±m**

Отведения	Компоненты ЗВП				
	P1	N1	P2	N2	P3
Fp1A1	45,6±3,3	77,5±3,5	109,4±4,2	145,6±5,0	199,4±7,8***
Fp2A2	45,0±4,0	76,3±3,6	112,5±2,5	149,4±3,4*	208,8±5,6***
FpzA2	46,9±3,5	76,3±3,6	111,3±1,9	148,1±2,7**	212,5±5,3***
F3A1	45,0±4,0	79,4±4,1	114,4±3,6	142,5±4,8	215,6±5,5***
F4A2	43,8±3,6	70,6±4,3*	112,5±3,3	149,4±3,1**	210,6±5,3***
FzA1	41,9±3,2*	73,6±4,2	113,8±3,5	143,1±4,3	216,3±5,7***
C3A1	38,8±3,5**	74,4±4,5	110,6±4,9	143,8±4,6	217,5±5,7***
C4A2	43,1±3,5*	66,3±2,9**	110,0±4,0	145,0±3,2**	215,6±5,9***
CzA2	43,1±3,5*	66,9±2,8***	110,0±4,6	144,4±3,7*	215,0±5,7***
P3A1	38,8±4,6*	65,6±2,7***	105,6±4,7	144,4±4,2	216,3±6,3***
P4A2	43,1±4,9*	65,0±3,9**	110,6±3,8	146,9±3,3	214,4±5,7***
PzA1	40,6±4,8**	66,3±2,6***	106,3±4,7	145,0±4,3	216,3±5,9***
O1A1	38,8±5,1**	52,3±3,4**	102,5±4,6*	136,9±4,6*	215,0±7,8**
O2A2	41,3±5,3*	67,5±4,0**	103,1±5,5*	136,9±5,2*	211,3±8,3**
OzA2	40,0±4,6*	70,0±4,2**	101,6±4,1*	131,3±2,6*	206,3±8,0**
F7A1	47,5±3,3	76,3±2,6	112,2±2,8	145,0±5,0*	216,3±5,7***
F8A2	44,4±3,1	72,5±2,5	111,3±4,2	146,9±3,4**	210,6±4,9***
T3A1	45,0±5,2	73,1±3,4	112,5±3,0	143,1±4,7*	216,9±6,2***
T4A2	46,3±3,3	66,3±2,9**	111,3±4,3	146,3±3,4*	210,0±5,2***
T5A1	41,3±4,5*	64,4±2,8***	111,9±6,0	145,0±4,1*	214,4±6,3***
T6A2	44,4±4,9	66,9±3,5**	111,3±3,9	147,5±3,0*	214,4±6,0***

Примечание: достоверность различий \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 при сравнении с контрольной группой.

Таблица 6

**Амплитуды основных компонентов ЗВП у больных на 10-14 день  
после перенесенной ТИА, мкВ, М±m**

Отведения	Компоненты ЗВП				
	P1	N1	P2	N2	P3
Fp1A1	1,15±0,49	2,41±0,26	3,62±0,84	2,64±0,52	3,78±0,39
Fp2A2	0,78±0,31	1,87±0,20	2,77±0,80	2,70±0,66	3,54±0,43
FpzA2	0,95±0,30	2,05±0,24	3,26±0,88	2,39±0,64	3,71±0,38
F3A1	0,99±0,41	2,91±0,31*	2,15±0,69	5,00±0,62**	4,57±0,44
F4A2	0,86±0,31	2,55±0,23	2,22±0,72	4,27±1,02	5,32±0,51
FzA1	0,79±0,42	3,01±0,26**	2,71±0,70	5,04±0,92	4,98±0,40
C3A1	0,81±0,30	2,89±0,37	2,24±0,61	4,97±0,79	5,73±0,46*
C4A2	0,76±0,22	2,51±0,27	2,23±0,62	4,68±0,96	5,71±0,48
CzA2	0,96±0,15	2,83±0,32	1,92±0,66	4,45±0,97	6,52±0,45*
P3A1	0,91±0,30	2,95±0,37	2,46±0,50*	4,29±0,85	5,91±0,42*
P4A2	0,98±0,23	2,31±0,38	2,80±0,57	3,94±0,59	6,23±0,65*
PzA1	0,87±0,37	3,02±0,48	2,48±0,53	4,88±0,88	6,82±0,41*
O1A1	0,93±0,25	2,19±0,58	2,58±0,36*	3,40±0,76	4,97±0,78*
O2A2	2,56±0,39	2,25±0,84	3,46±0,74*	2,70±0,86	4,81±0,94*
OzA2	1,02±0,50	3,03±0,77	4,06±0,50*	2,31±0,74	6,78±0,87*
F7A1	0,92±0,33	2,77±0,36	2,00±0,66	4,51±0,54	4,42±0,47
F8A2	0,75±0,24	2,43±0,21	2,42±0,66	4,26±0,99	4,80±0,47
T3A1	0,94±0,30	2,89±0,35	1,68±0,71	4,85±0,80	5,11±0,41
T4A2	0,85±0,20	2,35±0,24	2,35±0,60	4,83±0,92	5,88±0,50
T5A1	0,65±0,26	2,61±0,34	2,53±0,41*	4,06±0,80	5,41±0,51*
T6A2	1,07±0,25	2,18±0,25	2,86±0,55	4,02±0,60	5,97±0,64*

Примечание: достоверность различий \*–  $p < 0,05$ ; \*\*–  $p < 0,01$ ; \*\*\*–  $p < 0,001$  при сравнении с контрольной группой.

### Обсуждение

Установлено, что компоненты P1 и N1 ЗВП на вспышку света, регистрируемые в затылочной области головы, обусловлены ответом зрительной коры на афферентный приток по относительно быстропроводящим афферентным системам, проходящим как через специфические и ассоциативные таламические ядра, так и через ядра стриарного комплекса [5]. Компоненты P2, N2, P3 обусловлены ответом зрительной коры на афферентный приток от неспецифических систем лимбико-ретикулярного комплекса. Некоторые исследователи считают, что генерация компонента P2, имеющего латентность около 100 мс, связана с корой стриатума [3]. Показано также модулирующее воздействие всех указанных афферентных систем головного мозга как на ранние, так и на поздние компоненты ЗВП. ЗВП, регистрируемые вне затылочной области, обуслов-

лены ответом соответствующих отделов коры на афферентный приток через независимые таламокортикальные системы [5]. Считается также, что поздние компоненты ЗВП, особенно генерируемые в передних отделах мозга, тесно связаны с когнитивными процессами.

Изменения амплитудно-временных характеристик компонентов ЗВП на вспышку света у больных на 2-4 день после перенесенной ТИА в ВББ свидетельствуют о дисбалансе общемодулирующих влияний на зрительную кору различных специфических и неспецифических афферентных систем. При этом уменьшение латентностей компонентов P1 и N1 ЗВП и увеличение амплитуды P1 в затылочных отведениях указывает на усиление общемодулирующих влияний на зрительную кору со стороны относительно быстропроводящих афферентных систем ствола головного мозга, проходящих как через специфические и ассоциативные таламические ядра, так, веро-

ятно, и через ядра стриарного комплекса. Увеличение амплитуды компонента P2 также может быть объяснено активацией неспецифических систем лимбико-ретикулярного, а, возможно, и стриарного комплекса. Изменения поздних компонентов ЗВП (N2, P3) свидетельствуют о более сложных нарушениях афферентных неспецифических систем лимбико-ретикулярного комплекса. Отчетливое увеличение латентностей N2 и P3 компонентов ЗВП в затылочных отведениях, свидетельствующее о снижении воздействия афферентных неспецифических систем лимбико-ретикулярного комплекса на зрительную кору, наблюдалось на фоне повышенной амплитуды данных компонентов в О2А2, что свидетельствовало об активности нейрофизиологических процессов противоположной направленности.

Изменения амплитудно-временных характеристик компонентов ЗВП, регистрируемых вне зон специфической проекции (затылочной коры), имели много сходства с указанной зоной регистрации, однако свидетельствовали о дисбалансе независимых афферентных таламокортикальных систем. Более того, уменьшение латентностей самого раннего из анализируемых компонентов (P1) было более значительным по сравнению с контролем, чем в затылочных отведениях. Такая же закономерность наблюдалась и в отношении латентности компонента N2. Напротив, амплитуда компонента P2 вне зон специфической проекции не была столь значительно увеличена по сравнению с контролем, как в затылочной области.

Изменения характеристик компонентов ЗВП на вспышку света у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА свидетельствовали о сохраняющемся дисбалансе общемодулирующих влияний на зрительную кору различных специфических и неспецифических афферентных систем. Более того, активность воздействия некоторых афферентных систем (вероятно, преимущественно стриарного комплекса) на зрительную кору даже несколько возросла, о чем свидетельствовало некоторое дальнейшее уменьшение латентности компонента N1 и появление достоверного уменьшения средних величин латентности компо-

нента P2 в затылочных отведениях. Изменения характеристик поздних компонентов ЗВП, особенно P3, также свидетельствовали о нарастании воздействия афферентных систем лимбико-ретикулярного комплекса на зрительную кору, что выражалось в уменьшении латентности компонента P3 в затылочных отведениях по сравнению со 2-4 днем после перенесенной ТИА при нарастании его амплитуды.

Изменения амплитудно-временных характеристик компонентов ЗВП, регистрируемых вне зон специфической проекции (зрительной коры), у больных на 10-14 день после перенесенной ТИА имели существенные отличия по сравнению со 2-4 днем после атаки. Наблюдалось отчетливое снижение активности некоторых быстропроводящих независимых афферентных таламокортикальных систем, что выражалось в приближении к контрольным показателям средних величин латентностей и нормализации амплитуд самого раннего компонента ЗВП (P1) в большинстве анализируемых отведений. В то же время активность других относительно быстропроводящих независимых афферентных таламокортикальных систем даже несколько возросла (небольшое дальнейшее укорочение латентностей N1 в некоторых центральных, теменных, задних височных отведениях и возрастание амплитуды N1 в некоторых лобных отведениях). Изменения характеристик поздних компонентов ЗВП также свидетельствовали о нарастании активности независимых афферентных таламокортикальных систем, участвующих в их генерации. Однако нарастание активности данных систем было менее значительным по сравнению с нарастанием активности афферентных систем, воздействующих на зрительную кору. Более выраженные изменения характеристик, в особенности ранних компонентов ЗВП на 10-12 день после перенесенной ТИА, наблюдались в зонах специфической проекции (затылочные отведения), а также в ближайших к ним отделах (теменные, задние височные отведения). В целом, изменения амплитудно-временных характеристик компонентов ЗВП на вспышку света свидетельствовали о функциональных, обратимых нарушении-

ях ЦНС у больных с ТИА в ВББ. В некоторых ранее проведенных исследованиях указывалось на наличие у больных с ТИА в ВББ изменений ЗВП, сходных с изменениями при ишемических инсультах (увеличение латентности ряда компонентов при снижении их амплитуды), подчеркивалась взаимосвязь указанных изменений с наличием остаточного очагового неврологического дефицита (дефектов полей зрения, нарушений координации и др.) [11]. Можно предположить, что в подобных случаях так называемых ТИА у больных имелась клиническая картина инсульта. Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о патофизиологической сущности транзиторных ишемических атак, характеризующихся обратимым фокальным ишемическим поражением головного мозга, сопровождающимся переходящими симптомами как очагового, так и общемозгового характера. Выявленные у больных с ТИА в ВББ изменения ЗВП согласуются также с современной концепцией восстановления функций поврежденного мозга [6-7, 9, 13]. Одним из важнейших механизмов саногенеза при переходящих ишемически-гипоксических повреждениях мозговых структур, по-видимому, является реактивация (растормаживание) временно заторможенных нервных элементов, а также перестройка функциональных систем, направленная на обеспечение адекватного функционирования ЦНС. Кроме того, саногенетические процессы в ЦНС у больных после перенесенных ТИА в ВББ характеризуются определенной стадийностью активации (реактивации) различных специфических и неспецифических афферентных систем мозга в динамике течения заболевания. Динамика нейрофизиологических изменений у больных с ТИА коррелирует с динамикой изменений клинических симптомов заболевания.

### Заключение

Таким образом, изменения амплитудно-временных характеристик компонентов ЗВП на вспышку света свидетельствуют о функциональных, обратимых нарушениях ЦНС у

больных с ТИА в ВББ, проявляющихся дисбалансом общемодулирующих влияний на кору больших полушарий различных специфических и неспецифических афферентных систем мозга. Указанный дисбаланс проявляется активацией относительно быстропроявляющихся афферентных систем, воздействующих как на зоны специфической проекции (зрительную кору), так и на другие зоны коры. Изменения поздних компонентов ЗВП указывают на дисбаланс активирующих и тормозных влияний афферентных неспецифических систем лимбико-ретикулярного и стриарного комплекса, воздействующих на зрительную кору, а также независимых афферентных таламокортикальных систем, воздействующих на другие отделы коры головного мозга. Более выраженные изменения характеристик, в особенности, ранних компонентов ЗВП 10-12 день после перенесенной ТИА наблюдаются в зонах специфической проекции (затылочные отведения), а также в ближайших к ним отделах (теменные, задние височные отведения). Саногенетические процессы в ЦНС у больных после перенесенных ТИА в ВББ характеризуются определенной стадийностью активации (реактивации) различных специфических и неспецифических афферентных систем мозга в динамике течения заболевания. Динамика нейрофизиологических изменений у больных с ТИА коррелирует с динамикой изменений клинических симптомов заболевания.

### Литература

1. Болезни нервной системы: руководство для врачей: в 2 т. / Н. Н. Яхно [и др.] – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 656 с.
2. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
3. Гнездицкий, В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В. В. Гнездицкий. – Таганрог: Из-во ТРТУ, 1997. – 252 с.
4. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
5. Зенков, Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней (Руководство для врачей) / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. – М.: Медицина, 1991. – 640 с.

6. Клиническая психология и психофизиология: учебное пособие / Г. М. Яковлев [и др.]; под. ред. Г. М. Яковлева. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 296 с.
7. Советов, А. Н. Восстановительные и компенсаторные процессы в центральной нервной системе / А. Н. Советов. – М.: Медицина, 1988. – 144 с.
8. Auditory evoked brainstem potentials, visual pattern evoked and somatosensory evoked potentials in transitory ischemic attacks / V. Thorwirth [et al.] // Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. – 1983. – Vol. 132, N 1. – P. 41–54.
9. Bach-y-Rita, P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans / P. Bach-y-Rita // Neuropsychologia. – 1990. – Vol. 28., N 6. – P. 547–560.
10. Bayliss, S. G., Visual evoked potentials and transient ischemic attacks / S.G. Bayliss, C. Simpson, E.A. Wright // Brit. Med. J. – 1975. – Vol. 1. – P. 396–397.
11. Comparative study of nicardipine versus placebo in the prevention of cognitive deterioration in patients with transient ischemic attack / J.M. Molto [et al.] // Rev. Neurol. – 1995. – Vol. 23. – P. 54–58.
12. James, A.C. The Pattern-Pulse Multifocal Visual Evoked Potential / A.C. James // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2003. – Vol. 44. – P. 879–890.
13. Transient Ischemic Attack – Proposal for a New Definition / G.W. Albers [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347. – P. 1713–1716.

*Поступила 22.09.2006 г.  
Принята в печать 20.12.2006 г.*

---

---

## Издательство Витебского государственного медицинского университета

Куряев, А.В. **Основы профилактики стоматологических заболеваний: курс лекций** / А.В. Куряев, О.А. Жаркова, В.М. Козьменко. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005г. – 122 с.

Мяделец, О.Д. **Морфофизиологические основы барьерно-защитной функции ротовой полости: учебное пособие** / О.Д. Мяделец, Т.Н. Кичигина, О.А. Бобр. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 120 с.

Бекиш, О.-Я.Л. **Сборник тестов по биологии и общей генетике (с пояснениями) для проверки уровня знаний студентов 1 курса по специальности «стоматология»** / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш. – Витебск: изд-во ВГМУ, 2005. – 55 с.

© МОРХАТ В.И., АЛЬ-ШАРИФ Д.М., 2007

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ КАТАРАКТЫ У НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ВЫСОКОГОРНЫХ РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ЙЕМЕН, И У НАСЕЛЕНИЯ ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

МОРХАТ В.И., АЛЬ-ШАРИФ Д.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра офтальмологии*

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ 225 операций экстракции катаракты у граждан Республики Йемен и 75 операций экстракции катаракты у граждан Республики Беларусь (Витебская область). Выявлено, что средний возраст оперированных в Йемене пациентов составлял  $55,6 \pm 8,6$  лет и был статистически достоверно ниже среднего возраста белорусских пациентов –  $73,3 \pm 8,6$  лет. Меньшей была и давность заболевания, составлявшая соответственно в Йемене и Беларуси  $7,6 \pm 4,7$  мес. и  $19,3 \pm 12,8$  мес. Средний размер извлеченных катарактальных ядер у пациентов Йемена составил  $6,2 \pm 0,5$  мм и был статистически достоверно больше, чем средний размер ( $5,9 \pm 0,7$  мм) катарактальных ядер белорусов. Различия выявились при исследовании уровня общих фосфолипидов в хрусталиковом веществе 32 больных из Йемена и 29 больных Витебской области, который составил соответственно  $0,9$  мг/г и  $1,6$  мг/г. Выявленные территориальные особенности позволили избежать во время экстракции катаракты непредвиденных осложнений.

**Ключевые слова:** катаракта, территориальные особенности, возраст, размер ядра хрусталика, фосфолипиды.

**Abstract.** This study is based on comparative analysis of the results of 225 extractions of various kinds of cataract in Yemen patients and 75 operations in Vitebsk region patients. It was determined that the average age of Yemen patients ( $55,6 \pm 8,6$  years) was statistically less than the average age of Belarusian patients ( $73,3 \pm 8,6$  years). The cataract duration in Yemen patients was also statistically less than that in Belarusian patients ( $7,6 \pm 4,7$  months and  $19,3 \pm 12,8$  months, respectively). The average size of cataract nuclei in Yemen patients ( $6,2 \pm 0,5$  mm) was statistically larger than the average size of cataract nuclei in Belarusian patients ( $5,9 \pm 0,7$  mm). The phospholipids level in lenticular substance of Yemen patients ( $0,9$  mg/g) was statistically less than the average phospholipids level of Belarusian patients ( $1,6$  mg/g). The revealed territorial peculiarities enabled us to avoid unanticipated complications during cataract extraction.

Среди глазных заболеваний в Йемене, как и в других развивающихся странах, лидирует катаракта, составляя до 60% от общих причин слепоты [7-9,17]. При обследовании выборочных групп населения в Непале катаракта, обнаруженная у 2,8% населения, являлась причиной слепоты в 84% случаев [11], у аборигенов Центральной Австралии – 50%, у городского населения Новой Зе-

ландии старше 65 лет катаракта обнаружена у 30,1% обследованных, в то время как макулодистрофия – у 6,4%, глаукома – у 3,6% [16]. Исследование населения Египта в некоторых районах определило удельный вес катаракты в 41%, в городских районах Египта – 37,5%, в сельских – 31,9% [13], в Либерии (Юго-Запад Северной Африки) – 45% [14]. Удельный вес катаракты как причины слепоты составил в Саудовской Аравии – 55,1% [18], в Афганистане – 31,1% [15], Израиле – 9,7% [12], Сирии – 34,9% [15]. В России, например, на 100 000

*Адрес для корреспонденции:* 210602, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра офтальмологии. – Морхат В.И.

– 3253 больных катарактой, а удельный вес от общей глазной заболеваемости – 5,7% [5].

С каждым годом в различных регионах Юго-Западной Азии количество экстракций катаракты неуклонно растет. По данным ВОЗ от 2003 года, в Афганистане ежегодно производится 11045 экстракций катаракты (22.1 млн. населения), в Египте – 47056 (66.7 млн. населения), в Иране – 97098 (62.2 млн. населения), в Иордании – 12000 (5.4 млн. населения), в Пакистане – 300000 (145 млн. населения) в Саудовской Аравии – 31500 (21.3 млн. населения), в Йемене – 31258 (19.6 млн. населения) [17].

Во многих странах жаркого климата катаракта впервые выявляется уже в сорокалетнем - пятидесятилетнем возрасте, в то время как в развитых странах – на шестом или седьмом десятилетии. В последних публикациях указывается, что в Йемене [10] катаракта чаще встречается в возрасте от 51 до 60 лет (47%) и в основном - в своей зрелой стадии – 51,9%. По данным 1988 года в СССР и ГДР наибольшее количество экстракций катаракты было произведено в группе лиц от 71 до 80 лет, в США, Швейцарии, ФРГ большинство оперированных больных относятся к группе 61-70 лет, а в Испании и Панаме – в возрасте 51-50 лет [2]. Там же указывается, что среди оперированных больных до 60-летнего возраста преобладали мужчины, преобладание же женщин среди оперированных отмечалось только в возрастных группах старше 60 лет.

Одним из факторов распространенности катаракты в развивающихся странах является недостаточность современной и эффективной офтальмологической помощи. Эти страны отличаются высоким положением над уровнем моря, наличием высокогорий и повышенной инсоляции. Из литературы известен картографический анализ распространенности катаракты в высокогорных районах, где отмечен наиболее высокий показатель заболеваемости в зоне с наибольшим количеством часов солнечного сияния [3].

Для оперирующего офтальмолога междунациональной квалификации представляют особый интерес клинические особенности течения катаракты на конкретной местности. Эти

особенности в известной литературе описаны в основном с указанием распространенности типичных форм катаракты, а не с учетом изменений хрусталика вследствие воздействия определенных внешних факторов. Имеются сообщения о том, что в помутневших хрусталиках количество холестерина и фосфолипидов превышает норму и имеет тенденцию к увеличению с прогрессированием помутнения [1], а также – об увеличении при катаракте только содержания холестерина при остающемся постоянным содержанием фосфолипидов [4].

Для офтальмохирурга очень важно оценить величину и плотность ядра катарактального хрусталика, так как именно по этим параметрам выбирают ту или иную модификацию экстракции катаракты и варианты мануальной тоннельной техники [6].

Целью настоящего исследования являлось выяснение клинических особенностей катаракты у населения, проживающего в высокогорных районах в условиях интенсивной инсоляции (на примере Республики Йемен), в сравнении с клиническими особенностями катаракты у населения равнинных территорий (на примере Витебской области), с последующим определением наиболее эффективных способов микрохирургического лечения.

## Методы

Нами проведен анализ 225 операций экстракции возрастной катаракты, произведенных у больных в возрасте от 25 до 75 лет (142 мужчины, 83 женщины), проживающих на территории, прилегающей к городу Таиз (Республика Йемен). В качестве сравнения приведены данные об особенностях переднего отрезка глаза в предоперационном, внутриоперационном и послеоперационном периоде у 75 больных Витебской области в возрасте от 53 до 86 лет (30 мужчин и 45 женщин), также оперировавшихся по поводу возрастной катаракты с использованием бесшовноадаптирующихся разрезов. Одновременно изучен уровень общего холестерина и фосфолипидов в хрусталиковом веществе 32 больных из Йемена и 29 больных Витебской области.

Общий холестерин определяли по Златкину-Заку. Общие фосфолипиды определяли после их минерализации по неорганическому фосфату в реакции с молибденовым аммонием в присутствии аскорбиновой кислоты по Свенборгу, Свеннерхолму.

У всех больных проводилось стандартное клиническое обследование. Основными качественными характеристиками переднего отрезка глаза, на которые обращалось внимание при офтальмологическом исследовании, были: состояние ядра (плотность, цвет, размер) и задней капсулы хрусталика.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятым методикам. Вычисления проводились с использованием пакетов прикладных программ MS Excel 2000. Для групп вычисляли выборочные характеристики всех переменных с последующим использованием критерия Стьюдента и основных положений вариационной статистики. Различие считалось достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При изучении территориальных особенностей сравниваемых регионов следует отметить следующие значительные различия. Население высокогорной части Йемена, прилегающей к городу Таиз – наиболее крупному в этом регионе (в 2003 году – 2434085 жителей), проживает на территории, являющейся южной частью Западного Высокогорья Аравийского полуострова. Эта местность возвышается над уровнем моря от 2000 м до 4000 м, а

среднее ежедневное количество солнечных часов составляет 8,4.

В Витебской области Республики Беларусь проживает более 1300000 человек, а на 100 000 населения приходится 1921 больной с катарактой, что составляет 4,7% от общего количества офтальмопатологии. Высота над уровнем моря западных районов Витебской области составляет до 100-150 м, а отдельные восточные районы достигают почти 300 м над уровнем моря: Оршанская возвышенность – 255 м, Городокская – 259 м, Витебская – 295 м. Самой же высокой точкой Беларуси является так называемая гора Дзержинская Минской возвышенности высотой 345 м над уровнем моря. Среднее ежедневное количество солнечных часов по Витебской области составляет 4,9.

Из 225 прооперированных больных Республики Йемен большую часть составляли мужчины - 63% пациентов, в то время как на территории Беларуси количество оперируемых по поводу катаракты мужчин по сравнению с женской частью пациентов составляло меньшую долю – 40 % (Таблица 1, Рис. 1).

Средний возраст оперированных в Йемене пациентов составлял  $55,6 \pm 8,6$  лет и был статистически достоверно ниже среднего возраста белорусских пациентов –  $73,3 \pm 8,6$  лет ( $p < 0,001$ ). Значительно меньшей была и давность заболевания, составлявшая соответственно в Йемене и Беларуси  $7,6 \pm 4,7$  месяцев и  $19,3 \pm 12,8$  месяцев ( $p < 0,003$ ) (рис. 2).

Соотношение незрелой, зрелой и перезрелой катаракт в Йемене соответствовало 14%, 67% и 19%, что мало отличалось от

Таблица 1

Различие характеристик катаракт Йемена и Витебской области.

Количество обследованных	Возраст	Давность заболевания	Бурое ядро хрусталика	Помутнение задней капсулы	Разжиженное стекловидное тело	Размер ядер
Йемен – 225, муж – 142 (63%)	$55,6 \pm 8,6$ лет	$7,6 \pm 4,7$ месяцев	178 (79%)	30 (13%)	21 (9%)	$6,2 \pm 0,5$ мм
Беларусь – 75, муж – 30 (40 %)	$73,3 \pm 8,6$ лет	$19,3 \pm 12,8$ месяцев	25 (33%)	5 (7%)	2 (1%)	$5,9 \pm 0,7$ мм
Статистическая достоверность разницы	( $p < 0,001$ )	( $p < 0,003$ )	( $p < 0,001$ )	( $p < 0,001$ )	( $p < 0,001$ )	$p < 0,02$

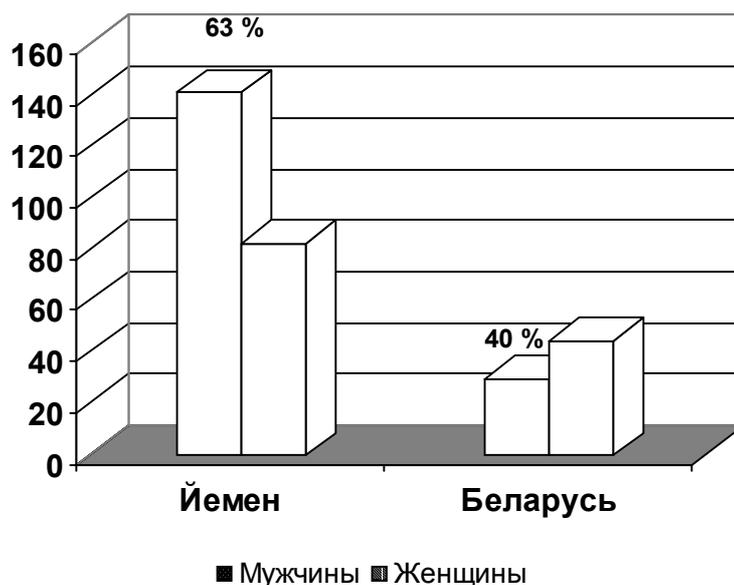


Рис 1. Соотношение количества мужчин и женщин в обследованных группах.



Рис. 2. Различия в среднем возрасте оперированных больных и в давности заболевания.

соотношения белорусских катаракт (19%, 58% и 16%).

Наиболее существенные отличительные территориальные признаки изменений переднего отрезка глаза выявлены во время операций.

В частности бурое плотное ядро (стандарт 3 – ВОЗ/ПрофСлепоты) обнаружено у 178 (79%) прооперированных пациентов Йемена. У белорусов бурое ядро стандарта 3 имелось в 25 случаях (33%), а в остальных – имелись желтые (38 – 51%) и светлые (12 –

16%) ядра стандарта 2 и 1 классификации ВОЗ 2002 года.

Помутнение задней капсулы у пациентов Йемена имелось в 30 случаях – (13%), у белорусов – в 5 случаях (7%).

Средний размер извлеченных катарактальных ядер у пациентов Йемена составил  $6,2 \pm 0,5$  мм и был статистически достоверно больше, чем средний размер ( $5,9 \pm 0,7$  мм) катарактальных ядер белорусов ( $p < 0,02$ ) (Рис. 3).

Наибольшие различия выявились при исследовании уровня общих фосфолипидов в



Рис. 3. Различия в характеристиках ядер удаленных хрусталиков.

хрусталиковом веществе 32 больных из Йемена и 29 больных Витебской области, который составил соответственно 0,9 мг/г и 1,6 мг/г (Таблица 2). Уровень общего холестерина как и масса вещества хрусталиков оказались практически одинаковыми.

Увеличенное ядро хрусталика, уплотнение задней капсулы указывали на необходимость проведения операционного разреза увеличенной протяженности и на возможность внутриоперационных осложнений.

Выведение увеличенного ядра с помощью хрусталиковой микропетли вынуждало проводить расширение разреза с последую-

щим наложением дополнительных швов. У значительной части больных Йемена с увеличенным ядром (21 пациент) наблюдалось выделение разжиженного стекловидного тела, сопровождавшееся гипотонией оперированного глаза. Это, в зависимости от хода операции, определяло способ фиксации ИОЛ.

### Заключение

1. Катаракты, возникшие в разных географических условиях, имеют существенные различия. В высокогорных районах катаракта возникает в более раннем возрасте, преиму-

Таблица 2

### Различия при исследовании уровней общих фосфолипидов и холестерина в хрусталиковом веществе

Группы и количество обследованных	Уровень общего холестерина	Уровень общих фосфолипидов	Масса вещества хрусталиков
Йемен – 32	5,7±1,1 мг/г (от 3,4 до 8,0 мг/г)	0,9±0,5 мг/г (от 0 до 2,39 мг/г)	0,12±0,05 г (от 0,03 до 0,23 г)
Беларусь – 29	5,6±1,31 мг/г (от 3,1 до 9,3 мг/г)	1,6±1,1 мг/г (от 0,3 до 4,5 мг/г)	0,12±0,03 г (от 0,02 до 0,17 г)
Статистическая достоверность разницы	(p>0,05)	(p<0,003)	(p>0,05)

щество у жителей мужского пола, созревает быстрее; ядро хрусталика чаще имеет бурый плотный состав, больше в размерах и содержит меньшее количество фосфолипидов.

2. Сравнение результатов проведенных исследований и выявленные территориальные особенности позволили избежать во время экстракции катаракты непредвиденных осложнений, определить тактику ведения операции и при выведении увеличенного ядра проводить расширение разреза с последующим наложением дополнительных швов. Это указывает на необходимость подробного изучения особенностей патологии хрусталика у населения различных регионов планеты.

3. Эффективное лечение катаракты как самой распространенной причины слепоты определяется в значительной мере не только наличием современных микрохирургических технологий, но и региональными особенностями течения этого распространенного заболевания, что требует внимательного к ним отношения и дальнейшего изучения.

### Литература

- Архангельская, Е. П. К вопросу о состоянии некоторых липидов крови и хрусталика у больных старческой катарактой / Е. П. Архангельская, Л. А. Валеева, И. А. Ишигов // Офтальмол. Журн. – 1982. – № 7. – С. 412–414.
- Еременко, Н. С. К вопросу об эпидемиологии возрастной катаракты в Тернопольской области / Н. С. Еременко // Офтальмол. Журн. – 1988. – № 6. – С. 344–346.
- Лантух, В. В. Географические аспекты заболеваемости старческой катарактой / В. В. Лантух // Вестн. Офтальмол. – 1985. – Т. 101, № 5. – С. 63–65.
- Позняк, Н. И. Возрастная катаракта / Н. И. Позняк, Е. В. Барковский. – Мн.: «Полибиг», 1997. – 176 с.
- Показатели общей глазной заболеваемости в Российской Федерации (Информационное письмо) // ОфтальмИнфо: ежеквартальное информационно-справочное обозрение. – 1999. – Вып. 3. – С. 43–54.
- Тахчиди, Х. П. Интраокулярная коррекция в хирургии осложненных катаракт / Х. П. Тахчиди, Э. В. Егорова, А. И. Толчинская. – М.: Изд-во «Новое в медицине», 2004. – 176 с.
- Outcomes of cataract surgery in eye camps in Yemen / A. Al-Barrag [et al.] // Middle East J. of Ophthalmol. – 2004. – Vol. 12, N 1. – P. 18-21.
- Asilbeckov A.N. A survey of eye diseases in PDRY / A. N. Asilbeckov // Yemen. Med. J. – 1977. – Vol. 12. – P. 12-13.
- Bamashmus, M. A. Is surgical management of cataract and glaucouma patients in Yemen changing / M. A. Bamashmus, A. A. Al-Shabooti // Physician's Journal. – 2004. – N 17. – P. 18–19.
- Bawazir, A. A. The Prevalence of cataract in Ibn-Sina central and teaching hospital Al-Mukalla 2000 / A. A. Bawazir // First Yemeni Ophthalmic Society Conference, Seiyun, 11-13 October, 2003. – P. 71.
- Prevalens and causes of blindes in Nepal / U. K. Brilliant [et al.] // Wld. Hlth. Statist. – 1984. – Vol. 37. – P. 162-185.
- David, R. Glaucomatous blindless in the Negev, a descriptive Study of Eye ,Sex and Ethnic patterns / R. David, Y. Dan, D. H. Stone // Brit. J. .Ophthalmol. – 1983. – Vol. 67. – P. 535-537.
- David, R. Epidemiology of cataract – a major cause of preventable blindness / R. David, Y. Dan, D. H. Stone // Bull. Wld. Hlth. Org. – 1981. – Vol. 59. – P. 493-501.
- Frentzel-Beyme, R. R. Visual impairment and incidence of blindness in Liberia and their relation to onchocerciasis / R. R. Frentzel-Beyme // Tropenmed. Parasitol., 1981. – Vol. 26. – P. 469–488.
- Maichuk, Y. F. Epidemiology of blindness in the Middle East / Y. F. Maichuk // Rev. Int. Trach. 1980. – Vol. 57. – P. 21-37.
- Prevalens of ocular desease in a population study of subjects 65 years and older / G. S. Martinez [et al.] / Amer. J. Ophthalmol. – 1982. – Vol. 94, N 2. – P.401–403.
- Ophthalmic situation analysis results in Republic of Yemen // Ministry of Public Health & Population National Programme for Prevention of Blindness; ed. M. A. Bamashmus, A. O. Al-Barrag, S. A. Al-Akily / Taiba Charity Corporation Al-Nibras Health Socceity, May, 2005. – 143 p.
- Report of the sixth meeting of the WHO programme advisory groupe on the prevention of blindness. – WHO/PBL/85.10, WHO, 1985. – 26 p.

Поступила 22.02.2007 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ РАСТВОРОВ

МИКЛИС Н.И.\*, ПОЛОВИНКИН Л.В.\*\*, БУРАК И.И.\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»\**,

*ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»\*\**

**Резюме.** В Республике Беларусь для дезинфекции применяются анолиты, полученные путем электролиза воды с добавлением 1-5 г/дм<sup>3</sup> натрия хлорида на отечественных электрохимических установках типа «Аквamed». На установке «Аквamed» также получают моющий раствор католита, используемый для санитарной обработки оборудования, помещений и предстерилизационной очистки медицинского инструментария. Однако токсикологические свойства электрохимически активированных растворов окончательно не изучены.

Целью работы было изучение токсичности, опасности, раздражающего, кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного и сенсибилизирующего действия электрохимически активированных анолита и католита, полученных на установке «Аквamed».

Установлено, что анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup>, анолит кислый с содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> и католит щелочной с рН 11,7 ед. при однократном внутрибрюшинном введении являются практически нетоксичными, а при поступлении в желудок - малоопасными веществами, способными в слабой степени раздражать слизистые оболочки глаз экспериментальных животных, не оказывая сенсибилизирующего действия. В условиях длительного эпикутанного воздействия испытуемые растворы, не вызывая местно-раздражающих эффектов, могут изменять морфологический состав форменных элементов периферической крови, экскреторно-концентрационную функцию почек и неспецифический иммунитет. При субхроническом внутрижелудочном введении исследуемые растворы не приводят к гибели животных, однако вызывают изменения ряда показателей в организме белых крыс, характеризующих состояние нефротропного и гематологического компонентов, неспецифического иммунитета.

Результаты исследования позволяют заключить, что анолит нейтральный, анолит кислый и католит щелочной, получаемые на электрохимической установке «Аквamed», соответствуют требованиям гигиенической безопасности и могут использоваться в организациях здравоохранения.

**Ключевые слова:** электрохимическая активация, электрохимически активированные растворы, анолит, католит, токсичность, опасность.

**Abstract.** For disinfection in the Republic of Belarus anolytes are applied, which are received by electrolysis of water with addition of 1-5 g/dm<sup>3</sup> natrii chloridi by means of domestic electrochemical installations such as «Akvmamed». With the help of «Akvmamed» installation a washing solution of katolyte, is also received, which is used for sanitary processing of the equipment, rooms and for cleaning medical tool kits before sterilization. However, toxicological properties of electrochemically activated solutions are not completely investigated.

The purpose of this work was to study the toxicity and danger, irritating, cutaneous-irritating, cutaneous-resorbing and sensitizing action of electrochemically activated anolyte and katolyte, received by means of «Akvmamed» installation.

It was determined that neutral anolyte with the content of active chlorine 350 and 950 mg/dm<sup>3</sup>, acidic anolyte with the content of active chlorine 500 mg/dm<sup>3</sup> and alkaline katolyte with pH 11,7 un. are practically non-toxic on unitary intraperitoneal introduction, they are less dangerous substances, which can irritate mucous membranes of experimental animals eyes to a slight degree, and possess no sensitizing action when they enter the stomach. In the conditions of prolonged epicutaneous influence the studied solutions do not cause local-irritating effects and can change morphological structure of formed elements, excretory-concentration function of the kidneys and non-specific immunity. On subchronic intragastric introduction the studied solutions do not result in animals death, causing, however, changes of a number of parameters in a white rat organism, that characterize a condition of nephrotropic and hematologic components, non-specific immunity.

The results of the research allow to conclude, that neutral and acidic anolytes and alkaline katolyte, received by means of electrochemical installation «Akvmamed», conform to the requirements of hygienic safety and can be used in institutions of public health.

Несмотря на широкий ассортимент химических дезинфицирующих средств, в отечественной практике традиционно препаратами выбора являются хлорактивные дезинфектанты органической и неорганической природы, основным действующим началом которых является хлор. Хлор достаточно полно изучен в токсикологическом отношении, обладает дезинфицирующими, отбеливающими и моющими свойствами. При проведении дезинфекционных мероприятий в лечебно-профилактических организациях относительно возбудителей кишечных и капельных инфекций, гнойно-септических осложнений используются дезинфектанты с содержанием активного хлора 0,25-0,31%, в отношении энтеровирусных инфекций, вирусного гепатита, оспы – 0,75-0,93%, туберкулеза, микозов, для генеральной уборки в операционных, перевязочных, процедурных – 1,25-1,58% активного хлора.

В отношении многих бактерий и вирусов минутное воздействие хлора в концентрации 1 мг/дм<sup>3</sup> оказывает губительное действие. Хлор в больших концентрациях оказывает раздражающее, прижигающее действие и может вызвать некроз тканей, а затем первичное токсико-химическое воспаление. Хлор в первую очередь поражает слизистую верхних дыхательных путей и бронхов, а при больших концентрациях и длительном воздействии воспалению распространяется на глубокие отделы дыхательных путей. При отравлении хлором могут возникать рефлекторные изменения в деятельности сердца, дыхательного и сосудодвигательного центров.

В настоящее время разработаны электрохимически активированные хлорсодержащие и кислородсодержащие растворы, в частности гипохлорит натрия, анолит и другие. Анолиты при значениях pH, близких к нейтральным, содержат комплекс оксидантов, включающих хлорноватистую кислоту, гипохлорит-ион, озон, пероксид водорода и другие метастабильные соединения пероксидного типа. Концентрация активного хлора в нейт-

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, кафедра общей гигиены и экологии, тел. раб. 370-828 – Миклис Н.И.*

ральных анолитах составляет сотые доли процента, благодаря чему существенно уменьшается вероятность образования токсических галогеносодержащих соединений. Анолиты типа АНК с содержанием активного хлора 0,02 – 0,09%, полученные на установках «СТЭЛ», относятся к IV классу токсичности. Их действующие вещества являются зубиотиками, схожими с вырабатываемыми в организме при реакции фагоцитоза. Анолит АНК хорошо совместим с тканями организма, может применяться для аппликационного лечения гнойных ран [1, 2, 3]. Разработаны модификации анолита АНК, не обладающие коррозионным действием на металлические изделия при холодной стерилизации. Сообщений о наличии микрофлоры, резистентной к анолиту АНК, нет [4].

В Республике Беларусь для дезинфекции применяются анолиты, полученные путем электролиза воды с добавлением 1-5 г/дм<sup>3</sup> натрия хлорида на отечественных электрохимических установках типа «Аквamed» [5]. Анолит нейтральный имеет низкую токсичность, малую коррозионную способность и высокую биоцидную активность [6, 7]. Он зарегистрирован Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и согласована инструкция по его применению [8]. На установке «Аквamed» также получают моющий раствор католита, используемый для санитарной обработки оборудования и помещений и предстерилизационной очистки медицинского инструментария [9]. Однако токсикологические свойства электрохимически активированных растворов окончательно не изучены.

Цель работы - изучение токсичности, опасности, раздражающего, кожно-раздражающего, кожно-резорбтивного и сенсibiliзирующего действия электрохимически активированных анолита и католита, полученных на установке «Аквamed».

## Методы

Для исследований использовали анолит кислый с pH 3,5 ед, окислительно-восстановительным потенциалом +1170 мВ, содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> (№ 1), анолит нейтральный с pH 6,6 ед, окислительно-

восстановительным потенциалом +970 мВ, содержанием активного хлора 950 мг/дм<sup>3</sup> (№ 2), анолит нейтральный с рН 6,4 ед, окислительно-восстановительным потенциалом +990 мВ, содержанием активного хлора 350 мг/дм<sup>3</sup> (№ 3) и католит щелочной с рН 11,7 ед, окислительно-восстановительным потенциалом +95 мВ, содержанием активного хлора 42 мг/дм<sup>3</sup>, общей щелочностью 35 мг-экв/дм<sup>3</sup>, полученные на электрохимической установке «Ак-вамед».

Токсикологические свойства полученных электрохимически активированных растворов исследовали на лабораторных животных 3 видов (рандобредные белые мыши, неллинейные белые крысы, кролики) и волонтерах [10, 11, 12]. Изучение токсичности и опасности проводили в опытах на половозрелых белых крысах массой 220-280 г и белых мышках массой 20-27 г обоего пола по 8 штук в группах, которым однократно в желудок и в брюшную полость вводили свежеприготовленные растворы в объеме 3,0-1,5 см<sup>3</sup>/200 г массы тела и 1,0-0,5 см<sup>3</sup>/20 г массы тела. При этом в течение 2 недель регистрировали клинические симптомы отравления, наблюдали за общим состоянием животных.

Исследования влияния изучаемых растворов на слизистые глаз кроликов проводили путем однократного их внесения в нижний конъюнктивальный свод в объеме 50-100 мм<sup>3</sup>. Оценку кожно-раздражающих и общерезорбтивных свойств испытуемых образцов проводили в опытах на белых крысах (по 6 особей в группах) при повторном (30-суточном по 5 раз в неделю, 7-суточном по 1 разу в день) погружении 2/3 хвостов в исследуемые растворы. Время ежедневной экспозиции составляло 4 часа. Оценку влияния электрохимически активированных растворов осуществляли в сравнении с контрольными животными (аппликации воды по той же схеме), с учетом изменений, возникших в организме.

Способность растворов к кумуляции в организме изучали в условиях их ежедневного 30-суточного введения в желудок белых крыс. Суточная доза составляла 1500 мг/кг (0,3 см<sup>3</sup>/200 г массы тела), кратная 1/10 от максимально введенной в остром опыте. Конт-

рольные животные получали в эквивалентных объемах воду.

Для выявления кожно-раздражающего действия производили однократное нанесение на кожу предплечья (метод «лоскутной пробы») волонтеров в течение суток. Для оценки сенсibiliзирующего действия марлевые салфетки, пропитанные испытуемыми образцами, фиксировали на внутреннюю поверхность локтевого сгиба волонтеров на 24 часа. Реакцию кожи учитывали через 24 и 48 часов после начала аппликаций.

### Результаты

Однократное внутрижелудочное и внутрибрюшинное введение анолитов № 1-3 и католита в максимально возможных объемах (3 см<sup>3</sup>/200 г – крысы, 1 см<sup>3</sup>/20 г – мыши) через 10-15 мин после воздействия композиций приводило к легкому возбуждению животных. Указанные симптомы исчезали через 1,5-2 часа, и общее состояние на всем протяжении наблюдений подопытных животных не отличалось от контроля. Гибели животных в течение всего периода наблюдений не отмечалось. Однократное внутрижелудочное введение крысам растворов в объеме 1,5 см<sup>3</sup>/200 г массы на всем протяжении наблюдений не вызывало клинических симптомов интоксикации и гибели животных.

Однократные инстилляци по 5-100 мм<sup>3</sup> всех образцов в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов приводил к рефлекторному кратковременному блефароспазму, слезотечению и признакам раздражения слизистой. Анолиты № 2 и № 3 через 1 и 4 часа у всех животных вызывали обильное слезотечение, птоз, умеренную гиперемию слизистой. Анолит № 1 и католит через 1 и 4 часа вызывали обильное слезотечение, птоз, выраженную гиперемию слизистой.

В условиях 30-суточного эпикутанного воздействия анолита № 3 на хвосты белых крыс на протяжении всего эксперимента не отмечалось клинических проявлений интоксикации, симптомов раздражения кожных покровов (мелкочешуйное шелушение эпидермиса, сухость, отек кожи, эритематозные ре-

акции) и летальных исходов. Однако к концу эксперимента со стороны гематологических показателей периферической крови у животных подопытных групп отмечалось статистически значимое увеличение содержания лейкоцитов на 19,1% при воздействии анолита № 3 по сравнению с контролем. В условиях 7-кратного эпикутанного воздействия анолита № 2 на хвосты белых крыс не было признаков раздражения кожных покровов и клинических симптомов интоксикации. Воздействие анолита № 1 и католита приводило к развитию на коже хвостов белых крыс слабо выраженной гиперемии до 1 балла.

Повторное внутрижелудочное введение анолита № 3 и католита в суммарной дозе 45,0 г/кг гибели подопытных животных не вызывало. На протяжении опыта не зарегистрировано признаков интоксикации, а также отклонений в состоянии и внешнем виде опытных крыс по сравнению с контрольными.

В процессе 30-суточного эксперимента не отмечалось статистически значимых отличий массы тела у подопытных животных по сравнению с контролем. К концу эксперимента содержание лейкоцитов у подопытных животных обеих групп на 17,2% при введении анолита № 3 ( $p < 0,05$ ) и 18,3% при введении католита ( $p < 0,05$ ) превысило контрольный уровень. Под влиянием анолита № 3 и католита отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет увеличения относительного количества моноцитов на 83% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

После 30-суточного внутрижелудочного воздействия анолита №3 имело место достоверное снижение по отношению к контролю суточного диуреза в 2,32 раза ( $p < 0,01$ ). При этом анолит № 3 и католит оказывали влияние на экскреторно-концентрационную функцию почек, что проявлялось уменьшением выделения с мочой белка в 2,43 раза при введении анолита № 3 ( $p < 0,01$ ) и увеличением его концентрации в моче на 20% при введении католита ( $p < 0,01$ ). Испытуемые анолит № 3 и католит вызывали статистическое увеличение концентрации мочевины в моче подопытных крыс соответственно в 1,44 и 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), снижение экскреции с мочой хлори-

дов соответственно в 2,36 ( $p < 0,01$ ) и 1,58 ( $p < 0,05$ ), а также мочевины на 43,4% (А,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

Со стороны изучаемых биохимических показателей регистрировалось достоверное повышение уровня мочевины на 25,5% при введении анолита № 3 ( $p < 0,01$ ) и 20,2% при введении католита ( $p < 0,05$ ) в сыворотке крови подопытных крыс по сравнению с контролем.

Субхроническое внутрижелудочное воздействие анолита № 3 и католита приводило к изменению ряда показателей неспецифического иммунитета в сыворотке крови подопытных животных. Так, к концу эксперимента наблюдалось достоверное снижение уровня лизоцима на 6,6% при воздействии католита ( $p < 0,05$ ), а также увеличение активности комплемента в 3,13 раза при воздействии анолита № 3 ( $p < 0,05$ ) и в 2,68 раза при воздействии католита ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем.

После 30-суточного введения анолита № 3 у подопытных животных обнаруживалось статистически значимое увеличение на 12,3% ( $p < 0,05$ ) относительного коэффициента массы желудка.

Однократные нанесение волонтерам на кожу предплечья испытуемых растворов (метод «лоскутной пробы») не индуцировали в течение суток признаков раздражения. При фиксации на внутреннюю поверхность локтевого сгиба волонтера пропитанных образцами марлевых салфеток на 24 часа по истечении указанного срока и через 48 часов признаков отека и гиперемии не наблюдалось.

## Обсуждение

Таким образом, испытуемые анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup>, анолит кислый с содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> и католит в условиях однократного внутрибрюшинного введения были практически нетоксичными, а при их поступлении в желудок – малоопасными композициями (4 класс опасности, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76).

Все испытуемые растворы обладали способностью раздражать слизистые оболочки глаз экспериментальных животных, причем

анодит кислый с содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> и катодит в более выраженной степени.

В условиях длительного эпикутанного воздействия анолит нейтральный с концентрацией активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup> не вызывал местно-раздражающих эффектов, а анолит кислый и катодит вызывал слабо выраженную гиперемию. Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 мг/дм<sup>3</sup> был способен к индукции у подопытных животных общерезорбтивных свойств адаптационно-приспособительной направленности, проявляющихся в изменении со стороны морфологического состава форменных элементов периферической крови, а также показателей, характеризующих состояние экскреторно-концентрационной функции почек и неспецифического иммунитета. Клинических симптомов интоксикации и гибели животных не регистрировалось.

При дозозмонотонном субхроническом внутрижелудочном введении анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 мг/дм<sup>3</sup> и катодит не обладали кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов, однако степень выраженности изменений ряда показателей в организме белых крыс свидетельствует о наличии у них слабовыраженной кумулятивной активности функциональной направленности. При этом адаптационно-компенсаторные реакции организма проявлялись в превалировании нефротропного и гематологического компонентов, а также в изменении показателей, характеризующих состояние неспецифического иммунитета.

Исследуемые образцы в условиях натурного эксперимента не обладали кожно-раздражающими и сенсibiliзирующими свойствами.

### Заключение

1. Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup>, анолит кислый с содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> и катодит с рН 11,7 ед. в условиях однократного внутрибрюшинного введения явля-

ются практически нетоксичными, а при поступлении в желудок - малоопасными веществами.

2. Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup>, анолит кислый с содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> и катодит с рН 11,7 ед. способны в слабой степени раздражать слизистые оболочки глаз экспериментальных животных.

3. Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 мг/дм<sup>3</sup> и катодит с рН 11,7 ед. не оказывают сенсibiliзирующего действия, за исключением лиц с повышенной чувствительностью к хлору.

4. В условиях длительного эпикутанного воздействия анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup> не вызывает местно-раздражающих эффектов. Анолит кислый и катодит обуславливают развитие на коже хвостов белых крыс слабовыраженного раздражения.

5. При субхроническом внутрижелудочном введении анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 мг/дм<sup>3</sup> и катодит с рН 11,7 ед. не вызывают гибели животных, однако приводят к изменению ряда показателей нефротропного и гематологического компонентов, неспецифического иммунитета.

6. Анолит нейтральный с содержанием активного хлора 350 и 950 мг/дм<sup>3</sup>, анолит кислый с содержанием активного хлора 500 мг/дм<sup>3</sup> и катодит щелочной с рН 11,7 ед., получаемые на установке «Аквamed», соответствуют требованиям гигиенической безопасности и их можно применять в организациях здравоохранения.

### Литература

1. Ровинская, В. Б. Опыт применения электрохимически активированных растворов в многопрофильном стационаре / В. Б. Ровинская, О. И. Сухова // Труды Первого Международного симпозиума «Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности» / ВНИИИ мед. техники. – М., 1997. – С. 70 - 72.
2. Некоторые аспекты получения и применения электрохимически активированного анолита АНК / В. - М. Бахир [и др.] // Труды Третьего Международного симпозиума «Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности» / ВНИИИ мед. техники. – М., 2001. – С. 3 - 25.

3. Эффективность и безопасность химических средств для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации / В. М. Бахир [и др.] // Дезинфекционное дело. – 2003. – №1. – С. 29-36.
4. Экономические предпосылки применения в лечебно-профилактических учреждениях электрохимических установок “Стэл” для синтеза моющих, дезинфицирующих и стерилизующих растворов / В. М. Бахир [и др.] // Медицинский алфавит. – 2003. – № 11. – С. 24 – 25.
5. Установка для получения электрохимически активированных дезинфицирующих и моющих растворов: пат. 1112 Респ. Беларусь / И. И. Бурак, А. Б. Юркевич, В. С. Морозов [и др.]; заявитель ЧНУПП «Акваприбор». – № 1112; заявл. 24.03.03; опубл. 01.08.03. – 1 с.
6. Бурак, И. И. Сенсибилизирующее и кожно-раздражающее действие анолита нейтрального и католита щелочного / И. И. Бурак, А. Б. Юркевич, Л. В. Половинкин // Фармация XXI века: материалы VII съезда фармацевтов Республики Беларусь, Витебск, 22 окт. 2004 г. / Вит. гос. мед. ун-т; редкол.: В. В. Кугач [и др.]. – Витебск, 2004. – С. 229 - 232.
7. Юркевич, А. Б. Противобактериальная и вирулицидная активность анолита, полученного на установке «Аквамед» / А. Б. Юркевич [и др.] // Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам: материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 27-28 мая 2003 г. / ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии; редкол. Л.П. Титов [и др.]. – Минск, 2003. – С. 101-104.
8. Инструкция по применению дезинфицирующего раствора анолита нейтрального, полученного на установках типа «Аквамед» производства УП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь) в лечебно-профилактических организациях: согл. МЗ РБ 30.05.2003 г. – № 5216. – Минск, 2003. – 9 с.
9. Инструкция по применению моющего раствора католита, получаемого на установках типа «Аквамед» производства ЧНПУП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь): согл. МЗ РБ 20.03.2006 г. – № 6246. – Минск, 2006. – 7 с.
10. Постановка исследований в объеме первичной токсикологической оценки веществ: метод. указания № 48-9405 / М-во здравохр. Респ. Беларусь. – Мн., 1994.
11. Нормативные показатели безопасности и эффективности дезсредств СанПиН 21-112-99 / М-во здравохр. Респ. Беларусь. – Мн., 1999. – 12 с.
12. Определение токсикологических и аллергологических нормативных показателей гигиенической безопасности реализуемой и применяемой парфюмерно-косметической продукции (оценка сенсибилизирующего действия на волонтерах): метод. указания. – № 10-33.2-95. – Минск, 1995.

*Поступила 27.01.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.*

---

---

## КАНДИДОЗ ПОЛОСТИ РТА

САХАРУК Н.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Представлены исторические сведения о кандидозной инфекции, охарактеризованы различные представители грибов рода *Candida* семейства *Striptococcaceae*, с учетом их видовой распространенности. Описана морфология грибов рода *Candida*, характерные биохимические свойства, частота встречаемости во внешней среде и различных средах организма человека. Освещается роль эндогенных и экзогенных причин возникновения кандидоза, а также факторы им сопутствующие. Указаны клинические классификации микозов, общепринятые диагностические критерии, этапы лабораторного исследования с учетом микроскопии патологического материала, посевов на специальные среды, идентификации чистой культуры, использование серологических реакций. Описаны основные принципы лечения орального кандидоза, предлагаются схемы наиболее рационального лечения данного заболевания с использованием средств для местной и общей терапии орального кандидоза. Приведены классификации современных антимикотических препаратов.

**Ключевые слова:** *Candida albicans*, кандидоз.

**Abstract.** Historical data on candidiasis are presented. Different fungi representatives of *Candida* species of *Striptococcaceae* family are characterized. *Candida* morphology, typical biochemical properties, frequency of occurrence in external environment and in the human organism are described. Endogenous and exogenous causes of candidiasis are elucidated. Clinical classifications of mycoses, typical diagnostic criteria, laboratory investigation stages (microscopy of the pathological material, serologic reactions using) are shown. Basic principles of modern treatment for oral candidiasis, schemes of the most rational treatment for this disease by means of drugs for general and local therapy are described. Classifications of modern antimycotic drugs are presented.

Первые сведения о кандидозе связаны с поражением слизистой оболочки полости рта. Упоминание об этом можно найти у Гиппократата. Кандидозные поражения слизистой оболочки описывались под различными названиями: в русской литературе – молочница, в немецкой – Soor, во французской – muguet, *oidiomycosis*, в английской и американской – thrush, *moniliasis*, *candidosis*. Современное общепринятое название даётся по

имени возбудителя – «кандидоз». Впервые предположение о патогенности гриба *Candida* высказал В. Langenbeck (1838), наблюдавший поражения глотки, пищевода и толстой кишки. Более определенно о патогенности гриба *Candida* высказался М. Berg (1846-1848). Принадлежность возбудителя к растительному миру была установлена С. Robin (1853), им же было дано первое название возбудителю [1].

Кандидоз – это хроническая антропонозная оппортунистическая грибковая инфекция, возникает, как правило, у людей со сниженным иммунитетом, отличается полиморфизмом проявлений – от бессимптомного кан-

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. клинической стоматологии. - Сахарук Н.А.

дидоносительства до генерализованных форм. Прогноз неблагоприятен при диссеминированных и генерализованных формах кандидоза, кандидемии, энцефалите, менингите, эндокардите, кандидозном целлюлите, простатите и кандидозе межпозвонковых дисков [2].

Возбудители – условно- патогенные дрожжеподобные грибы рода *Candida* семейства *Cryptococcaceae*.

Они относятся к несовершенным грибам дейтеромицетам, которые составляют самостоятельный род, насчитывающий около 150 видов I2I. *Candida albicans* среди всех видов грибов этого рода составляет 62-93%. В последние годы всё чаще возбудителями кандидоза становятся: *C. tropicalis* (5%), *C. krusei* (10,6%), *C. Stellatoidea*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. Rugosa* (около 3%), *C. parapsiliosis* (около 3%) [3].

Иногда грибы рода *Candida* spp. вызывают заболевание в сочетании с другими видами грибов, бактериями, вирусами, простейшими [4].

По данным ВОЗ, до 20% населения мира хотя бы раз перенесли различные формы кандидоза. В США *Candida* занимает четвертое место после *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus* spp. среди наиболее часто выделенных из крови возбудителей и первое место по смертности от внутрибольничных септических состояний [5].

Грибы рода кандида – это одноклеточные микроорганизмы, аэробы, относительно большой величины, округлой формы, относящиеся к условно- патогенным организмам. Способы образовывать псевдомицелий – нити из удлинённых клеток, бластопоры или клетки – почки, сидящие на перетяжках псевдомицелий, и хламидоспоры – споры с плотной двойной оболочкой.

Характерны биохимические свойства: способность расти при температуре 30-37°C, оптимальная среда существования при  $pH=5,8-6,5$ , но грибы длительно переносят и резкокислые среды, хорошо растут на нейтральных и слабокислых средах; способность ферментировать и ассимилировать углеводы; тип дыхания аэробный; тропизм к тканям, богатым гликогенам, т.е обладает гликофилией [2, 6].

Первая встреча с грибами рода *Candida* происходит нередко в первые часы и дни жизни, а по ряду данных и внутриутробно. Возможность внутриутробного инфицирования плода подтверждается обнаружением грибов в околоплодной жидкости, плаценте, оболочках пуповины. В дальнейшем заражение новорождённых осуществляется разными путями: в период прохождения через родовые пути, со слизистой оболочки рта, с кожи соска при кормлении, кожи рук при уходе. Грибы рода *Candida* могут попадать в организм человека с предметов домашнего обихода, посуды, а также с пищей.

Выявлено значительное обсеменение этими грибами сырого мяса, молочных продуктов, особенно творожных сырков, творога, сметаны, а также овощей и фруктов. Источником кандидозной инфекции, помимо носителей и больных кандидозом людей, могут быть домашние животные, особенно молодняк: телята, котята, жеребята, а также домашняя птица [7].

### Патогенез

Грибы этого рода свободно сапрофитируют в организме человека. Высока частота их носительства на слизистой полости рта (46-52%), в фекалиях (80%), а также во влагалище (12,7%), особенно в последнем триместре беременности (30-86%) [2]. Решающая роль в патогенезе кандидозной инфекции принадлежит не столько возбудителю, сколько состоянию макроорганизма. К факторам патогенности у грибов рода кандида относятся секреция протеолитических ферментов и гемолизина, дерматонекротическая активность и адгезивность (способность прикрепляться к клеткам эпителия). Все факторы, способствующие активизации вирулентности условно- патогенных грибов рода кандида, можно разделить на три группы:

а) экзогенные факторы окружающей среды, способствующие проникновению грибов в организм (местные факторы - химические и механические, нарушающие целостность кожных покровов и слизистой оболочки полости рта: плохо подогнанные зубные протезы, ост-

рые края зубов, зубной камень, корни, химические ожоги мышьяковистой пастой, формалином, резорцином, ожоги электрическим током при электрофорезе);

б) эндогенные факторы в патогенезе кандидоза играют важную роль, к ним относятся: наличие приобретённой или врождённой иммунной недостаточности с различными её дефицитами, СПИД;

в) нарушение обмена веществ (белкового, углеводного, жирового, витаминного, минерального), эндокринные заболевания (сахарный диабет, дисменорея, аменорея, гипотиреоз, железodefицитные состояния, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и другие), гиповитаминозы, острые и хронические инфекционные и неинфекционные тяжёлые общие заболевания: холера, тиф, дизентерия, дифтерия, сифилис, ВИЧ-инфекция и др., заболевания женских половых органов, а также длительное и не всегда рациональное применение контрацептивов; беременность, детский и старческий возраст, ожоги больших размеров, химические загрязнения, радиация, нитраты, радионуклиды [6,7].

Представляется возможным различать косвенные и прямые факторы, способствующие развитию кандидоза кожи и слизистых оболочек. Эти факторы можно выделить как среди экзогенных, так и эндогенных влияний на состояние неспецифических и специфических защитных реакций. Специфический клеточный иммунитет связан с участием в нём Т-лимфоцитов, ответственных за развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа. Основная роль в развитии кандидозной инфекции отводится несостоятельности клеточного иммунитета – нарушению функции Т-лимфоцитов, взаимодействия Т-В лимфоцитов, а также нарушению фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов и в меньшей степени эозинофилов. Основную роль в нарушении механизма фагоцитарной активности клеток крови по отношению к грибам *Candida* играют повреждение или дисфункция миелопероксидазной системы (невозможность полного «переваривания» клеток кандиды) и некоторые другие микроцидные сис-

темы (лизоцим, лактоферрин, катионные ферментные белки). Выраженное снижение уровня миелопероксидазы в нейтрофилах и моноцитах выявлено у больных с рассеянными и гранулематозными формами кандидоза. Фагоциты таких больных могут захватывать некоторые виды грибов *Candida*, но не могут убивать их, то есть имеет место незавершённый фагоцитоз. Кроме снижения миелопероксидазы, наблюдается замедление подвижности фагоцитов, их хемотаксиса по отношению к клеткам *C. albicans*. Определённую роль в механизмах защиты при кандидозной инфекции играют железосодержащие метаболиты в сыворотке и внешних секретах (слюна) – трансферрин, сидероферритин и др, которые как *in vivo*, так *in vitro* ингибируют рост *Candida*.

Дефект клеточной иммунологической системы (Т-супрессоров) определяется в престарелом возрасте. Другая причина, являющаяся результатом прямых воздействий на защитные функции клеточного иммунитета, - это иммуносупрессивная терапия (кортикостероиды, цитостатики) [8,9].

Клиническая классификация микозов, предложенная Н.Д. Шеклаковым в 1976 году.

Поверхностный кандидоз слизистых оболочек, кожи, ногтей;

Хронический генерализованный (гранулематозный) кандидоз;

Висцеральный (системный) кандидоз различных органов;

По течению болезни различают острый и хронический кандидозы:

Острый псевдомембранозный кандидоз (молочница);

Острый атрофический кандидоз;

Хронический гиперпластический кандидоз;

Хронический атрофический кандидоз [6].

По локализации поражения слизистой полости рта классифицируют: стоматиты, гингивиты, глосситы, хейлиты и др. С учётом возраста выделяют кандидозные поражения слизистой полости рта.

Кандидозный стоматит у новорожденных и детей (молочница);

Кандидозный стоматит и глоссит у взрослых;

Кандидозный хейлит у возрастных лиц и др.

На кафедре терапевтической стоматологии МГМИ в 1985 году принята классификация Г.П. Соснина, Г.И. Бойко:

По течению: острый (катаральный, псевдомембранозный, эрозивно-язвенный), хронический (катаральный, атрофический, гиперпластический).

По локализации: хейлит (ангулярный), глоссит, гингивит, палатинит, стоматит (множественные поражения).

По степени тяжести: лёгкая, средняя, тяжёлая.

По данным ряда исследователей патогенные штаммы грибов рода кандиды чаще обнаруживаются в области языка (над дорсальной поверхностью) и классифицируются как кандидозный глоссит с различными клинико-морфологическими проявлениями (эрозивная форма, атрофическая форма, десквамативная форма, эритематозная, гипертрофическая).

Классификация по ВОЗ:

В 37.0. Кандидозный стоматит

В 37.00. Острый псевдомембранозный кандидозный стоматит

В 37.01. Острый эритематозный (атрофический)

В 37.02. Хронический гиперпластический.

В 37.03. Острый эритематозный (атрофический) кандидозный стоматит (протезный стоматит в результате кандидозной инфекции)

В 37.04. Кожно-слизистый кандидоз

В 37.06. Ангулярный хейлит [10, 11].

### Клиника

Клинические варианты процесса соответствуют особенностям локализации. Кандидоз слизистой полости рта характеризуется белесоватым «творожистым» налётом, крошковатой или легко снимающейся плёнкой. После их удаления иногда выявляется эритема. В редких случаях при удалении налёта обнажается эрозивная поверхность. Поражение слизистой полости рта может сочетаться с поражением языка, углов рта, красной каймы губ, миндалин.

Кандидозный глоссит, нередко осложняющий складчатый язык, начинается с появления белого точечного налёта на спинке языка. Налёт легко снимается при поскабливании шпателем, после чего обнажается гладкая, слегка отёчная гиперемированная поверхность. В дальнейшем весь язык покрывается налётом, который приобретает жёлтоватый или сероватый оттенок. В отдельных, упорно протекающих случаях глоссита налёт пропитывается фибрином, образуя грубые, желтовато-серого цвета плёнки, которые плотно спаяны с подлежащей слизистой оболочкой. Встречается и другая форма кандидозного глоссита – атрофическая, при которой слизистая оболочка спинки языка становится малиново-красной, сухой, блестящей, нитевидные сосочки атрофируются. Беловато-серый налёт имеется только по периферии на боковых поверхностях языка или в складках, обычно он снимается с трудом.

Кандидоз углов рта и кандидозный хейлит нередко сочетаются с поражением слизистой полости рта, кандидозным глосситом, но могут формироваться и самостоятельно. Процесс чаще возникает у детей и лиц пожилого возраста. Наличие глубокой складки в углах рта и постоянная мацерация этих участков кожи слюной у детей и сниженном прикусе у лиц пожилого возраста, имеющих протезы, создают благоприятные условия для возникновения дрожжевой заеды. Кожа в углах рта остаётся воспаленной, мацерированной, влажной, покрыта белым, легко снимающимся налётом, после удаления которого обнажается красная, гладкая, эрозированная поверхность. Процесс чаще двусторонний. Иногда кандидоз из углов рта распространяется на красную кайму губ. В этих случаях на поверхности губ появляются участки гиперемии с чешуйками сероватого цвета и белым точечным крошковатым налётом, при снятии которого выявляется сочная, влажная и блестящая поверхность. Наиболее выражена отёчная гиперемия по линии Клейна. При движении губ больные ощущают болезненность.

Кандидоз миндалин проявляется лёгким покраснением дужек, зева и миндалин. Учас-

тки гиперемии выделяется отёчностью и наличием точечного или сплошного белого налёта, легко снимающегося шпателем. Болезненность при глотании отсутствует [7,10].

### Диагностика

Складывается из данных опроса, состояния стоматологического статуса, результатов микологического исследования.

Клиническая оценка патологического состояния слизистой проводится по общепринятым диагностическим критериям: изменению цвета (белые, красные, сочетанные), изменению рельефа (гладкие, возвышенные), локализации участков поражения (по топографическим зонам), форме, размеру, глубине поражения, пальпации в сопоставлении с окружающими тканями, контурам поражений, площади поражений.

Наиболее важный критерий – цвет поражений (красные – в результате воспалительной сосудистой реакции без нарушения целостности слизистой); характерно для эритематозной формы кандидоза. Белые – кератический тип – нарушение процесса ороговения (гиперпластическая форма); некротический тип – нарушение целостности эпителия (псевдомембранозная эрозивно-язвенная форма).

### Лабораторные исследования

I этап – микроскопия патологического материала (производится с помощью бактериологической петли или желобоватого металлического зонда). Патологический материал особенно жидкий, рекомендуется исследовать непосредственно после взятия, так как быстрое размножение дрожжевых клеток не позволяет составить конкретное представление о напряжённости грибковой инфекции. Окраска производится по методу Грамма, Романовского - Гимзы, Боголепова. В тканях можно видеть окрашенные в фиолетово-красные или синие цвета, хорошо контурированные blastospores и псевдомицелии.

Для получения культуры кандиды производят посев на среду Сабуро. При получении

чистой культуры идентификацию проводят двумя наиболее простыми методами (определение ферментативной активности по сбраживанию сахаров) и теста зародышевых трубочек, который положителен у *C. albicans*. Однократные выделения гриба со слизистой оболочки 300 колоний в одном мл рассматривается как кандидоносительство. Обнаружение при первичном посеве от 100 до 1000 клеток и более в одном мл смыва трактуется как признак кандидоза. Диагноз подтверждается, если при повторном посеве будет отмечено существенное увеличение количества грибов, даже если при первичном посеве грибов было немного. Лишь количественное исследование в динамике делают культуральный метод надёжной опорой в диагностике кандидоза.

Грибы кандиды являются полноценными антигенами, в связи с этим для диагностики используются серологические реакции: (РА, РСК, РП, РПГА - РНГА) 15,8,12,13,14,15I.

### Принципы лечения

В лечении оральных кандидозов ведущее место занимает этиотропная терапия (таблица 1). Для максимально правильного и рационального лечения определяется чувствительность штаммов к антимикозным препаратам и антисептикам.

Лечение кандидоза проводится в среднем 12-15 дней до полного исчезновения симптомов заболевания. При хроническом кандидозе следует повторять курсы лечения. При распространённом процессе, висцеральном кандидозе лечение заболевания должно проводиться в сотрудничестве с терапевтом и другими специалистами (микологами).

При ограниченном поражении полости рта назначают орошение полости рта 1% раствором соды или растворами натриевой соли нистатина, леворина (концентрация 5 мг/мл), 5% левориную мазь, 1-2% водные растворы метиленового синего и др.

При отсутствии эффекта от местного лечения назначают противогрибковые антибиотики: нистатин или леворин (по 500 000 ЕД 4-8 раз в день, до 6-8 млн ЕД в сутки в течение 10-15 дней, что отличает эту схему от

Таблица 1

## Классификация противогрибковых препаратов

Группы препаратов	Международное название препарата
Полиены	Нистатин Леворин Натамицин Амфотерицин В
Азолы <i>Имидазолы</i>  <i>Триазолы</i>	Кетоконазол Клотримазол Миконазол Бифоназол Флуконазол Интраконазол
Препараты разных групп	Тербинафин Гризеофульвин Нитрофугин Калия йодид

Таблица 2

## Антимикотические препараты при грибковой инфекции в хирургии

Возбудитель	Флуконазол	Интраконазол	Амфотерицин В
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsiliosis</i>	Ч	Ч	Ч
<i>C. glabrata.</i>	Ч (15% Р)	Ч (около50%Р)	Ч (рост Р)
<i>C. krusei</i>	Р	Ч (30% Р)	Ч (рост Р)
<i>C. lusitaniae</i>	Ч	Ч	Ч (рост Р)

Примечание: Ч – чувствительные, Р – резистентные.

традиционного назначения антибиотиков). Следует помнить о токсическом влиянии больших доз классических противомикробных антибиотиков (в особенности леворина, назначение которого детям и пожилым противопоказано ввиду несостоятельности дезинтоксикационной функции печени у последних). Современным препаратам этого ряда (микосепт, миконазол, ламизил и др.) следует отдавать предпочтение.

Более эффективно влияние при хроническом кандидозе амфоглюкамина, который назначают в дозе по 500 тыс. единиц 2 раза в день после еды. Не менее эффективен микогептин, назначаемый по 250 тыс. единиц 2 раза в день.

В последние годы были синтезированы такие высокоэффективные противогрибковые препараты, как низорал и дифлюкан. Низорал назначают по 1 таблетке по 200 мг 1 раз в сут-

ки в течение 144 дней. Дифлюкан применяют по 1 капсуле 50 мг в сутки в течение 1-2 недель. I23I (табл.2) I16.17.18.19.20.21.22.23I.

## Литература

1. Кандидоз / О. К. Хмельницкий [и др.]. – Л.: Медицина, 1984. – С. 20-23.
2. Шахмейстер, И. Я. Для тех, кто лечит грибковые заболевания / И. Я. Шахмейстер, С. А. Бутова, Г. Н. Бутова // Здоровье. – 1999. – № 6. – Прилож. – С. 16-26.
3. Бутова, С. А. Клинические разновидности и лечение кандидоза / С. А. Бутова, В. Г. Воинова // Обмен опытом. – 1997. – № 4. – С. 24-28.
4. Влияние *Leptotrichia buccalis* на клиническое течение себорейного дерматита и принципы терапии / С. В. Кириллов [и др.] // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. – 2006. – № 7. – С. 40-42.
5. Крыжановский, В. Л. Профилактика и лечение кандидозов антимикотиками: преимущество Микосиста / В. Л. Крыжановский // Медицинские новости. – 2005. – №7. – С. 23-25.

6. Лукиных, Л. М. Заболевание слизистой оболочки полости рта / Л. М. Лукиных. – Н.Новгород.: НГМА, 2000. – С. 142-159.
7. Скрипкин, Ю. К. Кожные и венерические болезни / Ю. К. Скрипкин, А. Л. Машкиллейсон, Г. Я. Шаропова. – М.: Медицина, 1995. – С. 121-124.
8. Кандидоз кожи и слизистых оболочек / А. А. Антоньев [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – С. 5-42.
9. Мавлянова, Ш. З. Клинико-иммунологическая характеристика кандидозной сенсibilизации у больных хроническими дерматозами / Ш. З. Мавлянова // Обмен опытом. – 2001. – №5. – С. 44-45.
10. Стоматология / Е. В. Боровский [и др.]. – М.: Медицина, 1987. – С. 199-200.
11. Кандидоз полости рта / С. В. Латышева [и др.]. – Минск, 2005. – С. 16-18.
12. Бойко, Г. И. Критерии цитологической оценки кандидоза полости рта / Г. И. Бойко, Г. П. Соснин // Материалы III Съезда стоматологов Беларуси. – Минск, 1997. – С. 36-37.
13. Хмельницкий, О. К. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины / О. К. Хмельницкий, В. М. Котович. – 1995. – №11. – С. 506-509.
14. Этиология микозов кожи и её придатков у пациентов, длительно получающих системные глюкокортикостероиды / Ю. И. Гудков [и др.] // Успехи медицинской микологии: материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 8. – С. 26-28.
15. Караулов, А. В. Коррекция дисбактериозов кишечника и ротовой полости в комплексной иммуно-реабилитации больных острой пневмонией / А. В. Караулов, З. В. Бецова // Успехи медицинской микологии: материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 7. – С. 72-73.
16. Изучение возможности использования лактобактерий в профилактике и лечении кандидоза ЛОР органов / О. Г. Вольская [и др.] // Успехи медицинской микологии: материалы IV всероссийского конгресса по медицинской микологии. – М.: Национальная академия микологии. – 2006. – Т. 7. – С. 138-140.
17. Царицынский, М. М. Терапевтическая стоматология / М. М. Царицынский. – Москва – Ростов-на-Дону, 2004. – С. 313-316.
18. Ивириели, М. В. Оральный кандидоз. Этиология, патогенез, организация лечебной помощи / М. В. Ивириели, Н. О. Абашидзе // Клиническая стоматология. – 1999. – №2. – С. 52-57.
19. Михайлов, И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии / И. Б. Михайлов. – СПб, 2001. – С. 119-126.
20. Клиническая фармакология антибиотиков / Л. С. Страчунский [и др.]. – Смоленск, 2004. – С. 88-98.
21. Федюкович, Н. И. Справочник по лекарственным препаратам / Н. И. Федюкович. – Минск – Ростов-на-Дону, 2001. – Ч.1. – С. 38.
22. Адашкевич, В. П. Кожные и венерические болезни / В. П. Адашкевич. – Витебск, 1999. – С. 32.
23. Илюкевич, Г. В. Антимикробная химиотерапия в хирургии / Г. В. Илюкевич. – Минск: Беларуская навука, 2003. – С. 42-43.

*Поступила 22.11.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.*

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОГО И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ЭФФЕКТА НОВОГО ВИДА СЫРЬЯ МАКЛЕЙИ МЕЛКОПЛОДНОЙ – *FOLIA MACLEAYAE*

ФРОЛОВА А.В., КОСИНЕЦ А.Н., БУЛАВКИН В.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*

**Резюме.** Проведен сравнительный анализ *in vitro* и *in vivo* антимикробной активности раствора сангвиритрина, раствора берберина и настоев из листьев и травы маклейи мелкоплодной в отношении возбудителей хирургической инфекции. Показано, что выраженной антимикробной активностью обладают раствор сангвиритрина и настой листьев маклейи мелкоплодной. Очень слабый антимикробный эффект проявил раствор берберина. При сравнительном изучении *in vitro* иммуномодулирующей активности различных извлечений маклейи мелкоплодной установлено, что настой из листьев растения восстанавливает до нормального уровня ослабленную бактерицидную активность нейтрофилов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями. Экспериментальным исследованием показана перспективность нового вида сырья (листья) для производства эффективных лекарственных средств на его основе. Благодаря выраженному антимикробному и иммуномодулирующему эффекту настой из листьев маклейи мелкоплодной может быть рекомендован для использования в I фазе раневой инфекции с целью ускорения процессов очищения ран от патогенной микрофлоры и созревания грануляционной ткани.

**Ключевые слова:** маклейи мелкоплодная, антимикробный эффект.

**Abstract.** The comparative analysis of antimicrobial activity of sanguiritrin solution, berberin solution and infusions from leaves and herb of *Macleayae microcarpae* with regard to causative agents of surgical infection was made *in vitro* and *in vivo*. Sanguiritrin solution and infusion from leaves of *Macleayae microcarpae* were shown to possess marked antimicrobial activity. Berberin solution showed very slight antimicrobial effect. While conducting *in vitro* a comparative study of immunomodulating activity of various extractions of *Macleayae microcarpae* it was determined, that infusion from plant leaves restores up to normal level the weakened bactericidal activity of neutrophils in patients with pyoinflammatory diseases and complications.

By the experimental research good prospects of this new kind of raw material (leaves) for manufacture of effective medicinal preparations on its basis were shown. Due to marked antimicrobial and immunomodulating effects infusion from leaves of *Macleayae microcarpae* can be recommended for use in the first phase of wound infection to accelerate the processes of cleaning the of wounds out of pathogenic microflora and maturation of granulation tissue.

**В**ряд ли для какой-либо другой цели в медицинской практике было предложено большее число как отдельных средств и их сочетаний (рецептов), так и целых методов и систем, чем для лечения ран

**Адрес для корреспонденции:** 210602, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК - Фролова А.В.

[1-7]. Но даже самые эффективные лекарственные средства в процессе их применения снижают свою активность и начинают вызывать неожиданные побочные эффекты. Мутагенное действие антибиотиков на патогенную микрофлору обусловило изменение как этиологической структуры гнойной хирургической инфекции, так и биологических свойств микробной клетки с появлением антибиотикорезис-

тентных штаммов. Следствием этих изменений явилось прогрессирующее снижение эффективности антибиотикотерапии на фоне растущей аллергизации населения.

Исход хирургического лечения во многом зависит не только от местных факторов в очаге поражения, но и от общего состояния макроорганизма [8, 9]. Поэтому в последние десятилетия все больше признается необходимость применения в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными осложнениями иммунокорректирующей терапии.

При ежегодно отмечаемом росте гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений, в большинстве своем тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению, и значительных финансовых затратах на длительную и эффективную антибактериальную терапию, система здравоохранения заинтересована в экономически выгодных лекарственных средствах, в том числе растительного происхождения.

Включение фитотерапии в комплекс профилактических и лечебных мероприятий на различных стадиях заболеваний становится не только экономически выгодным, но и патогенетически оправданным и полезным, особенно при хронических процессах [10, 11].

В 1964 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте лекарственных растений Б.К. Ростоцким из трех видов хохлаток *Corydalis Sewerzowii* Regel., *Corydalis stricta* Steph. и *Corydalis Ledebouriana* Kaz. et Kir. (сем. Papaveraceae Juss.) был выделен алкалоид сангвинарин, на основе которого впоследствии был разработан антимикробный препарат «Сангвинарин» [12]. В 1967-1968 гг. сотрудниками Пятигорского фармацевтического института В.А. Челомбитько и Д.А. Муравьевой было предложено использовать в качестве сырьевой базы для его промышленного производства надземную часть восточно-азиатских видов сем. Маковых – маклейи сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.) и маклейи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) [13, 14]. Дальнейшее изучение химического состава этих растений послужило основанием для разработки в середине 70-х го-

дов нового антимикробного препарата «Сангвиритрин», состоящего из суммы двух близких по структуре и свойствам бисульфатов четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина.

Большинство клиницистов отметили хорошую переносимость лекарственных форм этого препарата, отсутствие раздражающего действия при длительном лечении заболеваний кожи и слизистых оболочек [15-18]. Одним из новых научно-практических направлений работы по борьбе с хирургической инфекцией является создание и внедрение в медицинскую практику материалов и изделий с антимикробным эффектом (средства личной гигиены, пластыри, бинты, шовные материалы) [199-266]. Наличие широкого спектра и высокой антимикробной активности действующих веществ – одно из основных требований к этим изделиям. Сущность самого направления заключается в создании длительно действующих иммобилизованных антисептиков, из которых активное вещество в необходимой дозе непрерывно поступает в рану. Сегодня, помимо таблеток по 0,005 г, 1% линимента, 0,2% водно-спиртового раствора, разработаны и рекомендованы к производству мазь сангвиритрина, свечи, коллагеновые пленки, губки, гели, дезинфицирующие растворы для пропитывания салфеток, детского белья, спецодежды и обработки оборудования [12].

В Республике Беларусь этот препарат не зарегистрирован и с начала 90-х годов отсутствует в аптечной сети.

Целью нашей работы явилось изучение антимикробной и иммуномодулирующей активности различных извлечений из маклейи мелкоплодной, чтобы предложить альтернативу антимикробному препарату «Сангвиритрин».

## Методы

Объектами исследования антимикробной активности и сравнения *in vitro* явились:

- 1) раствор сангвиритрина,
- 2) раствор берберина,
- 3) настой травы маклейи мелкоплодной,
- 4) настой листьев маклейи мелкоплодной.

Объектами исследования антимикробной активности и сравнения *in vivo* явились:

1) ткань атравматичная, пропитанная смесью бисульфатов четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина (сангвиритрин),

2) ткань атравматичная, пропитанная настоем из листьев маклей мелкоплодной,

3) ткань атравматичная, пропитанная настоем из травы маклей мелкоплодной,

4) ткань атравматичная, пропитанная раствором фурацилина,

5) ткань атравматичная без носителей.

Алкалоиды получены из уксуснокислого экстракта маклей мелкоплодной, их содержание в объектах составляло 0,1-0,2 ммоль/г ткани.

В качестве ткани атравматичной использовано полотно трикотажное сетчатое медицинское ТУ РБ 300031282.004\_2000.

Антимикробная активность образцов *in vitro* изучена в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 026, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и референс-штаммов, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, находящихся на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии».

На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносили взвесь  $10^9$  колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Настой (раствор) испытуемого образца, стерильный физиологический раствор (контроль) в объеме 20 мкл вносили в лунки и после суточной инкубации в термостате при  $t=37^{\circ}\text{C}$  измеряли размеры зон задержки роста микроорганизмов. При отсутствии зоны задержки роста считали, что антимикробная активность отсутствует.

Антимикробная активность образцов *in vivo* изучена на модели гнойной раны у крыс. В асептических условиях под эфирным наркозом в лопаточной области крысы иссекались кожный лоскут и подкожная клетчатка до подлежащей фасции площадью  $552\pm 0,8$  мм<sup>2</sup>. Края и дно раны подвергались размозжению при

помощи зажима Кохера. Для моделирования гнойной раны использовали микробные взвеси штаммов *S. aureus* ATCC 25923 и *E. coli* ATCC 25922, содержащие 1 млрд. микробных тел в 1 мл, которыми контаминировали раны. Инфицирующая доза составляла 2 мл на 200 г массы крысы [277]. С целью изолирования раны от попадания микрофлоры из окружающей среды животным под кожу вшивали полиэфирные кольца, которые после введения суточной культуры микроорганизма закрывались крышечками.

Животные были разделены на следующие группы.

В первую группу вошли крысы, на раневую поверхность которых накладывали ткань атравматичную, пропитанную раствором сангвиритрина (позитивный контроль).

Во второй (опытной) группе на раневую поверхность накладывали ткань атравматичную, пропитанную настоем листьев маклей мелкоплодной.

В третьей группе (опытной) накладывали ткань атравматичную, пропитанную настоем травы маклей мелкоплодной.

В четвертой (контрольной) на раневую поверхность накладывали ткань атравматичную, пропитанную раствором фурацилина.

В пятой группе (негативный контроль) на раневую поверхность накладывали ткань атравматичную без носителей.

Переязки проводились 1 раз в сутки ежедневно.

Каждая группа состояла из двух подгрупп: в первую входили животные с ранами, инфицированными *S. aureus*, во вторую – с ранами, инфицированными *E. coli*.

Антимикробную активность исследуемого образца выявляли в ходе бактериологического исследования раневого содержимого и количественного контроля за его микрофлорой (метод исследования микробной обсеменности раневой поверхности по Радоману В.Е., 1991). С этой целью стерильной стандартной бактериологической петлей диаметром 3 мм брали соскоб с раневой поверхности и осторожно высевали (40 штрихов с одного забора) на чашку Петри с кровяным агаром в сектор А (рис. 1). Петлю обжигали и прово-



Рис. 1. Диаметры зон подавления роста *S. aureus*  
Условные обозначения:

1 – раствор сангвиритрина, 2 – настой травы маклей мелкоплодной, 3 – настой листьев маклей мелкоплодной, 4 – раствор берберина, к – стерильный физиологический раствор.

дили 4 раза по поверхности агара из сектора А в сектор I, затем снова обжигали и проводили через сектор I в сектор II четыре раза. Процедуру повторяли еще раз из сектора II в III. Затем чашку с кровяным агаром ставили в термостат на сутки при 37°C. По тому, в каком секторе и в какой степени происходит рост колоний, судили о микробной обсемененности. Зависимость между числом колоний в секторе чашки и интенсивностью обсемененности находилась по таблице [28].

Для изучения иммуномодулирующего эффекта маклей мелкоплодной *in vitro* были использованы клетки иммунной системы пациентов с гнойными послеоперационными осложнениями. Изучены различия в показателях иммунного статуса до и после инкубации клеток с раствором сангвиритрина, настоем из листьев маклей мелкоплодной и раствором полисахаридов этого растения.

Иммунный статус пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями оценивали по количеству лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов, фагоцитарной и метаболической актив-

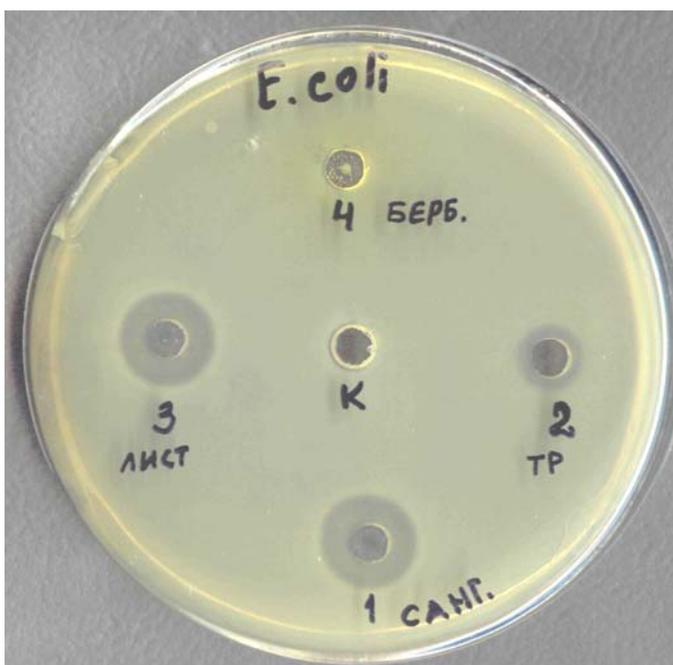


Рис. 2. Диаметры зон подавления роста *E. coli*  
Условные обозначения:

1 – раствор сангвиритрина, 2 – настой травы маклей мелкоплодной, 3 – настой листьев маклей мелкоплодной, 4 – раствор берберина, к – стерильный физиологический раствор.

ности нейтрофилов в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте [29].

### Результаты и их обсуждение

Учитывая, что в растениях рода *Macleaya*, помимо четвертичных бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина, накапливаются и другие алкалоиды группы протоберберина (берберин, коптизин), а также третициные алкалоиды (протопин, аллокриптопин), обеспечивающие различный фармакологический эффект, актуальным явилось проведения сравнительного анализа антимикробной активности алкалоидов растения.

При сравнительном изучении растворов алкалоидов нами установлены выраженный антимикробный эффект раствора сангвиритрина и низкая антимикробная активность раствора берберина, несмотря на то, что он также относится к группе четвертичных алкалоидов. Возможно, это связано со значительными различиями в физико-химических свойствах и с различной химической структурой четвертичных бензо[с]фенантридиновых

(сангвинарин и хелеритрин) и протобербериновых (берберин) алкалоидов.

Диаметры зон подавления роста *S. aureus* и *E. coli* образцами приведены на рисунках 1-2.

Поскольку перед нами стояла задача – предложить альтернативу препарату «Сангвиритрин» (смеси очищенных алкалоидов сангвинарина и хелеритрина), а настой помимо этих алкалоидов содержит другие действующие вещества, целесообразным стало изучить взаимодействие между ними.

Из рисунков 1-2 видно, что настой из листьев обладает антимикробной активностью, достоверно более выраженной, чем настой из травы ( $p < 0,001$ ), но не отличающейся от раствора сангвиритрина ( $p < 0,001$ ). Эти данные позволяют сделать вывод об индифферентности сопутствующих веществ маклей мелкоплодной, поскольку, в отличие от «Сангвиритрина», настой, помимо сангвинарина и хелеритрина, содержит и другие действующие вещества, например флавоноиды, органические кислоты. В случае обнаружения изменения размера зоны задержки роста микроорганизмов настоем маклей мелкоплодной в сравнении с раствором сангвиритрина, необходимо было бы признать усиление или ослабление эффекта сопутствующими веществами.

Изучение их взаимосвязи является целесообразным при разработке антимикробных лекарственных средств на основе маклей.

При экспериментальном изучении антимикробной активности образцов на модели гнойной раны были получены следующие результаты.

В день операции микробная обсемененность ран во всех группах животных составила  $10^5 - 10^6$  (десятичный логарифм равен  $5,2 \pm 0,04$ ), значение рН среды в них было равно 3,5. На следующий день происходил рост микробной обсемененности до  $10^6 - 10^7$  (десятичный логарифм составил  $6,9 \pm 0,02$ ). Лечение начинали на вторые сутки после заражения. К этому моменту у всех животных выявлялись признаки гнойного воспаления: отек и гиперемия краев раны и окружающих тканей, наличие гноя и некротических масс. Животные становились малоподвижными, вялыми, наблюдалась тахикардия, потеря массы составляла до 10%.

Наблюдения показали, что в первых трех группах в процессе лечения происходило быстрое снижение микробной обсемененности ран и исчезновение микрофлоры. Однако в зависимости от вида инфицирующего агента наблюдались различия в подгруппах.

При сравнительном изучении течения раневого процесса в подгруппах животных, раны которых контаминированы *S. aureus*, нами отмечено следующее.

В первых двух подгруппах через сутки от начала лечения воспалительная реакция была слабо выраженной, отмечались незначительный отек и гиперемия краев раны. Отделяемое из раны было скудным, микробная обсемененность составляла  $10^4 - 10^5$  (средний десятичный логарифм –  $4,1 \pm 0,16$ ). В третьей подгруппе микробная обсемененность ран составила  $10^5 - 10^6$  (десятичный логарифм равен  $5,2 \pm 0,12$ ), что достоверно отличалось от картины в первых двух ( $p < 0,001$ ).

В четвертой подгруппе, в которой лечение проводили раствором фурацилина, микробная обсемененность равнялась  $10^6 - 10^7$  (десятичный логарифм составил  $6,6 \pm 0,13$ ), а в пятой – наблюдалось бурное развитие гнойно-воспалительного процесса, сопровождавшееся обильным гнойным отделяемым, микробная обсемененность продолжала нарастать и составляла  $10^7 - 10^8$  (десятичный логарифм –  $7,5 \pm 0,1$ ).

На 2-е сутки от начала лечения микробная обсемененность в первых двух подгруппах составила  $10^2$  (десятичный логарифм равен  $2 \pm 0,09$ ), раны очистились от патологического содержимого, шел активный процесс заживления. В третьей подгруппе бактериологические исследования подтверждали снижение обсемененности, она составила  $10^4 - 10^5$  (десятичный логарифм равен  $4,4 \pm 0,11$ ). При визуальном осмотре установлено, что произошло уменьшение отека и гиперемии краев раны; гнойное отделяемое значительно уменьшилось, тенденции к распространению некроза не отмечено.

В четвертой подгруппе животных увеличилось количество гноя и некротических масс, микробная обсемененность составила  $10^7 - 10^8$  (десятичный логарифм равен  $7,6 \pm 0,16$ ),

а в пятой – помимо нарастания микробной обсемененности до  $10^8$  (десятичный логарифм составил  $8,1 \pm 0,11$ ) – была отмечена генерализация инфекции. В контрольных подгруппах значение рН среды раневого содержимого равнялось 3,0-3,5, а в опытных – 7,3.

У животных первых двух подгрупп отмечено исчезновение раневого отделяемого к третьим суткам (5-е сутки после операции), полное заживление ран наступало к 5 суткам лечения. Пятые сутки после операции характеризовались значительным уменьшением раневого отделяемого, снижением микробной обсемененности до  $10^2$  (десятичный логарифм равен  $2,1 \pm 0,06$ ) в третьей подгруппе. рН среды оставался слабо-щелочным.

В четвертой подгруппе раневое отделяемое имело по-прежнему кислую среду, края ран оставались гиперемизированными и отечными, по видовому составу микрофлора приобрела полиморфный характер, помимо *S. aureus* высевался *P. vulgaris*. Микробная обсемененность составляла  $10^7$  (десятичный логарифм равен  $7,5 \pm 0,1$ ). У животных пятой подгруппы к этому моменту микробная обсемененность составляла  $10^{8-9}$  (десятичный логарифм равнялся  $8,3 \pm 0,11$ ), раневой процесс продолжал прогрессировать, характеризуясь обильным отделяемым, некрозом окружающих рану тканей и присоединением *P. vulgaris*, *E. coli*.

На шестые сутки после операции в третьей подгруппе раны были очищены от пато-

генной микрофлоры, микробная обсемененность отсутствовала, грануляции имели сочный вид. В четвертой подгруппе шел интенсивный воспалительный процесс, микробная обсемененность составляла  $10^{5-6}$  (десятичный логарифм равен  $5,8 \pm 0,08$ ), в пятой подгруппе прогрессировала генерализация инфекции, сопровождавшаяся некрозом тканей.

На восьмые сутки в ранах у крыс четвертой подгруппы количество гноя и некротических масс несколько уменьшилось, хотя края оставались инфильтрированными, воспалительная реакция в ране сохранялась, среда была кислой (рис. 3).

Несколько отличалось течение раневого процесса у животных, раны которых были контаминированы *E. coli*.

В первых двух подгруппах отмечено незначительное снижение выраженности воспалительной реакции через двое суток от начала лечения. До этого времени микробная обсемененность ран составляла  $10^6-10^7$  (десятичный логарифм равен  $6,3 \pm 0,14$ ). Края ран были отечны, гиперемизированы, раневое отделяемое обильное, гнойное, имело резкий запах. В третьей подгруппе микробная обсемененность составила  $10^7$ .

В четвертой и пятой подгруппах микробная обсемененность составляла  $10^9$ , рН среды раневого содержимого был равен 3,5. Края ран имели сильную отечность, вокруг ран прослеживались участки некроза.

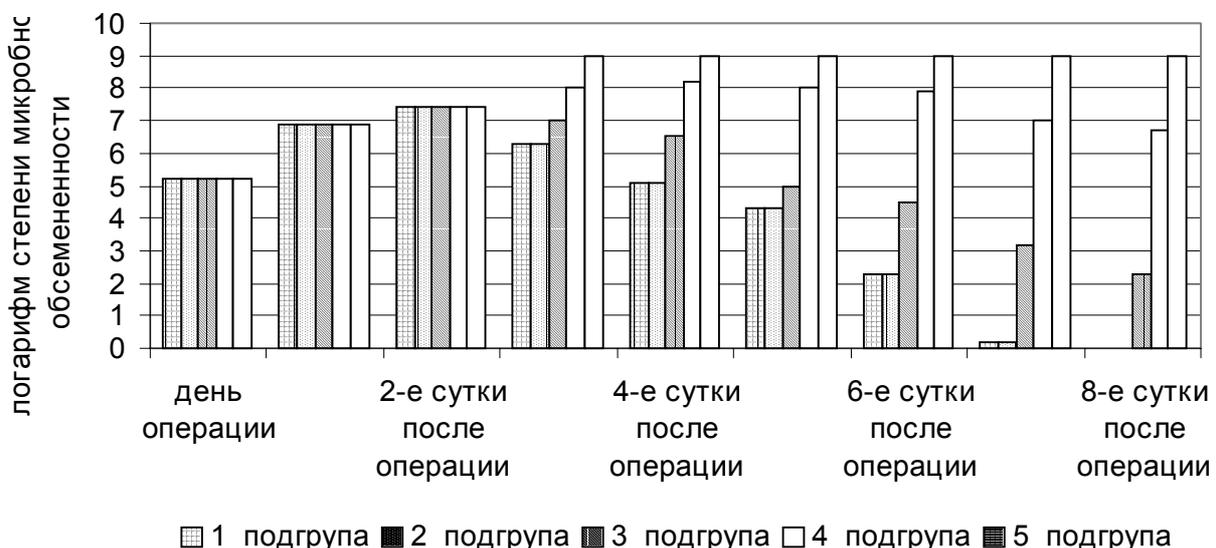


Рис. 3. Степень микробной обсемененности ран животных, инфицированных *S. aureus*.

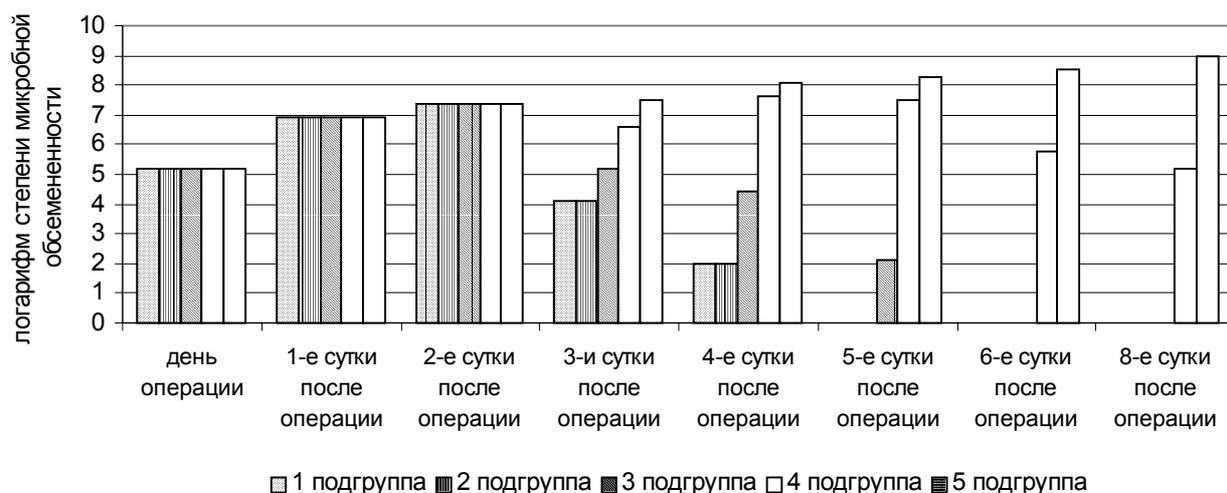


Рис. 4. Степень микробной обсемененности ран животных, инфицированных *E. coli*

После третьих суток лечения наблюдалось незначительное уменьшение гиперемии и отечности ран, микробная обсемененность составляла  $10^5-10^6$  (десятичный логарифм равен  $5,1 \pm 0,12$ ). В четвертой и пятой подгруппах животные были вялыми, мало подвижными. Раневое отделяемое приобрело грязно-серый оттенок, резкий неприятный запах, микробная обсемененность составляла  $10^9$ , рН среды имел выраженный сдвиг в кислую сторону. У 72% животных отмечена генерализация инфекции. При этом у них появилось обильное отделяемое из глаз и носа, нарастала одышка, ректальная температура достигала  $43^\circ\text{C}$ .

Пятые сутки лечения характеризовались интенсивным очищением ран в первой и второй подгруппах, в третьей этот процесс был несколько замедлен. Раневое отделяемое становилось скудным, исчезал резкий неприятный запах, микробная обсемененность составляла  $10^4-10^5$  (десятичный логарифм равен  $4,3 \pm 0,13$ ). В контрольной подгруппе происходила дальнейшая генерализация инфекции, отмечен полиморфизм микрофлоры (присоединение *P. vulgaris*).

На шестые сутки у животных первых двух подгрупп отмечен процесс выздоровления. Микробная обсемененность ран составляла  $10^2$  (десятичный логарифм равен

$2,3 \pm 0,09$ ). Полное заживление ран завершилось на восьмые сутки после операции (рис. 4).

Учитывая, что в патогенезе развития гнойных осложнений в хирургии значительное место отводится нарушениям в иммунной системе и неспецифической резистентности организма, желательным условием при разработке лекарственных средств выступает наличие иммунокорригирующего эффекта.

Сравнительная характеристика показателей иммунитета до и после инкубации клеток иммунной системы пациентов с раствором сангвиритрина, настоем из листьев маклей мелкоплодной и раствором полисахаридов этого растения приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, при сопоставлении показателей иммунитета до и после инкубации клеток с извлечениями различных действующих веществ маклей мелкоплодной отмечается ее способность проявлять иммуномодулирующий эффект в отношении клеточного звена иммунитета.

При сопоставлении показателей иммунитета также отмечены некоторые различия в силе их иммуномодулирующего эффекта.

Так, после инкубации клеток с настоем маклей мелкоплодной отмечено достоверное повышение количества Т-лимфоцитов с  $37,5 \pm 0,20\%$  до  $55,7 \pm 0,44\%$  ( $p < 0,001$ ), но оно оказалось достоверно ниже, чем у доноров

Таблица 1

**Показатели иммунитета до и после инкубации клеток иммунной системы пациентов с раствором сангвиритрина, настоем из листьев маклей мелкоплодной и раствором полисахаридов**

Показатель	Лимфоциты больных				Лимфоциты доноров
	До инкубации	После инкубации			
		с раствором сангвиритрина	с настоем маклей	с раствором полисахаридов	
лимфоциты	18,6±0,13			29,6±0,28	30,9±0,21
Т-общие	37,5±0,20 <sup>2,3,4,5</sup>	55,1±0,32 <sup>1,4,5</sup>	55,7±0,44 <sup>1,4,5</sup>	56,1±0,36 <sup>1,2,3,5</sup>	57,3±0,22 <sup>1,2,3,4</sup>
Т-активные	18,9±0,07 <sup>2,3,4,5</sup>	20,1±0,07 <sup>1,5</sup>	20,7±0,1 <sup>1,5</sup>	21±0,14 <sup>1,5</sup>	22,1±0,3 <sup>1,2,3,4</sup>
Т-хелперы	33,3±0,43 <sup>2,3,4,5</sup>	36,6±0,26 <sup>1,3,4,5</sup>	39,7±0,26 <sup>1,2,5</sup>	39,8±0,3 <sup>1,2,5</sup>	42±0,34 <sup>1,2,3,4</sup>
Т-супрессоры	23,9±0,66 <sup>2,3,4,5</sup>	19,7±0,11 <sup>1,3,4,5</sup>	17,1±0,14 <sup>1,2</sup>	17,2±0,02 <sup>1,2</sup>	16,6±0,19 <sup>1,2</sup>
ИРИ	1,39 <sup>2,3,4,5</sup>	1,85 <sup>1,3,4,5</sup>	2,32 <sup>1,2,5</sup>	2,31 <sup>1,2,5</sup>	2,53 <sup>1,2,3,4</sup>
В-лимфоциты	16,2±0,8 <sup>2,3,4,5</sup>	10,9±0,16 <sup>1,4,5</sup>	11,1±0,23 <sup>1,5</sup>	11,9±0,22 <sup>1,2,5</sup>	8,15±0,08 <sup>1,2,3,4</sup>

Примечание. <sup>1</sup> различия достоверности показателей до инкубации, <sup>2</sup> различия достоверности показателей после инкубации с раствором сангвиритрина, <sup>3</sup> различия достоверности показателей после инкубации с настоем маклей мелкоплодной, <sup>4</sup> различия достоверности показателей после инкубации с полисахаридами маклей мелкоплодной, <sup>5</sup> различия достоверности показателей у доноров.

Таблица 2

**Фагоцитарная и метаболическая активность нейтрофилов больных до и после инкубации с раствором сангвиритрина, настоем из листьев маклей мелкоплодной и раствором полисахаридов**

Показатель	Лимфоциты больных				Лимфоциты доноров
	До инкубации	После инкубации			
		с раствором сангвиритрина	с настоем маклей	с раствором полисахаридов	
НСТсп	26,7±0,22 <sup>2,3,4,5</sup>	12±0,18 <sup>1,4</sup>	12,4±0,13 <sup>1,4,5</sup>	13,3±0,22 <sup>1,2,3,5</sup>	11,5±0,36 <sup>1,3,4</sup>
НСТст	58,1±0,23 <sup>2,3,4,5</sup>	34,1±0,12 <sup>1,4,5</sup>	34,8±0,25 <sup>1,4,5</sup>	36,5±0,5 <sup>1,2,3</sup>	37,1±0,13 <sup>1,2,3</sup>
ФЧ	3,1±0,35 <sup>2,3,4,5</sup>	8,7±0,05 <sup>1</sup>	8,5±0,02 <sup>1,4,5</sup>	8,0±0,03 <sup>1,2,5</sup>	9,4±0,3 <sup>1,3,4</sup>
ФИ	40,1±0,1 <sup>2,3,4,5</sup>	72,9±0,03 <sup>1,4,5</sup>	72,7±0,2 <sup>1,4,5</sup>	71,3±0,23 <sup>1,2,3,5</sup>	82,1±0,01 <sup>1,2,3,4</sup>

Примечание. <sup>1</sup> различия достоверности показателей до инкубации, <sup>2</sup> различия достоверности показателей после инкубации с раствором сангвиритрина, <sup>3</sup> различия достоверности показателей после инкубации с настоем маклей мелкоплодной, <sup>4</sup> различия достоверности показателей после инкубации с полисахаридами маклей мелкоплодной, <sup>5</sup> различия достоверности показателей у доноров.

(57,3±0,22%) (p<0,001). При этом сила иммунокорректирующего эффекта у настоя достоверно не отличалась от раствора полисахаридов (56,1±0,36%) (p>0,05).

Под влиянием настоя отмечено повышение количества Т-хелперов с 33,3±0,43% до 39,7±0,26% после инкубации (p<0,001), что достоверно превосходило показатели после инкубации клеток с раствором сангвиритрина 36,6±0,26% (p<0,001), но не достоверно отличалось от показателя после инку-

бации с раствором полисахаридов (39,8±0,3%) (p>0,05).

Настой маклей мелкоплодной достоверно снижал количество Т-супрессоров до 17,1±0,14% по сравнению с первоначальным значением (23,9±0,66%) (p<0,001). При этом не отмечено достоверных различий в действии настоя и раствора полисахаридов (17,2±0,02%) (p>0,05), а раствор сангвиритрина был достоверно слабее настоя маклей – 19,7±0,11% и 17,1±0,14% соответственно (p<0,001).

В связи с различиями в хелперно-супрессорной системе получены различные показатели иммунорегуляторного индекса, который после инкубации с настоем маклей был равен 2,32, что не отличалось от показателя после инкубации с полисахаридами маклей (2,31), но было выше значений до инкубации (1,39) ( $p < 0,001$ ) и ниже, чем у доноров (2,53) ( $p < 0,001$ ).

Инкубация клеток с извлечениями маклей мелкоплодной оказала положительное влияние и на содержание В-лимфоцитов. После инкубации с настоем оно достоверно снизилось в сравнении с первоначальным значением ( $16,2 \pm 0,8\%$ ) до  $11,1 \pm 0,23\%$  ( $p < 0,001$ ), но было достоверно выше, чем у доноров ( $8,15 \pm 0,08\%$ ) ( $p < 0,001$ ). Нами не отмечено достоверных различий в иммунокорригирующей активности в отношении В-лимфоцитов у настоя маклей и раствора сангвиритрина ( $10,9 \pm 0,16\%$ ) ( $p > 0,05$ ) и у раствора полисахаридов ( $11,9 \pm 0,22\%$ ) ( $p > 0,05$ ).

Особенно выраженное влияние извлечений маклей мелкоплодной прослеживается в отношении системы неспецифической резистентности организма (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, под влиянием всех извлечений установлена тенденция к увеличению фагоцитарной и поглотительной функции нейтрофилов.

Фагоцитарный индекс после инкубации клеток с настоем увеличился с  $40,1 \pm 0,1\%$  до  $72,7 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,001$ ), что достоверно не отличалось от фагоцитарного индекса, полученного после инкубации клеток с раствором сангвиритрина ( $72,9 \pm 0,03\%$ ) ( $p > 0,05$ ), и после инкубации с раствором полисахаридов –  $71,3 \pm 0,23$  ( $p > 0,05$ ). Фагоцитарное число под влиянием извлечений достоверно увеличивалось с  $3,1 \pm 0,35$  до  $8,7 \pm 0,05$  ( $p < 0,001$ ) – после инкубации с раствором сангвиритрина, до  $8,5 \pm 0,02$  (после инкубации с настоем) ( $p < 0,001$ ), до  $8,0 \pm 0,03$  (после инкубации с раствором полисахаридов), но было достоверно ниже, чем у доноров ( $9,4 \pm 0,3$ ) ( $p < 0,001$ ).

Что касается микробицидной активности нейтрофилов, то выявлена достоверность различий при сравнении данных НСТсп теста до инкубации –  $26,7 \pm 0,22\%$  и после инку-

бации с настоем маклей мелкоплодной ( $12,4 \pm 0,13\%$ ) ( $p < 0,001$ ), после инкубации с раствором сангвиритрина ( $12 \pm 0,18\%$ ) ( $p < 0,001$ ), после инкубации с раствором полисахаридов ( $13,3 \pm 0,22\%$ ) ( $p < 0,001$ ), что приближалось к показателям у доноров  $11,5 \pm 0,36\%$  ( $p < 0,001$ ).

Характеризуя НСТст тест до и после инкубации, необходимо отметить супрессивный эффект маклей мелкоплодной в отношении его показателей. Если до инкубации значение НСТст было равно  $58,1 \pm 0,23\%$ , то после инкубации с настоем оно снизилось до  $34,8 \pm 0,25\%$  ( $p < 0,001$ ), что достоверно не отличалось от показателей после инкубации с раствором сангвиритрина ( $34,1 \pm 0,12\%$ ) ( $p > 0,05$ ) и было ниже, чем после инкубации с раствором полисахаридов ( $36,5 \pm 0,5\%$ ) ( $p > 0,01$ ). Показатели НСТст, полученные после инкубации с настоем маклей мелкоплодной, были достоверно ниже, чем у доноров ( $37,1 \pm 0,13\%$ ) ( $p < 0,001$ ).

### Заключение

1) Алкалоиды маклей мелкоплодной (сангвинарин и хелеритрин) и настой листьев маклей мелкоплодной, проявляют антимикробный эффект *in vitro* и *in vivo* в отношении исследованной грамположительной (*S. aureus*, *B. subtilis*) и грамотрицательной (*E. coli*, *P. aeruginosa*) микрофлоры. Антимикробная активность настоя из листьев маклей мелкоплодной достоверно не отличается от таковой у раствора сангвиритрина.

2) В отношении грамположительной микрофлоры антимикробный эффект маклей мелкоплодной достоверно выше, чем в отношении грамотрицательной.

3) Раствор фурацилина не проявляет антимикробной активности, достаточной для подавления раневой инфекции.

4) Благодаря выраженному антимикробному и иммуномодулирующему эффекту настоя из листьев маклей мелкоплодной может быть рекомендован для использования в I фазе раневой инфекции с целью ускорения процессов очищения ран от патогенной микрофлоры и созревания грануляционной ткани.

## Литература

1. Даценко, Б.М. Теория и тактика местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко. – Киев: Здоров'я, 1995. – 380 с.
2. Современные перевязочные средства для лечения ран во второй фазе раневого процесса: материалы Междунар. конф., Москва, 23-25 июня 2005 г. / под ред. С.В. Добыш [и др.]. – М. – 2005. – 115 с.
3. Мелехов, П.А. Тридцатилетний опыт применения перворура в хирургической практике по методу автора / П.А. Мелехов // *Вестн. хир.* – 2000. – Т. 159, №3. – С. 87–91.
4. Моргон, Д.А. Современные средства для лечения ран. Обзор [статьи из Великобритании] / Д.А. Моргон // *Биосовместимость.* – 1993. – Т. 1, №3. – С. 161–173.
5. Палкин, Н.Д. Гипохлорит натрия в профилактике гнойных осложнений послеоперационных ран / Н.Д. Палкин // *Хир.* – 2000. – №4. – С. 56–58.
6. Потий, В.В. Аппликации иммуномодуляторов в комплексном лечении гнойных ран мягких тканей / В.В. Потий // *Клин. хир.* – 2000. – №10. – С. 15–16.
7. Русаков, В.И. Некоторые общие проблемы хирургии / В.И. Русаков // *Вестн. хир. им. И.И. Грекова.* – 2000. – Т. 159, №4. – С. 99–101.
8. Белобородова, Н.В. Иммунологические аспекты послеоперационного сепсиса / Н.В. Белобородова, Е.Н. Бачинская // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2000. – № 1. С. 59–66.
9. Винницкий, Л.И. Иммунная терапия сепсиса: миф или реальность / Л.И. Винницкий [и др.] // *Анест. и реаним.* – 1997. – № 3. – С. 89–97.
10. Егоров, В.А. Организационно-экономические исследования по обоснованию создания и внедрения в медицинскую практику новых отечественных фитопрепаратов антимикробного действия / В.А. Егоров, Л.В. Мошкова // *Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр.* – М., 2004. – С. 562.
11. Чейшвили, А.М. Лечение гнойных долго незаживающих ран и язв препаратами дальневосточной пихты: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / А.М. Чейшвили; Сиб. мед. акад. – Владивосток, 1996. – 25 с.
12. Абизов, Е.А. Сангвиритрин / Е.А. Абизов [и др.] // *Медицинская помощь.* – 2003. – № 4. – С. 41–46.
13. Быкова, О.А. Особенности акклиматизации многолетних интрадуктов, накапливающих биологически активные вещества / О.А. Быкова. – Краснодар. – 1995. – С. 40–41.
14. Челомбитко, В.А. Фармакогностическое исследование маклей (бокконии) мелкоплодной *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde (*Wocsonia microcarpa* Maxim.): автореф. дис. ... канд. фарм. наук / В.А. Челомбитко; Пягорск. фарм. акад. – Тарту, 1968. – 26 с.
15. Бортникова, Л.В. Сравнительное токсикологическое изучение лекарственных форм сангвиритрина, рекомендованных в педиатрии // Л.В. Бортникова, Л.В. Крепкова, А.А. Шкаренков // *Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр.* – М., 2004. – С. 549.
16. Вичканова, С.А. Применение сангвиритрина для профилактики раневой инфекции у кардиохирургических больных / Н.И. Габриэлян, А.В. Чубарова, Н.М. Крутикова // *Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр.* – М., 2004. – С. 221.
17. Крепкова, Л.В. Иммуностимулирующий эффект антимикробного фитопрепарата сангвиритрин / В.В. Бортникова, А.А. Шкаренков, Ю.Б. Кузнецов // *Человек и лекарство: тез. докл. Рос. нац. конгр.* – М., 2004. – С. 580.
18. Быков, В.А. Биомедицинские технологии / В.А. Быков // *Биомедицинские технологии: науч. тр. / Рос. науч.-иссл. центр; под ред. Л.Б. Реброва.* – М., 2000. – Вып. 10. – С. 62–65.
19. Афиногенов, Г.Е. Антисептики в хирургии / Г.Е. Афиногенов. Л.: Медицина, 1987. – 144 с.
20. Лихачева, Н.П. Антимикробные шерстяные материалы как средство профилактики и лечения кожных заболеваний / Н.П. Лихачева [и др.] // *Гигиена и санитария.* – 1985. – №2. – С. 77–78.
21. Толстых, П.И. Новые перевязочные средства на основе природных и синтетических волокнистых материалов с ферментным и антимикробным действием / П.И. Толстых [и др.] // *Эсперим. и клин. медицина.* – 1990. – Т. 30. – №1. – С. 16–21.
22. Уманский, С.Ш. Бактерицидная активность различных тканей одежды и перевязочных материалов / С.Ш. Уманский // *Гигиена и санитария.* – 1982. – №1. – С. 87–88.
23. Хаджай, Я.И. К вопросу об активности и токсичности лейкопластыря бактерицидного / Я.И. Хаджай [и др.] // *Фармация.* – 1988. – №1. – С. 56–59.
24. Юшков, С.Ф. Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений с помощью шовных материалов, содержащих гентамицин / С.Ф. Юшков [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1999. – Т. 36. – №5. – С. 14–16.
25. Бочкарева, Л.А. Изучение эффективности применения антимикробных тканей в химико-фармацевтическом производстве / Л.А. Бочкарева [и др.] // *Химико-фармац. журн.* – 1978. – Т. 12. – №11. – С. 100–104.
26. Kuznetsova, L.P. Effect of some isoquinoline alkaloids on enzymatic activity of acetylcholinesterase and monoamine oxidase / Kuznetsova, L.P. // *Ukr Biokhim Zh.* – 2005. – 77(2) – P. 147–53.
27. Косинец, А.Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при экстренных операциях на органах брюшной полости: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / А.Н. Косинец; Витебск. мед. ин-т. – М., 1994. – 35 с.
28. Руководство Антибактериальная терапия в гнойной хирургии / под ред. А.Н. Косинца. – Витебск, 2002. – С. 95.
29. Сачек, М.Г. Иммунологические аспекты хирургической инфекции / М.Г. Сачек, А.Н. Косинец, Г.П. Адаменко; Витебск, 1994. – 138 с.

Поступила 22.02.2007 г.

Принята в печать 15.03.2007 г.

**РОСТОВЫЕ И БИОСИНТЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
SYRINGA VULGARIS L. СОРТА «М. ШОЛОХОВ»  
СТЕБЛЕВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В КУЛЬТУРЕ IN VITRO**

ЛЮБАКОВСКАЯ Л.А.\*, ЯКОВЛЕВА О.А.\*\*, БРЕЛЬ Н.Г.\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»\*,  
Центральный ботанический сад НАН Беларуси\*\*, Минск*

**Резюме.** Дана характеристика морфологических и физиологических параметров: цвет, консистенция, масса сырого и сухого вещества, индекс скорости роста, удельная скорость роста сырой и сухой биомассы каллуса, время удвоения биомассы, максимальное накопление сырой и сухой биомассы, экономический коэффициент, продуктивность по сырой и сухой биомассе каллусной культуры стеблевого происхождения *Syringa vulgaris* L. сорта «М. Шолохов» в течение ростового цикла. Изучена взаимосвязь динамики роста и синтеза суммы фенольных соединений в культуре *in vitro* на двух средах (контрольной и модифицированной), отличающихся содержанием ростовых веществ. Продолжительность ростового цикла составила 70 дней. Модифицированная среда, содержащая 6-бензиламинопурин в концентрации 1 мг/л определена как лучшая для накопления биомассы и синтеза суммы фенольных соединений.

**Ключевые слова:** *Syringa vulgaris*, фенольные соединения, культура *in vitro*.

**Abstract.** The characteristic of morphological and physiological parameters is given, including color, consistence, weight of crude and dry substance, growth rate index, specific growth rate of crude and dry callus biomass, time of biomass doubling, maximal accumulation of crude and dry biomass, economic factor, productivity according to crude and dry callus culture biomass of stem origin of *Syringa vulgaris* L. of «M. Sholokhov» kind during growth cycle. The interrelation between growth dynamics and synthesis of the sum of phenolic compounds in culture *in vitro* on two media (control and modified), that differ in growth substances content was investigated. Growth cycle duration made up 70 days. The modified medium containing 6-benzylaminopurine in the concentration 1 mg/l was determined to be the best for accumulation of biomass and synthesis of the sum of phenolic compounds.

**В** настоящее время большое внимание уделяется фундаментальным исследованиям природных продуктов метаболизма растений, получаемых при помощи культуры клеток и использования их как альтернативного источника различных соединений для медицины, парфюмерной промыш-

ленности и других отраслей народного хозяйства. Эта возможность связана с тем, что культивируемые клетки, как правило, сохраняют способность к синтезу вторичных веществ, свойственных тому виду растения, из которых они получены.

Являясь популярным декоративным растением, сирень обыкновенная (*Syringa vulgaris* L., Oleaceae) издавна используется в народной медицине в качестве противовоспалительно-го, антисептического, жаропонижающего,

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. фармакогнозии и ботаники. - Любаковская Л.А.

обезболивающего средства и др. Установлено, что в сирени содержатся фенольные соединения: фенологликозиды, фенолокислоты, дубильные вещества, флавоноиды и др. [1].

Различия в биосинтетической способности растительных тканей свидетельствуют с одной стороны, о разнообразной роли вторичных метаболитов в процессе жизнедеятельности клеток, а с другой – зависят от видовой специфичности изучаемых культур. У каллусов растений разных видов, сортов и даже клонов связь исследуемых процессов с накоплением фенолов может быть прямо или обратно пропорциональной или даже отсутствовать совсем [2]. Следовательно, сложно получить клеточную культуру *in vitro*, которая имела бы как высокую скорость роста культуры, так и высокое содержание продуктов вторичного метаболизма.

Целью настоящего исследования является оптимизация условий выращивания клеточной культуры *in vitro* *Syringa vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов» стеблевого происхождения, которая обеспечивала бы как рост культуры, так и образование продуктов вторичного метаболизма.

### Методы

Объектом исследования явилась стабильная каллусная культура стеблевого происхождения *Syringa vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов», поддерживаемая в культуре с 1991 г. в лаборатории Центрального ботанического сада НАН Беларуси.

Для проведения исследований каллус выращивали на двух средах. Первая среда, обозначена как контрольная (оптимальная для поддержания роста при длительном культивировании каллуса сирени), среда Мурасиге и Скуга [3] с половинным содержанием  $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , витаминов по Стаба, агара и ростовых гормонов: 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота (2,4-Д) и 6-бензиламинопури (ВА), в концентрации 0,5 мг/л. Вторая среда – модифицированная, которая была отмечена нами как наиболее продуктивная для накопления фенольных соединений в культуре стеблевого происхождения. По составу была такая

же, как и контрольная, но содержала только ВА в концентрации 1 мг/л. В среду для культивирования каллуса добавляли сахарозу в концентрации 30 г/л, рН среды 5,6-5,8 до автоклавирования.

Каллусную культуру выращивали в культуральных помещениях при искусственном освещении люминесцентными лампами ЛБ-40 (освещенность 3000 лк) при 12-часовом световом и темновом периодах при температуре  $26 \pm 1^\circ\text{C}$ , влажности 70%. Продолжительность культивирования – 70 суток. Контрольными отрезками для анализа каллусной культуры были: 5,10,20,30,40,50,60,70 дней культивирования.

Ростовую кривую анализировали при помощи графического и аналитического выражения. На всех контрольных отрезках времени культивирования определяли следующие ростовые параметры культуры:

- 1) массу сырого и сухого веса, индекс скорости роста, удельную скорость роста сырой и сухой биомассы;
- 2) время удвоения, максимальное накопление сырой и сухой биомассы;
- 3) экономический коэффициент, продуктивность по сырой и сухой биомассе.

Массу сырого веса определяли в начале и в конце роста культур весовым методом на аналитических весах марки OHAUS(Scout), отделяя клетки от питательной среды. Для определения сухой массы сырую биомассу сушили лиофильно на сушилке «Иней 3-2 №11192» при  $-40^\circ\text{C}$  до постоянного веса. Сухую массу определяли весовым методом на аналитических весах.

Расчёт показателей проводили по формулам:

- увеличение сырого веса (г):

$M = W_t - W_0$ , где  $M$  – увеличение сырого веса,  $W_0$  – исходный вес ткани,  $W_t$  – конечный вес ткани [4];

- прирост сырой биомассы относительно исходного веса (г):  $\Pi = (W_t - W_0) / W_0$ , где  $\Pi$  – прирост сырой биомассы относительно исходного веса,  $W_0$  – исходный вес ткани,  $W_t$  – конечный вес ткани [5];

- прирост с учётом фактора времени ( $\text{сут}^{-1}$ ):  $\Pi_t = ((W_t - W_0) / W_0) * 1/t$ , где  $\Pi_t$  – при-

рост с учётом фактора времени,  $W_0$  – исходный вес ткани,  $W_t$  – конечный вес ткани,  $t$  – время [6];

- удельную скорость роста ( $\text{сут}^{-1}$ ):

$m = (\ln W_t - \ln W_0)/t$ , где  $m$  – удельная скорость роста,  $W_0$  – биомасса в начале интегралов времени ( $t=0$ ),  $W_t$  – биомасса в конце интегралов времени,  $t$  – время;

- время удвоения биомассы ( $\text{сут}$ ):

$g = \ln 2/m$ , где  $g$  – время генерации (период удвоения) биомассы,  $m$  – удельная скорость роста;

- индекс скорости роста по сырой биомассе:  $I = W_t / W_0$ , где  $I$  – индекс скорости роста по сырой биомассе,  $W_t$  – масса каллусов в конце цикла выращивания,  $W_0$  – масса каллусов в начале цикла выращивания [7];

- максимальное накопление биомассы (г/л):

$X = W_{t*1000} / V_{\text{среды}}$ , где  $X$  – максимальное накопление биомассы,  $W_t$  – максимальная биомасса (сырая или сухая) в течение цикла культивирования,  $V_{\text{среды}}$  – объём среды культивирования;

- экономический коэффициент (грамм биомассы на 1 грамм потребленной сахарозы):  $\text{ЭК} = W_t / ((C * V_{\text{среды}}) / 1000)$ , где  $\text{ЭК}$  – экономический коэффициент,  $W_t$  – максимальная биомасса (сырая или сухая) в течение цикла культивирования,  $V_{\text{среды}}$  – объём среды культивирования,  $C$  – концентрация сахарозы в среде;

- продуктивность по биомассе (г/л в сутки):  $P = X/t$ , где  $P$  – продуктивность по биомассе,  $X$  – максимальное накопление биомассы (сырой и сухой),  $t$  – время.

Содержание воды в ткани определяли по формуле:  $X\% = ((W_{t_{\text{сыр}}} - W_{t_{\text{сух}}}) * 100\%) / W_{t_{\text{сыр}}}$ , где  $X\%$  – содержание воды в ткани,  $W_{t_{\text{сыр}}}$  – сырая биомасса в конце интегралов времени,  $W_{t_{\text{сух}}}$  – сухая биомасса в конце интегралов времени [8].

Фенольные соединения извлекали из лиофильно высушенного материала горячим 96% этанолом. Содержание суммы фенольных соединений определяли спектрофотометрически с реактивом Фолина – Чекольеу (поглощение при 720 нм) [9]. Калибровочный график строили по галловой кислоте.

## Результаты и обсуждение

Ростовые процессы в течение цикла выращивания каллусной ткани характеризуются динамикой ряда физиологических параметров, таких, как масса сырого и сухого вещества, индекс скорости роста, удельная скорость роста сырой и сухой биомассы каллуса, время удвоения биомассы, максимальное накопление сырой и сухой биомассы, экономический коэффициент, продуктивность по сырой и сухой биомассе (рисунок 1, 2, таблицы 1 - 4).

Данные исследования показали, что каллусная ткань стеблевого происхождения *S. vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов», выращиваемая на контрольной и модифицированной среде, отличалась по таким признакам, как: окраска, консистенция, активность роста.

Культура ткани сирени, культивируемая на контрольной питательной среде, имела зелёную окраску, по консистенции – среднеплотная, а на модифицированной среде – зелёная, плотная. По активности роста каллусная ткань как на контрольной, так и на модифицированной среде до 40 дня характеризовалась как активная, а с 30 по 70 – как высокоактивная. Имеющиеся в литературе данные говорят о широком морфологическом разнообразии у каллусов различных растений. Так, для герани и лаванды характерны каллусы рыхлой консистенции, оводнённые, преимущественно светло-бежевого цвета или почти бесцветные; каллусы кориандра имели светло-коричневый или жёлтый цвет и довольно плотную консистенцию. У эфиромасличной розы каллусные ткани даже одного штамма отличались высокой морфологической гетерогенностью – чаще встречались плотные жёлтые или светло-бежевые каллусы. При этом иногда в них отмечались зелёные или красные зоны. Каллусная ткань очень компактная, твёрдая, слабо оводнённая [10].

Суммарным отражением физиолого-биохимических состояний каллусной культуры сирени явился сигмоидный характер роста биомассы (рисунок 1, 2). Длительность фаз ростовой кривой для каллуса сирени стеблевого происхождения, выращенного на контрольной и модифицированной средах, имели некоторые особенности.

Таблица 1  
**Аналитические параметры каллуса стеблевого происхождения *S.vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов» на контрольной и модифицированной средах: М -увеличение сырого веса; П - прирост сырой биомассы относительно исходного веса; П<sub>t</sub> -прирост с учётом фактора времени**

время	М (г)		П (г)		П <sub>t</sub> (сут <sup>-1</sup> )	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,03±0,001	0,017±0,004	0,352±0,051	0,293±0,172	0,07±0,01	0,059±0,034
10	0,100±0,020	0,043±0,019	1,237±0,330	0,587±0,288	0,124±0,03	0,059±0,029
20	0,187±0,003	0,073±0,039	2,089±0,325	1,007±0,445	0,104±0,002	0,050±0,022
30	0,158±0,110	0,313±0,026	4,167±0,380	4,995±0,637	0,139±0,01	0,167±0,021
40	0,800±0,020	0,685±0,118	12,680±4,40	7,837±1,282	0,317±0,11	0,196±0,021
50	1,190±0,400	1,123±0,212	12,550±1,07	17,675±2,618	0,25±0,020	0,354±0,052
60	1,050±0,050	1,623±0,089	35,11±1,700	17,897±1,342	0,585±0,03	0,298±0,022
70	0,960±0,230	1,744±0,064	35,49±1,800	22,796±0,767	0,51±0,025	0,327±0,011

Таблица 2  
**Аналитические параметры каллуса стеблевого происхождения *S.vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов» на контрольной и модифицированной средах: μ-удельная скорость роста; g -время удвоения биомассы; I -индекс скорости роста**

время	μ (сут <sup>-1</sup> )		g (сут)		I	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,060±0,007	0,050±0,026	11,660±1,500	19,660±15,520	1,352±0,050	1,293±0,172
10	0,080±0,010	0,045±0,019	8,960±1,700	22,5130±21,305	2,237±0,330	1,587±0,288
20	0,056±0,050	0,034±0,011	12,440±1,270	22,950±9,600	3,090±0,320	2,007±0,445
30	0,050±0,002	0,060±0,004	12,698±0,570	11,676±0,718	5,170±0,380	5,995±0,637
40	0,064±0,001	0,054±0,004	11,040±1,800	12,855±1,121	13,680±4	8,837±1,282
50	0,050±0,002	0,058±0,003	13,320±0,400	11,910±0,719	13,550±1,070	18,675±2,618
60	0,060±0,001	0,049±0,001	11,600±0,150	14,167±0,381	36,100±1,720	18,897±1,342
70	0,050±0,001	0,045±0,001	13,490±0,180	15,309±0,154	36,500±1,800	23,796±0,767

В культуре ткани стеблевого происхождения за стандартный цикл выращивания на контрольной питательной среде происходило 36-кратное, а на модифицированной - 24-кратное увеличение массы сырого вещества (таблица 2).

С 5 по 30 день культивирования на контрольной среде масса ткани практически не изменялась, что соответствует латентной фазе ростового цикла. Для каллуса, культивируемого на модифицированной среде, лаг-фаза была короче: с 5 по 20 день культивирования (рисунки 1, 2).

Начиная с 30 дня (на контрольной среде) и 20 дня (на модифицированной среде) в ростовом цикле можно выделить экспонен-

циальную (логарифмическую) фазу роста, в течение которой происходит быстрое увеличение биомассы растительных клеток. Так, с 30 по 50 день на контрольной среде сырая биомасса увеличилась в 5,1 раза, а на модифицированной среде (с 20 по 60 день) – в 10 раз. В этот период определяется минимальное время генерации клеточной популяции для культуры на контрольной среде - 11,04 суток (40 день), на модифицированной - 11,68 суток (30 день) (таблица 2). Окончание экспоненциальной фазы характеризовалась снижением удельной скорости роста до 0,05 сут<sup>-1</sup> для обеих культур (таблица 2).

Стационарная фаза роста для каллуса *S.vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов» стеб-

левого происхождения, выращенного на контрольной среде, длилась с 50 по 70 день культивирования, на модифицированной среде – с 60 по 70 день. Этот период характеризовался снижением удельной скорости роста, увеличением времени удвоения биомассы. В этот промежуток времени на контрольной среде произошло уменьшение биомассы на 23% (с 50 по 70 день), на модифицированной среде было незначительное увеличение биомассы на 7% (с 60 по 70 день) (таблица 3).

Максимальное накопление сырой биомассы для каллуса стеблевого происхождения, выращенного на контрольной среде, наблюдалось на 50 день и составило 64 г/л, что соответствует экономическому коэффициенту 2,14 г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы (таблица 3). Индекс и удельная скорость роста по сырой биомассе составили 13,55 и 0,05сут<sup>-1</sup> соответственно (таблица 2). Максимальная продуктивность на контрольной среде по сырой биомассе и сухой биомассе наблюдалась также на 50 день и составила 1,28 и 0,068 г/л в сутки соответственно (таблица 3,4).

Для каллуса стебля, выращенного на модифицированной питательной среде максимальное накопление сырой биомассы наблюдалось на 70 день культивирования и составило 91,06 г/л, что соответствует экономическому коэффициенту 3,04 г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы (таблица 3). Индекс и удельная скорость роста по сырой

биомассе составили 23,8 и 0,045 сут<sup>-1</sup> соответственно (таблица 2). К этому периоду ростового цикла культура клеток достигает и максимума сухого веса. Закономерность накопления сухой биомассы такая же, как и для сырой: на контрольной среде на 50 день культивирования (3,39 г/л), экономический коэффициент 0,11 г сухой биомассы на 1 г потребленной сахарозы; на модифицированной среде на 70 день культивирования (7,26 г/л), экономический коэффициент 0,24 г сухой биомассы на 1 г потребленной сахарозы (таблица 4). Максимальная продуктивность на модифицированной среде: на 60 день по сырой биомассе (1,43 г/л в сутки), по сухой биомассе на 70 день (0,1 г/л в сутки) (таблица 3, 4).

Количественное определение суммы фенольных соединений проводили на всех контрольных отрезках для культур, культивируемых на 2-х средах. Каллусная культура отличается по количественному содержанию суммы фенольных соединений при культивировании на контрольной и модифицированной средах (рисунок 1, 2).

Нами было обнаружено, что содержание ФС различно в начале и в конце лаг-фазы. Так, на контрольной среде на 5 день количество ФС было на 53% больше, чем на 30 (конец лаг - фазы), а на модифицированной среде на 34% больше на 5 день, чем на 20 день (рисунок 1, 2).

Во время экспоненциальной фазы сумма ФС увеличилась на контрольной среде в

Таблица 3  
Аналитические параметры каллуса стеблевого происхождения *S.vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов» на контрольной и модифицированной средах: X - накопление сырой биомассы; ЭК -экономический коэффициент по сырой биомассе; P -продуктивность по сырой биомассе

время	X (г/л)		ЭК (г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы)		P (г/л в сутки)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	5,830±0,660	4,500±1,643	0,190±0,020	0,150±0,055	1,167±0,130	0,900±0,330
10	9,670±2,300	6,000±0,630	0,320±0,080	0,200±0,0211	0,967±0,230	0,600±0,060
20	13,830±2,030	7,166±2,370	0,460±0,070	0,239±0,079	0,690±0,100	0,358±0,118
30	9,920±7,040	18,834±1,461	0,330±0,230	0,628±0,049	0,330±0,230	0,628±0,049
40	43,000±10,000	38,611±6,040	1,430±0,340	1,287±0,201	1,075±0,300	0,965±0,151
50	64,000±20,000	59,330±10,780	2,140±0,700	1,978±0,359	1,280±0,400	1,187±0,216
60	54,000±2,600	85,708±4,389	1,800±0,090	2,857±0,146	0,900±0,040	1,429±0,073
70	49,58±11,69	91,055±3,466	1,650±0,390	3,035±0,116	0,710±0,170	1,301±0,050

Таблица 4

Аналитические параметры каллуса стеблевого происхождения *S.vulgaris* (L.) сорта «Михаил Шолохов» на контрольной и модифицированной средах: Х<sub>сух</sub> -максимальное накопление сухой биомассы; ЭХ<sub>сух</sub> -экономический коэффициент по сухой биомассе; Р<sub>сух</sub> - продуктивность по сухой биомассе

время	Х <sub>сух</sub> (г/л)		ЭХ <sub>сух</sub> (г сухой биомассы на 1 г потребленной сахарозы)		Р <sub>сух</sub> (г/л в сутки)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,245±0,050	0,309±0,094	0,008±0,002	0,010±0,003	0,049±0,010	0,062±0,019
10	0,440±0,110	0,450±0,022	0,150±0,004	0,015±0,001	0,040±0,010	0,045±0,002
20	0,660±0,100	0,549±0,126	0,020±0,004	0,018±0,004	0,033±0,005	0,028±0,006
30	0,670±0,350	1,324±0,064	0,020±0,010	0,044±0,002	0,022±0,010	0,044±0,002
40	1,950±0,120	2,314±0,541	0,065±0,004	0,077±0,018	0,049±0,003	0,058±0,014
50	3,390±0,900	3,595±0,727	0,110±0,030	0,120±0,024	0,068±0,018	0,072±0,015
60	3,000±0,001	5,462±0,253	0,100±0,001	0,182±0,008	0,05±0,001	0,091±0,004
70	3,110±0,710	7,257±0,457	0,104±0,020	0,242±0,015	0,040±0,010	0,104±0,007

6,4 раза (с 30 по 50 день). На модифицированной питательной среде происходило уменьшение суммы ФС в 8,3 раза (с 20 по 30 день), с 30 по 50 день сумма фенольных соединений увеличилась в 25 раз. В это время (на 50 день) наблюдалось максимальное содержание суммы фенольных соединений в культуре сирени на модифицированной среде. С 50 по 60 день снова произошло уменьшение ФС в 1,1 раза (рисунки 1, 2).

За период стационарной фазы для каллуса, культивируемого на контрольной питательной среде, содержание ФС снизилось на 75% (с 50 по 70 день), для каллуса, культивируемого

на модифицированной питательной среде снизилось на 76% (период с 60 по 70 день). Максимальное накопление суммы ФС на контрольной питательной среде наблюдается на 50 день культивирования в начале стационарной фазы, но содержание суммы фенольных соединений на 21,5% меньше, чем на модифицированной среде (рисунки 1, 2).

Содержание воды в ткани (оводнёность) для культуры ткани также имела свои отличия. Так, за время лаг- фазы (с 5 по 30 день для каллуса, культивируемого на контрольной питательной среде, с 5 по 20 день - на модифицированной) содержание воды в ткани

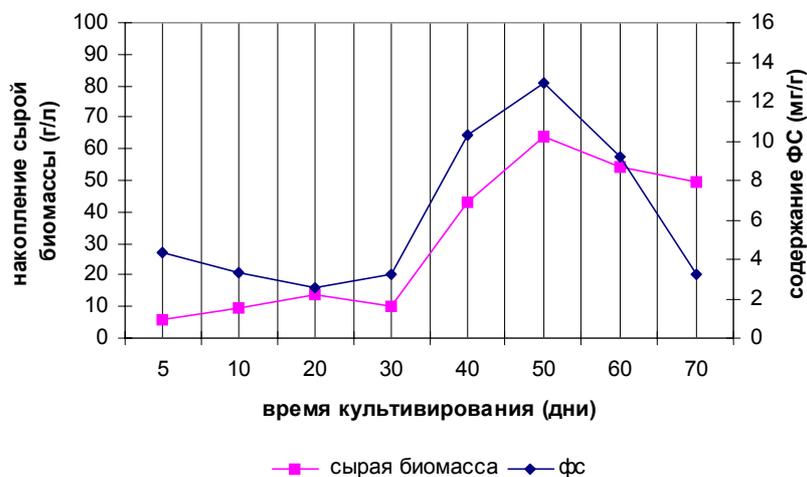


Рис. 1. Динамика накопления биомассы и суммы фенольных соединений в культуре *Syringa vulgaris* стеблевого происхождения сорта «Михаил Шолохов» на контрольной среде.

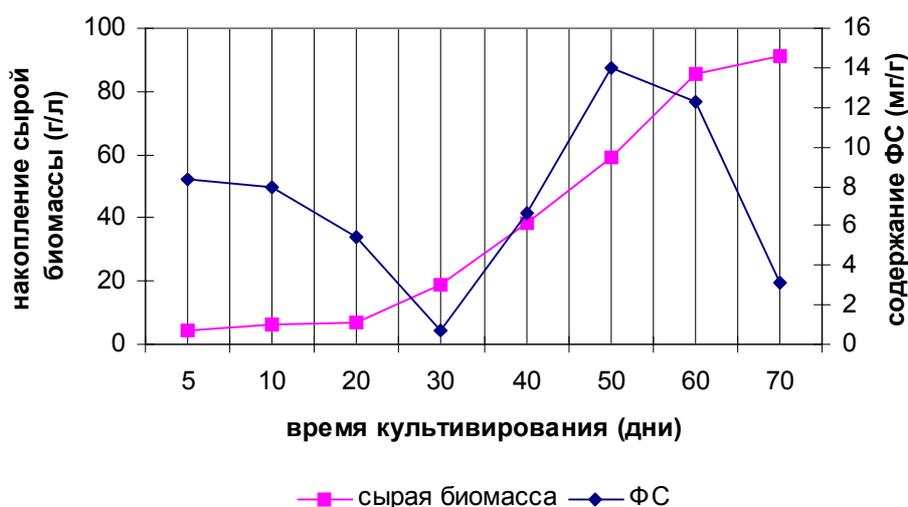


Рис. 2. Динамика накопления биомассы и суммы фенольных соединений в культуре *Syringa vulgaris* стеблевого происхождения сорта «Михаил Шолохов» на модифицированной среде.

меньшилось на 3% и на 1% соответственно. За время ранней экспоненциальной фазы для каллуса, культивируемого на контрольной среде с 30 по 40 день, на модифицированной - с 20 по 30 день) происходило увеличение оводнения каллуса на 2,8% и на 1% соответственно. За период фазы латентного юста (у культуры, культивируемой на контрольной среде, с 40 по 50 день, на модифицированной (с 30 по 60 день) происходило незначительное уменьшение оводнения ткани, культивируемой на контрольной среде на 0,7%. А для культуры, культивируемой на

модифицированной среде, наблюдали увеличение оводнения на 0,67%. Во время стационарной фазы происходило уменьшение содержания воды в каллусе, культивируемом на контрольной среде на 0,8% (с 50 по 70 день), а для каллуса, культивированном на модифицированной среде на 1,6% (с 60 по 70 день). В дни максимального содержания ФС оводнение ткани составило 94,6% для каллуса, культивируемого на контрольной питательной среде и 94% - для каллуса, культивируемого на модифицированной питательной среде (рисунок 3).

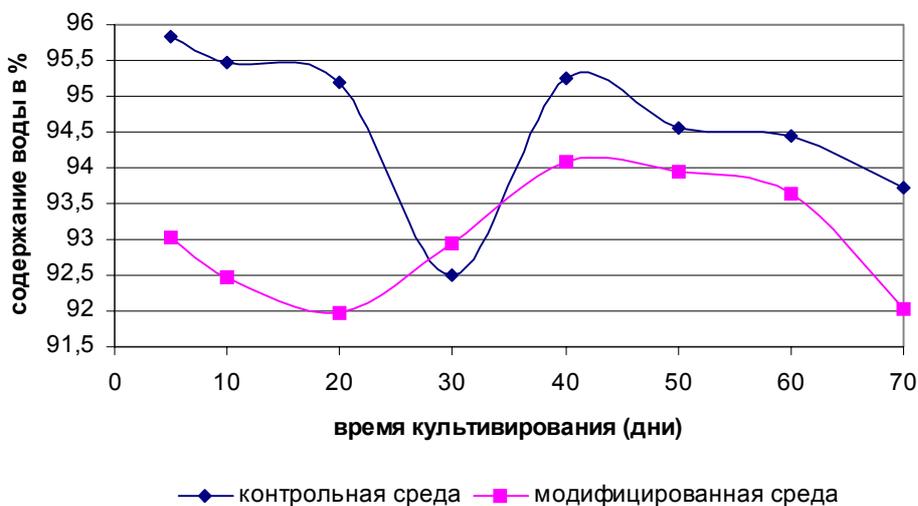


Рис. 3. Изменение содержания воды в каллусной культуре стеблевого происхождения, выращенного на контрольной и модифицированной среде.

По полученным результатам и имеющимся в литературе данным можно обозначить, что длительность ростового цикла и лаг-фаза для культуры клеток сирени была довольно продолжительной (20 суток для культуры на контрольной среде и 30 суток для культуры на модифицированной среде). Такая же длительность лаг-фазы была характерна и для культуры серпухи венценосной (около 20 суток) [23]. Для других же каллусных культур она была более короткой: для *Rubia tinctorum L.* - 7 суток, лаванды - 2-3 суток, герани - 4 суток, кориандра - 6 суток [10,11].

Экспоненциальная фаза роста на контрольной среде начиналась с 30 дня, на модифицированной среде и с 20 дня. Для других культур, например для каллусных клеток розы, эта фаза наступала раньше: на 6-8 сутки [10].

Стационарная фаза роста для каллуса *S.vulgaris (L.)* на контрольной питательной среде длилась с 50 по 70 день культивирования, на модифицированной среде – с 60 по 70 день. Достаточно позднее наступление стационарной фазы описывалось для каллусных клеток розы (40-45-е сутки), для популяции клеток серпухи венценосной (70-е сутки цикла выращивания) [10,12]. Хотя чаще всего основное накопление массы происходит до 30-40-х суток субкультурального цикла. Так, у культуры лаванды стационарная фаза наступала на 26 сутки, герани на 40 сутки, кориандра на 35 сутки [10].

В начале цикла выращивания (на 5 день) на контрольной и на модифицированной среде были обнаружены фенольные соединения. Это можно объяснить тем, что в ответ на механическое повреждение растительных тканей в них начинается интенсивное образование фенольных соединений, сопровождающееся окислительной конденсацией: продукты конденсации образуют защитный слой, что выражается в формировании полимерных фенольных соединений так называемого раневого лигнина. По сути, в этом также проявляется роль фенолов как фактора иммунитета растений [13].

На контрольной среде на 50 день, в начале стационарной фазы, было обнаружено максимальное содержание суммы ФС. Таким

образом, каллусные культуры стеблевого происхождения, культивируемые на контрольной среде, обладают наибольшей способностью к синтезу фенольных соединений в стационарную фазу роста, что согласуется с данными, полученными Dalton и соавт. [14]. В фазе замедления роста клеточной популяции на 50 день наблюдалось максимальное содержание суммы фенольных соединений в культуре сирени на модифицированной среде. В фазе замедления роста максимальное накопление веществ вторичного метаболизма характерно и для культур древесных растений, например, культур клеток *Populus vulgaris L.* и *Vupleurum falculatum* [15,16]. Это можно объяснить тем, что во время стационарной фазы размер клеток продолжает увеличиваться (за счёт их оводнённости), а их деление прекращается, появляются чрезвычайно крупные вакуолизированные клетки [15]. Механизмы и условия, блокирующие клеточную пролиферацию и активный рост, являются одновременно механизмами активации, обеспечивающими синтез веществ вторичного метаболизма [17].

Можно проследить связь между кривой, описывающей оводнение, и кривой, описывающей содержание суммы фенольных соединений. Связь имеет некоторую прямую зависимость. Это, вероятно, можно объяснить тем, что широко распространённые в растениях флавоноиды, подобно другим растительным терпеноидам, образуются в хлоропластах, но местом их накопления служат вакуоли [18].

Цикл культивирования для каллуса *S.vulgaris (L.)* сорта «Михаил Шолохов» стеблевого происхождения составил 70 дней. Такой же довольно длительный цикл характерен и для каллусной культуры *Rubia tinctorum L.*, продолжительность пассажа для которой составляет 70-75 суток [11].

### Заключение

Таким образом, анализ ростовых и биосинтетических характеристик каллуса *S.vulgaris (L.)* сорта «М. Шолохов» стеблевого происхождения имеет достаточно высокие ростовые и биосинтетические характеристики. Каллус, культивируемый на контрольной и модифици-

рованной среде, как и у большинства каллусных культур, имел сигмоидный характер роста биомассы.

Модифицированная среда явилась лучшей как для максимального накопления биомассы, так и для синтеза суммы фенольных соединений.

### Литература

1. Куркин, В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / В.А. Куркин / - Самара: ООО «Офорт», ГОУВПО «СамГМУП», 2004. - 652 с.
2. Корецкая, Т. Ф. Культура ткани чайного растения (*Camellia sinensis*) как модель для изучения условий образования фенольных соединений / Т. Ф. Корецкая, М. Н. Запрометов // Физиол. растений. - 1975. - № 22. - 282 с.
3. Murashige, T. A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue cultures / T. Murashige, F. Skoog, // *Physiol. Plant.* - 1962. - V.15. № 3. - P.473-497.
4. Калинин, Ф.Л. Методы культуры тканей в физиологии и биохимии растений / В.В. Сарнацкая, В.Е. Полищук. - Киев: «Навукова думка», 1980. - с.143-144.
5. Филатова, Л.Г. Особенности регуляции каллусогенеза и биосинтез таксола *in vitro* у тиса ягодного / Л.Г. Филатова, Л.В. Малышева, В.П. Грахов, Я.Б. Блюм // *Биотехнология.* - 1996. - №8. - С. 38-44.
6. Nitsch, J.P. Auxin- dependent growth of excised *Heliantus tuberosus* tissues / J.P. Nitsch, C. Nitch // *Amer. J. Bot.* - 1956. - V. 43, № 10. - P. 839-851.
7. Болвелл, Г.П. Биотехнология растений: культура клеток / Г.П. Болвелл [и др.]; пер. с англ. Негрука, В.И.; с предисл. Бутенко, Р.Г. - М.: Агропромиздат, 1989. - С.18-19.
8. Кузовкина, И.Н. Характеристика штамма каллусной ткани руты душистой (*Ruta Graveolens*), продуцирующего рутакиридон / И.Н. Кузовкина, Т.П. Чернышева, И.Е. Альтерман // *Физиология растений.* - 1979. - Том 26, вып.3. - С.492-499.
9. Wrolstad, R.E., Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu Reagent / R.E. Wrolstad, V. L. Wiley, R. Orthofer, R. M. Lamuela-Raventos // *Methods in Enzymology.* - 1999. - V. 299. -P. 152-178.
10. Егорова, Н.А. Цитофизиологическая характеристика каллусных культур некоторых эфиромасличных растений / Н.А. Егорова // *Физиология и биохимия культ. растений.* - 2001. - Т.33, №2. - С.159-164.
11. Shcherbakova, E.N. Physiological characteristic of anthraquinone producing callus culture of *Rubia tinctorum* L. / E.N. Shcherbakova, M.K. Mkrtooumyan, Y.G. Popov // II Intern. Symp. on plant biotechnol. Abstr. - Kyiv, 1998. - P.112.
12. Карначук, Р.А. Клеточная культура серпухи венценосной как перспективный продуцент фитостероидов / Р.А. Карначук [и др.] // *Биология культивируемых клеток и биотехнология растений.* - М.: Наука, 1991. - С.39-41.
13. Запрометов, М.Н. Специализированные функции фенольных соединений в растениях / М.Н. Запрометов // *Физиология растений.* - 1993. - Т. 40, №6. - С. 921-931.
14. Dalton, C.C. Product formation and cell specialization: a case study of photosynthetic development in plant cell cultures / C.C. Dalton, E. Peel // *Progr. Ind. Microbiol.* - 1983. - V.17. - P. 109.
15. Harborne, J.B. Plant Phenolics // *Secondary Plant Products. Encycl. of Plant Physiol. New Series. V. 8.* / J.B. Harborne, E.A. Eds Bell, B.V. Charlwood Berlin etc.: Springer, 1980. - P. 329-347.
16. Запрометов, М.Н. О функциональной роли фенольных соединений в растениях / М.Н. Запрометов // *Физиология растений.* - 1992. - Т. 39, Вып. 6. - С. 1197-1207.
17. Культура клеток растений и биотехнология; ответственный редактор член- корреспондент АН СССР Р.Г. Бутенко. - Москва: «Наука», 1986. - С. 7-16.
18. Sanders, J. The Occurrence and Photoregulation of Flavonoids in Barley Plastids / J. Sanders, J. Mc Clure // *Phytochemistry.* - 1976. - V.15, №5. - P. 805-807.

Поступила 24.01.2007 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

## СЫВОРОТОЧНОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

САЧЕК М.М.\*, ГУРИН Н.Г.\*, ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.\*\*\*, КОЛОСОВА Т.С.\*\*, ТЯБУТ Г.Д\*.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;  
кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК\*,  
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК\*\*\**

**Резюме.** Неблагоприятные побочные реакции являются одной из актуальных проблем здравоохранения во всех странах мира. В Республике Беларусь принят Закон «О лекарственных средствах», который обязывает лиц, занимающихся медицинской и фармацевтической деятельностью, выявлять побочные реакции на лекарственные средства. Цель работы – привлечь внимание специалистов к необходимости выявления неблагоприятных побочных реакций на антимикробные лекарственные средства (АМЛС). Сообщается об одном из редких проявлений побочной реакции на АМЛС - сывороточноподобном синдроме (СПС). Представлен патогенез СПС, основные клинические проявления, трудности диагностики СПС, принципы лечения и профилактики СПС. Описан случай развития СПС у молодой девушки, получавшей АМЛС. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов антибиотикотерапии.

**Ключевые слова:** *побочные эффекты лекарственных средств, антимикробные лекарственные средства, сывороточноподобный синдром.*

**Abstract.** Unfavourable drug reactions represent one of the most actual problems in health service all over the world. The law «On Medicines» was adopted in the Republic of Belarus which obliges all persons engaged in medical and pharmaceutical activity to report on side effects. The aim of this work is to draw specialists' attention to the necessity of antimicrobial drugs side effects revealing. One rare side effect of antimicrobial drugs - serumlike syndrome is reported. Its pathogenesis, clinical picture, difficulties of its diagnosing, principles of prophylaxis and treatment are described. Case of serumlike syndrome development in response to antimicrobial drug in a young woman is presented. There is an objective necessity for continuous education of medical practitioners on questions of antimicrobial drugs side effects.

**В**о всем мире проблема безопасности лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. Это связано с внедрением в медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсбилизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным

использованием лекарственных средств, медицинскими ошибками, применением некачественных ЛС [1]. Сегодня проблема безопасности лекарств – это не только проблема национальной безопасности отдельных стран, но и серьезная глобальная проблема [2]. В Республике Беларусь в июле 2006 года принят закон «О лекарственных средствах» [3]. Согласно ст.11 «лица, занимающиеся медицинской и фармацевтической деятельностью, обязаны представлять информацию обо всех выявленных побочных реакциях на лекарственные средства ...» [3].

**Адрес для корреспонденции:** 210602, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК. - Сачек М.М.

Побочные эффекты лекарственной терапии наиболее часто регистрируются при применении антибиотиков, психотропных, сердечно-сосудистых средств, антикоагулянтов, анальгетиков, антидепрессантов, противоопухолевых и седативных ЛС, что связано не только с их потенциальной токсичностью, но и с широким использованием в медицинской практике [4].

В связи с широким использованием в последнее десятилетие высокоэффективных антимикробных лекарственных средств с высоким профилем безопасности, таких, как III и IV поколение цефалоспоринов, фторхинолонов, новых макролидов [5], притупилась бдительность врачей относительно возможных побочных эффектов антибиотиков. Данное обстоятельство приводит к тому, что лекарственные побочные реакции диагностируются несвоевременно, создавая серьезную угрозу здоровью пациентов, а также приводят к значительным бесполезным экономическим затратам.

Цель сообщения – привлечение внимания врачей к необходимости выявления неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства.

Нами неоднократно обращалось внимание врачей на побочные эффекты антибиотиков [6, 7, 8, 9], особенно в пульмонологии. Актуальность данной патологии обусловлена как высоким удельным весом использования в лечебной программе антибиотиков в пульмонологии, так и из-за схожести ряда симптомов бронхолегочного процесса и проявлений непереносимости препаратов (повышение температуры тела, бронхоспазм и др.). Были приведены отдельные факторы риска осложнений антибиотикотерапии: избыточная масса тела, хронические воспалительные заболевания желчевыводящих путей, небных миндалин, неблагоприятный аллергологический анамнез, нарушение правил применения антибиотиков. Нами выявлено, что из 37 пациентов с лекарственной аллергией у 35 имелись ошибки в получении антибиотикотерапии [9].

Однако, несмотря на научный анализ более 1000 историй болезни типичного СПС

не выявлено. Этот тип лекарственной аллергии хотя и реже встречается, чем IgE-опосредованные реакции немедленного типа, но забывать о нем не следует. Сывороточноподобный синдром (или заболевание, сывороточная реакция) напоминает сывороточную болезнь (СБ), но развивается под влиянием небелковых низкомолекулярных лекарственных препаратов в отличие от СБ, которая возникает при применении белковых препаратов (иммунные сыворотки, гамма-глобулин, инсулин, АКТГ, вакцины и анатоксины, антилимфоцитарные, антиtimoцитарные и моноклональные антитела, яды насекомых, змей и др.). В последние годы СПС наблюдается чаще, чем сама СБ [10, 11, 12]. Причинами СПС могут быть  $\beta$ -лактамы антибиотиков, тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды и другие лекарственные препараты.

Известно, что данное осложнение лекарственной терапии развивается по III типу аллергической реакции, согласно классификации Jell и Combs [10, 13]. При воздействии антигена образуются циркулирующие иммунные комплексы, при этом антитела, входящие в их состав, относятся к классам IgG и IgM, реже IgA. Титр антител нарастает через 7-12 дней после контакта с анти-геном и через 14-16 дней достигает своего максимума, совпадая с клинической активностью заболевания. Растворимые иммунные комплексы откладываются в сосудистой стенке и активируют систему комплемента, в результате чего образующиеся анафилатоксины (C3a, C5a, C4a) вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов. При этом высвобождаются первичные медиаторы (гистамин, лейкотриены, простагландины и др.), повышающие сосудистую проницаемость, усиливается экспрессия на эндотелии молекул адгезии и привлекаются в зону повреждения сосуда фагоциты. Клетки, фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяют вторичные медиаторы (протеолитические энзимы гранул нейтрофилов, разрушающие эластин, коллаген и протеогликаны, медиаторы эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, цитокины (интерлейкины 1, 6, 8, фактор некроза опухоли и др.) и протеазы. Все это ведёт к повреждению эндотелия сосудов и

соединительной ткани, активации фактора Хагемана, калликреин-кининовой свертывающей системы крови, тромбообразованию. Развивается воспаление мелких кровеносных сосудов, в стенке которых обнаруживаются отложения нейтрофилов, макрофагов, иммуноглобулинов, компонентов комплемента.

Таким образом, иммунокомплексная реакция сопровождается распространенным повреждением сосудов и окружающей соединительной ткани. Примером таких реакций является СБ, СПС и местные реакции по типу феномена Артюса [10, 11, 14]. Иммунные комплексы играют важную роль в патогенезе волчаночного синдрома, аллергических васкулитов, аутоиммунных (аутоаллергических) заболеваний [11, 15].

Классическая форма сывороточной болезни (СБ), в основе которой лежит аллергическая поздняя иммунокомплексная реакция, развивается на 6-21 день после первого введения белкового препарата. У ранее иммунизированных больных реакция может начаться в первые 2-4 дня после введения соответствующего средства (ускоренный вариант развития). При повторном введении препарата в сроке 2-4 недели, когда титр антител наиболее высок, развивается анафилактическая форма СБ с участием IgE, IgG4 в виде острой крапивницы, отека Квинке, анафилактического шока, повышения температуры тела.

Наиболее частыми проявлениями СБ и СПС являются лихорадка, полиморфная сыпь (макулопапулезная, геморрагическая), но чаще крапивница, отек Квинке, артралгии, артриты крупных суставов, миалгии, лимфаденопатия, иногда сплено- и гепатомегалия. При тяжелом течении наблюдаются висцеральные изменения – миокардит, перикардит, гломеруло-нефрит, полиневриты, неврит зрительного нерва, энцефаломиелит, приступы бронхиальной астмы, плеврит, гастрит, изъязвление слизистой оболочки желудка и кишечника, синдром раздраженной кишки [10, 12, 14, 15].

Чаще встречается подострая форма заболевания. Хроническое течение (более 15 дней), как правило, сопровождается поражением внутренних органов, характерна трансформация в лекарственный коллагеноз при генети-

ческой предрасположенности, опосредуемой через HLA-антигены [10].

Диагностика СПС основана на данных анамнеза и характерной клинической картине. Своевременное выявление и правильная интерпретация симптомов заболевания, возникающих в ходе лечения больного, позволяет избежать феномена «каскада назначений». Лабораторные данные для диагностики не имеют большого значения. В анализах крови на высоте заболевания могут наблюдаться лейкопения, эозинофилия, лимфоцитоз, увеличение СОЭ, в иммунограмме – повышение циркулирующих иммунных комплексов, снижение титра комплемента, активация фагоцитоза, в моче появляются протеинурия, микрогематурия, гиалиновые цилиндры.

Дифференциальный диагноз следует проводить с инфекционными заболеваниями (корью, краснухой, скарлатиной, инфекционным мононуклеозом), ревматизмом, реактивным артритом, системной красной волчанкой, реже – другими системными аутоиммунными заболеваниями.

В легких случаях СПС назначают антигистаминные препараты, требуется отмена препаратов, вызвавших заболевание. При среднетяжелом и тяжелом течении назначают системные глюкокортикостероиды и проводят симптоматическую терапию.

В целях профилактики СПС так же, как и другой лекарственной аллергической реакции, следует тщательно анализировать данные анамнеза и регистрировать предыдущие реакции на лекарственные препараты в медицинской документации. Нельзя использовать в лечении больного лекарственные препараты, обладающие перекрестными антигенными свойствами с ранее выявленным аллергеном. Для предупреждения развития аллергических реакций на лекарственные препараты необходима своевременная их отмена, исключение полипрагмазии, повторного и курсового лечения одним и тем же препаратом.

Приводим случай развития типичного СПС на антибиотики у пациентки, госпитализированной в Витебскую областную клиническую больницу с предварительным диагнозом «гепатит».

Больная Т., 23 лет, поступила в отделение 10.04.2006 г. с жалобами на общую слабость, боли в коленных суставах, повышение температуры тела до 37,2-37,4°C. Считает себя больной с 15.01.2006 г., когда появилась лихорадка, боли в горле и поясничной области, по поводу которых лечилась дважды в инфекционной больнице по месту жительства.

При осмотре у больной обнаружен гепато-лиенальный синдром, увеличение подмышечных лимфатических узлов до величины сливы, при пальпации узлы безболезненные, мягкоэластические. В связи с отсутствием положительной динамики клинических симптомов на фоне антибактериальной терапии (цефатоксим, цефтриаксон, амоксициллин, амикацин) больная подвергалась углубленному обследованию. В стационаре пациентку консультировали 15 специалистов (ряд из них повторно). Проведено 11 ультразвуковых исследований (сердца, щитовидной железы, брюшной полости, почек и органов малого таза), 5 рентгенологических исследований легких, придаточных пазух носа, томография легких, фиброгастродуоденоскопия и диагностическая лапароскопия. Кроме этого, 5 раз произведен посев крови на стерильность, 2 раза сделана иммунограмма, 4 раза – общий анализ крови, дважды – биохимический анализ крови, многократно проводилось исследование на микрофлору содержимого слизистых оболочек различной локализации. В целом, на дополнительное обследование и лечение было израсходовано более 550 тысяч белорусских рублей. В то же время только в одном анализе крови выявлено повышение АЛАТ до 160 и АСАТ до 68 ЕД, а при повторном исследовании эти показатели нормализовались. В одной из двух иммунограмм было выявлено небольшое увеличение иммунных комплексов в сыворотке крови до 58 ЕД (в норме до 56 ЕД). Из трех УЗИ брюшной полости увеличение печени и селезенки выявлено лишь в одном случае. Данные других дополнительных методов исследований не выходили за рамки физиологических колебаний.

В связи с подозрением на наличие непереносимости антибиотиков, последние в областной клинической больнице пациентке

не назначались. На пятые сутки пребывания в стационаре исчезла лимфаденопатия, днем раньше нормализовалась температура тела, при УЗИ органов брюшной полости увеличения печени и селезенки не выявлено. То есть на пятые сутки констатировано полное исчезновение всех симптомов заболевания.

Отсутствие источника субфебрилитета, устойчивость его к антибиотикам, нормальные показатели общего анализа крови, а также эфемерные изменения со стороны печени и селезенки, исчезновение лимфаденопатии и артралгии на 4-5 день после отмены антибиотиков подтверждают диагноз: лекарственная аллергия на антибиотики с клиникой сывороточноподобного синдрома.

Наблюдаемый случай иллюстрирует возможность развития редкого, относительно других побочных реакций, осложнения антибиотикотерапии. Усложняет дифференциально-диагностический процесс сходство клинической симптоматики СПС с инфекционными и аутоиммунными болезнями. В то же время имеет место недостаточная осведомленность врачей в отношении этиопатогенеза и клинических симптомов редких проявлений лекарственной аллергии, в частности СБ и СПС, а также низкая настороженность врачей в отношении возможности развития побочных аллергических реакций при проведении фармакотерапии.

Успех диагностики, терапии и профилактики лекарственной аллергии врачами любой специальности в полной мере зависит от уровня их профессиональной подготовки в области клинической фармакологии и аллергологии. Существует объективная необходимость повышения квалификации практикующих врачей по вопросам побочных эффектов антибиотикотерапии.

## Литература

1. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин. – М.: «Когито-Центр», 2004. – 200 с.
2. Лепяхин, В. К. От Всемирной Организации Здравоохранения // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2006. – №1. – С.2

3. О лекарственных средствах: Закон Республики Беларусь от 20 июля 2006 г. № 161-З // Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2006. – № 2/1258.
4. Ушкалова, Е. А. Экономика безопасности / Е. А. Ушкалова // Ремедиум. – Спецвыпуск. – 2005. – С. 203-208.
5. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей / В. П. Яковлев [и др.]; под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
6. Гурин, Н. Г. Аллергические осложнения при применении антибактериальных средств в пульмонологии / Н. Г. Гурин // Тер. архив. – 1978. – № 10. – С. 115-118.
7. Гурин, Н. Г. Клинические проявления и некоторые пути профилактики аллергии к антибиотикам при неспецифической легочной патологии / Н. Г. Гурин // Антибиотики. – 1980. – №5. – С. 383-387.
8. Гурин, Н. Г. Проблемы и недостатки антибактериальной терапии больных воспалительными заболеваниями легких / Н. Г. Гурин // Антибиотики. – 1980. – №5. – С. 383-387.
9. Гурин, Н. Г. Современные проблемы пульмонологии: сбор. научн. тр. / Н. Г. Гурин. – Минск, 1995. – С. 226-230.
10. Кубраков, К. М. Неврологические побочные реакции при антибактериальной терапии / К. М. Кубраков, Р. Н. Протас., Л. Р. Выхристенко // Медицинские новости. – 2006. – № 1. – С. 18-23.
11. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков. – Москва, 2001. – С. 97-102.
12. Клиническая иммунология и аллергология: в 3 т. / под ред. Л. Йегера. — М.: Медицина, 1990. – Т. 1-3.
13. Vervloet, D. Adverse reactions to drugs / D. Vervloet, S. Durham // British Medical J. – 1998. – N 316. – P. 1511-1514.
14. Гурин, Н. Г. Рациональное применение антибиотиков – основа профилактики их побочных эффектов / Н. Г. Гурин, Г. Г. Бурак, А. Г. Захаренко // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – №3. – С. 40-43.
15. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ. / под ред. Г. Лолора, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: «Практика», 2000. – 806 с.
16. Patterson, R. Allergic Diseases / R. Patterson. – Zippincott-Raven, 1997. – 634 p.

*Поступила 14.08.2006 г.  
Принята в печать 15.03.2007 г.*



## ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ В КРОВИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ КАК МАРКЕР ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

КИСЕЛЕВА Н.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра акушерства и гинекологии*

**Резюме.** Целью исследования явилась оценка содержания циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови как маркера дисфункции эндотелия у беременных с неосложненным и осложненным гестозом.

Обследована 131 беременная с различными клиническими проявлениями гестоза, 33 женщины с физиологическим течением беременности в сроки беременности от 30 до 39 недель. Количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных определяли по методу Hladovec J. et al. (1978). При наличии гестоза у беременных по сравнению со здоровыми пациентками выявлено статистически значимое повышение количества свободных эндотелиальных клеток в крови при снижении процента жизнеспособных ЦЭК. При этом увеличение количества циркулирующих в крови эндотелиальных клеток коррелировало со степенью тяжести патологии ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ). Минимальный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток наблюдался у беременных с водянкой ( $40\pm 18$  кл/100 мкл,  $p<0,001$ ), тогда как при нефропатии легкой степени данный показатель возрастал в 1,8 раза ( $p<0,001$ ), при нефропатии средней и тяжелой степени – в 2,1 раза ( $p<0,001$ ). Выявлена корреляционная зависимость между уровнем циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и сроком беременности, при котором возникли первые клинические проявления гестоза ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ), длительностью течения гестоза ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ), показателями артериального давления, протеинурией ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ) и выраженностью отеков ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, определение ЦЭК позволяет оценить степень повреждения сосудистой стенки при гестозе.

**Ключевые слова:** гестоз, дисфункция эндотелия, циркулирующие эндотелиальные клетки.

**Abstract.** The study was aimed at the evaluation of the concentration of circulating endothelial cells in blood as a marker of endothelial dysfunction in pregnant women with physiological and complicated by gestosis pregnancy course.

131 patients with different clinical manifestations of gestosis, 33 patients with physiological pregnancy course (30-39 weeks) were examined. In case of pregnancy complicated by gestosis statistically significant increase in the number of free endothelial cells in blood accompanied by the reduction in vital CEC percentage was detected in comparison with healthy women. The increase in the number of circulating endothelial cells in blood correlated with the degree of pathology severity ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ). The correlation dependence between the level of circulating endothelial cells in blood and the term of pregnancy when the first clinical signs of gestosis ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ) appeared, the duration of gestosis course ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), values of arterial pressure, proteinuria ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ) and edema expression ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ) was revealed.

Thus, the determination of CEC makes it possible to evaluate the degree of the vascular wall damage in gestosis.

**В** настоящее время гестоз является одной из самых актуальных проблем акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, недостаточной эффективности лечебно-профилактических мероприятий, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации беременных и родильниц, высоких показателей перинатальной и материнской заболеваемости и смертности [1, 7]. Поэтому поиск дальнейших путей ранней диагностики гестоза, профилактики, рационального лечения и реабилитации – важная задача современного акушерства.

Фундаментальные исследования последнего десятилетия убедительно доказали значение сосудистых расстройств и изменений в системе гемостаза в патогенезе гестоза [5, 10]. В связи с этим в настоящее время внимание исследователей привлекает возможность комплексной оценки функционального состояния эндотелия у беременных женщин, важнейшими функциями которого являются поддержание гемодинамического гомеостаза, регуляция реологических свойств крови и структурного гомеостаза сосудистой стенки [9, 12, 13]. Повреждение эндотелия сопровождается нарушением вышеуказанных функций, что приводит к расстройству кровотока в различных органах и тканях и, как следствие, прогрессирующим нарушениям жизненно важных функций организма [10].

Современные методы оценки состояния эндотелия либо чрезвычайно трудоемки, либо требуют применения специальных дорогостоящих реагентов, что существенно затрудняет их использование в клинической практике. Наиболее простым, достаточно информативным и доступным для лечебно-профилактических учреждений способом является определение в крови циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) как маркера повреждения эндотелия сосудистой стенки [2, 6, 8].

Определение ЦЭК имеет большое практическое значение, поскольку позволяет клиницисту не только проводить раннюю диагностику гестоза, оценку степени его тяжести, осуществлять контроль над эффективностью проводимой терапии, но и открывает

перспективы поиска лекарственных средств, обладающих специфическим эндотелиопротективным действием, применение которых замедляет либо приостанавливает развитие каскада патофизиологических изменений, инициируемых повреждением сосудистой стенки [3].

Целью нашей работы явилась оценка содержания циркулирующих эндотелиальных клеток в крови как маркера дисфункции эндотелия у беременных с неосложненным и осложненным гестозом.

### Методы

Обследовано 164 беременных женщины в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст  $25,4 \pm 5,9$  года) в сроки беременности 30-39 недель, разделенных на четыре группы. Первую группу составили 25 женщин, у которых гестоз проявлялся только отеками. Во вторую группу (80 человек) были включены женщины, у которых течение беременности осложнилось развитием нефропатии легкой степени. В третью группу включили 26 женщин с нефропатией средней и тяжелой степени. Контрольную группу составили 33 женщины с неосложненным гестозом.

В работе нами использована Российская классификация гестозов [1, 7], оценка степени тяжести гестоза проводилась по шкале Goek в модификации Г.М. Савельевой [7].

Средний возраст пациенток I группы составил  $24,9 \pm 4,0$  года. Экстрагенитальная патология имела место у 80,0% обследованных, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы у 20,0%; заболевания щитовидной железы у 44,0%; нарушения жирового обмена у 28,0%; заболевания почек у 4,0%; заболевания ЛОР-органов у 4,0%. Гинекологический анамнез был отягощен у 68,0% беременных. Первобеременных первородящих было 36,0%; повторнобеременных – 64,0%, 36,0% из которых предстояли первые роды. Осложненное течение беременности имело место у 100% женщин, при этом у 68,0% как в первой, так и во второй половине. Срок возникновения гестоза составил  $34,5 \pm 2,4$  недели, средняя длительность течения до момен-

та обследования -  $2,0 \pm 0,9$  недели, прибавка массы тела -  $11,6 \pm 5,2$  кг.

Средний возраст пациенток II группы -  $25,6 \pm 5,5$  года. Экстрагенитальная патология отмечалась у 92,5% беременных: заболевания сердечно-сосудистой системы - у 42,5%; заболевания щитовидной железы - у 62,5%; нарушения жирового обмена - у 38,8%; заболевания почек - у 15,0%, заболевания ЛОР-органов - у 5,0%. Гинекологический анамнез был отягощен у 66,3% беременных. Первородящих было 51,3%; повторнородящих - 48,7%, из них 17,5% предстояли первые роды. Осложненное течение беременности имело место у 100% женщин, при этом у 68,8% как в первой, так и во второй половине. Срок возникновения гестоза составил  $34,1 \pm 2,8$  недели, средняя длительность течения до момента обследования -  $2,0 \pm 1,1$  недели, прибавка массы тела -  $12,2 \pm 4,5$  кг.

Средний возраст пациенток III группы -  $26,0 \pm 9$  лет. Экстрагенитальная патология имела место у 92,3% обследованных, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы у 57,7%; заболевания щитовидной железы у 34,6%; нарушения жирового обмена у 57,7%; заболевания почек у 21,4%, заболевания ЛОР-органов - у 11,5%. Гинекологический анамнез был отягощен у 80,8% беременных. Первородящих было 42,3%; повторнородящих - 57,7%, из них первородящих - 15,4%. Осложненное течение беременности имело место у 100% женщин, при этом у 73,1% как в первой, так и во второй половине беременности. Срок возникновения гестоза составил  $32,5 \pm 2,7$  недели, средняя длительность течения до момента обследования -  $2,9 \pm 1,6$  недели, прибавка массы тела -  $12,7 \pm 5,1$  кг.

Средний возраст пациенток IV группы -  $25,4 \pm 6,4$  года. Экстрагенитальная патология встречалась у 81,8% обследованных; заболевания сердечно-сосудистой системы у 27,3%; заболевания щитовидной железы у 18,2%; нарушения жирового обмена у 21,2%; заболевания почек у 6,1%; заболевания ЛОР-органов у 3,0%. Гинекологический анамнез был отягощен у 54,5% беременных. Первородящих было 57,6%; повторнородящих - 42,4%, из них 12,1% пред-

стояли первые роды. Прибавка массы тела составила  $11,6 \pm 5,2$  кг.

Количество циркулирующих эндотелиальных клеток в крови беременных определяли по методу Hladovec J. et al. [11]. Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением последних с помощью аденозиндифосфата. Подсчет количества ЦЭК проводили во всем объеме камеры Горяева (10 мкл). Жизнеспособные эндотелиальные клетки просматривались как большие ( $35450$  мкм) полигональные клетки с овальным, расположенным в центре ядром и более бледной окраской по сравнению с нежизнеспособными клетками эндотелия (каркасы эндотелиоцитов). От одной пациентки считали 10 проб по 10 мкл обогащенной клетками плазмы, суммировали данные и находили количество ЦЭК (жизнеспособных и нежизнеспособных) в 100 мкл обогащенной клетками плазмы [4].

Статистическую обработку полученного в ходе исследования материала проводили с помощью персональной компьютерной техники с использованием стандартных пакетов прикладных программ («Statistica for Windows - 6» и др.). Результаты представлены в виде  $M \pm s$ , где  $M$  - среднестатистическое значение,  $s$  - среднее квадратическое отклонение. При сравнении средних величин двух групп первоначально определяли характер распределения значений переменных. В случае нормального распределения использовали непарный  $t$ -критерий Стьюдента, при ненормальном распределении значений - непараметрический критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Статистический анализ результатов исследования включал также проведение описательного и корреляционного анализов.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования циркулирующих клеток эндотелия у обследованных пациенток представлены в таблице 1.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, при физиологическом течении

беременности в третьем триместре количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток составило  $21 \pm 4$  кл/100 мкл. При наличии гестоза у всех обследованных беременных по сравнению со здоровыми пациентками выявлено статистически значимое повышение количества свободных эндотелиальных клеток в крови при снижении процента жизнеспособных ЦЭК. При этом увеличение количества циркулирующих в крови эндотелиальных клеток отмечалось при усугублении тяжести патологии. Минимальный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток наблюдался у беременных с водянкой ( $40 \pm 18$  кл/100 мкл,  $p < 0,001$ ), тогда как при нефропатии легкой степени данный показатель возрастал в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), а при нефропатии средней и тяжелой степени – в 2,1 раза ( $p < 0,001$ ). Количество жизнеспособных ЦЭК при нарастании тяжести данной патологии по сравнению со здоровыми беременными статистически значимо снижалось. У пациенток с водянкой оно составило  $90 \pm 10,2\%$  ( $p < 0,001$ ); с нефропатией легкой степени –  $86,7 \pm 12,0\%$  ( $p < 0,001$ ); с нефропатией средней и тяжелой степени –  $82,5 \pm 9,5\%$  ( $p < 0,001$ ). По-видимому, повышенное внутрисосудистое артериальное давление, высокая скорость кровотока вызывают дли-

тельное механическое повреждение эндотелиоцитов и, наравне с другими факторами, способствует нарушению межклеточных связей и быстрой гибели клеток.

Корреляционный анализ показал прямую зависимость между тяжестью гестоза и количеством циркулирующих в крови эндотелиальных клеток ( $r=0,72$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарастании сосудистых расстройств по мере прогрессирования тяжести данного осложнения беременности. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования других авторов [6,8].

У беременных с чистым гестозом количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток составило  $38 \pm 18$  на 100 мкл, что статистически значимо выше, чем при физиологической беременности ( $p < 0,001$ ), но несколько ниже, чем во всей группе беременных с гестозом в целом ( $69 \pm 28$  кл/100 мкл,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

При сочетанном гестозе уровень десквамированных эндотелиальных клеток в крови почти в 4 раза превышал данный показатель при физиологической беременности ( $p < 0,001$ ), в 2 раза – при чистом гестозе ( $p=0,04$ ) и в 1,2 раза – при гестозе в целом ( $p=0,012$ ). При гестозе на фоне заболеваний почек количество

Таблица 1

## Содержание циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у обследованных пациенток

Группы обследованных	n	Количество эндотелиоцитов кл/100 мкл	p	Жизнеспособность, %	p
I группа - водянка беременных	25	$40 \pm 18$	$P_{1-4} < 0,001$	$90,0 \pm 10,2$	$P_{1-4} = 0,0002$
II группа - нефропатия легкой степени	80	$73 \pm 27$	$P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-1} = 0,02$ $P_{2-3} = 0,008$	$86,7 \pm 12,0$	$P_{2-4} = 0,0001$ $P_{2-1} = 0,38$ $P_{2-3} = 0,18$
III группа - нефропатия ср. и тяжелой степени	26	$85 \pm 17$	$P_{3-4} < 0,001$ $P_{3-1} = 0,7$	$82,5 \pm 9,5$	$P_{3-4} = 0,0007$ $P_{3-1} = 0,7$
IV группа - физиологическая беременность	33	$21 \pm 4$		$95,7 \pm 5,0$	

Примечание: p- достоверность между группами обследованных пациенток.

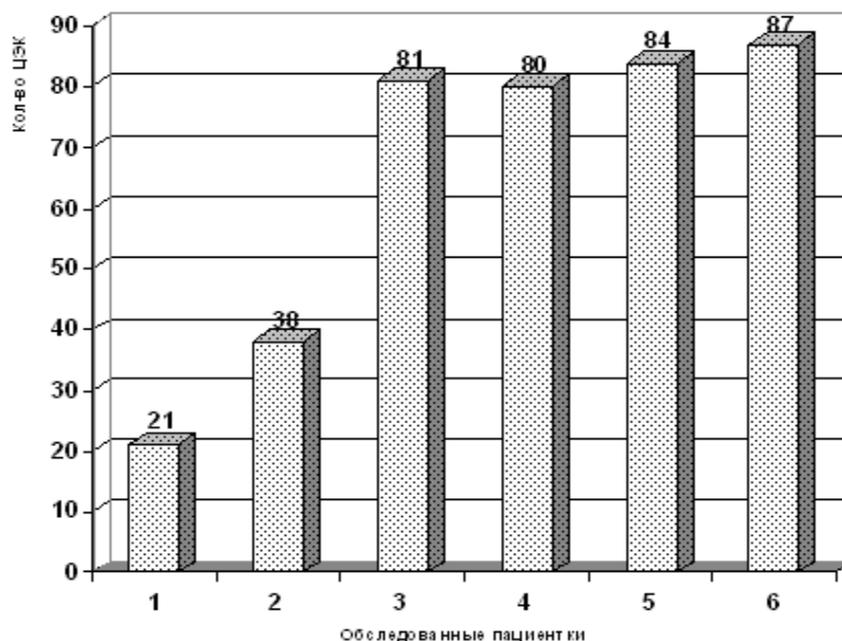


Рис. 1 Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у женщин с физиологическим течением беременности, беременных с чистым и сочетанным гестозом: 1- здоровые беременные с физиологическим течением беременности; 2- беременные с чистым гестозом; 3-беременные с сочетанным гестозом; 4-беременные с гестозом на фоне пиелонефрита; 5-беременные с гестозом на фоне нарушения жирового обмена; 6- беременные с гестозом на фоне артериальной гипертензии

десквамированных эндотелиальных клеток в крови составило  $80 \pm 19$  в 100 мкл; на фоне нарушений жирового обмена -  $84 \pm 24$  в 100 мкл; на фоне артериальной гипертензии -  $87 \pm 20$  в 100 мкл, что было статистически значимо выше, чем при чистом гестозе ( $p < 0,001$ ). Следовательно, при чистом и сочетанном гестозе изменения в крови показателя ЦЭК носят неоднородный характер. Это обусловлено тем, что имеющаяся у матери экстрагенитальная патология (артериальная гипертензия, заболевания почек, избыточный вес) сопровождается эндотелиальной дисфункцией и является predisposing фактором, приводящим к выраженной эндотелиальной дисфункции при гестозе.

Нами установлена умеренная отрицательная корреляционная зависимость между уровнем циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и продолжительностью течения гестоза ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ). Это может быть связано со структурной адаптацией эндотелия сосудов при длительных гемодинамических нарушениях и возможным эндотелийпротекторным действием препаратов, применяемых

в процессе лечения пациенток с данным осложнением беременности.

Уровень циркулирующих в крови эндотелиальных клеток зависит не только от степени тяжести и продолжительности гестоза, но и от срока беременности, при котором проявляются первые симптомы заболевания. У беременных с различной степенью тяжести гестоза наблюдается умеренная корреляционная зависимость между уровнем ЦЭК и сроком гестации, когда появились первые клинические проявления данного осложнения беременности ( $r = -0,47$ ,  $p < 0,05$ ). Развитие гестоза во втором - начале третьего триместра беременности происходит, как правило, на фоне имеющейся у матери экстрагенитальной патологии. Очевидно, существующие волемиические и сосудистые расстройства при раннем возникновении гестоза способствуют более тяжелому течению осложнения, которое сопровождается статистически значимым повышением в крови уровня ЦЭК.

Нами была проанализирована зависимость уровня ЦЭК от такого показателя тяжести течения гестоза, как артериальная гипертен-

зия. Установлена умеренная положительная корреляционная зависимость между уровнем циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у беременных с различными степенями тяжести гестоза и показателями систолического ( $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ), диастолического ( $r=0,63$ ,  $p<0,05$ ), и среднего ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ) артериального давления. Полученные данные соответствуют данным литературы о наличии положительной корреляционной связи между систолическим, диастолическим артериальным давлением и индексом резистентности в маточных артериях [14]. Главным патогенетическим аспектом расстройства микроциркуляции, составляющей 85% сосудистой системы, как раз и является повышение резистентности периферических сосудов к гемодинамическим воздействиям, которые приводят к развитию нарушений в сосудистом звене гемостаза [5].

У беременных с отеками изменения гемодинамических показателей наиболее стабильны, поэтому, очевидно, уровень циркулирующих эндотелиальных клеток мало отличался от значения в группе здоровых беременных в III триместре беременности. С увеличением артериального давления происходит статистически значимое повышение уровня циркулирующих в крови эндотелиальных клеток,

соответственно степени тяжести гестоза (рис.2). Так, у беременных с нефропатией легкой степени при среднем значении систолического  $135,3\pm 6,0$  мм рт.ст., диастолического –  $91,2\pm 5,5$  мм рт.ст., среднего –  $105,9\pm 5,0$  мм рт.ст. артериального давления уровень циркулирующих в крови эндотелиальных клеток составил  $73\pm 27$  в 100мкл; у беременных с нефропатией средней и тяжелой степени при средних значениях артериального давления  $152,5\pm 19,0$  мм рт.ст на  $97,9\pm 7,0$  мм рт.ст. и среднем артериальном давлении  $115,3\pm 10,3$  мм рт.ст. –  $85\pm 17$  в 100 мкл.

Нами проанализирована взаимосвязь уровня циркулирующих в крови эндотелиальных клеток не только с гемодинамическими, но и с другими показателями степени тяжести заболевания. Установлена достоверная положительная корреляция между уровнем циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и уровнем протеинурии ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), степенью выраженности отеков ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, при гестозе у беременных наблюдается увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов. Повышенное количество ЦЭК служит показателем нарушения целостности эндотелиального слоя и свидетельствует о выраженности сосудистых рас-

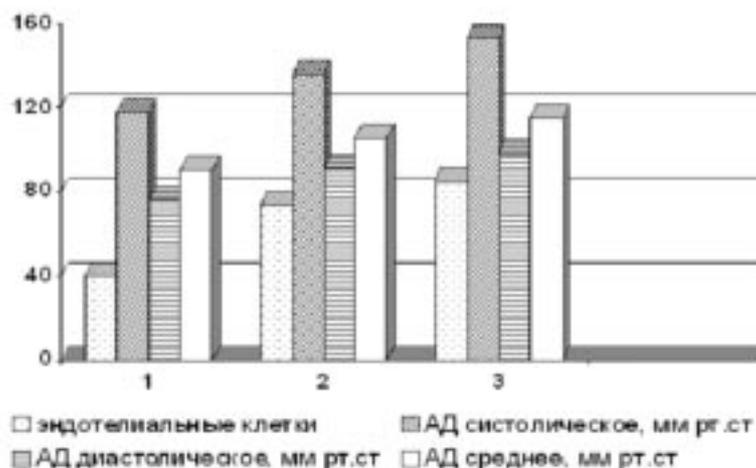


Рис.2 Количество циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и показатели артериального давления у беременных с разными клиническими вариантами гестоза:

1 - беременные с водянкой; 2- беременные с нефропатией легкой степени;

3- беременные с нефропатией средней и тяжелой степени.

стройств [11]. Количество эндотелиальных клеток у пациенток с водянкой свидетельствует об умеренных сосудистых повреждениях, а у пациенток с нефропатией разной степени тяжести – о значительных нарушениях в состоянии эндотелиальной системы.

### Заключение

1. У беременных с гестозом повышен в крови уровень циркулирующих эндотелиальных клеток, который нарастает с усугублением тяжести течения патологического процесса ( $r=0,72$ ,  $p<0,05$ ).

2. При сочетанном гестозе уровень циркулирующих в крови эндотелиальных клеток статистически значимо выше, чем при гестозе без сопутствующей экстрагенитальной патологии ( $p=0,04$ ).

3. Содержание жизнеспособных циркулирующих эндотелиальных клеток у беременных с различными клиническими вариантами гестоза статистически значимо ниже показателей у здоровых беременных ( $p<0,001$ ).

4. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем циркулирующих в крови эндотелиальных клеток и сроком беременности, при котором возникли первые клинические проявления гестоза ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ), длительностью течения гестоза ( $r=-0,41$ ,  $p<0,05$ ).

5. Эндотелийзависимые клинические проявления гестоза: артериальная гипертензия (систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление), отеки и протеинурия коррелируют с уровнем циркулирующих в крови эндотелиальных клеток.

6. В программу обязательного обследования беременных женщин целесообразно включить определение уровня циркулирующих в крови эндотелиальных клеток с целью доклинической диагностики, прогноза развития и оценки тяжести течения гестоза.

### Литература

1. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: методические рекомендации / Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь; редкол. О. Н. Харкевич [и др.]. – Минск, 2001. – 32 с.

2. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н. Н. Петрищев [и др.] // Клини. и лабор. диагностика. – 2001. – №1. – С.50-52.
3. Занушлина, М. С. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе / М. С. Занушлина, Н. Н. – Петрищев // Журнал акуш. и женских болезней. – 1997. – Вып. 1. – С. 59 – 62.
4. Инструкция на метод определения количества циркулирующих эндотелиальных клеток в плазме крови: утв. МЗ Республики Беларусь 21.06.05. – Минск, 2005. – 4 с.
5. Петрищев, Н. Н. Тромборезистентность сосудов / Н. Н. Петрищев. – СПб.: "АНТ-М", 1994. – 130 с.
6. Свечников, П. Д. Определение содержания циркулирующих в крови эндотелиоцитов при беременности, осложненной гестозом / П. Д. Свечников // 60 лет содружества СПБГМУ им. акад. И.П.Павлова и больницы Святого Великомученика Георгия: сб. научн. Работ. – СПб., 1998. – С. 104-105.
7. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: методические рекомендации / М-во здравоохранения Рос. Федерации; редкол.: Г. М. Савельева [и др.]. – Москва, 1997. – 27 с.
8. Тимофеева, Т. В. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе, протекающем с нарушением функций печени / Т. В. Тимофеева, Н. Н. Петрищев, М. А. Тарасова // Мать и дитя: материалы V Российского форума, Москва, 6-10 октября 2003 / МЗ и соц.разв. РФ, РАМН, научн. центр акуш., гинек. и перинат. РАМН; редкол.: В.И.Кулаков [и др.]. – Москва, 2003. – С. 232- 233.
9. Шебеко, В. И. Эндотелий и система комплемента / В. И. Шебеко. – Витебск: ВГМУ, 1999. – 149 с.
10. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации / Е. В. Мозговая [и др.]; под ред. Е. В. Мозговой. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. – 32 с.
11. Circulating endothelium as an indication of vascular injury / С. А. Bouvier [et al.] // Thrombos. Diathes. Haemorrh. – 1970. – Vol. 40. – P.163.
12. Effect of cilazapril and indomethacin on endothelial dysfunction in the aortas of spontaneously hypertensive rats/ G. M. Rubai [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol.22, №5. – P.23-30.
13. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessels wall lesions / J. Hladovec // Physiol. Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27, №2. – P.140-144.
14. Mechanism and consequences of cell activation in the microcirculation / М. С. Mazzoni [et al.] // Cardiovasc. Res. – 1996. – Vol.32, №4. – P. 709-719.
15. Preeclampsia and related disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide / S. A Friedman [et al.] // Clin. Perinatol. – 1995. – Vol. 22, № 2. – P.343 – 355.

Поступила 08.11.2006 г.

Принята в печать 15.03.2007 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 медицинском вузе. 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.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графических файлов иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;

список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

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.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования 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. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

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.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тек-

сте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. 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.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются в редакцию только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

---

Подписано в печать 26.03.07

Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс» Усл.-печ. л. 14,88

Тираж 150 экз. Заказ № 424 .

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0133209 от 30.04.04

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.