

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 6

№ 4

2007



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 6

№4

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:

Г.П. Адаменко (Витебск), В.П. Адашкевич (Витебск), Ю.В. Алексеенко (Витебск),
А.П. Божко (Витебск), С.Н. Занько (Витебск), Р.В. Кадушко (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
реферируется в реферативных изданиях ВИНТИ

Адрес редакции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (0212) 241-738,
e-mail: admin@vgmu.vitebsk.by

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 1494 от 16.12.2004 г.
ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2007

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Кичигина Т.Н., Грушин В.Н., Беликова И.С., Мяделец О.Д.

Меланоциты: строение, функции, методы выявления, роль в кожной патологии

Гистология, эмбриология, клеточная биология

Шейбак В.М., Могилевец О.Н., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Бубен А.Л.

Влияние динила и совместного введения динила и тауцинка на уровень свободных аминокислот и биогенных аминов в плазме крови и тканях животных

Биохимия

Коневалова Н.Ю., Самара Мухаммад Али Ибрагим, Фомченко Г.Н., Козловская С.П.

Логистическое моделирование для диагностики стадий доброкачественной гиперплазии предстательной железы по холестеринному профилю крови

Патофизиология

Косинец В.А.

Функциональное состояние митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при экспериментальном распространенном гнойном перитоните

Косинец В.А., Самсонова И.В.

Структурные изменения внутренних органов при экспериментальном гнойном перитоните

Внутренние болезни

Конахович И.И., Сачек М.М., Дыбаль А.Б., Солонович Н.Н., Матвеенко М.Е.

Поражение слизистой оболочки желудка при острых отравлениях веществами разъедающего действия

Мильи М.Н.

Динамические изменения антимикробной терапии внебольничной пневмонии и возможности экономической оптимизации.

Могилевец Э.В.

Влияние техники лапароскопической холецистэктомии на функцию печени, систему иммунитета, результаты операции

Бобрик А.В.

Конституциональные особенности женщин зрелого и пожилого возраста с хроническим бронхитом

Вольф С.Б.

Динамика уровня свободных аминокислот при развитии гепатотоксических реакций на химиотерапию туберкулеза

Хирургия

Сушков С.А.

Частота встречаемости клапанной недостаточности глубоких вен при варикозной болезни нижних конечностей

CONTENTS

Review

Kichigina T.N., Grushin V.N., Belikova I.S., Myadelets O.D.

Melanocytes: structure, functions, methods of revealing, role in skin pathology

Histology, embriology and cellular biology

Sheybak V.M., Mogilevets O.N., Doroshenko E.M., Smirnov V.Y., Buben A.L.

The influence of danyl and combined introduction of danyl and tauzinc on the level of free amino acids and biogenic amines in blood plasma and tissues of animals

Biochemistry

Konevalova N.Y., Samara Mukhammad Ali Ibragim, Fomchenko G.N., Kozlovskaya S.P.

Logistic modelling for the diagnosis of the stages of benign prostate hyperplasia according to cholesterol profile of the blood

Pathophysiology

Kosinets V.A.

Functional state of mitochondria of small intestine's muscular layer in experimental acute peritonitis

Kosinets V.A., Samsonova I.V.

Structural changes of the internal organs in experimental acute peritonitis

Internal medicine

Konakhovich I.I., Sachek M.M., Dybal A.B., Solonovich N.N., Matveenko M.E.

Harmful effects on the gastric mucosa after acute poisoning with erosive substances

Mily M.N.

Dynamic changes in pneumonia antimicrobial therapy and the possibilities of economic optimization

Mogilevets E.V.

The influence of laparoscopic cholecystectomy technique on the function of the liver, immunity system, results of the operation

Bobrik A.V.

Constitutional peculiarities of women at mature and middle age suffering from chronic bronchitis

Volf S.B.

The dynamics of free amino acids level on the development of hepatotoxic reactions to chemotherapy of tuberculosis

Surgery

Sushkov S.A.

Incidence frequency of deep veins valve insufficiency in the lower limbs varicosity

Педиатрия

Зуева О.С.

Применение ликопада для иммунореабилитации детей, перенесших в период новорожденности и первое полугодие жизни острую очаговую пневмонию

90

Рябова Т.М.

Заболеваемость детей грудного возраста Витебской области за период 2000-2006 гг.

96

Эндокринология

Романов Г.Н.

Состояние минеральной плотности костной ткани у мужчин, оперированных по поводу папиллярного рака щитовидной железы

104

Рожко А.В., Прокопович А.С., Надыров Э.А., Чегерова Т.И., Лагуткова Л.С.

Метод сравнительной оценки лабораторных показателей функциональной активности щитовидной железы при онкологической и соматической патологии

109

Онкология

Пархач М.И., Становенко В.В., Матвеев М.Е.

Оказание экстренной хирургической помощи пациентам старшего возраста при раке ободочной кишки

115

Инфекционные и паразитарные болезни

Голыченко О.А., Семенов В.М.

Вопросы эпидемиологии и профилактики ОРИ в Республике Беларусь.

121

Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я., Побяржин В.В.

Особенности эпидемиологии тениидозов

128

Бекиш О.-Я.Л., Семенов В.М., Бекиш В.Я., Бекиш Л.Э., Бончак О.Е.

Новые подходы к лечению гименолепидоза

134

Зайцева Е.С.

Диагностика и лечение хламидийной инфекции у девочек 4-12 лет с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой и половой систем

140

Экология и гигиена

Черкасова О.А.

Влияние качества воды плавательных бассейнов на здоровье посетителей

148

Фармакогнозия

Любаковская Л.А., Яковлева О.А., Решетников В.Н., Брель Н.Г.

Особенности роста и накопления фенольных соединений в каллусе сирени при различном уровне минерального питания и освещения

156

Яковлева О.А., Любаковская Л.А., Брель Н.Г.

Динамика накопления биомассы и фенольных соединений в течение ростового цикла каллуса сирени листового происхождения

162

Правила для авторов

167

Pediatrics

Zuyeva O.S.

Lycopid use for immunorehabilitation of children having suffered acute lobular pneumonia when they were newborns or half-year-old

Ryabova T.M.

Health status of children in their first year in Vitebsk region over a period from 2000 till 2006

Endocrinology

Romanov G.N.

Bone mineral density status in males operated on for thyroid papillary cancer

Rozhko A.V., Prokopovich A.S., Nadyrov E.A., Chegerova T.I., Lagutkova L.S.

Comparative estimation method of laboratory parameters of thyroid functional activity in oncological and somatic pathology

Oncology

Parkhach M.I., Stanovenko V.V., Matveyenko M.E.

Rendering emergency surgical aid to old age patients with colon cancer

Infectious and parasitic diseases

Golyuchenko O.A., Semenov V.M.

Questions of epidemiology and prevention of acute respiratory infections in the Republic of Belarus

Bekish O.-Y.L., Bekish V.Y., Pobyarzhin V.V.

The peculiarities of epidemiology of infestations with Taenia

Bekish O.-Y.L., Semenov V.M., Bekish V.Y., Bekish L.E., Bonchak O.E.

New approaches to hymenolepiasis treatment

Zaitseva E.S.

Diagnosis and treatment of Chlamydia infection in girls at the age of 4–12 years with microbiotic inflammatory diseases of the urogenital system

Ecology and hygiene

Cherkasova O.A.

The influence of the quality of swimming pools water on the health of their visitors

Pharmacognosy

Lyubakovskaya L.A., Yakovleva O.A., Reshetnikov V.N., Brel N.G.

The peculiarities of growth and phenol compounds accumulation in lilac callus on different level of mineral nutrition and lighting

Yakovleva O.A., Lyubakovskaya L.A., Brel N.G.

The dynamics of biomass and phenol compounds accumulation during the growth cycle of lilac callus of leaf origin

Instructions for authors

МЕЛАНОЦИТЫ: СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ, МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ, РОЛЬ В КОЖНОЙ ПАТОЛОГИИ

КИЧИГИНА Т.Н., ГРУШИН В.Н., БЕЛИКОВА И.С., МЯДЕЛЕЦ О.Д.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

Резюме. В статье представлен краткий литературный обзор, посвященный клеткам меланогенной системы – меланоцитам. В работе сделан акцент на малоизученных вопросах тонкого строения и функции пигментных клеток, механизмах регуляции их жизнедеятельности и взаимодействии с другими структурами эпидермиса в норме и при патологии, а также представлены наиболее доступные и качественные методы окраски меланоцитов.

Меланоциты эпидермиса выполняют важную роль в защите кожи и всего организма от действия ультрафиолетовых лучей и могут быть включены в число клеточных популяций, поддерживающих барьерно-защитные свойства кожи.

Злокачественное перерождение меланоцитов вызывает одно из самых быстротекущих новообразований – меланому, которая ответственна за 80% смертей, приходящихся на группу злокачественных заболеваний кожи.

Ключевые слова: меланоцит, меланогенез, меланома, меланин, кожа, защита, метод, окраска.

Abstract. This is the review of different literature sources dedicated to the cells of melanogen system - melanocytes. Emphasis is laid on the insufficiently studied questions of delicate structure and function of pigment cells, mechanisms of their activity regulation and their interaction with other epidermis structures in norm and pathology. The most available and top-quality methods of melanocytes staining are also presented.

Epidermis melanocytes play a great role in protecting the skin and the whole body from ultraviolet rays. They can be included in the number of cell populations, maintaining the protective barrier properties of the skin.

Malignant degeneration of melanocytes causes one of the most rapidly developing diseases – melanoma, which is responsible for 80% of deaths falling on the group of malignant diseases of the skin.

Меланогенез является одним из сложных феноменов приспособления животного организма к окружающей среде, а меланоциты эпидермиса выполняют важную роль в защите организма и кожи от действия ультрафиолетовых лучей и могут быть включены в число клеточных популяций, поддерживающих барьерно-защитные свойства кожи.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, р. тел. 24-96-19 - Кичигина Т.Н.

Механизмы синтеза меланина и регуляции деятельности пигментных клеток в последние годы находятся в центре внимания специалистов различных областей знаний.

Помимо общеизвестной функции оптической защиты, они ингибируют в клетках вредные для них свободнорадикальные реакции. Эта их роль обусловлена легкостью взаимодействия с прооксидантными ионами металлов, цитотоксическими фармакологическими веществами, свободнорадикальными продуктами перекисного окисления липидов и является универсальной как в доступных, так

и недоступных действию света органах. Есть основание считать, что меланоциты влияют на функцию центральной нервной системы. Таким образом, меланогенез не следует расценивать как «частное дело» только кожного покрова. Меланогенез относится к важным гомеостатическим процессам организма, а меланоциты – к одной из разновидностей клеток, которые принимают в этом непосредственное участие.

Изменение содержания меланина в органах и тканях может приводить к таким патологиям, как болезнь Паркинсона, витилиго, альбинизм и др. [1]. Меланоциты являются родоначальниками самой злокачественной опухоли человека и животных – меланомы [2].

Учитывая важное место меланоцитов в регуляции гомеостаза и развитии патологии, вопросы изучения меланогенеза и его гистологическая диагностика приобретают все большее значение.

Целью настоящей работы явилось обобщение и расширение существующих представлений о меланоцитах для дальнейшего выбора направления исследований в этой области.

Строение и топография меланоцитов

Меланоциты – единственные клетки, синтезирующие меланин из предшественников и накапливающие его в коже, волосных фолликулах и пигментном эпителии сетчатки глаза. Это клетки с многогранным телом и длинными отростками-дендритами, разветвляющимися между клетками эпидермиса на границе с дермой. Они могут локализоваться и в соединительнотканной части кожи. Меланоциты соединительной ткани имеют в целом такие же свойства, как и эпидермальные меланоциты: происходят из нервного гребня, имеют меланосомы и ферменты биосинтеза меланина и др. Меланинсодержащие клетки присутствуют и в других структурах эктодермального происхождения – в головном и спинном мозге, мозговом веществе надпочечников, радужной оболочке глаза, внутреннем ухе [3].

Меланоциты эпидермиса располагаются в его базальном слое, однако их тела лежат

несколько ниже базальных кератиноцитов. Могут встречаться также меланоциты, расположенные между базальными кератиноцитами. Цитоплазма меланоцитов, не начавших биосинтез меланина, в отличие от цитоплазмы базальных кератиноцитов выглядит бесструктурной, светлой, что послужило основанием назвать эти клетки “светлыми клетками”.

Каждый меланоцит состоит из перикариона, несколько большего, чем у базальных кератиноцитов, и отростков. Перикарион размером 15x12x12 мкм в большинстве случаев вытянут, от него отходит различное количество первичных ветвей, обычно 4-5. Ветви делятся и продолжают горизонтально или по направлению вверх между клетками шиповатого слоя. Они могут удаляться на расстояние до 100 мкм от тела клетки [1]. Каждое окончание ветви меланоцита представляет собой резко ДОФА-положительную пуговку [1, 2, 4]. Это утолщение очень плотно прилежит к полюсу клетки мальпигиева слоя.

Меланоциты имеют характерную ультраструктуру. В их цитоплазме содержится значительное количество различных органелл. Цитоплазматическая сеть выражена хорошо, количество митохондрий значительно. В клетках достаточно сильно развит пластинчатый комплекс Гольджи. В цитоплазме много везикул, рибосом и полисом, и небольшое количество лизосом. Ядро имеет неровные контуры мембраны с неглубокими впячиваниями и очень плотной нуклеоплазмой.

Отростки меланоцитов содержат множество меланосом, рибосом и контактируют с несколькими кератиноцитами при помощи десмосом. Каждый меланоцит секретирует гранулы меланина в связанные с ним кератиноциты. Это партнерство “меланоцит-кератиноцит” называют меланиновой эпидермальной единицей. Один меланоцит может “обслуживать” до 40 кератиноцитов.

Меланосомы имеют высококонтрастную и высокоорганизованную мелкозернистую внутреннюю структуру и окружены элементарной мембраной. Ее внутреннее содержимое имеет вид продольно ориентированных тяжей или концентрических пластинок с характерным периодом 9 нм. Органелла может

быть сферической или эллипсоидной и иметь величину 0,5-1 мкм [1, 2, 3, 7, 11, 21]. В отличие от базальных кератиноцитов в цитоплазме меланоцитов, в условиях нормы, не наблюдается образование комплексов меланосом, которые здесь лежат строго изолированно. Наряду со зрелыми меланосомами в цитоплазме меланоцитов встречаются их предшественники - премеланосомы, имеющие овальную форму и центрально расположенный в виде полосы электронноплотный материал. По данным F. Ни е.а. (1984), строение меланосом зависит от типа содержащегося в них меланина. Авторы показали, что в эпителии волосяных фолликулов рыжих волос человека обнаруживаются два типа меланоцитов. При этом одни меланоциты синтезируют меланосомы сферической формы с регулярной полосовидной исчерченностью (феомеланосомы), тогда как вторые - меланосомы эллипсоидной формы с пластинчатым содержимым и электроннопрозрачными тельцами – эумеланосомы [24].

Различают четыре стадии развития меланосом:

1. Не содержащие меланина округлые по форме меланосомы с очень высокой активностью ферментов, концентрирующихся вдоль филаментов. Их размеры равны 0,3 мкм.

2. Меланосомы эллипсоидной формы и размерами около 0,5 мкм в длину. В таких меланосомах содержатся продольные филаменты, на которых располагается меланин. Филаменты дают позитивную реакцию на ферменты. Ферменты выявляются также на мембранах меланосом.

3. Меланосомы содержат меланин, образующийся путем неферментной полимеризации, а активность ферментов в них очень низкая.

4. Меланосомы содержат меланин, образующийся путем неферментной полимеризации, активность ферментов в них отсутствует.

Меланосомы могут подвергаться патологическим изменениям при ряде заболеваний. В частности, в невусных меланоцитах в так называемых баллонных клетках меланосомы подвергаются дистрофии. Одновремен-

но в клетках отсутствуют премеланосомы, а в некоторых случаях - и меланосомы. Одновременно в цитоплазме выявляются крупные многочисленные везикулы. Как полагает M. Ranchod (1972), в этом случае в баллонных клетках происходит нарушение синтеза фермента тирозиназы, и ее предшественники накапливаются в цитоплазматических пузырьках. При некоторых гипомеланозных состояниях меланосомы могут приобретать сферическую форму и зернистую внутреннюю структуру (цит. по [1]).

На биосинтез меланосом оказывают регулирующее влияние окружающие меланоцит кератиноциты. Как известно, вместе эти две популяции клеток эпидермиса формируют меланиновую единицу, причем один меланоцит может взаимодействовать с примерно 40 кератиноцитами, передавая им синтезированный пигмент [9]. Установлено, что внутриэпидермальные ферментные системы могут оказывать на меланогенез существенное влияние [9, 10, 21].

Кроме эпидермиса, меланоциты располагаются в волосяных фолликулах (так называемые фолликулярные меланоциты). Большинство фолликулярных меланоцитов располагаются в волосяной матрице непосредственно сверху и сбоку от эпителиального полюса дермального сосочка, чтобы отсюда транспортировать свои меланосомы через длинные дендриты на кератиноциты прекортикальной матрицы. Фолликулярный меланогенез происходит только в анагеновой фазе (анаген III-IV), то есть во время образования волосяного стержня. Меланоциты волоса, так же, как и меланоциты эпидермиса, являются отростчатыми клетками, образующимися из предшественника нейроэктодермальной природы.

Количество меланоцитов зависит от топографии кожного покрова, составляя 10-25% от всех клеток базального слоя [19]. С этими данными практически совпадают сведения, приведенные в работе A.S. Breathnach (1971). По этим данным, количество указанных клеток по отношению к базальным кератиноцитам равно 1:11, а в некоторых участках - 1:4. По данным R. Staricco a. H. Pinkus (1957), среднее число меланоцитов в различных областях

кожи не подвергается существенным колебаниям, причем исключение составляют передняя поверхность грудной клетки и живот, где этих клеток меньше, чем в остальных участках кожного покрова. Вместе с тем, И.Н. Михайлов приводит отличающиеся данные, согласно которым среднее содержание меланоцитов на единицу площади в разных участках кожного покрова может значительно различаться. Так, содержание меланоцитов увеличено в области гениталий (мошонка, половой член). В эпидермисе кожи нижних конечностей максимальное количество меланоцитов выявлено на тыле стопы (1400 кл/мм^2), а в области лодыжки оно минимально и составляет всего 500 кл/мм^2 . В эпидермисе предплечья количество указанных клеток значительно превышает таковое в эпидермисе плеча. В коже головы наиболее высокое содержание меланоцитов выявлено в волосистой части и в области подбородка. Численность меланоцитов практически не изменяется с возрастом. Вместе с тем, имеются половые различия в показателе: у мужчин содержание меланоцитов несколько выше, чем у женщин. Имеются определенные индивидуальные различия в содержании клеток в пределах одной и той же области кожи. Показательно, что у лиц негроидной расы число меланоцитов практически не отличается от такового у белокожих людей. У них лишь обнаруживаются более крупные клетки, а меланиновые гранулы находятся в клетках всех слоев эпидермиса, а также в корнеоцитах рогового слоя [9]. При воздействии на кожу ультрафиолетового излучения количество меланоцитов увеличивается.

Происхождение меланоцитов

Меланоциты происходят из эмбрионального дорзального нервного гребешка, откуда мигрируют к органам и тканям-мишеням. Различают 4 стадии дифференцировки меланоцитов [3]:

1) стадия предшественников меланоцитов в составе нервного гребня;

2) стадия перемещения в дерме от нервных гребней к базальной мембране эпидермиса;

3) стадия перемещения в эпидермис;

4) дендритическая стадия, когда меланоцит занимает свое место в эпидермисе и формирует отростки.

Окончательная дифференцировка меланоцитов происходит под влиянием тканевого окружения и меланотропина гипофиза. Первые меланоциты в эпидермисе человека появляются на 2-м месяце эмбриогенеза, а в дерме - на 2 недели раньше. В последующем меланоциты подвергаются длительной дифференцировке, не заканчивающейся к моменту рождения ребенка. В коже новорожденных содержатся два вида меланоцитов: 1) клетки с двумя полюсами и низким содержанием в цитоплазме пигмента - премеланоциты; 2) клетки выраженной дендритической формы с большим содержанием меланина - зрелые меланоциты. *In vivo* меланоциты делятся редко, но *in vitro* их пролиферацию можно стимулировать рядом факторов, таких, как щелочной фактор роста фибробластов и двух ростовых факторов, выделяемых кератиноцитами. Для сохранения дифференцировки меланоцитов обязательно присутствие кератиноцитов.

Функции меланоцитов

Основная функция меланоцитов связана с синтезом ими меланинов. Меланины - обширная группа органических гидроароматических соединений (пигментов) микробного, растительного и животного происхождения. Они обладают сетчатой нерегулярной полимерной структурой, имеют различную молекулярную массу. Термин «меланин» (C.P.Robin, 1873) происходит от *melanos* (др.-греч.) - черный. К меланинам относятся наряду с черными и темно-коричневыми также светло-коричневые и красно-желтые пигменты, химически и биологически родственные черным пигментам (цитата по [3]).

Животные меланины делятся на эумеланины и феомеланины. Феомеланины содержат в своем составе значительное содержание серы и образуются в результате сополимеризации продуктов окисления тирозина и цистеина [1,6]. Эумеланин имеет цвет от коричневого до черного, является сложным азотсо-

держащим гетерополимером и содержится в коже и волосах. Он нерастворим в органических растворителях и устойчив к химической обработке. Феомеланин - пигмент от желтого до красного цвета - образуется только в волосяных фолликулах и отсутствует в остальной коже. Он представляет собой серусодержащее соединение, растворимое в щелочах. Свойства различных мономерных единиц меланина до сих пор неизвестны. Пути биосинтеза эумеланина и феомеланина расходятся после образования из ДОФА дофахинона. При образовании эумеланина дофахинон и продукты его дальнейших преобразований (дофахром, 5,6-дигидроксииндол, индол-5,6-хинон) образуют гетерополимер эумеланина. При биосинтезе феомеланина происходит присоединение к дофахрому тиольных групп цистеина, затем эти промежуточные соединения окисляются с образованием феомеланина. Как установлено в экспериментах с использованием меченых предшественников, в целом биохимические процессы меланогенеза значительно сложнее представленной выше схемы [3, 7, 13].

Современные знания физиологической роли меланина далеко не полны. Представления о меланине как группе инертных конечных продуктов, «отходах» метаболизма, несомненно, устарело. С учетом уникальных свойств меланина как абсолютно черного тела речь может идти о следующих физиологических функциях меланина.

Защита от гиперинсоляции, УФ, рентгеновского и гамма-излучения. Меланин, расположенный в поверхностных слоях тканей животных и человека, препятствует проникновению радиации и повреждению чувствительных внутренних структур. Однако это не простое экранирование. Распределение меланина в клетках кожи свидетельствует о том, что максимальная защита, как максимальная пигментация, наблюдается при концентрации меланина в крупных одиночных гранулах-меланосомах. Увеличение количества меланосом с уменьшением их диаметра резко снижает защиту, хотя и улучшает возможности физического экранирования. Очевидно, меланин функционирует не столько как пассивный экран, сколько как ловушка активных продуктов об-

лучения, ингибитор перекисного окисления липидов [3]. Эта функция осуществляется в результате прямого контакта содержимого меланосом (меланопротеиновых комплексов) с фагосомами, содержащими липиды. В результате свободнорадикальные продукты, образующиеся при окислении липидов, инактивируются на меланиновой матрице и не выходят в окружающее пространство. Другим возможным механизмом ингибирующего влияния меланосом на перекисное окисление липидов является связывание меланином двухвалентного ионов железа, обладающих прооксидантным эффектом. Помимо железа, меланосомы способны связывать соли тяжелых металлов и других токсических веществ, в том числе и фармакологических, например полициклических ароматических соединений (фенотиазин). При этом меланосомы образуют с ними прочные соединения. Связывающая способность меланосом объясняется наличием в них меланина, обладающего большим количеством функциональных групп, образующих с ионами металлов прочные комплексы. Как полагают [6], функция связывания тяжелых металлов и фармакологических препаратов является разновидностью механизмов антиоксидантного действия меланосом.

В пигментной оболочке глаза присутствие меланина препятствует многократному внутреннему отражению света и защищает светочувствительные клетки сетчатки, зрительные пигменты от атаки активных форм кислорода, обесцвечивания и разрушения [6, 8]. В пигментном эпителии сетчатки глаза микроворсинки его клеток окружают наружные сегменты палочек и колбочек. Содержащиеся в ворсинках меланосомы поглощают рассеянный свет. До 90% света, попадающего внутрь глаза, поглощается меланосомами пигментного эпителия.

Способность защищать клетки от фотоповреждений у меланина не безгранична. При интенсивном освещении глаза (например, лазерным излучением) меланосомы, поглощающие световой поток, рассеиваются в виде тепла и сильно нагревают цитоплазму клеток, что ведет к повреждению мембран лизосом и аутолизу [1,6].

Возможности меланина как молекулярного сита значительно шире, чем захват активных форм кислорода. Меланин сорбирует, хелатирует тяжелые металлы, резко ограничивая их каталитическую и токсическую активность, захватывает также разнообразные электрофильные токсические продукты, метаболиты, фармакологические препараты [1, 8, 14]. Образование самого меланина можно рассматривать и как детоксикацию продуктов окислительного метаболизма катехоламинов [3]. Хорошо известно, что при длительном воздействии на кожу ряда углеводов и органических растворителей возникает токсичный ретикулярный меланоз (меланодермия) [6]. Поскольку указанные токсические вещества способны увеличивать в коже перекисное окисление липидов, то не исключено, что накопление при этом меланина в коже играет важную защитную роль, приводя к угнетению указанных процессов и к уменьшению их воздействия на кожу. Токсическая сетчатая меланодермия описана также у шахтеров Донбасса, занимающихся добычей угля.

Растворимые формы меланина могут в условиях организма выполнять и транспортную функцию, способствуя переносу важных метаболитов. В частности, привлекает внимание способность меланина преодолевать гематоэнцефалический барьер, транспортируя вещества, не способные переходить через этот барьер самостоятельно.

К защитным эффектам меланина относятся и его некоторая способность препятствовать в определенном объеме рассеиванию тепла, содержащегося в организме. Поэтому люди с повышенной пигментацией кожи меньше страдают от холода, чем альбиносы [13].

Таким образом, меланины в организме человека и животных являются полифункциональными химическими соединениями. Помимо общеизвестной функции оптической защиты они ингибируют в клетках вредные для них свободнорадикальные реакции. Эта их роль обусловлена легкостью взаимодействия с прооксидантными ионами металлов, цитотоксическими фармакологическими веществами, свободнорадикальными продуктами перекисного окисления липидов и является уни-

версальной как в доступных, так и недоступных действию света органах. Недостаток меланина в органах и тканях может приводить к такой патологии, как болезнь Паркинсона, меланомы кожи, витилиго, альбинизм [1, 5, 6, 8].

Защищая клетки эпидермиса от мутагенного действия ультрафиолетовых лучей, меланин косвенно предохраняет его от возникновения злокачественных опухолей. Хорошо известно, что между цветом кожи, интенсивностью солнечной радиации и частотой заболеваемости раком кожи существует корреляция, а у лиц со светлой кожей, длительно пребывающих на солнце, рак кожи наблюдается значительно чаще. Вместе с тем, гиперпигментация снижает образование в коже витамина D [18].

Еще один важный аспект функционального значения меланоцитов - участие их в сложных межклеточных взаимодействиях в эпидермисе как ткани. Этот аспект еще недостаточно изучен, однако известные факты позволяют уже в настоящее время его обсуждать. О тесной связи меланоцитов с кератиноцитами было сказано выше. В то же время, нельзя исключить взаимодействия данных клеток с клетками Лангерганса. Так, установлено, что интерлейкин-1, продуцируемый клетками Лангерганса и кератиноцитами, стимулирует экспрессию на меланоцитах рецепторов к меланоцитстимулирующему гормону, вызывая усиление пигментации [11]. Хорошо известен факт усиления пигментации кожи при ряде иммунопатологических процессов, развивающихся в ней. В таком случае, если существует прямая связь клеток Лангерганса с меланоцитами, должно существовать и обратное влияние меланоцитов на клетки Лангерганса. Для установления этого и других фактов необходимы дальнейшие исследования меланоцитов.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что меланогенез относится к важным гомеостатическим процессам организма, а меланоциты - к одной из разновидностей клеток, которые принимают в этом непосредственное участие.

Цвет кожи зависит от количества меланина в кератиноцитах, влажности кожи, ее шероховатости, количества крови в сосудах

дермы. У одного индивидуума окраска кожных покровов зависит от топографии. Наиболее слабо окрашены ладони и подошвы, а наиболее сильно - кожа в области сосков и промежности. Кожа спины окрашена сильнее, чем кожа груди и живота, сгибаемые поверхности конечностей имеют более слабую пигментацию, чем разгибательные.

Цвет кожи различен у разных групп народов Земли, и на этом основана расовая классификация. Топографические различия в окраске кожи связаны с различной интенсивностью ультрафиолетового излучения: темнокожие народы населяют регионы Земли с высоким уровнем ультрафиолетовой радиации, тогда как в умеренном поясе цвет кожи у населения более светлый. Более смуглый цвет кожи у народов арктического пояса объясняется тем, что в зимнее время интенсивность ультрафиолетового излучения в этом регионе очень высока [1, 2, 3, 10, 20].

Естественным стимулятором функциональной активности меланоцитов является ультрафиолет. При его воздействии на кожу происходит резкое усиление отростчатости меланоцитов, выработки ими меланоцитами, что ведет к его накоплению в клетке, последующей передаче кератиноцитам, которые защищаются от вредного воздействия ультрафиолетовых лучей. Активация меланогенеза под влиянием ультрафиолетовых лучей связана с ликвидацией блока тирозиназы, которая ингибирована глутатионом и пептидазами. Разрушение глутатиона и пептидаз осуществляется лизосомальными ферментами, которые выходят из поврежденных ультрафиолетом лизосом. Ультрафиолетовые лучи стимулируют меланоциты как непосредственно, что можно выявить в культуре, так и опосредованно, через кератиноциты: под влиянием ультрафиолета происходит усиление выработки кератиноцитами щелочного фактора роста фибробластов, который активирует меланоциты.

В результате повторной стимуляции меланоцитов ультрафиолетом возникает гиперпигментация (загар) кожи. Гиперпигментация кожи зависит от целого ряда факторов: 1) от увеличения числа функционирующих меланоцитов и пролиферации этих клеток; 2) от уд-

линения отростков клеток и повышения степени их ветвления; 3) от активации процесса формирования меланосом, что выражается в увеличении числа меланосом различной стадии зрелости; 4) от ускорения синтеза меланина в меланосомах; 5) от увеличения размеров меланосомных комплексов и 6) возможно, от замедления процесса деградации меланосом кератиноцитами [11].

По данным В.И. Семкина (1998), который исследовал свето- и электронномикроскопическими методами изменения в эпидермисе кожи человека в ответ на ультрафиолетовое облучение, реакция кератиноцитов обусловлена функциональными изменениями в двух видах отростчатых клеток, образующих морфофункциональные единицы в эпидермисе: меланоцитах и клетках Лангерганса. Меланоциты формируют эпидермальную меланиновую единицу (ЭМЕ), а клетки Лангерганса - эпидермальную пролиферативную единицу (ЭПЕ). Реакция кожи на ультрафиолет и световое облучение представляет собой воспалительный процесс. ЭМЕ реагирует реакцией немедленного потемнения пигмента (окисление меланина, содержащегося в клетках с образованием полухиноидоподобных свободных радикалов). Происходит окисление SH-групп в SS-группы с высвобождением связанной меди, которая активирует тирозиназу. Воспаление, вызываемое воздействием света, автор рассматривает как подготовительную фазу меланогенеза. При этом меланоциты мигрируют в глубокие слои эпидермиса, меланосомы приобретают высокую электронную плотность и формируют гигантские (по 10-15 штук) меланосомные комплексы, локализующиеся над верхним полюсом ядер. ЭПЕ под воздействием биологически активных веществ, образующихся при воспалении, реагируют повышением функциональной активности, что приводит к возрастанию митотической активности базальных клеток эпидермиса, скорости их дифференцировки и смещения в верхние слои. Это выражается в увеличении толщины эпидермиса, главным образом, его рогового слоя, что тоже является защитной реакцией кожи на действие света. Следовательно, защитная реакция кожи по отношению к

ультрафиолетовому облучению не ограничивается только вовлечением в нее меланоцитов, которые играют в ней первостепенную роль, а основана на достаточно сложных межклеточных взаимодействиях в эпидермисе и дерме и включении воспаления как неспецифической защитной реакции (цитата по [1]).

Однако активация меланоцитов и гиперпигментация кожи могут происходить и под действием других внешних факторов. Так, Р.С. Бабаянц и Ю.И. Лоншаков (1978) установили стимулирующее действие на меланоциты серийных воздействий инфракрасным и рентгеновским излучением. Пигментация кожи в области лучевого дерматита - одна из характерных реакций кожи на непосредственное воздействие рентгеновскими лучами. Особенно заметно проявляется стимулирующее влияние рентгеновского облучения на меланогенез на 12-й день после облучения. Напротив, лазерное облучение обладает сильным повреждающим воздействием на меланоциты, при этом в первую очередь повреждаются дендритные формы клеток. В результате общее число меланоцитов после серийных воздействий на кожу лазерного излучения уменьшается вместе с падением их синтетической активности и гипопигментацией кожи [2]. Различные нарушения пигментации кожи наблюдаются при дисхромиях и нарушениях пигментного обмена кожи. При этом происходит также нарушение и других функций кожи.

Регуляция пигментного обмена

Как важный процесс гомеостатических функций кожного покрова меланогенез строго регулируется. На генетическом уровне его регуляция осуществляется деятельностью около 130 генов, расположенных в 45 различных локусах 16-20 пар хромосом. В настоящее время установлено существование меланоцитоспецифических генов, функциональная активность которых в различной степени связана с меланогенезом. Эти гены поддаются клонированию.

На интенсивность меланогенеза влияет, прежде всего, центральная нервная система.

Это действие осуществляется двумя путями: во-первых, через гипоталамус и аденогипофиз. Альфа-меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), связываясь с высокоаффинными рецепторами мембран меланоцитов, стимулирует рост последних, активность тирозиназы и синтез меланинов, вплоть до эумеланинов. УФ-радиация стимулирует синтез МСГ и адренокортикотропного гормона (АКТГ), активирует аденилатциклазу и синтез цАМФ, пролиферацию меланоцитов и меланогенез [3]. Не исключается также активация микротрубочек, которые через MAP- белки (MAP - ассоциированные с микротрубочками протеины) могут связываться с меланосомами. Возможно, что перемещение меланосом в меланоците осуществляется с помощью тубулин-кинезинового механизма. Кинезин является ферментом, его расценивают как своеобразный биологический мотор. Этот фермент способен расщеплять АТФ и использовать выделяющуюся энергию на перемещение вдоль микротрубочки. Расщепление АТФ осуществляется каталитической частью молекулы кинезина, этой частью он взаимодействует с микротрубочкой, перемещаясь вдоль нее (шаг перемещения составляет примерно 8 нм). Вторым концом кинезин связывается с меланосомой, осуществляя ее транспорт. Перемещение меланосом в меланоците осуществляется при участии ионов натрия и кальция.

Второй механизм влияния МСГ на меланогенез заключается в активации синтеза меланина в меланоците. МСГ способен непосредственно активировать тирозиназу, причем этот его эффект также осуществляется через усиление образования в меланоцитах цАМФ. В клетках меланомы МСГ устраняет блок тирозиназы; возможно, что и в нормальных меланоцитах эффект МСГ аналогичен. Выработка МСГ контролируется гипоталамусом, который вырабатывает МСГ-статины и МСГ-либерины [20].

Стимуляцию меланогенеза вызывают АКТГ, гормоны половых желез, коркового вещества надпочечников, ацетилхолин. Половые гормоны осуществляют стимуляцию меланогенеза через активацию МСГ. Стимулирующее действие на меланопоз АКТГ объясняется

тем, что и МСГ, и АКТГ являются продуктами одного гена - гена проопиомеланокортина, кодирующего синтез аналогичного полипептида. Так называемый большой АКТГ как часть этого пептида содержит АКТГ-подобный пептид и α -меланотропин. Вторая часть молекулы проопиомеланокортина, так называемый β -липотропин, состоит из λ -липотропина и β -эндорфина. В свою очередь, λ -липотропин содержит в себе β -меланотропин. Следовательно, АКТГ, а также β - λ -липотропины, содержащие общее гептапептидное ядро, способны стимулировать меланогенез. Вторым путем опосредуется эпифизом, вырабатывающим мелатонин, который подавляет функции меланоцитов. Вследствие физиологического антагонизма между меланотропином и мелатонином результат будет зависеть от превалирования того или другого гормона. Подавляют меланогенез также катехоламины. При этом адреналин, выделяемый мозговым веществом надпочечников, угнетает действие меланотропина на меланоциты. В последнее время показано, что катехоламины влияют на секрецию МСГ гипофизом, причем их ингибирующее действие опосредуется через α -адренорецепторы и дофаминорецепторы, тогда как стимулирующее - через β -адренорецепторы. Следует учитывать то обстоятельство, что катехоламины, так же, как и меланины, образуются из тирозина и, следовательно, между биохимическими механизмами синтеза меланина и катехоламинов могут формироваться конкурентные отношения в борьбе за субстрат. Возросший под влиянием МСГ биосинтез меланина может в условиях дефицита тирозина привести к снижению биосинтеза катехоламинов [18]. Ацетилхолин через холинорецепторы стимулирует высвобождение МСГ и меланогенез.

На пигментацию кожи оказывает влияние целый ряд витаминов и микроэлементов [2]. Стимулируют меланогенез витамины В₁ и В₂. При А-гиповитаминозе наблюдается гиперпигментация кожи. Широко известен факт меланодермии при С-авитаминозе [1, 2, 3, 7, 12]. При недостатке витаминов А, С, РР в коже происходит усиление образования меланина. При этом недостаток витамина А вызывает

образование гиперпигментированных гиперкератотических папул в устье волосяных фолликулов [10]. У детей с поливитаминой недостаточностью часто седеют волосы и депигментируется кожа. В меланогенезе участвуют также фолиевая и пантотеновая кислоты. Р.С. Бабаянц и Ю.И. Лоншаков (1978) приводят данные об угнетении меланогенеза некоторыми факторами иммунитета, а также под влиянием веществ, содержащих SH-группы.

Образование меланина усиливается под влиянием некоторых химических веществ, в частности соединений мышьяка, серебра, висмута, меди и др. [18]. Эти вещества активируют тирозиназу, которая в обычных условиях малоактивна.

Нарушения пигментного обмена. Участие меланоцитов в кожной патологии

В дерматологии отсутствует общепринятая классификация заболеваний, связанных с нарушением пигментации кожи. Большинство авторов подразделяют расстройства пигментации на гиперпигментацию и депигментацию с теми или иными вариантами [2].

Роль меланоцитов в патологии кожи определяется также опухолевыми процессами, которые Международной гистологической классификацией ВОЗ (№ 12, 1974) определены как опухоли меланогенетической системы. Согласно этой классификации различают доброкачественные и злокачественные опухоли. К доброкачественным опухолям меланогенетической системы относят различные виды невуса (пограничный, сложный, внутридермальный, эпителиоидный, галоневус и др.). Невус может возникать как из меланоцитов эпидермиса, так и из пигментцитов дермы (пигментциты дермы при возникновении невуса некоторые авторы называют невусными клетками) [4]. Невусы рассматриваются как пороки развития нейроэктодермальных пигментных элементов. Они представляют собой коричневые пятна различных размеров, локализующихся на любом участке кожи. Могут наблюдаться в раннем детстве, но при этом увеличиваются в количестве к периоду половой зрелости. Они могут быть плоскими, слегка

возвышаться над поверхностью кожи или иметь вид бородавчатых разрастаний. У новорожденных могут наблюдаться гигантские пигментные невусы. Для гистологической картины пограничного невуса типичной является пролиферация невусных клеток в базальном слое эпидермиса, а также в области дермо-эпидермального соединения. Для смешанного невуса характерно наличие гнезд невусных клеток, которые встречаются и в глубине дермы.

Меланома - злокачественное перерождение меланоцитов. Это одно из наиболее быстротекущих новообразований. Большинство меланом имеет темно-коричневый или черный цвет; в некоторых случаях меланомы могут быть красными, синими. Заболеваемость меланомой быстро растет и составляет 2,5% всех вновь выявляемых опухолей. Факторами риска являются: светлый цвет кожи, светлые глаза, белые или рыжие волосы, солнечные ожоги I степени, данные анамнеза о наличии меланомы у родственников, врожденный волосистой невус или пигментная ксеродерма. Морфологический метод является ведущим при изучении и диагностике меланом. Показано [1, 2, 4, 6, 7, 12, 22, 23], что меланомы отличаются большим разнообразием структурных и функциональных особенностей. Клинико-морфологическая классификация их включает три типа опухолей:

1. Поверхностно-распространяющиеся меланомы.
2. Узловые меланомы.
3. Злокачественные лентиго-меланомы.

W.H. Clark e.a. (1969) в зависимости от инвазивных свойств меланомы (глубина инвазии опухолевых клеток в дерму) выделил 5 анатомических уровней инвазии:

I - эпидермальный характер роста с сохранением базальной мембраны (меланома *in situ*).

II - проникновение опухолевых клеток через базальную мембрану эпидермиса в сосочковый слой дермы.

III - разрастание меланомных клеток в сосочковом слое дермы без проникновения их в сетчатый слой.

IV - рост меланомных клеток в сетчатом слое дермы.

V - инвазия опухоли в подкожно-жировую клетчатку.

Методы выявления меланоцитов

Морфологическое изучение пигментных клеток можно проводить различными способами, многие из которых достаточно хорошо известны и описаны в руководствах по микроскопической технике. Однако ряд методов предложен лишь в последнее время и еще не нашел широкого применения на практике. Проводя любую работу по изучению меланогенеза, пожалуй, невозможно обойтись без ДОФА-реакции по Блоху [2, 5]. Этот метод основан на использовании раствора 3,4-*L*-диоксифенилаланина (ДОФА). В результате реакции коричнево-черные гранулы указывают на локализацию ДОФА-оксидазы (тирозины). Однако наиболее удобен и надежен в использовании комбинированный метод Mishima. Принцип этой реакции состоит в том, что после проведения ДОФА-реакции парафиновые срезы обрабатывают раствором Фонтана-Массона, выявляя премеланин и меланин. В результате реакции окрашиваются все натуральные и ДОФА-меланины, что позволяет более детально изучить нормальные и патологические меланоциты, особенно те, которые слабо окрашиваются при ДОФА-реакции [2].

Чтобы лучше изучить строение опухоли, можно обесцветить меланин путем помещения срезов в 0,1% раствор KMnO_4 на 12-24 часа, затем промыть срезы и перенести их в 1% раствор щавелевой кислоты. Залитые в парафин срезы и фиксированные эфиром мазки можно обесцвечивать в 10% растворе перекиси водорода в течение 24-48 часов. Затем препараты следует окрасить гематоксилин-эозином, по методу Паппенгейма или по какому-нибудь другому методу. Лучший способ обесцвечивания меланина — обработка срезов 40% раствором надуксусной кислоты в течение 2-16 часов.

Если подозревается опухоль меланиногенной системы, полезно исследовать препараты, окрашенные только гематоксилином или другим ядерным красителем. Тогда мельчай-

шие зернышки в единичных клетках хорошо заметны на неокрашенном фоне.

Пожалуй, наиболее простой способ окраски меланина – это способ L.Rejniak: депарафинированные или замороженные срезы 15-30 минут окрашивают 1% раствором азур II, затем их споласкивают в воде и дифференцируют около 1-2 минут до прекращения отхождения краски в уксусной кислоте, промывают в воде и окрашивают 0,5% раствором эозина 1-2 минуты. После заключения препарата в бальзам под микроскопом на розовом фоне четко видны черные зерна меланина [14].

Одним из способов выявления меланоцитов являются реакции с восстановлением металлов. В основе этих реакций лежит восстановительная способность меланинов.

Основным гистохимическим тестом для идентификации меланинов кожи служит восстановление 0,1 М (1,7%-ного) раствора нитрата серебра в 0,1 М ацетатном буфере с pH 4,0 при 25° в темноте в течение 1 часа или менее. Затем срезы промывают 1-2 минуты в дистиллированной воде, в 0,2 М растворе тиосульфата и затем 10 минут в проточной воде. Для почернения пигментов кожи человека требуется 30-60 минут.

Для выявления меланинов используется также метод Масона с аммиачным серебром. Это более быстрый метод, но он значительно менее специфичен. При длительной инкубации чернеют липофусцины и другие вещества. То же самое относится и к приготовленному по Гомори метенамину серебра, использованному в качестве аргентаффинного реагента.

Наиболее простой, на наш взгляд, является метод, основанный на связывании иона Fe^{2+} (по Лилли).

1. Парафиновые срезы депарафинируют и доводят до воды.

2. Погружают на 1 час в 2,5% раствор сульфата железа $FeSO_4 \cdot 7H_2O$.

3. Промывают 20 минут в четырех сменах дистиллированной воды.

4. Погружают на 30 минут в 1% раствор феррицианида калия $K_3[Fe(CN)_6]$ в 1% уксусной кислоте.

5. Промывают в 1% уксусной кислоте.

6. Обезвоживают в 95% и абсолютном спиртах (2 смены каждого), просветляют в смеси спирт-ксилол (50:50) и в двух сменах ксилола.

В результате меланины кожи окрашиваются в темно-зеленый цвет, фон – в бледно-зеленоватый или не окрашен [10].

Ряд авторов предлагает также неспецифические реакции на группу пигментных веществ (реакции по Шморлю, метод люминесценции по Сахарову и т.д.).

Кроме названных выше, можно, наконец, пользоваться методами электронной микроскопии, ауторадиографии и изучения культуры ткани.

Говоря о методах морфологического и цитохимического изучения пигментных клеток кожи, следует заметить, что ни один из перечисленных методов не дает полного представления о строении и функциональной активности меланоцитов и их предшественников и должен использоваться в комплексе с давно применяемыми классическими гистологическими методами [1, 2, 5].

Заключение

Таким образом, меланоциты являются важной постоянной клеточной популяцией эпидермиса кожи человека, участвующей в реализации ею барьерно-защитных функций. Защитные свойства меланина проявляются, прежде всего, по отношению к ультрафиолетовым лучам, однако он эффективен и в защите организма от ряда других внешних факторов. Хорошо известен тот факт, что кожные покровы с повышенным содержанием меланина более холодоустойчивы по сравнению с гипопигментированной кожей. Меланоцит вовлечен в сложную систему гормональной регуляции и в межклеточные взаимодействия в эпидермисе. Нарушение этих процессов приводит к нарушению меланогенеза, пигментации кожи и к снижению ее барьерно-защитных свойств. Несомненным является факт, что чрезмерная нагрузка на меланоциты и кожу в целом солнечным светом и ультрафиолетовыми лучами ведет к перенапряжению, а затем и срыву барьерно-защитных свойств мелано-

генеза, нарушению межклеточных взаимодействий в коже, мутациям генома клеток кожи и в результате - к преждевременному старению кожи и возникновению специфической кожной патологии. Несмотря на большое значение меланоцитов в коже и организме человека, научных работ, связанных с данной проблемой, недостаточно.

Ознакомление с немногочисленной научной литературой разных лет и собственные наблюдения позволяют считать пигментные клетки стержневым вопросом учения о расстройствах пигментации. Меланоцит является уникальной по своей морфологии и функции моделью для исследования их как в нормальном, так и в бластоматозном состоянии.

Выяснение природы злокачественных пигментных опухолей и борьба за обуздание их неукротимого роста и метастазирования является важной клинико-биологической проблемой, которая стоит перед многими учеными и врачами всего мира.

Литература

1. Мяделец, О. Д. Морфофункциональная дерматология / О. Д. Мяделец, В. П. Адашкевич. – М.: Медлит, 2006. – 752 с.
2. Бабаянц, Р. С. Расстройства пигментации кожи / Р. С. Бабаянц, Ю. И. Лоншаков. – М.: Медицина, 1978. – 144 с.
3. Барабой, В. А. Структура, биосинтез меланинов, их биологическая роль, перспективы применения / В. А. Барабой // Успехи совр. биологии. – 2001. – Т.121, № 1. – С.36-46.
4. Апатенко, А. К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи / А.К.Апатенко. – М.: Медицина, 1973. – 211 с.
5. Беликова, И. С. Методы выявления меланоцитов в норме и при патологии / И.С.Беликова, В.Н. Грушин // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: матер. 59 итог. науч.-практич. конф. студ. и мол. уч. – Витебск, 2007.- С 239-241.
6. Донцов, А. Е. Пигментный эпителий (структурные, физиологические и биохимические особенности): Итоги науки и техники / А. Е. Донцов, М. А. Островский // Физиология человека и животных. – 1984. – Т. 28. – М.: ВИНТИ. – С.127.
7. Ганина, К. П. Злокачественная меланома и предшествующие изменения в коже / К. П. Ганина, Л.А.-Налескина. – Киев: Наукова думка, 1991. – С. 293.
8. Смирнова, И. О. Нейроиммуноэндокринология кожи и молекулярные маркеры ее старения / И. О. Смирнова, И. М. Кветной, И. В. Князкин. – М., СПб: Изд-во ДЕАН, 2005. – 288 с.
9. Михайлов, И. Н. Структура и функции эпидермиса / И. Н. Михайлов. – М.: Медицина, 1979. – 240 с.
10. Калантаевская, К. А. Морфология и физиология кожи человека / К. А Калантаевская. – Киев: Здоровья, 1972. – 267 с.
11. Быков, В. Л. Функциональная морфология клеток Лангерганса женского репродуктивного тракта / В. Л. Быков // Морфология. – 1997. – Т.111. – Вып. 2. – С.14-25.
12. Иконописцев, Р. Пигментные опухоли / Р. Иконописцев, Р. Райчев, С. Киров; под ред. Р. Иконописцева. – София: Изд-во Държавно, 1977. – 253 с.
13. Нобл, У. К. Микробиология кожи / У. К. Нобл. – М.: Мир, 1986. – 496 с.
14. Берлов, Г. А. Гистологическая диагностика некоторых экто- и энтодермальных опухолей человека / Г. А. Берлов. – Мн.:Беларусь, 1974. – 245 с.
15. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р. Лилли. – М.: Мир, 1969. – 436 с.
16. Соколов, В.Е. Изменение адгезии корнеоцитов эпидермиса крыс в постнатальном онтогенезе / В.Е. Соколов, А. Г. Меликянц, Г. А. Чернова.// ДАН СССР. – 1986. – Т.290, № 2. – С. 468 – 473.
17. Фитцпатрик, Д. Е. Секреты дерматологии: пер. с англ. / Д. Е. Фитцпатрик, Д. Л. Эллинг. – М.: СПб.: Изд-во БИНОМ «Невский диалект», 1999. – 512 с.
18. Фролов, Е. П. Биохимия кожи / Е. П.Фролов // Кожа; под ред. А. М.Чернуха, Е. П. Фролова. – М.: Медицина, 1982. – С. 76-123.
19. Хэм, А. Гистология / А. Хэм, Д. Корман. – М.: Мир, 1983. – Т.4. – 245 с.
20. Чернух, А. М. Кожа / А. М. Чернух, Е. П. Фролов. – М.: Медицина, 1982. – 336 с.
21. Юрина, Н. А. Кожа и ее производные / Н. А. Юрина, А. И. Радостина. – М.: Изд-во Российского университета дружбы народов, 1996. – 58 с.
22. Цветкова, Г. М. Патология соединительной ткани дермы / Г. М. Цветкова // Патология кожи / под ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. – Т.1. – М.: Медицина, 1993. – С. 229-235.
23. Braun-Falco, O. Pancreatogenic Panniculitis / M. Landthaler, O. Braun-Falco // Hautartz. – 1989. – Bd. 40, N 12. – S. 778-781.
24. Hu, F. Merkel cell hyperplasia / F. Hu, T. Ono, K. Mah // J. Amer. acad. Derm. – 1984. – Vol. 11, N 2. – P. 245-249.

Поступила 21.09.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

ВЛИЯНИЕ ДИНИЛА И СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ДИНИЛА И ТАУЦИНКА НА УРОВЕНЬ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ТКАНЯХ ЖИВОТНЫХ

ШЕЙБАК В.М., МОГИЛЕВЕЦ О.Н., ДОРОШЕНКО Е.М., СМИРНОВ В.Ю., БУБЕН А.Л.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Хроническая интоксикация динилом ведет к дезорганизации обменных процессов, с преобладанием катаболического компонента, регистрируемого в виде интегрального увеличения концентрации свободных аминокислот и их производных в плазме крови. Курсовое применение композиции, содержащей таурин и цинка сульфат, в условиях хронического введения динила, вызывает изменения аминокислотного баланса в тканях печени и сердца. Интегральные показатели аминокислотного пула плазмы крови свидетельствуют об общей интенсификации обменных процессов с преобладанием анаболического компонента. Композиция, состоящая из серосодержащей аминокислоты таурин и микроэлемента цинк (тауцинк), обладает нейромодуляторными свойствами, вызывая разнонаправленные сдвиги в концентрациях нейротрансмиттерных аминокислот и их метаболитов. Эти изменения также свидетельствуют об активации обменных процессов и могут, вероятно, определять последующие изменения со стороны метаболизма печени и других тканей организма.

Ключевые слова: динил, тауцинк, таурин, цинк, аминокислоты, биогенные амины.

Abstract. Chronic intoxication with dynyl results in disorganization of metabolic processes with prevalence of the catabolic component. This component is registered as integrated increase of the concentration of free amino acids and their derivatives in blood plasma. The course application of the composition containing taurine and zinc sulfate causes changes of amino acid balance in the tissues of the liver and the heart under the conditions of chronic introduction of dynyl. The integrated parameters of amino acids pool of plasma evidence general intensification of metabolic processes with prevalence of the anabolic component. The composition of taurine and zinc sulfate (tauzinc) possesses neuromodulator properties and causes improvement in the concentration of neurotransmitter amino acids and their metabolites. These changes also testify to the activation of exchange processes and can presumably determine the subsequent changes on the part of metabolism of the liver and other tissues of the organism.

Ароматические углеводороды широко используются как в промышленных, так и в бытовых целях. Один из представителей этого класса соединений – динил, эвтектическая смесь ароматических углеводородов дифенила и дифенилоксида (26,5:73,5), жидкость светло-коричневого цвета с резким

характерным запахом. Несмотря на хорошо изученные физико-химические свойства и большой практический опыт работы с этим соединением, влияние длительного поступления его в организм фактически не изучено. Известно, что основные жалобы пострадавших при отравлении парами динила касаются ЦНС. С другой стороны, одним из соединений, обладающих широким спектром биологической активности, в том числе и в отношении функции клеток головного мозга, является

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, БЛК, 19-306, тел. 8-029-506-64-75, 8-0152-48-26-01. - Могилевец О.Н.

ся серосодержащая аминокислота таурин, не входящая в состав белков или пептидов [1]. При этом в реализации некоторых функций таурина в мозге активное участие принимают катионы двухвалентных металлов, в том числе цинк [2, 3, 4]. Механизмы воздействия данных соединений касаются большого числа метаболических процессов, так или иначе сопряженных с обменом аминокислот, а в клетках мозга, кроме того, и с модуляцией уровня нейромедиаторных аминокислот и биогенных аминов [5, 6].

Целью данного исследования явилось определение степени влияния длительного поступления динила, а также композиции, состоящей из таурина и микроэлемента цинк, на концентрации свободных аминокислот и биогенных аминов в плазме крови, печени, сердце и отделах мозга животных.

Методы

В эксперименте использованы 24 белые крысы гетерогенной популяции, массой 180-220 г, находящиеся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Опытной группе животных в течение 30 дней внутрибрюшинно вводили динил в дозе 5 мг/кг массы и объеме 0,5 мл/кг. В течение последних 10 суток равной части животных из опытной группы внутрижелудочно вводили тауцинк (композицию, состоящую из таурина и цинка сульфата) в дозе 100 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентные количества физиологического раствора. Через 24 ч после последнего введения животных декапитировали и для биохимических исследований забирали плазму крови, печень, сердце и отделы мозга – стриатум, средний мозг и гипоталамус.

Определение свободных аминокислот плазмы крови, тканей печени и сердца проводили в хлорнокислых экстрактах на аминокислотном анализаторе AAA339T [1].

Определение свободных аминокислот и их производных проводили в хлорнокислых экстрактах отделов головного мозга, как описано нами ранее [8]. Все определения проводили с помощью хроматографической системы

Agilent 1100 и программы Agilent ChemStation A10.01. Обработка данных была реализована с помощью программы Statistica 7.0.

Результаты и обсуждение

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, введение динила увеличивало общее количество свободных аминокислот и их производных в плазме крови. Это было обусловлено повышением концентраций как заменимых (серин, глутамин, аланин), так и незаменимых (треонин) аминокислот. Курсовое введение тауцинка достоверно уменьшало общее содержание свободных аминокислот и их производных в плазме крови, и этот показатель существенно не отличался от контрольных значений. Одновременно внутрижелудочное введение тауцинка вызывало выраженные изменения в аминокислотном пуле плазмы крови: практически в 2 раза уменьшались концентрации пролина, гидроксипролина и лизина. Вероятно, сочетанное снижение уровней этих аминокислот следует рассматривать как благоприятный эффект тауцинка, поскольку их увеличение в плазме крови, напротив, характерно для хронических поражений печени, в том числе цирроза [9]. Нормализовалось содержание аланина. Одновременно достоверно увеличивались уровни глутамата и гистидина. На стимуляцию анаболических процессов в клетках указывает снижение концентрации в плазме крови этаноламина (продукта распада фосфолипидов клеточных мембран), а также уменьшение содержания α -аминомасляной кислоты и орнитина (см. табл. 1). Известно, что стрессовые состояния сопровождаются усилением протеолиза, что ведет не только к увеличению пула свободных аминокислот в плазме крови, но и повышению этаноламина в плазме крови, а также этаноламина и фосфоэтанолламина в ткани печени [10, 11, 12]. В свою очередь введение таурина вызывает быстрое (в течение 15 мин – 4 час) падение содержания подавляющего количества свободных аминокислот в плазме крови. При этом уровень таурина (в зависимости от введенной дозы) может возрастать в 5-70 раз [13, 14].

Таблица 1

**Концентрация свободных аминокислот и их производных в тканях крыс
после интоксикации динилом и введения на этом фоне смеси таурина и цинка сульфата
(представлены только достоверные изменения)**

Показатели	Контроль	Динил	Динил + таурин+ ZnSO ₄
Плазма крови, мкмоль/л			
Гидроксипролин	35 ± 14	54 ± 6	27 ± 4†
Треонин	141 ± 7	190 ± 8*	169 ± 12
Серин	289 ± 18	369 ± 13*	337 ± 15
Глутамат	53 ± 4	61 ± 1	71 ± 5*
Глутамин	2710 ± 132	3460 ± 211*	3058 ± 116
Пролин	379 ± 85	488 ± 61	169 ± 6*†
Аланин	821 ± 32	993 ± 44*	842 ± 24†
α-аминомасляная кислота	14 ± 1	12 ± 1	10 ± 1*
Этаноламин	40 ± 9	46 ± 11	13 ± 1*†
Орнитин	45 ± 2	51 ± 3	42 ± 2†
Лизин	167 ± 19	217 ± 20	143 ± 15†
Гистидин	63 ± 3	73 ± 4	77 ± 3*
Сумма аминокислот и их производных	5416 ± 235	6724 ± 253*	5727 ± 179†
Печень, нмоль/г			
Фосфоэтаноламин	446 ± 39	439 ± 54	615 ± 47*†
Аспартат	2785 ± 172	3249 ± 296	2388 ± 173†
Серин	2187 ± 223	1652 ± 251	1531 ± 144*
Глутамин	4760 ± 220	5778 ± 366*	5284 ± 259
Фенилаланин	67 ± 5	92 ± 4*	110 ± 7*
Орнитин	270 ± 14	217 ± 19	297 ± 27†
Гистидин	712 ± 23	768 ± 29	676 ± 31†
Сумма аминокислот и их производных	21124 ± 618	21965 ± 815	20709 ± 777
Сердце, нмоль/г			
Аспартат	2635 ± 286	2434 ± 148	3423 ± 434†
Глутамат	4517 ± 470	4460 ± 253	5994 ± 448*†
Глутамин	4799 ± 544	4992 ± 268	7184 ± 540*†
Пролин	277 ± 32	364 ± 48	600 ± 90*†
Тирозин	108 ± 7	110 ± 14	77 ± 10*
β-аланин	151 ± 21	232 ± 23*	301 ± 13*†

Условные обозначения: p<0,05 при сравнении с группами: * - контроль, † - динил.

Достаточно значительные изменения концентраций аминокислот и их производных отмечены после введения таурина в ткани печени (см. табл.1). Так, если 30-дневное введение динила характеризовалось повышением уровней глутамина и фенилаланина, то у животных, дополнительно получавших таурин на фоне интоксикации динилом, происходило резкое усиление образования фосфоэтанолamina, снижались уровни заменимых аминокислот аспартата, серина, глутамина, а также гистидина. Одновременно у животных, получавших таурин и цинка сульфат, активи-

ровались реакции цикла мочевинообразования (увеличивалось количество орнитина) и в большей степени (по сравнению с группой, получавшей только динил) возрастало содержание фенилаланина (см. табл.1). Падение уровня глутамина достаточно объяснимо, поскольку известно, что в печени он поддерживает биосинтез глутатиона и служит предшественником в реакциях мочевинообразования [15].

В ткани сердца введение динила в течение месяца снижало уровень β-аланина (конкурентного ингибитора переноса таурина через клеточные мембраны). Поступление в орга-

низм животных одновременно динила и композиции в еще большей степени повышало концентрацию в-аланина в ткани сердца. Одновременно аминокислотный фонд претерпевал существенные изменения: отмечалось повышение содержания основных заменимых аминокислот – аспартата (на 40%), глутамата (на 34%), глутамина (на 44%), пролина (на 65%), а также падение концентрации тирозина (на 30%), что благоприятно сказывается на энергообеспечении сердечной мышцы. Показано, что таурин препятствует развитию перекисных процессов в миокарде, энергично связывая свободные радикалы [16].

Таким образом, хроническая интоксикация динилом ведет к дезорганизации обменных процессов, с преобладанием катаболического компонента, регистрируемого в виде интегрального увеличения концентрации свободных аминокислот и их производных в плаз-

ме крови. Одновременное курсовое введение композиции, состоящей из аминокислоты таурина и микроэлемента цинка, не только препятствует данному эффекту, но и стимулирует утилизацию аминокислот, вероятно, как на синтез белка (снижение уровней незаменимых аминокислот), так и для энергетических целей (снижение концентраций заменимых аминокислот).

Поскольку при интоксикации динилом среди жалоб пациентов существенное место занимают нарушения со стороны центральной нервной системы [17, 18], представляет особый интерес не только регистрация сдвигов нейротрансмиттерных аминокислот, биогенных аминов и их метаболитов в основных, отвечающих за регуляцию вегетативных функций отделах ЦНС – стриатуме, среднем мозге и гипоталамусе, но и влияние на эти параметры тауцинка.

Таблица 2

Содержание нейроактивных аминокислот, биогенных аминов и их метаболитов в отделах мозга, нмоль/г (представлены только достоверные изменения)

Показатели	Контроль	Динил	Динил + таурин+ ZnSO ₄
Стриатум			
Цистеиновая кислота	5,9±0,96	11,4±3,47	22,8±1,0*+
Аспартат	376±13	525±140	1287±44*+
Глутамат	3883±204	4980±892	9951±314*+
Аспарагин	43,2±4,32	27,3±4,90*	141±8,34*+
Серин	588±36	571±50	761±30*+
Глутамин	765±73	869±81	1322±169*+
Гистидин	3,9±1,19	18,9±9,47	57±2,76*+
Треонин	94±19	217±58	750±39*+
Фосфоэтаноламин	383±80	480±122	1327±54*+
Аргинин	80±3,5	83±5,8	103±4,6*+
Триптофан	16±1,0	17±1,5	13±0,7*+
Средний мозг			
Аспарагин	131±6	117±5	109±5*+
Тирозин	69±4	51±7*	49±7*+
Гомованилиновая кислота	2,7±0,47	2,1±0,14	3,2±0,42
Гипоталамус			
Аспарагин	143±3	120±8*	87±6*+
Глутамин	1768±137	1629±157	1202±144*
Гистидин	51±3	58±2,8	70±2,2*+
Фосфоэтаноламин	1321±54	1467±46	1685±67*+
β-аланин	56±3	61±5	44±3*+

Условные обозначения: p<0,05 при сравнении с группами: * - контроль, + - динил.

В среднем мозге после хронического введения динила отмечено снижение уровня тирозина, основного предшественника катехоламинов (см. табл. 2), вероятно, как следствие усиления синтеза норадреналина. После 10-кратного поступления в организм животных тауцинка на фоне интоксикации динилом в среднем мозге происходила в еще большей степени активация катехоламинового биосинтетического пути - падение уровня тирозина сопровождалось достоверным увеличением концентрации одного из конечных метаболитов – гомованилиновой кислоты, что может быть обусловлено торможением таурином окисления катехоламинов [19]. Одновременно, в среднем мозге регистрировали снижение концентрации аспарагина.

В гипоталамусе (см. табл.2) снижение содержания аспарагина отмечали после хронического введения динила, тогда как назначение тауцинка на этом фоне вызывало значительные изменения ряда определяемых показателей. Так, достоверно по отношению как к контрольной группе, так и к группе, получавшей динил, уменьшалось количество в-аланина. Снижались также концентрации аспарагина и глутамина (по отношению к контрольной группе). Одновременно, как по отношению к контрольной группе, так и к группе животных, получавших динил, увеличивалось содержание в гипоталамусе гистидина и фосфоэтаноламина. Именно увеличение содержания последнего позволяет рассматривать эффект тауцинка в отношении гипоталамуса, в целом, как положительный.

Вместе с тем, наибольшие изменения введение композиции вызывало в стриатуме (см. табл.2). Так, в этом отделе мозга содержание фосфоэтаноламина по сравнению с контрольной и опытной группами увеличивалось в 3,5 и 2,8 раза, соответственно. Кроме того, за исключением триптофана, уровень которого после введения композиции снизился на 25%, концентрации большого числа нейроактивных аминокислот увеличивались не только по сравнению с контрольной, но и с группой животных, получавших динил: цистеиновой кислоты на 280% и 200%; аспартата на 242% и 145%; глутамата на 156% и 100%; аспарагина на 228%

и 422%; серина на 29% и 33%; глутамина на 73% и 52%; гистидина в 14 раз и 3 раза, аргинина на 29% и 24%, соответственно.

Учитывая многочисленные нейротрансмисмиттерные и метаболические функции этих соединений, очевидно, что дополнительное поступление в организм композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата, оказывает выраженное воздействие на функционирование клеток данного отдела ЦНС. Однозначно можно предположить активацию процессов возбуждения (повышение глутамата и аспартата), усиление синтеза аминергических соединений (доноры аминокислот – аспарагин и глутамин), модуляцию синтеза оксида азота (аргинин – субстрат синтеза оксида азота). Таурин в ЦНС взаимодействует как с тормозной, так и с возбуждающей системами. При поступлении в организм дополнительных количеств таурина повышается экспрессия глутаматдекарбоксилазы, фермента, ответственного за синтез ГАМК. Кроме того, таурин регулирует нейрональный гомеостаз катионов кальция и кальций-зависимые процессы, такие, как активность протеинкиназы C [20]. Очевидно, что в столь выраженные сдвиги в содержании нейроактивных аминокислот и их метаболитов вносит вклад микроэлемент цинк. Доказано, что его введение в организм изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на лекарственное воздействие [21]. Zn^{2+} -связывающие сайты обеспечивают формирование стабильной трехмерной структуры глутаматных рецепторов и участвуют в функционировании глутаматдегидрогеназы [2]. Показано, что в случае применения полиэлементных композиций, состоящих из аминокислот, пептидов и микроэлементов, обладающих нейротрофическим действием, происходит активное всасывание микроэлементов из желудочно-кишечного тракта и более интенсивное включение их в обменные процессы в нервной ткани, по сравнению с макро- и микроэлементами пищи [22].

Заключение

Проведенные исследования показали, что курсовое применение композиции, содер-

жащей таурин и цинка сульфат, в условиях хронического введения динила, вызывает изменения аминокислотного баланса в тканях печени и сердца. Интегральные показатели аминокислотного пула плазмы крови свидетельствуют об общей интенсификации обменных процессов с преобладанием анаболического компонента. Композиция, состоящая из серо-содержащей аминокислоты таурин и микроэлемента цинк (тауцинк), обладает нейромодуляторными свойствами, вызывая разнонаправленные сдвиги в концентрациях нейротрансмиттерных аминокислот и их метаболитов. Эти изменения также свидетельствуют об активации обменных процессов и могут, вероятно, определять последующие изменения со стороны метаболизма печени и других тканей организма.

Литература

1. Gupta, R. C. Taurine analogues: new class of therapeutics – retrospect and prospects / R. C. Gupta, T. Win, S. Bittner // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, N 17. – P. 2021-2039.
2. Gelder, N. M. A central mechanism of action for taurine: osmoregulation, bivalent cations and excitation threshold / N. M. Gelder // *Neurochem. Res.* – 1983. – Vol. 8, N5. – P. 687-699.
3. Content and concentration of taurine, hypotaurine and zinc in the retina, the hippocampus and dentate gyrus of the rat at various postnatal days / L. Lima [et al.] // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29, N 1. – P. 247-255.
4. Singh, M. Role of micronutrients for physical growth and mental development / M. Singh // *Indian J. Pediatr.* – 2004. – Vol. 71, N 1. – P. 59-62.
5. Frederickson, C. J. Zinc and excitotoxic brain injury: new model / C. J. Frederickson, W. Maret, M. P. Cuajungco // *Neuroscientist.* – 2004. – Vol. 10, N 1. – P. 18-25.
6. Kimelberg, H. K. Inhibition of release of taurine and excitatory amino acids in ischemia and neuroprotection / H. K. Kimelberg, N. B. Nestor, P. J. Feustel // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29, N 1. – P. 267-274.
7. Бенсон, Дж. В. Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков / Дж. В. Бенсон, Дж. А. Паттерсон. – Москва, 1974. – С. 16-64.
8. Эффекты аминокислотных композиций на спектр нейрорактивных аминокислот в мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / Е.М. Дорошенко [и др.] // *Журнал ГрГМУ* – 2007. – № 1. – С. 129-135.
9. Serum amino acid changes in rats with thioacetamide-induced liver cirrhosis / L. Fontana [et al.] // *Toxicology* – 1996. – Vol. 106, N 1-3. – P. 197-206.
10. Формирование фонда свободных аминокислот в печени крыс в динамике полного голодания / Л. И. Нефедов [и др.] // *Вопр. питания.* – 1990. – № 5. – С. 30-34.
11. Информативность таурина и фосфоэтаноламина в модельных ситуациях гипо- и гиперкортицизма / Л. И. Нефедов [и др.] // *Вести Академии наук Беларуси. Сер. биол. наук.* – 1993. – № 4. – С. 37-41.
12. Effects of stress on amino acids and related compounds in various tissues of fasted rats / M. Dadmarz [et al.] // *Life Sci.* – 1998. – Vol. 63, N 16. – P. 1485-1491.
13. Нефедов, Л. И. Проявления биологической активности таурина // *Вести АН Беларуси* – 1992. – № 3-4. – С. 31-35.
14. Levels of taurine, amino acids and related compounds in plasma, vena cava, aorta and heart of rats after taurine administration / K. Korang [et al.] // *Pharmacology* – 1996. – Vol. 52, N4. – P. 263-270.
15. Dietary modulation of amino acid transport in rat and human liver / N. Espat [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1996. – Vol. 63, N 1. – P. 263-268.
16. Protective effect of taurine against free radicals damage in rat myocardium / J. Hanna [et al.] // *Exp. Toxicol. Pathol.* – 2004. – Vol. 56, N 3. – P. 189-194.
17. Березин, В. И. Некоторые вопросы гигиены труда при работе с динилом и малеиновым ангидридом / В. И. Березин // *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* – 1968. – № 11. – С. 38-39.
18. Капустина, А. Н. Два случая острой интоксикации динилом / А. Н. Капустина // *Гигиена труда и профессиональные заболевания.* – 1983. – № 3. – С. 50-51.
19. Taurine inhibition of metal-stimulated catecholamine oxidation / R. Dawson [et al.] // *Neurotox. Res.* – 2000. – Vol. 2, N 1. – P. 1-15.
20. Idrissi, E. Taurine as a modulator of excitatory and inhibitory neurotransmission / E. Idrissi, E. Trenkner // *Neurochem. Res.* – 2004. – Vol. 29, N 1. – P. 189-197.
21. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак. – Гродно, 2003. – 82 с.
22. Громова, О. А. Элементные основы молекулярной фармакологии нейротрофиков природного происхождения. Микроэлементы как компонент нейротропных лигандов / О. А. Громова // *Вести НАН Беларуси. Сер. мед. наук.* – 2006. – № 2. – С. 113-117.

Поступила 20.08.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

ЛОГИСТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СТАДИЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО ХОЛЕСТЕРИНОВОМУ ПРОФИЛЮ КРОВИ

КОНЕВАЛОВА Н. Ю., САМАРА МУХАММАД АЛИ ИБРАГИМ, ФОМЧЕНКО Г. Н., КОЗЛОВСКАЯ С. П.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проанализированы изменения биохимических показателей сыворотки крови 149 человек: 99 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и 50 здоровых людей.

Данные исследования показали, что у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы наблюдаются изменения липидного профиля – легкая и умеренная степени гиперхолестеринемии, связанные с увеличением уровня холестерина в липопротеинах низкой плотности, снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности на фоне нормотриглицеридемии, что можно расценивать как проатерогенные изменения, свидетельствующие о нарушении обратного транспорта холестерина в условиях его интенсивного потребления при гиперплазии предстательной железы; методом логистического моделирования установлены границы показателей холестеринového профиля крови для диагностики стадии изучаемого заболевания.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, логистическое моделирование.

Abstract. Changes in biochemical indices of blood serum were analyzed in 149 persons: 99 patients with benign prostate hyperplasia and 50 healthy people.

The research data have shown, that in patients with benign prostate hyperplasia changes of lipide profile are observed-mild and moderate degrees of hypercholesterolemia associated with the increased cholesterol level in low density lipoproteins and decreased cholesterol level in high density lipoproteins against the background of normotriglyceridemia, that can be regarded as proatherogenic changes testifying to the disturbance of the return cholesterol transport under conditions of its intensive consumption in prostate hyperplasia. Borders of blood cholesterol profile indices to diagnose the stage of the studied disease were determined by the method of logistic modelling.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — состояние, неразрывно связанное со старением. Несмотря на то, что это заболевание не угрожает жизни, его проявления в виде симптомов нарушения функции нижних мочевых путей существенно снижают качество жизни

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. – Коневалова Н.Ю.

пациентов. Проблема ДГПЖ и в настоящее время не утратила своей актуальности.

Любой здоровый орган в процессе своего развития представляет собой сбалансированную систему, в которой гибель клеток компенсируется ростом новых. Именно нарушения в этом сбалансированном развитии, приводящие к преобладанию процессов клеточной пролиферации над процессами отмирания, лежат в основе гиперплазии ткани и органа.

Согласно определению Gil-Vernet (1953), доброкачественная гиперплазия предстательной железы представляет собой неопролиферацию стромальной и железистой ткани с формированием новых железистых структур. Все клеточные элементы нормальной простаты могут принимать различное участие в развитии узловой гиперплазии. При этом эпителиальная составляющая представлена совокупностью различных по размеру желез, с преобладанием больших. Наиболее часто эпителиальная гиперплазия встречается в виде папиллярной железистой складчатости. В случае преобладания эпителиальной гиперплазии железистые узлы имеют губчатый или мультикистозный вид. Микроскопически фибромускулярные элементы могут присутствовать как в ассоциации с эпителиальной гиперплазией, так и без нее в случае чисто мезенхимальных узлов. Если превалирует фибромускулярный компонент, то предстательная железа может быть диффузно увеличена или состоять из плотных узлов.

В зависимости от клеточного состава и степени его дифференцировки выделяют несколько различных типов эпителиальной гиперплазии: светлоклеточную, базальноклеточную, мелкожелезистую, атипическую аденоматозную гиперплазию и интраэпителиальную неоплазию I–III.

McNeal разработал концепцию зонального строения простаты и четко определил область возникновения первичных изменений при доброкачественной гиперплазии, обозначив ее как переходную (или транзиторную) зону [1].

Сегодня считается установленным, что первичные очаги простатической гиперплазии распределяются в предстательной железе неоднородно. Начальные очаги пролиферации образуются преимущественно в медиальной части переходной зоны, ближе к семенному бугорку и периуретральной строме, вдоль проксимального отрезка простатической уретры. Таким образом, первичные узелки гиперплазии возникают на участке, составляющем менее 2 % общей массы предстательной железы. При дальнейшем развитии процесса коли-

чество узелков гиперплазии увеличивается, их можно обнаружить уже практически по всей переходной зоне [2, 3].

Характерным тканевым изменением при доброкачественной гиперплазии, наряду с увеличением клеточной массы, является также перестройка архитектуры протоков и ацинусов. В большинстве случаев присутствуют два механизма увеличения транзиторной зоны — диффузная и узловая пролиферация. Небольшие узелки гиперплазии нередко находят у пациентов в возрасте до 40 лет. С возрастом их количество последовательно увеличивается в линейной прогрессии, однако большие узелки обычно не обнаруживаются у пациентов моложе 70 лет. Таким образом, в течение более чем 20 лет развитие доброкачественной гиперплазии характеризуется, прежде всего, увеличением количества узелков, и только гораздо позже происходит их увеличение в размерах.

На ранней стадии развития ДГПЖ переходная зона подвергается диффузному увеличению при минимальных изменениях ее архитектуры без существенного изменения объема железы в целом. В дальнейшем наблюдается возникновение микроскопических узелков пролиферации, формирующихся в результате начинающегося процесса железистого “почкования и ветвления”. Общий итог этой стадии развития заключается в увеличении органа за счет происходящих микроскопических изменений при отсутствии существенных клинических проявлений заболевания.

Следующая фаза характеризуется дальнейшими гиперпластическими изменениями микроскопических узелков, которые увеличиваются в размерах, превращаясь в макроскопические. Процесс почкования и ветвления внутри узелков продолжается за счет вовлечения прилегающих протоков. В этой фазе заболевания симптомы ДГПЖ могут по-прежнему отсутствовать.

Финальной стадией гистогенеза ДГПЖ является развитие клинических симптомов как результата увеличения предстательной железы. При этом только в половине случаев микроскопической ДГПЖ развиваются клинические проявления заболевания [2, 4, 5, 6].

В развитии клинических проявлений ДГПЖ выделяют несколько стадий. Первая стадия ДГПЖ характеризуется ослаблением и некоторой вялостью струи мочи, затруднением акта мочеиспускания, увеличением его длительности, продолжительность расстройства мочеиспускания варьирует от нескольких месяцев до нескольких лет. Особенностью начального периода заболевания является учащение мочеиспускания в ночное время, а впоследствии – и днем. В этот период гипертрофируются сократительные элементы мочепузырной стенки, компенсирующие повышенный запрос для изгнания мочи (период мочепузырной компенсации).

Вторую стадию ДГПЖ разделяют на два периода. В первый ее период при еще достаточной сократительной способности мышцы, выталкивающей мочу, симптом остаточной мочи еще нерезко выражен. Однако у большинства больных этот период очень короткий. Степень ослабления сократительной способности мышцы, выталкивающей мочу, усиливается, вследствие развившейся гипотонии она уже не способна полностью эвакуировать мочу из мочевого пузыря. Количество остаточной мочи постепенно нарастает, и наступает хроническая неполная задержка мочи.

Второй период второй стадии характеризуется нарастанием симптомов дисфункции мочевого пузыря: ночью больные встают мочиться до 4-10 раз, вынуждены напрягаться при мочеиспускании, что усугубляет нарушение кровообращения в мочевом пузыре и предстательной железе. Это еще больше усиливает ее отек и может привести к острой задержке мочи. Самопроизвольного разрешения острой задержки мочи практически не наблюдается.

Повышение гидростатического давления в мочевом пузыре, нарушение его опорожнения, возрастающее количество остаточной мочи при росте аденомы приводят к сдавлению интрамуральных отделов мочеточников, дилатации верхних мочевых путей. Нарушение уродинамики способствует появлению пузырно-мочеточникового рефлюкса, создающего условия для развития пиелонефрита. Прогрессирование заболевания усугубляет те-

чение цистита и пиелонефрита, вследствие чего развивается хроническая почечная недостаточность и образуются камни в мочевых путях.

Если первая стадия переходит во вторую не всегда, то вторая стадия (нарастающая декомпенсация мочевой системы) неизбежно переходит в третью (стадию полной декомпенсации мочеиспускания). Характерной особенностью последней стадии развития является полная хроническая задержка мочи, растяжение мочевого пузыря, мочеточников и лоханок почек, парадоксальная ишурия, далеко зашедшая недостаточность почек. В этой стадии болезни чувствительность мочевого пузыря уменьшается, поэтому больные меньше страдают от задержки мочи и принимают это за мнимое улучшение состояния.

В третьей стадии ДГПЖ происходят наибольшие анатомические изменения пузыря и истощение мышечной стенки: усиливается трабекулярность, увеличиваются ложные дивертикулы. Мочевой пузырь может достигнуть больших размеров, доходя до пупка и выше. Мышцы уже не могут полностью опорожнить мочевой пузырь, и после каждого мочеиспускания в его полости остается какое-то количество так называемой резидуальной мочи. Состояние больных на данном этапе, как правило, тяжелое. Необходимы экстренные меры по обеспечению оттока мочи и борьбе с осложнениями [7, 8].

Информация по холестеринемии у больных ДГПЖ противоречива: одни авторы отмечают наличие гиперлипидемии с пониженным уровнем ХС-ЛПВП, по другим данным – на первое место выходит повышение уровня ХС-ЛПНП. Что касается самой предстательной железы, то при её гиперплазии концентрация липидов и белков в эпителии железы в 2-3 раза выше, чем в строме. На клеточном уровне, значительно более низкая концентрация липидов была обнаружена в эпителии, по сравнению со стромой. В строме сравнительно выше, чем в эпителии, был уровень фосфолипидов и ниже холестерин. При исследовании содержания сывороточных липидов при ДГПЖ было отмечено, что мужчины с ДГПЖ не имели значительных разли-

чий в уровне сывороточных липидов, по сравнению со здоровыми людьми [9, 10].

Возрастные изменения гормонального статуса – необходимое условие для возникновения этого заболевания. Вероятно, причину его развития следует искать не только в изменениях концентраций циркулирующих в крови гормонов, а скорее, в особенностях межклеточного взаимодействия в самой ткани предстательной железы и нарушениях локальных механизмов регуляции ее нормального роста [5, 6, 7, 11].

Цель данной работы - изучить состояние холестеринового профиля крови у больных ДГПЖ в зависимости от стадии заболевания.

Методы

Было обследовано 99 больных ДГПЖ 1 (35 чел.), 2 (40 чел.) и 3 (24 чел.) стадиями, контролем служила группа 50 практически здоровых людей. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеринов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС-ЛПНП), очень низкой (ХС-ЛПОНП) и высокой плотности (ХС-ЛПВП) с помощью полуавтоматического фотометра фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша) с использованием диагностических наборов этой же фирмы. Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Statistica 6.0., применялись описательная статистика и логистическая регрессия [12].

Результаты и обсуждение

У всех больных с ДГПЖ, вне зависимости от стадии, было обнаружено изменение холестеринового профиля: увеличение уровня ХС-ЛПНП и уменьшение уровня ХС-ЛПВП. Такие изменения свидетельствуют об атерогенном сдвиге, в то время как уровень общего холестерина сыворотки крови оставался в пределах нормы. Поэтому для более детальной характеристики холестеринового профиля крови на основании Европейской классификации мы рассмотрели частоту встречаемости нарушений липидного профиля крови в зависимости от стадии ДГПЖ (таблица 1).

Структура изменений уровня ОХС у больных была такой же, как у здоровых лиц: встречались гипохолестеринемия, нормохолестеринемия, легкая и умеренная степени гиперхолестеринемии. Наиболее часто отмечались нормохолестеринемия – у 68% здоровых лиц, у 54% больных с 1 стадией ДГПЖ, у 43% больных со 2 стадией и 46% больных с 3 стадией ДГПЖ. Следующей по частоте встречаемости была легкая степень гиперхолестеринемии – у 20% здоровых лиц, у больных с ДГПЖ она встречалась у 40% больных со 2 стадией, 29% больных с 3 стадией и у 17% больных с 1 стадией. Гипохолестеринемия была у 10% здоровых лиц, у 17% больных с 1 и 2 стадиями и у 21% с 3 стадией ДГПЖ. Наиболее редко встречалась умеренная степень гиперхолестеринемии - у 2% здоровых лиц, у 4% больных с 3 стадией и у 11% больных с 1 стадией ДГПЖ, у обследованных больных со 2 стадией ДГПЖ умеренной степени гиперхолестеринемии не было обнаружено.

Следовательно, на 1 стадии ДГПЖ у половины больных отмечается нормохолестеринемия, у остальных – в равной мере встречаются гипохолестеринемия и легкая степень гиперхолестеринемии, реже – умеренная степень гиперхолестеринемии. На 2 стадии ДГПЖ одинаково часто встречаются нормохолестеринемия и легкая степень гиперхолестеринемии, реже – гипохолестеринемия. На 3 стадии ДГПЖ увеличивается количество больных с легкой степенью гиперхолестеринемии и гипохолестеринемией.

По уровню ХС-ЛПВП у всех больных с ДГПЖ была распространена гипоальфахолестеринемия от 67% у больных с 1 стадией до 83% у больных с 3 стадией (у больных со 2 стадией ДГПЖ гипоальфахолестеринемия отмечалась у 80% больных), в то время как у здоровых лиц гипоальфахолестеринемия была только в 4% случаев.

У остальных больных с ДГПЖ была нормоальфахолестеринемия (у 33% больных с 1 стадией, у 20% больных со 2 стадией и у 17% больных с 3 стадией) и у 82% здоровых лиц. Гиперальфахолестеринемия не встречалась среди больных с ДГПЖ и была отмечена у 14% здоровых лиц.

Таблица 1

Частота встречаемости нарушений липидного профиля крови у больных с ДГПЖ

Характеристика липидного профиля	Здоровые лица		стадии ДГПЖ					
			1		2		3	
	к-во	%	к-во	%	к-во	%	к-во	%
К-во обследованных	Всего: 50		Всего: 35		Всего: 40		Всего: 24	
ОХС гипохолестеринемия	5	10	6	17,1	7	17,5	5	20,8
нормохолестеринемия	34	68	19	54,2	17	42,5	11	45,8
легкая степень гиперхолестеринемии	10	20	6	17,1	16	40	7	29,1
умеренная степень гиперхолестеринемии	1	2	4	11,4	0	0	1	4,1
К-во обследованных	Всего: 50		Всего: 33		Всего: 40		Всего: 23	
ХС-ЛПВП								
гипоальфахолестеринемия	2	4	22	66,6	32	80	19	82,6
нормоальфахолестеринемия	41	82	11	33,3	8	20	4	17,3
гиперальфахолестеринемия	7	14	0	0	0	0	0	0
К-во обследованных	Всего: 50		Всего: 35		Всего: 40		Всего: 24	
ТГ гипотриглицеридемия до 0,5 ммоль/л	1	2	2	5,7	1	2,5	0	0
нормотриглицеридемия	46	92	31	88,5	37	92,5	22	91,6
легкая степень гипертриглицеридемии 1,81-2,25 ммоль/л	3	6	2	5,7	2	5	1	4,1
умеренная степень гипертриглицеридемии 2,26-5,6 ммоль/л	0	0	0	0	0	0	1	4,1
К-во обследованных	Всего: 50		Всего: 33		Всего: 40		Всего: 23	
ХС-ЛПНП								
гипоβхолестеринемия до 1,9 ммоль/л	10	20	2	6,1	4	10	3	13,1
нормоβхолестеринемия	22	44	4	12,1	5	12,5	4	17,3
легкая степень гиперβхолестеринемии 2,61-3,4 ммоль/л	10	20	14	42,4	10	25	7	30,4
умеренная степень гиперβхолестеринемии 3,41-5,05 ммоль	8	16	11	33,3	20	50	8	34,7
высокая степень гиперβхолестеринемии более 5,05 ммоль/л	0	0	2	6,1	1	2,5	1	4,3

Структура изменений уровня триглицеридов у больных с ДГПЖ в основном не отличалась от таковой у здоровых лиц. Наиболее часто встречалась нормотриглицеридемия – у 89% больных с 1 стадией, 93% больных со 2 и у 92% больных с 3 стадией ДГПЖ, у здоровых лиц нормотриглицеридемия была в 92% случаев. На втором месте по частоте встречаемости была легкая степень гипертриг-

лицеридемии – у 6% больных с 1 стадией, у 5% больных со 2 и у 4% больных с 3 стадией ДГПЖ и у 6% здоровых лиц. Гипотриглицеридемия (уровень ТГ до 0,5 ммоль/л) была у 6% больных с 1 стадией, у 3% больных со 2 стадией и не встречалась у больных с 3 стадией ДГПЖ и была у 2% здоровых лиц.

Основные отличия в липидном профиле у больных с ДГПЖ по сравнению со здоро-

выми лицами были по уровню ХС-ЛПНП. Если у 44% здоровых лиц была нормобетахолестеринемия, то у больных она встречалась только в 12-13% (1 и 2 стадии) и 17% (3 стадия ДГПЖ) случаев. У больных с ДГПЖ чаще всего отмечается гипербетахолестеринемия, причем если у больных на 1 стадии это чаще всего легкая степень гипербетахолестеринемии (у 42% больных), то на 2 и 3 стадиях на первом месте по частоте встречаемости стоит умеренная степень гипербетахолестеринемии (у 50% и у 35% больных соответственно, у здоровых лиц – 16% случаев), а легкая степень гипербетахолестеринемии встречается у 25% больных со 2 и у 30% больных с 3 стадией ДГПЖ (у здоровых лиц она встречается в 20% случаев). Высокая степень гипербетахолестеринемии отмечена на всех стадиях ДГПЖ – у 6% больных на 1 стадии, у 3% больных на 2 стадии и у 4% – на 3 стадии, у здоровых лиц высокая степень гипербетахолестеринемии не встречалась.

Следовательно, у больных с ДГПЖ наблюдаются изменения липидного профиля – легкая и умеренная степени гиперхолестеринемии, связанные с увеличением уровня ХС в ЛПНП, снижением уровня ХС-ЛПВП на фоне нормотриглицеридемии, что можно расценивать как проатерогенные изменения, свидетельствующие о нарушении обратного транспорта холестерина в условиях его интенсивного потребления при гиперплазии предстательной железы.

Для установления контрольных пределов изученных показателей холестеринového профиля сыворотки крови больных ДГПЖ в зависимости от стадии заболевания была применена логистическая регрессия.

Предсказываемые значения для зависимой переменной больше или равны 0 и мень-

ше или равны 1 при любых значениях независимых переменных. Это достигается применением следующего регрессионного уравнения:

$$y = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n)\},$$

где $b_0, b_1, \dots, b_n$ – регрессионные коэффициенты независимых переменных $x_0, x_1, \dots, x_n$.

Функция потерь вычислялась методом максимального правдоподобия, метод нелинейного оценивания – квазиньютоновский.

Все предикторы были перекодированы в дихотомические переменные (имеющие величину 0 или 1) в зависимости от условий. Условия были получены при пошаговом исследовании корреляций между наблюдаемыми признаками – уровнями холестерина – и исходом (зависимой переменной), т.е. наличием (1) или отсутствием гиперлипидемии (0). Весовыми показателями признаков являются коэффициенты $b_1, \dots, b_n$, где n – число диагностических переменных, или предикторов. По построенной таким образом модели рассчитывали величину предсказанной вероятности p стадии ДГПЖ, ДГПЖ диагностировали, если p превышала 0,5.

Эффективность диагностики характеризовали выраженными в процентах чувствительностью, специфичностью и процентом правильного прогноза. Чувствительность – это процент положительных результатов, распознанных моделью как положительные из изучаемой нами выборки. Специфичность – процент отрицательных результатов, распознанных как отрицательные. Процент правильного прогноза рассчитывался как отношение правильных предсказаний к числу наблюдений в изучаемой выборке.

Для предсказания 1 стадии ДГПЖ были установлены следующие границы показателей: ХС-ЛПВП < 0,96 ммоль/л и ХС-ЛПНП > 2,84

Таблица 2.1

Вероятность наличия 1 стадии заболевания у больных ДГПЖ

ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	p
1	1	0,984652165
0	0	0,048661582
1	0	0,774940249
0	1	0,487980816

ммоль/л. Константа: - 2,97. Коэффициенты для модели: ХС-ЛПВП +4,2; ХС-ЛПНП +2,92.

Подставляя полученные коэффициенты в модель, получаем значения предсказанной вероятности p 1 стадии заболевания при ДГПЖ (таблица 2.1).

Чувствительность модели - 58%, специфичность - 96%, процент правильного прогноза - 81%.

Для предсказания 2 стадии ДГПЖ были установлены следующие границы показателей: ХС-ЛПВП <1,17 ммоль/л, ХС-ЛПОНП <0,52 ммоль/л, ХС-ЛПНП >2,99 ммоль/л. Константа: - 5. Коэффициенты для модели: ХС-ЛПВП +4,0; ХС-ЛПОНП +2,0; ХС-ЛПНП +3,30. Подставляя полученные коэффициенты в модель, получаем значения предсказанной вероятности p 2 стадии ДГПЖ (таблица 2.2).

Чувствительность модели - 88%, специфичность - 92%, процент правильного прогноза - 90.

Для предсказания 3 стадии ДГПЖ были установлены следующие границы показателей: ОХС >4,39 ммоль/л, ХС-ЛПВП <1,17 ммоль/л, ХС-ЛПОНП >0,53 ммоль/л, ХС-ЛПНП >2,71 ммоль/л. Константа: - 4. Коэффициенты для модели: ОХС +1; ХС-ЛПВП +4,23; ХС-ЛПОНП +0,55; ХС-ЛПНП +1,28. Подставляя полученные коэффициенты в модель, получаем значения предсказанной вероятности p 3 стадии ДГПЖ (таблица 2.3)

Чувствительность модели - 91%, специфичность - 86%, процент правильного прогноза - 88%.

Заключение

1. У больных с ДГПЖ наблюдаются изменения липидного профиля - легкая и умеренная степени гиперхолестеринемии, связанные с увеличением уровня холестерина в липопротеинах низкой плотности, снижением уровня холестерина в липопротеинах высокой

Таблица 2.2

Вероятность наличия 2 стадии заболевания у больных ДГПЖ

ХС-ЛПВП	ХС-ЛПОНП	ХС-ЛПНП	p
0	0	0	0,00669
1	0	0	0,26894
0	1	0	0,04766
0	0	1	0,15520
1	1	0	0,73207
1	0	1	0,90934
0	1	1	0,57707
1	1	1	0,98675

Таблица 2.3

Вероятность наличия 3 стадии заболевания у больных ДГПЖ

ОХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПОНП	ХС-ЛПНП	p
0	0	0	0	0,01798621
1	0	0	0	0,047425873
0	1	0	0	0,558458674
0	0	1	0	0,030719173
0	0	0	1	0,061579391
1	1	0	0	0,774676609
0	1	1	0	0,686378332
0	0	1	1	0,101968757
1	0	0	1	0,151373226
0	1	1	1	0,886891047
1	1	1	1	0,955185362

плотности на фоне нормотриглицеридемии, что можно расценивать как проатерогенные изменения, свидетельствующие о нарушении обратного транспорта холестерина в условиях его интенсивного потребления при гиперплазии предстательной железы.

2. Методом логистического моделирования установлены границы показателей холестерина в профиле крови для диагностики стадии ДГПЖ:

1 стадия: ХС-ЛПВП < 0,96 ммоль/л, ХС-ЛПНП > 2,84 ммоль/л;

2 стадия: ХС-ЛПВП < 1,17 ммоль/л, ХС-ЛПОНП < 0,52 ммоль/л,

ХС-ЛПНП > 2,99 ммоль/л;

3 стадия: ОХС > 4,39 ммоль/л, ХС-ЛПВП < 1,17 ммоль/л,

ХС-ЛПОНП > 0,53 ммоль/л, ХС-ЛПНП > 2,71 ммоль/л.

Литература

1. McNeal, J. E. Normal histology of the prostate / J. E. McNeal // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1988. – Vol. 12. – P. 619–633.
2. Лукьянов И.В. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Современные возможности лечения / И. В. Лукьянов // *Русский Медицинский Журнал.* – 2004. – Т. 12, №14.
3. Lekili, M. Serum lipid levels in benign prostatic hyperplasia / M. Lekili, B. S. Uyanik, C. Вьюьksu // *World J. Urol.* – 2006. – Vol. 24, N 2. – P. 210-213
4. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы [Электронный ресурс] / Н. А. Лопаткин [и др.]. – НИИ урологии Минздрава РФ, 2000.
5. Watanabe, H. Natural history of benign hypertrophy / H. Watanabe // *Ultrasound Med. Biol.* – 1986. – Vol. 12. – P. 567–571.
6. Vermeulen, A. Testosterone secretion and metabolism in male senescence / A. Vermeulen, R. Rubens, L. Verdonk // *J. Clinical Endocrinol. Metabolism.* – 1972. – Vol. 34. – P.730-735.
7. Пытель, Ю. А. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы / Ю. А. Пытель, А. З. Винаров // *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*; под ред. Н. А. Лопаткина. – М., 1997. – С. 19-30.
8. Гориловский, Л. М. Современные представления о диагностике и лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Л. М. Гориловский // *РМЖ.* – 1997. – Т. 5, № 23. – С.274-290.
9. Lekili, M. Serum lipid levels in benign prostatic hyperplasia / M. Lekili, B.S. Uyanik, C. Вьюьksu // *World J. Urol.* – 2006. – Vol. 24, N 2. – P.210-213.
10. Weisser, H. Lipid composition in epithelium and stroma of human benign prostatic hyperplasia / H. Weisser, M. Krieg // *Prostate.* – 1997. – Vol. 30, N 1. – P. 41-46.
11. Isaacs, J. T. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia / J. T. Isaacs, D.S. Coffey // *Prostate.* – 1989. – Suppl. 2. – P. 33-50.
12. Аффифи, А. Статистический анализ. Подход с использованием ЭВМ / А. Аффифи, С. Эйзен. – М.: Мир, 1982. – 220 с.

Поступила 20.11.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ МЫШЕЧНОГО СЛОЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАСПРОСТРАНЕННОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

КОСИНЕЦ В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Изучена функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните. Эксперимент выполнен на 25 кроликах-самцах породы шиншилла. Установлено, что в результате развития распространенного гнойного перитонита значительно снижается функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки, увеличивается интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижаются показатели антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексное лечение распространенного гнойного перитонита препаратов, способствующих повышению резистентности тонкой кишки и обладающих антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Ключевые слова: *распространенный гнойный перитонит, кишечник, функциональная активность, митохондрии.*

Abstract. The experiment was performed on 25 male rabbits. Functional activity of mitochondria of small intestine's muscular layer and free-radical system processes were studied in acute peritonitis. A significant decrease in mitochondrial function in acute peritonitis was determined. It was shown that peroxide oxidation of lipids was increased whereas the work of antioxidative system – lowered. The results of the investigation indicate the necessity of including antioxidants and antihypoxant remedies in complex treatment of acute peritonitis.

Лечение распространенного гнойного перитонита остается одной из наиболее сложных проблем современной хирургии. Основной причиной неблагоприятных исходов у больных с распространенным гнойным перитонитом является полиорганная недостаточность. Летальность при распространенном гнойном перитоните колеблется от 10

до 30%, а в случае развития полиорганной недостаточности достигает 80-90% [1, 2, 3, 4, 5].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению процессов свободнорадикального окисления при острых воспалительных заболеваниях [6, 7, 8]. Важным звеном развития и прогрессирования воспаления является снижение резервов антиоксидантной системы (АОС) и избыточное образование перекисных соединений [6, 7]. При развитии патологического процесса нарушается баланс образования и расходования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Гиперактивация ПОЛ приводит к нарушению, прак-

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии, р.тел: 8 0212 22 60 72, моб. + 375 296 24 20 76, e-mail: vkosinets@yandex.ru. – Косинец В.А.

тически на всех уровнях, клеточного метаболизма: изменению физико-химических свойств мембранных белков и липидов, активности мембранно-связанных ферментов, нарушению проницаемости мембран, ионного транспорта, уменьшению электрической стабильности липидного бислоя мембран [8, 9, 10, 11]. Развитие энтеральной недостаточности при распространенном гнойном перитоните значительно утяжеляет течение заболевания [1, 3, 4, 5, 12, 13, 14]. В условиях кишечной ишемии избыточное образование активных радикалов кислорода (O_2^- , H_2O_2 , $OH^\cdot$) резко усиливает процессы перекисного окисления липидов и ослабляет систему антиоксидантной защиты [15, 16].

Результатом действия всех перечисленных факторов является глубокое нарушение метаболизма миоцитов и функции мышечного слоя тонкой кишки. Однако в доступной литературе нет данных о функциональной активности митохондрий мышечной ткани тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните.

В связи с этим весьма актуально дальнейшее изучение патогенетических путей развития нарушений двигательной функции кишечника, что, в конечном итоге, будет способствовать разработке целенаправленных этиопатогенетических методов лечения.

Цель исследования - изучить функциональную активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки и состояние системы свободнорадикального окисления при распространенном гнойном перитоните.

Методы

Эксперимент выполнен на 25 кроликах-самцах породы шиншилла (масса 2500-3000 г). Животные были разделены на следующие группы: I группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит (n=5); II группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции (n=15). Контролем служили показатели 5 здоровых животных.

Для моделирования распространенного гнойного перитонита использовали микроб-

ную смесь, состоящую из равных количеств аэробов (*E.coli*, штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и анаэробов (*B.Fragilis*, штамм 323). Микробную смесь вводили в брюшную полость животных стерильным шприцем из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика.

Через 6 часов после введения микроорганизмов у всех животных развивались симптомы перитонита: вялость, заторможенность, отказ от пищи, вздутие живота. В брюшной полости определялся гнойный выпот, наложения фибрина, петли тонкой кишки были раздуты, гиперемизированы (рис 1). Перистальтика не определялась.

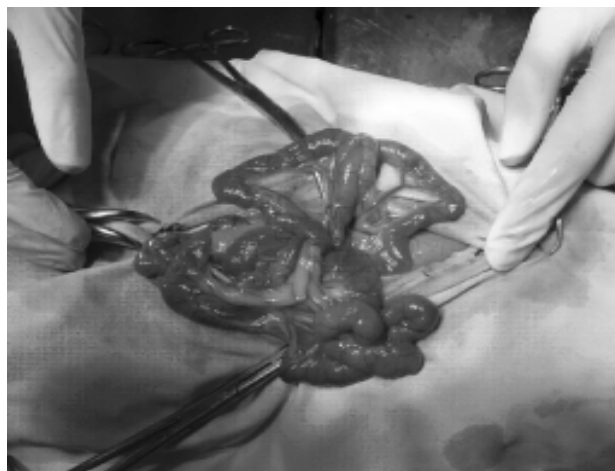


Рис. 1. Состояние тонкой кишки при 6-часовом распространенном гнойном перитоните.

Во II группе животных после 6 часового перитонита под внутривенным нембуталовым наркозом (30 мг/кг) плюс местная анестезия 50 мл 0,25% новокаина выполняли лапаротомию, удаляли гнойно-геморрагический выпот, брюшную полость промывали 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата и 3% раствором H_2O_2 в соотношении 10:1. После этого накладывали “кисетный” шов на стенку слепой кишки недалеко от впадения в нее тонкой кишки (рис. 2). Выполняли энтеротомию, в тонкую кишку проводили на расстояние 30-40 см перфорированную полихлорвиниловую трубку диаметром 3 мм, удаляли кишечное содержимое, проводили декомпрессию и промывание кишечника физиологическим раствором до светлых вод.

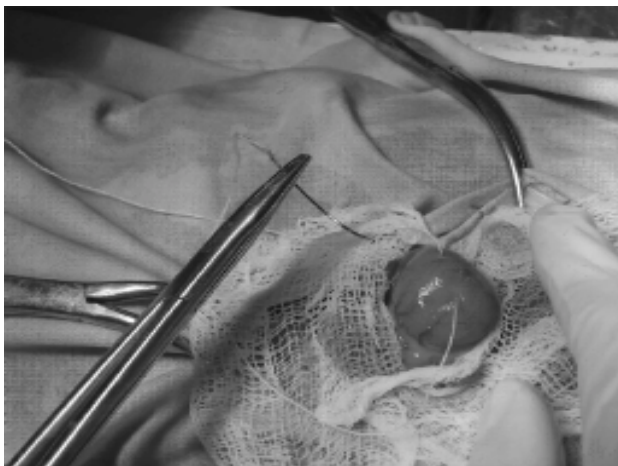


Рис. 2. Наложение кисетного шва.

Кисетный шов плотно затягивали вокруг трубки и завязывали. Через прокол в передней брюшной стенке в 4-5 см справа от лапаротомной раны трубку выводили наружу. Кишку герметично подшивали вокруг трубки П-образными швами к париетальной брюшине. Лапаротомную рану послойно ушивали и фиксировали дренажную трубку к коже узловым капроновым швом-держалкой. Непосредственно после операции и через каждые 8 часов в течение первых суток проводили промывание тонкой кишки физиологическим раствором в объеме 40-60 мл на одну процедуру. Дренажную трубку удаляли из просвета тонкой кишки на 2 суток после операции (рис.3).

Выделение митохондрий мышечного слоя стенки тонкой кишки выполняли по разработанной нами методике. Под нембутало-

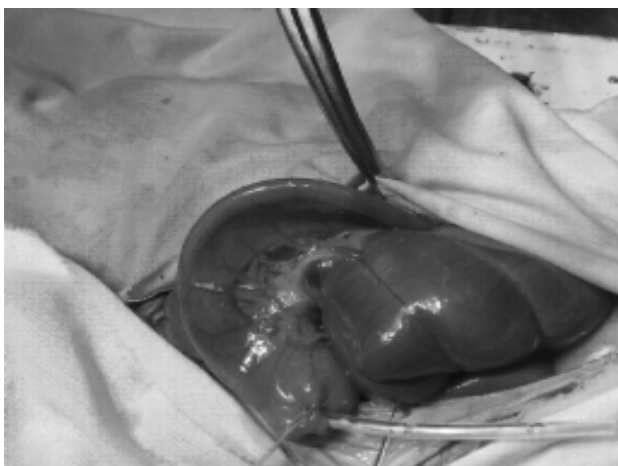


Рис. 3. Фиксирование дренажной трубки в тонкой кишке.

вым наркозом (30 мг/кг) из брюшной полости животных извлекали тонкую кишку, которую немедленно промывали и очищали от содержимого ледяным физиологическим раствором, затем помещали в охлажденную до 0°C среду выделения (120 мМ маннитол, 70 мМ сахараза, 50 мМ Трис-НСI, 5 мМ ЭДТА, 2% лиофилизированный сывороточный альбумин быка (фирма "Sigma"), pH = 7,4.

Все последующие манипуляции выполнялись при температуре 0-2°C с использованием предварительно охлажденных посуды и инструментов.

Участок тонкой кишки продольно вскрывали, острым краем предметного стекла удаляли слизистый и серозный слой, после чего материал промывали средой выделения. Измельченную ткань гомогенизировали при добавлении 1 мл среды выделения на 1 г ткани в стеклянном гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма с тефлоновым пестиком с 4-5 вертикальными ходами пестика. Гомогенат центрифугировали при 600 g и 4°C 10 мин с целью осаждения ядер и клеточных обломков. Полученный супернатант центрифугировали при 12000 g и 4°C в течение 10 мин. Надосадочную жидкость удаляли, осадок ресуспендировали в 30 мл среды выделения и суспензию центрифугировали при 12000 g и 4°C в течение 10 мин. Супернатант удаляли, осадок суспендировали в среде выделения до концентрации 30-40 мг белка на мл.

Измерение поглощения кислорода митохондриями проводили полярографическим методом в герметичной термостатируемой ячейке объемом 2 мл с постоянным перемешиванием магнитной мешалкой при 25°C. Уровень кислорода измерялся электродом Кларка, подключенным к программно-аппаратному комплексу «Record-4». Среда инкубации содержала 125 мМ КСI, 2 мМ Трис-НСI, 5 мМ ЭДТА, 5 мМ KH_2PO_4 , pH = 7,4. В ячейку вносили суспензию митохондрий в расчете 3-5 мг белка на 1 мл. В качестве субстрата окисления использовали янтарную кислоту (сукцинат) в количестве 4 мМ на пробу. Для ингибирования I комплекса дыхательной цепи митохондрий использовали ротенон в количестве 5 мМ на пробу.

По данным полярограммы рассчитывали скорость дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях (V_2 – скорость окисления субстрата, V_3 – скорость фосфорилирующего окисления, V_4 – скорость окисления после фосфорилирования), скорость разобщенного дыхания ($V_{\text{днф}}$). Рассчитывали следующие показатели, характеризующие сопряжение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях: дыхательный контроль по Ларди-Уэллману ($\text{ДКЛУ} = V_3/V_2$), дыхательный контроль по Чансу-Уильямсу ($\text{ДКчу} = V_3/V_4$), коэффициент АДФ/О, стимуляцию дыхания 2,4-динитрофенолом ($\text{ДНФ} = V_{\text{днф}}/V_4$), скорость фосфорилирования добавки АДФ ($\text{АДФ}/\Delta t$). Скорость потребления рассчитывали в нг-атом O_2 /мин/мг (Виноградов А.Д. и др., 1977). Коэффициент $\text{АДФ}/\Delta t$ выражали в нмолях АДФ за 1 мин на 1 мг белка. Белок определяли биуретовым методом.

Метод индуцирования хемилюминисценции перекисью водорода с сульфатом железа основан на том, что в представленной системе происходит каталитическое разложение перекиси ионами металла с переходной валентностью – двухвалентным железом по реакции Фентона. Образующиеся при этом свободные радикалы ($\text{R}^\cdot$, $\text{OH}^\cdot$, $\text{RO}^\cdot$, $\text{RO}_2^\cdot$, $\text{O}_2^\cdot$) вступают в процесс инициации СРО в исследуемом биологическом субстрате.

Рекомбинация радикалов $\text{RO}_2^\cdot$ приводит к образованию неустойчивого тетроксиды, распадающегося с выделением кванта света. Протекающий свободнорадикальный процесс регистрируется в течение 40 секунд – это время наибольшей информации его интенсивности. Интенсивность этого процесса определяется по значению максимальной интенсивности сигнала и светосуммы хемилюминисценции за это время. На интенсивность этого процесса оказывает влияние полный комплекс соединений, обладающих как антиоксидантным, так и прооксидантным действием, то есть метод дает возможность оценить уровень компенсаторных механизмов свободнорадикального процесса в организме.

Раствор сульфата железа (0,01 мМ): навеска 0,14 г FeSO_4 растворяли в 50 мл дис-

тиллированной воды. 2% раствор перекиси водорода готовили путем растворения 2 мл стандартного пергидроля в 28 мл дистиллированной воды.

Фосфатный буфер готовили из навесок KN_2P_0_4 - 1,361 г и KCl 3,914 г на 0,5 литра дистиллированной воды. До необходимого pH 7,5 доводили с помощью концентрированного раствора KOH .

Измерения проводили на биохемилюминометре БХЛ-06. В измерительную кювету вносили 0,1 мл гомогената, 0,4 мл фосфатного буфера, 0,4 мл раствора сульфата железа и ставили ее в измерительное гнездо. После этого быстро вносили 0,2 мл H_2O_2 и переводили кювету в измерительное положение. Задавали время измерения 40 секунд.

Регистрировали максимальную интенсивность свечения (I_{max} , мВ), пропорциональную уровню перекисного окисления липидов (ПОЛ), светосумму (S , мВ•сек) свечения, обратно пропорциональную антиоксидантной активности (АОА) и $\text{tg } \alpha_2$ – тангенс угла убывания сигнала после достижения максимальной интенсивности, характеризующий скорость снижения свободнорадикальных процессов в системе.

Полученные цифровые материалы обрабатывались статистически согласно рекомендациям с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0 и Microsoft Office XP Excel.

Результаты и обсуждение

Через 6 часов после интраабдоминального введения животным полимикробной взвеси *E.coli* и *B.fragilis* возникли значительные нарушения процессов дыхания и окислительного фосфорилирования митохондрий мышечного слоя тонкой кишки (табл. 1). Статистически достоверно ($p < 0,05$) были снижены все показатели функциональной активности митохондрий. Наблюдалось выраженное угнетение скоростей дыхания, что, вероятно, является результатом повреждения комплексов дыхательной цепи. Низкие показатели скорости разобщенного окисления $V_{\text{днф}}$ и коэффициента ДНФ также указывали на со-

Таблица 1

**Динамика функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки
при распространенном гнойном перитоните**

Группа	Время исследования	V_2	V_3	V_4	$V_{\text{ДНФ}}$	ДК _{ЛУ}	ДК _{ЧУ}	ADP/O	АДФ/т	ДНФ
Контроль n=5		12,73 ±0,35	54,31 ±1,4	14,44 ±0,65	63,34 ±0,50	4,26 ±0,18	3,65 ±0,15	1,71 ±0,02	45,78 ±2,03	4,26 ±0,11
I группа 6-часовой перитонит n=5	Через 6 часов выведение из эксперимента	10,59 ±0,93 ¹	27,46 ±1,49 ¹	12,44 ±0,42 ¹	38,37 ±0,92 ¹	2,61 ±0,20 ¹	2,22 ±0,08 ¹	1,37 ±0,02 ¹	25,66 ±1,05 ¹	3,09 ±0,15 ¹
II группа n=15	1 сутки после операции	9,15 ±1,51 ¹	23,57 ±3,91 ¹	11,23 ±0,97 ^{1,2}	33,37 ±4,16 ^{1,2}	2,58 ±0,16 ¹	2,08 ±0,21 ¹	1,33 ±0,09 ¹	22,83 ±4,67 ¹	2,98 ±0,39 ¹
	3 суток после операции	11,10 ±0,51 ¹	33,74±2, 83 ^{1,2,3}	12,73 ±0,64 ¹	41,82 ±3,87 ¹	3,03 ±0,21 ^{1,2,3}	2,65 ±0,17 ^{1,2,3}	1,46 ±0,04 ^{1,2,3}	30,16 ±1,64 ^{1,2,3}	3,28 ±0,21 ¹
	5 суток после операции	13,19 ±0,57 ^{2,4}	47,71 ±3,21 ^{1,2,4}	15,41 ±1,27 ^{2,4}	57,71 ±2,83 ^{1,2,4}	3,61 ±0,15 ^{1,2,4}	3,10 ±0,17 ^{1,2,4}	1,58 ±0,08 ^{1,2,4}	39,68 ±2,95 ^{1,2,4}	3,77 ±0,43 ^{1,2}

Примечание:

1 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению с контролем;

2 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению с I группой;

3 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через сутки после операции;

4 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через 3 суток после операции.

кращение резервных возможностей дыхательной цепи митохондрий. Снижение значений коэффициентов ДК по Ларди и ДК по Чансу свидетельствовали об уменьшении сродства дыхательной цепи к АДФ и нарушении интактности митохондрий соответственно. Резкое падение значений коэффициентов АДФ/О и АДФ/Δt характеризовало значительное снижение количества образования АТФ в единицу времени.

Несмотря на санацию брюшной полости и декомпрессию тонкой кишки, через сутки после операции в контрольной группе животных, по сравнению с показателями при 6-часовом перитоните, недостоверно ($p > 0,05$) снизились скорости окисления V_2 , V_3 , V_4 , коэффициенты ДК по Чансу, АДФ/О, АДФ/Δt и ДНФ. Статистически достоверно ($P < 0,5$) отмечалось снижение скорости разобщенного

окисления $V_{\text{ДНФ}}$ и коэффициента ДК по Ларди. На 3 и 5 сутки после операции в данной группе прослеживалась тенденция к восстановлению функциональной активности митохондрий.

Однако и на 5 сутки послеоперационного периода митохондрии мышечного слоя тонкой кишки II группы животных не достигли показателей дыхательной и фосфорилирующей способности митохондрий интактных животных.

Начальная скорость окисления V_2 и скорость окисления после фосфорилирования V_4 недостоверно ($p > 0,05$) увеличились на 3,61% и 6,71% соответственно, в то время как скорость фосфорилирующего окисления V_3 была достоверно ($p < 0,05$) снижена на 12,15% (рис. 4).

Это свидетельствует о сохраняющемся явлении разобщения процесса окислительно-

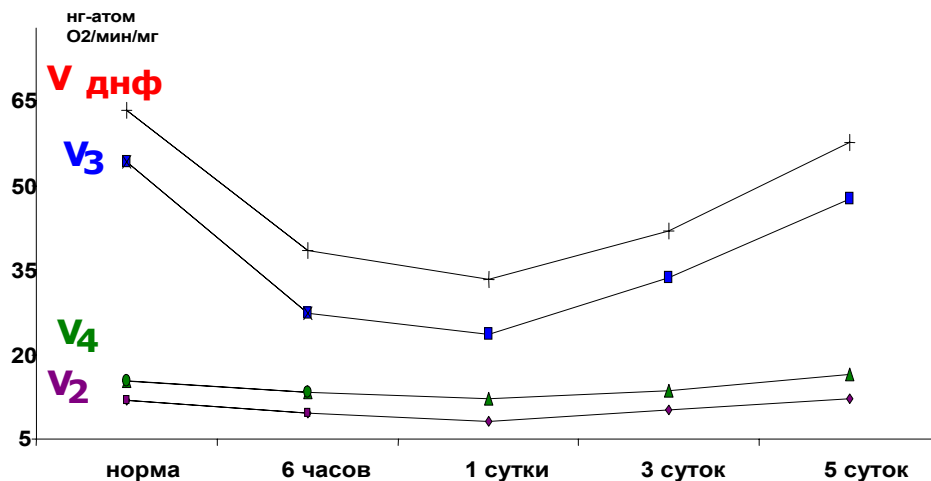


Рис. 4. Динамика изменения скоростей дыхания митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

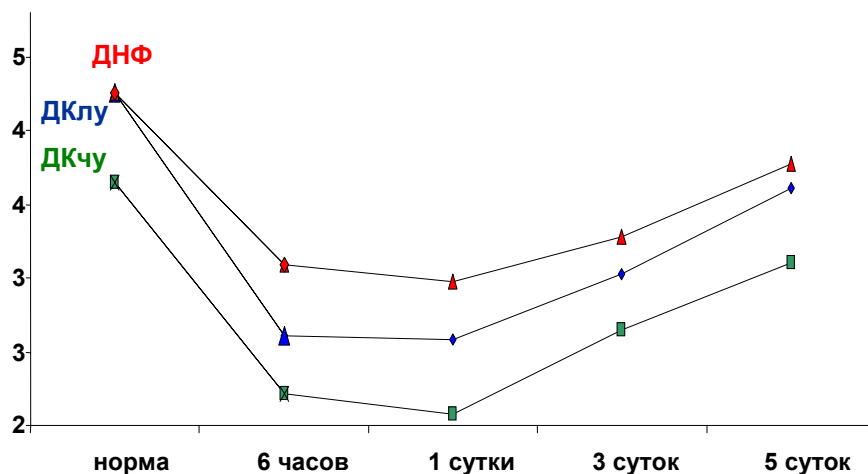


Рис. 5. Динамика изменения коэффициентов $ДК_{чу}$, $ДК_{лу}$ и $ДНФ$ митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

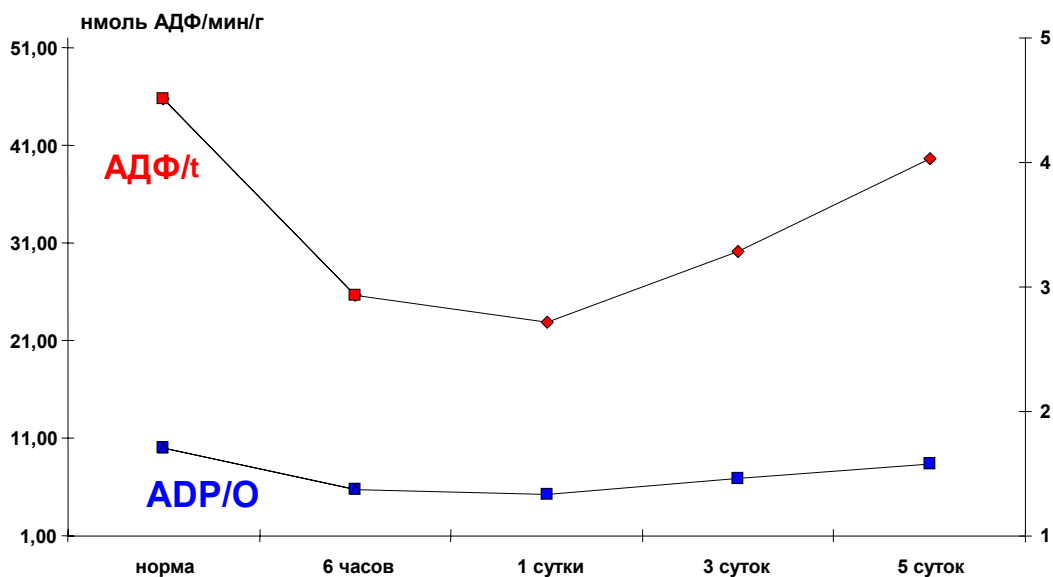


Рис. 6. Динамика изменения коэффициентов $АДФ/О$ и $АДФ/Дт$ митохондрий мышечного слоя тонкой кишки при распространенном гнойном перитоните.

Таблица 2

Динамика показателей интенсивности ПОЛ и АОА сыворотки крови при распространенном гнойном перитоните

Группа	Время исследования	Imax	S	tg α_2
Контроль N=5		0,925±0,04	9,53±0,25	-0,186±0,01
I группа Перитонит 6 часов n=5	Через 6 часов после заражения	1,178±0,05 ¹	11,46±0,54 ¹	-0,243±0,01 ¹
II группа n=15	1 сутки после операции	1,211±0,1 ¹	13,10±0,32 ^{1,2}	-0,252±0,02 ¹
	3 суток после операции	1,029±0,04 ^{1,2,3}	10,41±0,12 ^{1,2,3}	-0,214±0,007 ^{1,2,3}
	5 суток после операции	0,943±0,04 ^{2,3,4}	9,67±0,18 ^{2,3,4}	-0,198±0,01 ^{2,3,4}

Примечание:

1 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению с контролем;

2 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению с I группой;

3 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через сутки после операции;

4 – ($p < 0,05$) – статистически достоверно по сравнению со II группой через 3 суток после операции.

го фосфорилирования. Скорость разобщенного окисления $V_{\text{ДНФ}}$ и коэффициент ДНФ были достоверно ($p < 0,05$) снижены на 8,88% и 11,5% соответственно, что указывает на ограничение резервных возможностей дыхательной цепи. Коэффициенты ДК по Чансу и ДК по Ларди были ниже аналогичных показателей интактных митохондрий на 15,06% и 15,25% соответственно ($p < 0,05$) (рис 5). Скорость фосфорилирования АДФ/Дт была достоверно ($p < 0,05$) снижена на 13,32%, а коэффициент АДФ/О – на 7,6% (рис 6).

Наряду с нарушением функциональной активности митохондрий мышечного слоя тонкой кишки повышалась интенсивность перекисного окисления липидов и угнеталась система антиоксидантной защиты в сыворотке крови животных (табл. 2).

Через 6 часов после заражения состояние системы свободнорадикального окисления было значительно нарушено. Статистически достоверно ($p < 0,05$) увеличилась интенсивность перекисного окисления липидов

и снизились показатели антиоксидантной активности (АОА) сыворотки крови. Через сутки после операции отмечалось дальнейшее ухудшение показателей, что свидетельствовало о сохраняющемся явлении эндогенной интоксикации. В последующие сутки послеоперационного периода отмечалась положительная динамика восстановления системы свободнорадикального окисления. Тем не менее к 5 суткам послеоперационного периода не были достигнуты показатели интактных животных.

Заключение

Изучена функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки в норме и при распространенном гнойном перитоните. Установлено, что в результате развития распространенного гнойного перитонита функциональная активность митохондрий мышечного слоя тонкой кишки значительно снижается. Наличие выраженного нарушения сопряжения процессов дыхания и

окислительного фосфорилирования следует расценивать как глубокие повреждения элементов дыхательной цепи и мембранной структуры митохондрий. Следствием разобщения процесса окислительного фосфорилирования является резкое снижение образования макроэргических фосфорных соединений, что ведет к энергетическому "голоду". Это является ключевым звеном в патологическом круге нарушения моторной функции кишечника и прогрессирования энтеральной недостаточности. При распространенном гнойном перитоните происходит гиперактивация процессов свободнорадикального окисления, сопровождающихся значительным угнетением антиоксидантной активности.

Наращение патологических изменений через сутки после оперативного вмешательства указывает на то, что санации брюшной полости и декомпрессии тонкой кишки недостаточно для прерывания устранения энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексное лечение распространенного гнойного перитонита препаратов, оказывающих влияние на биоэнергетические процессы в мышечном слое тонкой кишки, способствующих повышению ее резистентности и обладающих антиоксидантными, антигипоксическими и дезинтоксикационными свойствами.

Литература

1. Косинец, А. Н. Инфекция в хирургии: руководство / А. Н. Косинец, Ю. В. Стручков. – Витебск, 2004. – 510 с.
2. Косинец, А. Н. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений при экстренных операциях на органах брюшной полости: дисс. ... д-ра мед. наук / А. Н. Косинец. – М., 1994. – 358 с.
3. Дадвани, С. Хирургическое лечение распространенного гнойного перитонита / С. Дадвани // Врач. – 1998. – № 1. – С. 10-12.
4. Гельфанд, Е. Б. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных / Е. Б. Гельфанд, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Инфекции и антимикроб. терапия. – 2000. – № 1. – С. 1-12.
5. Гостищев, В. К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии / В. К. Гостищев, В. В. Омеляновский // Хирургия. – 1997. – № 8. – С. 11-15.
6. Ачох, З. З. Влияние натрия гипохлорита на систему перекисного окисления липидов при лечении распространенного гнойного перитонита / З. З. Ачох, Э. А. Петросян // Медицинские науки. – 2004. – № 6. – С. 26-27.
7. Илюкевич, Г. В. Особенности нарушений метаболизма липидов и возможность их коррекции у больных с распространенным перитонитом / Г. В. Илюкевич, И. И. Канус, Г. Я. Хулуп // Вестн. инт. терапии. – 2002. – № 3. – С. 83-87.
8. Алимова, Е. К. Липиды и жирные кислоты в норме и ряде патологических состояний / Е. К. Алимова, А. Т. Аствацатурьян, А. В. Жаров. – М., 1975. – С. 280.
9. Бурлакова, Е. Б. Перекисное окисление липидов мембран и природные антиоксиданты / Е. Б. Бурлакова, Н. Г. Храпова // Успехи химии. – 1985. – Т. 54. – Вып. 2. – С. 1540-1558.
10. Дудник, Л. Б. Перекисное окисление липидов и его связь с изменением состава пантитоокислительных свойств липидов при коматогенных формах острого, вирусного гепатита / Л. Б. Дудник, Л. М. Вискна, А. Я. Майоре // Вопр. мед. химии. – 2000. – № 6. – С. 91-95.
11. Кадочникова, Г. Д. Исследование влияния антиоксидантов ряда фенолов, тиолов, аминов на физико-химическую закономерность перекисного окисления моделей липидов возрастающей сложности: дисс. ... докт. мед. наук / Г. Д. Кадочникова. – 2002. – С. 227.
12. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host / P. Bourlioux [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 78, N 4. – P. 675-83.
13. Colonization and infection with multiple nosocomial pathogens among patients colonized with vancomycin-resistant *Enterococcus* / C. J. Donskey [et al.] // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. – 2003. – Vol. 24, N 4. – P. 242-245.
14. Ритшел, Э. Т. Бактериальные эндотоксины / Э. Т. Ритшел, Х. Браде // В мире науки. – 1992. – № 9-10. – С. 92-100.
15. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock / D. Brealey [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 360, N 9328. – P. 219-223.
16. Кузьмина, Е. И. Применение индуцированной хемилюминисценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах / Е. И. Кузьмина, А. С. Нелюбин, М. К. Щенникова // Межвузовский сборник Биохимия и биофизика микроорганизмов. – Горький, 1983. – С. 179-183.
17. Blackwood, J. M. tissue metabolites in endotoxin and hemorrhagic shock / J. M. Blackwood // Arch. Surg. – 1973. – Vol. 107. – P. 181-186.
18. Clavien, P. A. Diagnosis and management of mesenteric infarction / P. A. Clavien // Br. J. Surg. – 1990. – Vol. 77. – P. 601-603.

Поступила 19.11.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© КОСИНЕЦ В.А., САМСОНОВА И.В., 2007

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГНОЙНОМ ПЕРИТОНИТЕ

КОСИНЕЦ В.А., САМСОНОВА И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Изучены структурные изменения внутренних органов при экспериментальном гнойном перитоните у лабораторных животных – кроликов. Перитонит вызывали путем внутрибрюшного введения полимикробной взвеси. Забор материала производили через 6 часов после заражения и на 1, 3 и 5 сутки послеоперационного периода. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином и по методу Ван-Гизон. Оценка морфологических изменений проводилась на световом оптическом уровне при увеличении $\times 100$ и $\times 200$.

В результате выполненного исследования установлено, что при экспериментальном распространенном гнойном перитоните в стенке кишки, паренхиме печени и стенке сердца развивались тяжелые структурные изменения. Воспалительная реакция с преобладанием экссудативного компонента сочеталась с дистрофическими изменениями в органах. Изменения нарастали к 1-ым и снижались к 5-ым суткам послеоперационного периода, когда наблюдалось развитие регенераторных процессов.

Ключевые слова: *распространенный гнойный перитонит, кишечник, печень, сердце, структурные изменения.*

Abstract. The structural changes in the intestine's wall, liver and heart were studied in acute peritonitis and postoperative period. The experiment was performed on 25 male rabbits. Morphological changes were investigated using light microscopy with haematoxylin-eosin and Van Gison staining.

It was shown that the development of acute peritonitis led to significant changes in the intestine, liver and heart. Inflammatory reaction with exudation predominance was combined with dystrophic alteration in the described organs. The changes increased by the first day and decreased by the fifth day of postoperative period when regeneration processes developed.

По-прежнему сохраняет свою актуальность проблема лечения распространенного гнойного перитонита. Прежде всего, это связано с высокой летальностью, которая по оценкам разных авторов составляет от 12% до 84% [1, 2, 3, 4]. Ведущей причиной прогрессирования перитонита с последу-

ющими неблагоприятными исходами является энтеральная недостаточность – нарушение моторной, всасывательной и экскреторной функций тонкой кишки [4, 5, 6, 7]. Отсутствие перистальтики приводит к утрате колонизационной резистентности кишечника, транслокации патогенной и условно-патогенной микрофлоры в несвойственные ей зоны обитания, бактеремии, развитию абдоминального сепсиса, полиорганной недостаточности [8, 9].

За последние десятилетия сделан значительный прогресс в изучении распространен-

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии, р.тел: 8 0212 22 60 72, моб. + 375 296 24 20 76, e-mail: vkosinets@yandex.ru. – Косинец В.А.

ного гнойного перитонита. Тем не менее, многие вопросы патогенеза и эффективности различных подходов к лечению распространенного перитонита остаются нерешенными.

Цель работы - изучить динамику структурных изменений внутренних органов при распространенном гнойном перитоните в эксперименте.

Методы

Эксперимент выполнен на 25 кроликах-самцах породы шиншилла (масса 2500-3000 г). Животные были разделены на следующие группы: I группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит (n=5); II группа – 6-часовой распространенный гнойный перитонит через 1, 3, 5 суток после операции (n=15), контролем служили показатели 5 здоровых кроликов.

Для моделирования распространенного гнойного перитонита использовали микробную смесь, состоящую из равных количеств аэробов (*E.coli*, штамм 0111 K58 НИ С 130-53) и анаэробов (*B.Fragilis*, штамм 323). Микробную смесь вводили в брюшную полость животных стерильным шприцем из расчета 6 млрд. микробных тел на 1 кг массы кролика.

В I группе животных после 6 часового перитонита под внутривенным нембуталовым наркозом (30 мг/кг) плюс местная анестезия 50 мл 0,25% новокаина выполняли лапаротомию, удаляли гнойно-геморрагический выпот, брюшную полость промывали 0,02% раствором хлоргексидина биглюконата и 3% раствором H_2O_2 в соотношении 10:1. После этого накладывали "кисетный" шов на стенку слепой кишки недалеко от впадения в нее тонкой кишки. Выполняли цекотомию, в тонкую кишку проводили на расстояние 30-40 см перфорированную полихлорвиниловую трубку диаметром 3 мм, удаляли кишечное содержимое, проводили декомпрессию и промывание кишечника физиологическим раствором до светлых вод. Кисетный шов плотно затягивали вокруг трубки и завязывали. Через прокол в передней брюшной стенке в 4-5 см справа от лапаротомной раны трубку выводили наружу. Кишку герметично подшивали вокруг трубки П-образными швами к париетальной брюши-

не. Лапаротомную рану послойно ушивали и фиксировали дренажную трубку к коже узловым капроновым швом-держалкой. Непосредственно после операции и через каждые 8 часов в течение первых суток проводили промывание тонкой кишки физиологическим раствором в объеме 40-60 мл на одну процедуру. Дренажную трубку удаляли из просвета тонкой кишки на 2 сутки после операции.

Материалом для морфологического исследования служили участки стенки тонкой кишки, печени и сердца. Животных I группы с распространенным гнойным перитонитом выводили из эксперимента через 6 часов после заражения, II группы – через 24 часа (1 сутки), 72 часа (3 сутки), 120 часов (5 сутки) после операции.

Для световой микроскопии материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной проводки готовили парафиновые срезы, которые окрашивали гематоксилином-эозином и по методу Ван-Гизон. Оценка морфологических изменений проводилась на световом оптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$.

Результаты и их обсуждение

Экспериментальное моделирование распространенного гнойного перитонита у животных приводило к развитию выраженных изменений как в стенке кишечника, так и в паренхиме печени и стенке сердца. Исследование стенки кишки через 6 часов после развития перитонита показало резкое расстройство крово- и лимфообращения в виде стаза в капиллярах и венах, отека, полнокровия сосудов, кровоизлияний, которые сочетались с появлением экссудативного гнойного воспаления во всех оболочках, а также выраженных дистрофических, некробиотических и некротических (с тотальным некрозом ворсин) изменениями. При этом в эпителиальных клетках сохранившихся желез стенки преобладали изменения по типу гидropической дистрофии (рис. 1).

Дистрофические, некробиотические и некротические изменения в наибольшей степени были выражены в мышечном слое тон-

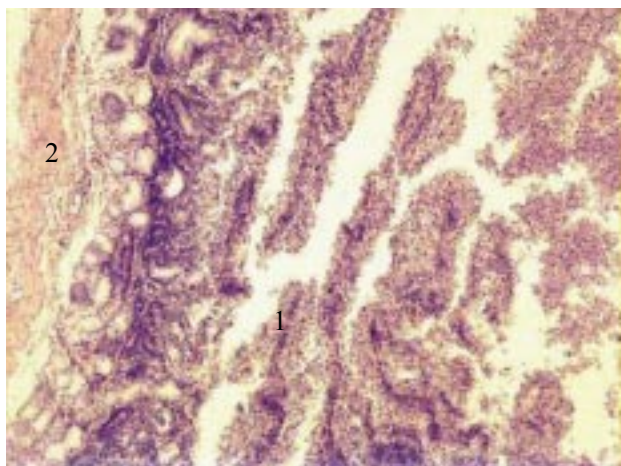


Рис. 1. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных при 6 часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1- выраженное гнойное воспаление слизистой оболочки с разрушением ворсин,
2- воспалительная инфильтрация подслизистой и мышечной оболочек.

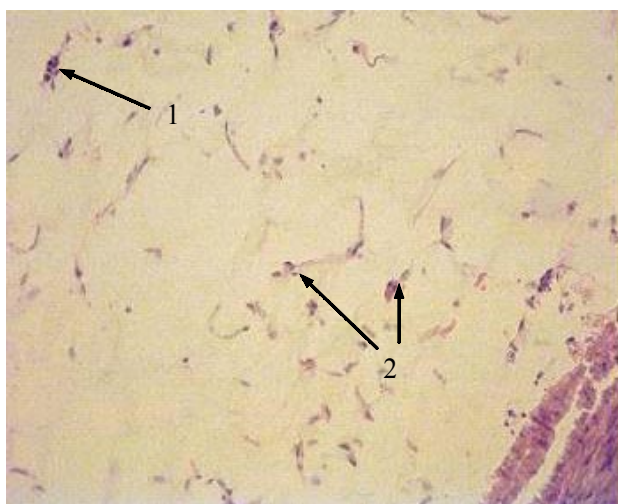


Рис. 2. Морфологическая картина брыжейки тонкой кишки животных при 6 часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – диапедез нейтрофилов в брыжейке,
2 – воспалительная гиперемия капилляров.

кой кишки. В брыжейке также отмечались полнокровие сосудов, кровоизлияния, отек и разрыхление (рис. 2).

В печени животных этой группы определялись отек и разрыхление капсулы, выраженная гиперемия сосудов. Гемодинамические нарушения имели место и в паренхиме, что выражалось в полнокровии центральных

вен и синусоидных капилляров, разрывах сосудистой стенки и появлении мелких кровоизлияний. Стенка центральных вен и портальных трактов в большинстве полей зрения была отечна, разрыхлена (рис. 3).

В просвете сосудов различных звеньев определялось большое количество нейтрофилов с краевым стоянием в большинстве из них. Кроме того, имела место диффузная выражен-

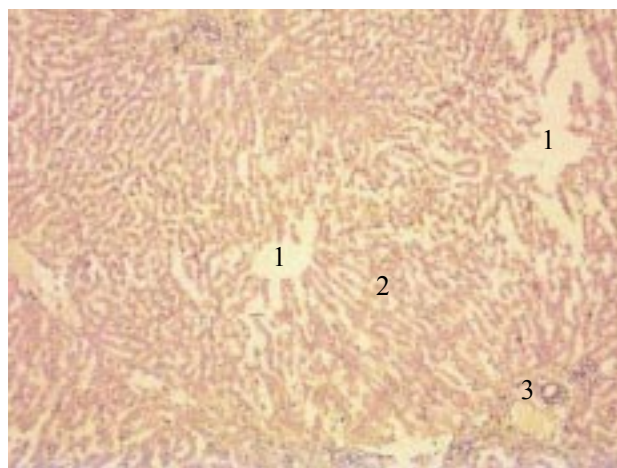


Рис. 3. Морфологическая картина паренхимы печени животных при 6 часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – расширенные центральные вены,
2 – расширенные синусоидные капилляры,
3 – воспалительная инфильтрация и гиперемия сосудов триад печени.

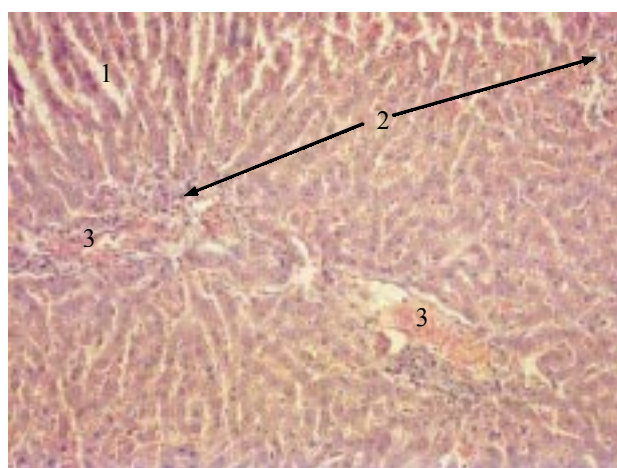


Рис. 4. Морфологическая картина паренхимы печени животных при 6 часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – расширенные синусоидные капилляры,
2 – полиморфно-клеточная с преобладанием нейтрофилов воспалительная инфильтрация,
3 – воспалительная гиперемия сосудов.

ная полиморфно-клеточная, с преобладанием нейтрофилов, воспалительная инфильтрация паренхимы.

В большей части гепатоцитов определялись дистрофические (от зернистой до мелкокапельной жировой дистрофии), некробиотические, некротические изменения с наличием очагов некрозов клеток преимущественно по периферии долек и в субкапсулярной зоне.

В просвете сосудов различных звеньев определялось большое количество нейтрофилов с краевым стоянием в большинстве из них. Кроме того, имела место диффузная выраженная полиморфно-клеточная, с преобладанием нейтрофилов, воспалительная инфильтрация паренхимы (рис. 4).

В большей части гепатоцитов определялись дистрофические (от зернистой до мелкокапельной жировой дистрофии), некробиотические, некротические изменения с наличием очагов некрозов клеток преимущественно по периферии долек и в субкапсулярной зоне.

Изменения в сердце животных через 6 часов после развития перитонита характеризовались развитием резко выраженных (в большей степени под эпикардом) расстройств кровообращения в виде гиперемии сосудов, стаза в сосудах микроциркуляторного русла, диапедезных кровоизлияний и резко выраженно-

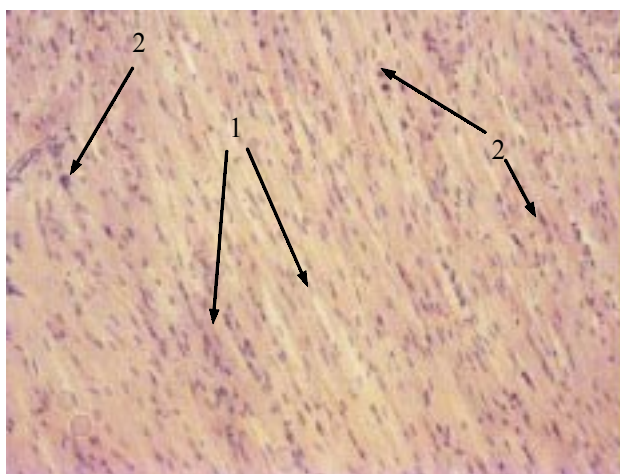


Рис. 5. Морфологическая картина миокарда животных при 6 часовом перитоните. Окраска гематоксилином и эозином (x200).
1 – неравномерное окрашивание кардиомицитов, 2 – полиморфно-клеточная, с преобладанием нейтрофилов, воспалительная инфильтрация.

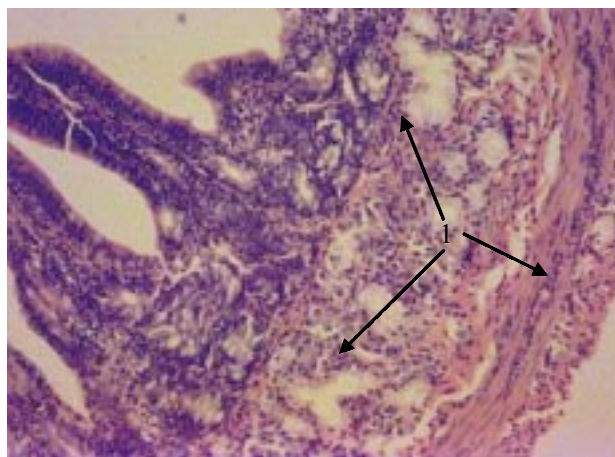


Рис. 6. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – выраженная диффузная воспалительная нейтрофильноклеточная инфильтрация.

го интерстициального отека миокарда. Кардиомиоциты окрашивались неравномерно, в части из них не определялась поперечная исчерченность, выявлялся кариопикноз (рис. 5).

Через 24 часа после операции у всех животных наблюдалось нарастание выраженности морфологических изменений в исследуемых органах, но в большей степени в стенке тонкой кишки. При этом во всех отделах кишки отмечалась резко выраженная диффузная полиморфно-клеточная, с преобладанием нейтрофилов, инфильтрация всех оболочек, разрушение части ворсин, диффузная гиперемия сосудов, очаговые диапедезные кровоизлияния (рис. 6).

Строма сохранившихся ворсин была отечна, на поверхности эпителия их большинства определялся достаточно выраженный налет фибрина. В эпителии же ворсин отмечались дистрофические, вплоть до гидропической дистрофии, изменения. Дистрофические и некробиотические изменения отмечались и в эпителиальных клетках желез, в элементах межмышечного нервного сплетения с явлениями цитолиза и мест выпадения нейронов (некроз и аутолиз) в ганглиях, а также в миоцитах, в большей степени наружного слоя мышечной оболочки. В брыжейке кишки также отмечалось нарастание явлений экссудативного гнойного воспаления (рис. 7).

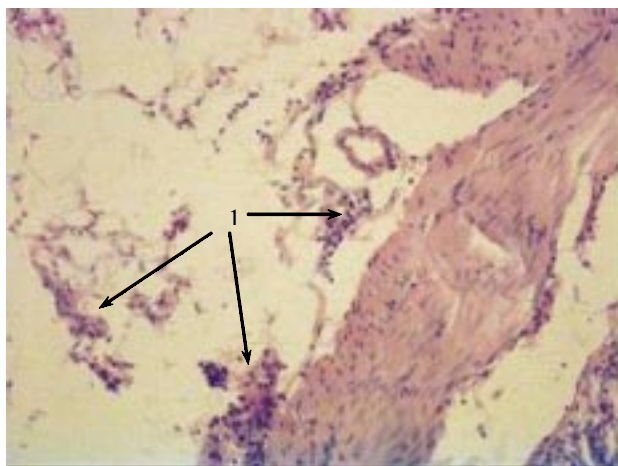


Рис. 7. Морфологическая картина брыжейки тонкой кишки животных через сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).

1 – нейтрофильноклеточная инфильтрация брыжейки.

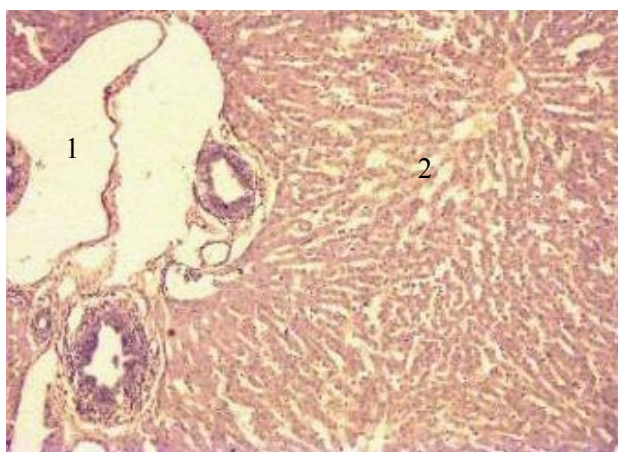


Рис. 8. Морфологическая картина паренхимы печени животных через сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).

1 – резко расширенные вены триад печени,
2 – расширенные синусоидные капилляры.

В печени наряду с выраженными гемодинамическими изменениями в виде расширения порталных трактов, синусоидных капилляров и центральных вен, а также гиперемии части капилляров наблюдались разрушение стенки центральных вен и массивные поля некрозов, что определяло нарушение классической структуры долек (рис. 8). В большей степени по периферии долек в значительной части капилляров отмечалось краевое стояние нейтрофилов.

В большей степени по периферии долек отмечалась воспалительная полиморфно-клеточная, с преобладанием нейтрофилов, воспалительная инфильтрация паренхимы и выраженные дистрофические (набухание гепатоцитов, гидропическая дистрофия), некробиотические и некротические изменения гепатоцитов (рис. 9).

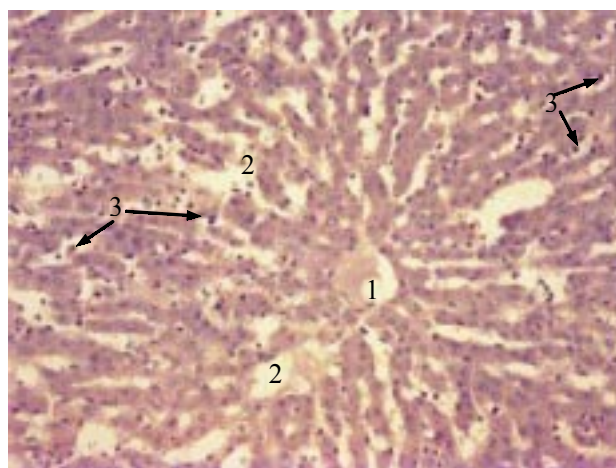


Рис. 9. Морфологическая картина паренхимы печени животных через сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x200).

1 – центральная вена,
2 – некроз гепатоцитов и расширение синусоидных капилляров,
3 – полиморфно-клеточная, с преобладанием нейтрофилов, воспалительная инфильтрация.

Расстройства кровообращения в стенке сердца в виде умеренной гиперемии сосудов, их дистонии с чередованием участков сужения и расширения, стаза в сосудах микроциркуляторного русла, диапедезных (в большей степени в перикарде) кровоизлияний сочетались с от умеренного до резко выраженного интерстициального и периваскулярного отека (рис. 10).

Кардиомиоциты окрашивались неравномерно, в части из них не определялась поперечная исчерченность, выявлялись признаки некробиоза и в отдельных полях – некроза.

На 3-и сутки во всех слоях тонкой кишки отмечались от слабо до умеренно выраженных гемодинамические изменения и диффузная умеренно выраженная полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация, причем по направлению от проксимальных к дисталь-

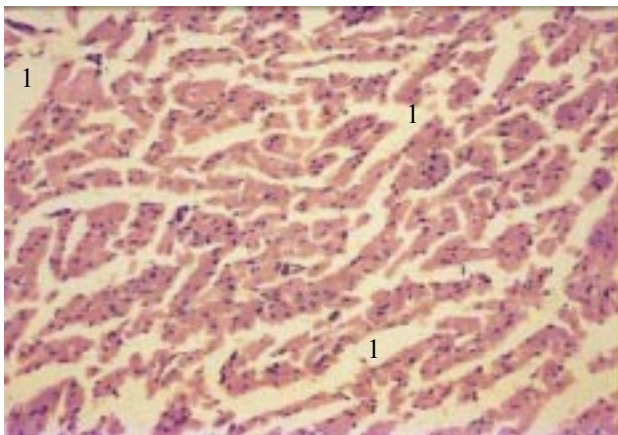


Рис. 10. Морфологическая картина миокарда животных через 24 часа после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x200).
1 – выраженный интерстициальный отек.

ным отделам состав инфильтрата менялся от преимущественно лимфо-макрофагального до нейтрофильноклеточного.

В дистальных отделах тонкой кишки наблюдалась реактивная гиперплазия лимфоидной ткани фолликулов. В брыжейке в воспалительном инфильтрате также преобладали нейтрофилы. В части ворсин определялся отек стромы и некроз апикальной части. В сохраненных участках эпителий ворсинок и крипт разграничивался нечетко, щеточная каемка была выражена не на всем протяжении. В мышечной оболочке на фоне отека и диффуз-

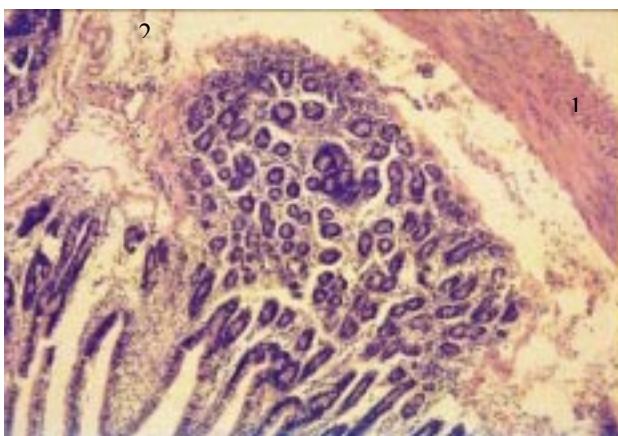


Рис. 11. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 3 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – отек и воспалительная инфильтрация мышечной оболочки,
2 – отек и воспалительная инфильтрация подслизистой оболочки.

ной воспалительной инфильтрации определялось набухание миоцитов (рис. 11).

В клеточных элементах слизистой, мышечной оболочек и элементах нервного сплетения сохранялись дистрофические и частично некробиотические изменения.

В печени определялись утолщение и отек капсулы и умеренно выраженная диффузная полиморфно-клеточная, с большим количеством нейтрофилов, воспалительная инфильтрация паренхимы с наличием в отдельных участках фокусов гнойного воспаления и преимущественно лимфомакрофагальных инфильтратов вокруг портальных трактов (рис. 12). Уме-

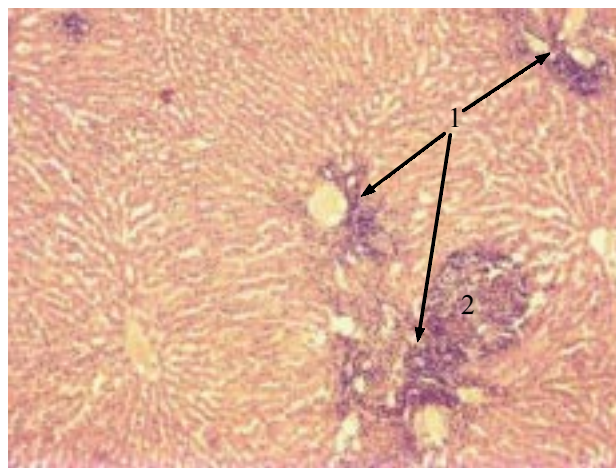


Рис. 12. Морфологическая картина паренхимы печени животных через 3 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – преимущественно лимфомакрофагальные инфильтраты вокруг портальных трактов,
2 – микроабсцесс.

ренное и равномерное расширение сосудов всех звеньев сочеталось с нарушением целостности и дистрофическими, некробиотическими и некротическими изменениями гепатоцитов.

В сердце сохранялись диффузный от слабо до резко выраженного отек интерстиция и выраженный периваскулярный отек и гиперемия сосудов. Эти изменения сочетались с диффузными дистрофическими изменениями значительной части кардиомиоцитов и преимущественно полиморфноклеточной инфильтрацией интерстиция с наличием единичных микроабсцессов.

К исходу 5-х суток характер изменений во внутренних органах был прежним, но отличался меньшей степенью выраженности. Кроме того, наряду с воспалительными, дистрофическими и некротическими процессами отмечалось нарастание компенсаторно-приспособительных изменений.

На всем протяжении кишечника структура кишки была сохранена. Однако во всех слоях (но в большей степени слизистой, в том числе и эпителия) сохранялась диффузная от слабо до умеренно выраженной полиморфно-клеточная (преимущественно лимфо-макрофагальная в проксимальных отделах и нейтрофильно-клеточная с наличием единичных абсцессов в подслизистой – в дистальных) воспалительная инфильтрация. Отек подслизистой был выражен в значительной степени, отек же слизистой – преимущественно очагово и слабо. В ворсинах имела место очаговая десквамация эпителия, а также дистрофические изменения в части эпителиальных клеток. При этом дистрофические изменения в эпителии ворсин и желез были выражены в большей степени в дистальных отделах кишечника (рис. 13).

В печени отмечалось уменьшение количества клеток в состоянии дистрофии и некроза и повышение митотической активности гепатоцитов. Следствием этого явилось восстановление структуры печеночных балок

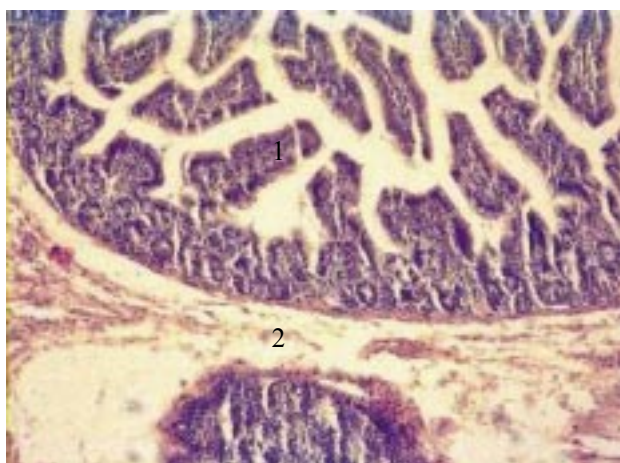


Рис. 13. Морфологическая картина стенки тонкой кишки животных через 5 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x100).
1 – ворсины слизистой оболочки,
2 – отек подслизистой оболочки.

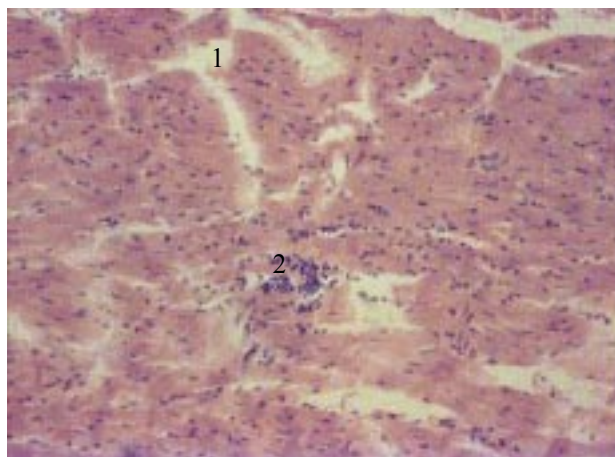


Рис. 14. Морфологическая картина миокарда животных через 5 суток после операции. Окраска гематоксилином и эозином (x200).
1 – умеренно выраженный интерстициальный отек,
2 – очаг выраженной воспалительной инфильтрации.

и в целом печеночных долек. В то же время имели место равномерное расширение большинства вен и синусоидных капилляров и преимущественно крупноочаговая полиморфно-клеточная (с наличием значительного количества нейтрофилов) воспалительная инфильтрация паренхимы.

В сердце выраженная диффузная полиморфно-клеточная (преимущественно лимфо-макрофагальная) воспалительная инфильтрация с наличием достаточно крупных очаговых, преимущественно периваскулярных инфильтратов, сочеталась с гиперемией значительной части сосудов, достаточно выраженным периваскулярным и диффузным интерстициальным отеком и дистрофическими изменениями значительной части кардиомиоцитов (рис. 14).

Заключение

Перитонит – абдоминальный сепсис. Распространенный гнойный перитонит уже через 6 часов приводит к генерализации интраабдоминальной инфекции с тяжелыми структурными изменениями не только в тонкой кишке, но и в печени, и в сердце. Нарастание изменений в указанных органах через сутки после оперативного вмешательства указывает на то, что санации брюшной полости

и декомпрессии тонкой кишки недостаточно для прерывания “каскадного” патологического процесса, устранения энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости включения в комплексное лечение распространенного гнойного перитонита препаратов, способствующих повышению резистентности тонкой кишки и обладающих дезинтоксикационными свойствами.

Литература

1. Кирковский, В. В. Детоксикационная терапия при перитоните: методическое руководство для врачей и студентов / В. В. Кирковский. – Минск: Полифакт-Альфа, 1997. – 200 с.
2. Косинец, А.Н. Инфекция в хирургии: руководство / А.Н., Косинец, Ю.В. Стручков. – Витебск, 2004. – 510 с.
3. Савельев, В. С. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд // Вестник хирургии. – 1987. – № 8. – С. 3-10.
4. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В.П. Сажин, А.Л. Авдовенко – М.: Гэотар-мед, 2002. – 240 с.
5. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных с перитонитом / Т. П. Македонская [и др.] // Хирургия. – 2004. – № 10. – С. 31-33.
6. Нечаев, Э. А. Дренирование тонкой кишки при перитоните и кишечной непроходимости / Э. А. Нечаев, А. А. Курыгин, М. Д. Ханевич. – СПб.: Росмедполис, 1993. – 238 с.
7. Попова, Т. С. Синдром кишечной недостаточности в хирургии / Т. С. Попова, Т. Ш. Томазашвили, А. Е. Шестопапов. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
8. Гельфанд, Б. Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // Русский медицинский журнал. – 1999. – №5/7. – С. 6.
9. Deitch, E. A. Bacterial translocation: influence of different modes of power supply / E. A. Deitch // Gut (England). – 1994. – Vol. 35. – Suppl. 1. – P. S23-S27.

*Поступила 09.11.2007 г.
Принята в печать 28.11.2007 г.*

ПОРАЖЕНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

КОНАХОВИЧ И.И. *, САЧЕК М.М. *, ДЫБАЛЬ А.Б. **, СОЛОНОВИЧ Н.Н. **, МАТВЕЕНКО М.Е. *

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

УЗ «Витебская областная клиническая больница» **

Резюме. Исследование проводилось с целью изучения морфологической и эндоскопической картины поражения желудка при острых отравлениях веществами разъедающего действия (ООВРД) в зависимости от вида этиологического фактора и возраста больных. 29 больных с острыми отравлениями кислотами и щелочами (все пациенты были разделены на две группы: до 40 лет и старше 40 лет) были исследованы при помощи фиброгастродуоденоскопии с прицельной биопсией в первые сутки и на 5-10 день заболевания. При анализе результатов морфологического исследования биоптатов из участков с сохраненной слизистой оболочкой желудка значимых различий в зависимости от вида веществ разъедающего действия выявлено не было. По данным ФЭГДС, где учитывалась степень поражения слизистой оболочки желудка, значимые повреждения имели место при острых отравлениях как щелочами, так и кислотами. У пациентов старше 40 лет по результатам ФЭГДС и морфологического исследования отмечалось более глубокое поражение слизистой оболочки желудка при ООВРД в первые сутки и на 5-10 день заболевания. У 10,4 % пациентов в слизистой оболочке желудка обнаруживались лимфоидные фолликулы. Установлено, что химический ожог желудка возникал у 82,8 % больных на фоне хронического повреждения слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: острые отравления, вещества разъедающего действия, слизистая оболочка желудка.

Abstract. The aim of this research was to determine the morphological and endoscopic markers of gastric mucosa damage after acute poisoning with erosive substances depending on the type of the substance, etiologic factor and patients' age. The study included 29 patients with acute acid or alkali poisoning.

The patients were divided into two groups: younger than 40 years old and those older than 40 years old. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with target biopsy of the mucous coat of the stomach in the first 24 hours after poisoning and on the 5th-10th day after poisoning. The results of the biopsy revealed no differences in the morphological findings between samples taken from the stomach wall of the patients with various types of erosive poisoning agents. The endoscopic study was focused on the degree of the damage of the stomach mucous coat; it showed that there was significant mucosal damage in acute poisoning with both acids and alkali. The EGD and morphological findings in patients older than 40 years old demonstrated deeper damage to the stomach mucosa after acute poisoning with erosive agents compared to patients younger than 40 years old during the first 24 hours after poisoning and on the 5th-10th day as well. In 10,4% of patients lymphoid follicles of the gastric mucosa were found.

Широкое распространение в быту веществ разъедающего действия (уксусная кислота, раствор аммиака, перманганата калия, растворители и другие)

привело к тому, что острые отравления ими в настоящее время занимают третье место в структуре госпитализированных больных с острыми отравлениями [11]. Заболеваемость острыми отравлениями веществами разъедающего действия (ООВРД) имеет тенденцию к росту, сопровождается летальностью и в ряде случаев стойкой инвалидизацией пострадав-

Адрес для корреспонденции: 210062, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет. – Конахович И.И.

ших. Причинами острого отравления являются случайное употребление жидкости разъедающего действия и суицидальная попытка. Динамика ООВРД в разрезе возрастных групп свидетельствует о ее возрастании в группе лиц трудоспособного возраста [4]. Наиболее часто поражаются полость рта, глотка, пищевод в грудном отделе и в нижней трети, желудок в области малой кривизны, кардиального и антрального отделов [5]. Свое разрушающее действие разъедающие вещества оказывают с первой же минуты соприкосновения с тканями: погибает поверхностный слой покровного эпителия слизистой оболочки, а затем по мере увеличения экспозиции патологический процесс переходит на более глубокие слои - подслизистый и мышечный. Отторжение слизистой оболочки в пищеварительном тракте ведет к образованию эрозий, язв и нередко сопровождается кровотечением.

Диссоциируя в водной среде на водородные ионы (H^+) и анионы, кислоты отнимают воду от тканей, вызывая денатурацию белков, в результате чего образуются кислые белковые соединения в виде струпа серого или черного цвета (коагуляционный некроз). Считают, что струпы препятствуют глубокому проникновению кислоты в стенку пораженного органа.

В отличие от кислот, щелочи воздействуют гидроксильным ионом (OH^-). При взаимодействии с тканевыми белками они образуют хорошо растворимые в воде альбуминаты, вследствие чего щелочи способны глубоко проникать в ткани, вызывая их резкую гидратацию и набухание (колликвационный некроз) [9].

Достаточно высокая частота неблагоприятных исходов при ООВРД требует изучения социальных и медицинских аспектов данной проблемы, совершенствования диагностики и современной этиотропной и патогенетически обоснованной терапии [6, 8].

Цель исследования - изучение морфологической и эндоскопической картины поражения желудка при острых отравлениях веществами разъедающего действия (ООВРД) в зависимости от вида этиологического фактора и возраста больных.

Методы

В исследование были включены 29 больных с ООВРД, средний возраст которых составил $45 \pm 3,92$ (от 17 до 89 лет), проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Критерии включения:

1. Больные мужского и женского пола (19 мужчин и 10 женщин);
2. Пациенты с острыми отравлениями кислотами, щелочами;
3. Больные, которым проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией в первые сутки и на 5-10 день госпитализации.

Критерии исключения:

1. Больные в бессознательном состоянии;
2. Пациенты с ожогом желудочно-кишечного тракта тяжелой степени;
3. Больные, отказавшиеся от проведения ФЭГДС;
4. Пациенты с острыми отравлениями растворителем, этиленгликолем, неизвестными ВРД;
5. Пациенты, которым ФЭГДС и забор биопсии проводился спустя более 10 дней с момента госпитализации.

Всем больным проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее ФЭГДС с прицельной биопсией из участков с сохраненной слизистой оболочкой желудка [1,3]. Забор биопсии производился по схеме: тело желудка передняя стенка, тело желудка задняя стенка, антральный отдел желудка передняя стенка, антральный отдел желудка задняя стенка, с последующим проведением гистологического исследования биоптата. Эндоскопическую оценку слизистой оболочки желудка проводили визуально в соответствии с эндоскопическим разделом Хьюстонской модификации Сиднейской классификации гастрита (отек, гиперемия, ранимость слизистой оболочки, экссудат, плоские эрозии, приподнятые эрозии, гиперплазия складок, атрофия складок, видимость сосудистого рисунка, подслизистые кровоизлияния) [10].

Оценка морфологических изменений слизистой оболочки желудка проводилась по визуально-аналоговой шкале с использованием морфологических критериев и градаций Хьюстонской модификации Сиднейской классификации гастрита: атрофия, кишечная метаплазия, воспаление, активность; кроме этого, отмечалась реакция лимфоидной ткани слизистой оболочки желудка [1].

Для выявления зависимости морфологических и эндоскопических изменений слизистой оболочки желудка от вида этиологического фактора пациенты были разделены на группы: 1А (n=8) – больные с острыми отравлениями кислотами, ФЭГДС с забором биопсийного материала которым производилась в первые сутки заболевания; группа 2А (n=10) – пациенты с острыми отравлениями щелочами, ФЭГДС с забором биопсии - в первые сутки заболевания; группа 1Б (n=8) - больные с острыми отравлениями кислотами, ФЭГДС с взятием биопсии которым производилась на 5-10 сутки заболевания (8 больных); группа 2Б (n=3) - больные с острыми отравлениями щелочами, ФЭГДС с забором биопсийного материала - на 5-10 сутки заболевания.

Известно, что в зависимости от возраста клетки эпителия слизистой оболочки желудка обладают различной способностью к регенерации [1]. Для выявления взаимосвязи между морфологическими и эндоскопическими изменениями слизистой оболочки желудка (в первые сутки и на 5-10 день заболевания) и возрастом больные были разделены на группы (таблица № 1): 3А (n=8) – больные до 40 лет, с забором биопсийного материала в первые сутки заболевания; группа 4А (n=10) - больные старше 40 лет, с забором биопсии в первые сутки заболевания; группа 3Б (n=4) - больные до 40 лет, ФЭГДС с взятием биопсии производилась на 5-10 сутки заболевания (4 больных); группа 4Б (n=7) – больные старше 40 лет, проведение ФЭГДС с забором биопсийного материала на 5-10 сутки заболевания (7 пациентов).

Результаты

В группе 1А (больные с острыми отравлениями кислотами и забором биопсийного

материала в первые сутки заболевания) у 3 больных (37,5%) наблюдался поверхностный гастрит с умеренным (++) и слабым (+) воспалением (66,7% и 33,3% больных соответственно), слабой (+) активностью (66,7% больных), и умеренной (++) атрофией (33,3% пациентов). У 2 больных (25%) отмечался хронический гастрит с поверхностными эрозиями, при этом у всех пациентов имело место умеренное (++) воспаление, умеренная (++) и слабая (+) активность и умеренная (++) атрофия (50% пациентов). У 2 больных (25%) наблюдался хронический гастрит с выраженной гиперплазией поверхностно-ямочного эпителия с тяжелым (+++) и умеренным (++) воспалением (по 50% пациентов соответственно), во всех случаях имели место слабая (+) активность, выраженная (+++) атрофия, выраженная (+++) кишечная метаплазия. У 1 больного отмечался хронический гастрит с умеренным (++) воспалением и слабой (+) активностью. По данным ФЭГДС у 6 пациентов (75%) имел место катаральный гастродуоденит и у 2 больных (25%) - геморрагический гастрит.

В группе 2А (больные с острыми отравлениями щелочами и взятием биопсии в первые сутки заболевания) у 40% пациентов отмечался хронический гастрит с поверхностными эрозиями, при этом наблюдалось умеренное (++) и слабое (+) воспаление (50% и 25% больных соответственно), умеренная (++) и слабая (+) активность (25% и 50% соответственно), умеренная (++) и слабая (+) атрофия (50% и 25% соответственно). У 20% больных имел место хронический гастрит с гиперплазией поверхностно-ямочного эпителия и дисплазией клеток желез, во всех случаях отмечались умеренное (++) воспаление, слабая (+) активность, выраженная атрофия (+++), у половины пациентов выявлялись лимфоидные фолликулы (+++). Хронический гастрит наблюдался у 30 % пациентов с умеренным (++) воспалением во всех случаях, умеренной (++) и слабой (+) активностью (у 33,3% и 66,7% больных соответственно), слабой (+) атрофией (66,7%), слабой (+) кишечной метаплазией (66,7%).

Эндоскопически у 5 больных (50%) имел место катаральный гастродуоденит, у 4 пациентов (40%) - геморрагический гастрит и у 1 - коррозивный гастрит.

В группе 1Б (больные с острыми отравлениями кислотами и взятием биопсии на 5-10 сутки заболевания) у каждого второго больного имел место хронический гастрит с субэпителиальными кровоизлияниями, лимфостазом, гемостазом с умеренным (++) и слабым (+) воспалением (75% и 25% соответственно), умеренной (++) и слабой (+) активностью (25% и 50% больных соответственно), умеренной (++) и слабой (+) атрофией (по 50% больных соответственно), слабой (+) кишечной метаплазией (25% пациентов), в 50% случаев были выявлены лимфоидные фолликулы (++) . Хронический гастрит отмечался у 37,5% пациентов с умеренным (++) и слабым (+) воспалением (66,7% и 33,3% больных соответственно), умеренной (++) и слабой (+) активностью (33,3% и 66,7% соответственно), умеренной (++) атрофией (66,7%), умеренной кишечной метаплазией (33,3% пациентов). У 12,5% больных наблюдался поверхностный гастрит, во всех случаях отмечались умеренное (++) воспаление и умеренная (++) активность. По данным ФЭГДС у каждого второго больного отмечался катаральный гастродуоденит, у 2 больных (25%) имел место эрозивный гастрит и в таком же проценте - коррозивный гастрит.

В группе 2Б (больные с острыми отравлениями щелочами и забором биопсийного материала на 5-10 сутки заболевания) у 66,7% больных отмечался поверхностный гастрит с умеренным (++) и слабым (+) воспалением (по 50% пациентов соответственно), слабой (+) активностью (100%), слабой (+) атрофией (50%); у каждого второго наблюдались лимфоидные фолликулы (++) . У 33,3% больных имел место хронический гастрит с умеренным (++) воспалением, слабой (+) активностью, умеренной (++) атрофией во всех случаях. При проведении ФЭГДС у 2-х был выявлен катаральный гастрит и у 1 пациента - атрофический гастрит.

В группе 3А (больные до 40 лет с забором биопсийного материала в первые сутки

заболевания) у 3 больных (37,5%) отмечался поверхностный гастрит с умеренным (++) и слабым (+) воспалением (66,7% и 33,3% пациентов соответственно), слабой (+) активностью (66,7%), умеренной (++) атрофией (33,3%). У 2 пациентов (25%) наблюдался поверхностный и хронический гастрит, поверхностные эрозии, кровоизлияния, при этом имело место умеренное (++) воспаление во всех случаях, умеренная (++) и слабая (+) активность (по 50% больных соответственно), умеренной (++) и слабой (+) атрофией (по 50% больных соответственно). У 1 больного (12,5%) имел место хронический гастрит с умеренным (++) воспалением, слабой (+) активностью, слабой (+) атрофией, слабой (+) кишечной метаплазией. У 1 больного (12,5%) отмечался хронический гастрит, гиперплазия поверхностно-ямочного эпителия с умеренным (++) воспалением, слабой (+) активностью, выраженной (+++) атрофией. У 1 больного был взят поверхностный биоптат. При ФЭГДС в данной группе больных у 7 пациентов (87,5%) имел место катаральный гастродуоденит, у 1 больного – геморрагический гастрит.

В группе 4А (больные старше 40 лет, забор биопсии в первые сутки заболевания) у 4 больных (40%) отмечался хронический гастрит с острыми и поверхностными эрозиями, геморрагиями, дистрофией клеток желез, при этом наблюдалось умеренное (++) и слабое (+) воспаление (50% и 25% пациентов соответственно), умеренная (++) и слабая (+) активность (25 % и 50 % соответственно), умеренная (++) и слабая (+) атрофия (по 25% соответственно). У 3 пациентов (30%) наблюдался хронический гастрит, выраженная гиперплазия покровно-ямочного эпителия, дисплазия клеток желез с тяжелым (++++) и умеренным (++) воспалением (33,3% и 66,7% соответственно), слабой (+) активностью (100%), выраженной (++++) атрофией (100 %), выраженной (++++) кишечной метаплазией (66,7%), с наличием лимфоидных фолликулов (++) (33,3%). У 3 больных (30%) имел место хронический гастрит с умеренным (++) воспалением во всех случаях, умеренной (++) и слабой (+) активностью (33,3% и 66,7% соответ-

ственно), слабой (+) атрофией (33,3%), слабой (+) кишечной метаплазией (33,3%). По данным ФЭГДС у половины больных отмечался катаральный гастродуоденит, у 4 пациентов – геморрагический гастрит, у 1 больного – коррозивный гастрит.

В группе 3Б (больные до 40 лет с биопсией на 5-10 сутки заболевания) у 2/3 больных (75%) отмечался хронический гастрит с субэпителиальными кровоизлияниями, лимфостазом, гемостазом, с умеренным (++) воспалением во всех случаях, умеренной (++) и слабой (+) активностью (33,3% и 66,7% больных соответственно), умеренной (++) и слабой (+) атрофией (33,3% и 66,7% соответственно), у 33,3% пациентов наблюдалось наличие лимфоидных фолликулов (++) . У 1 больного имел место хронический гастрит со слабым (+) воспалением и умеренной (++) активностью. При ФЭГДС в данной группе отмечался катаральный гастродуоденит у 2 больных, у 1 пациента – эрозивный гастрит, у 1 больного - коррозивный гастрит.

В группе 4Б (больные старше 40 лет с биопсией на 5-10 сутки заболевания) у 1 больного в слизистой оболочке желудка имели место кровоизлияния со слабым (+) воспалением, умеренной (++) атрофией, кишечной метаплазией (+). У 3 пациентов (42,9%) отмечался хронический гастрит с умеренным (++) воспалением, слабой (+) активностью, умеренной (++) атрофией во всех случаях. У 3 больных (42,9%) наблюдался поверхностный гастрит, при этом имели место умеренное (++) и слабое (+) воспаление (66,7% и 33,3% больных соответственно), умеренная (++) и слабая (+) активность (33,3% и 66,7% пациентов соответственно), слабая (+) атрофия (33,3%), определялись лимфоидные фолликулы (++) (у 33,3%). При ФЭГДС у 4 больных (57%) отмечался катаральный гастродуоденит, у 1 пациента (14,3%) – атрофический гастрит, у 1 больного (14,3%) – эрозивный эзофагит, у 1 пациента (14,3%) – коррозивный гастрит.

Обсуждение

Таким образом, в группах больных с острыми отравлениями кислотами и щелочами,

у которых забор биопсийного материала производился в первые сутки и на 5-10 день заболевания, значимых эндоскопических и морфологических различий в сохраненной слизистой оболочке желудка в зависимости от сравниваемых разъедающих веществ выявлено не было.

У пациентов старше 40 лет при проведении ФЭГДС и взятии биопсийного материала как в первые сутки заболевания, так и на 5-10 день, в сравнении с больными моложе 40 лет, были выявлены более глубокие повреждения желудка при употреблении кислот и щелочей, при этом изменения морфологической картины сохраненной слизистой оболочки желудка были выражены в большей степени.

Результаты проведенного нами исследования указывают на то, что химический ожог желудка у 82,8% пациентов возникал на фоне хронического повреждения слизистой оболочки. При гистологическом исследовании биопсийного материала хронический гастрит имел место у 76% пациентов, атрофия слизистой – у 65,5% (из них слабая (+) атрофия - у 36,8%, умеренная (++) – у 42,1%, выраженная (+++) – у 21% больных), кишечная метаплазия – у 20,7% (среди них слабая (+) метаплазия – у каждого второго пациента, умеренная (++) – у 16,7%, выраженная (+++) 33,3%).

У 10,4% больных в биоптатах отмечалось наличие лимфоидных фолликулов, что морфологически указывает на хронический воспалительный процесс [1]. Развитие фолликулов рассматривается как выражение иммунной реакции на колонизацию *H. pylori*. Их считают специфическим проявлением хеликобактерного гастрита [1].

Заключение

1. Установлено отсутствие значимых различий в морфологической картине поражений слизистой оболочки желудка при отравлениях кислотами и щелочами.

2. По результатам ФЭГДС имелись значимые повреждения слизистой оболочки желудка как при острых отравлениях кислотами (геморрагический гастрит наблюдался у 18,8%

больных, эрозивный гастрит – у 12,5% пациентов, коррозивный гастрит – у 6,5% больных), так и при острых отравлениях щелочами (геморрагический гастрит имел место у 38,5% пациентов, коррозивный гастрит – у 7,7% больных).

3. Более существенные изменения слизистой оболочки желудка при ООВРД имели место у больных старше 40 лет, что подтверждается результатами ФЭГДС (геморрагический гастрит наблюдался у 23,5% больных, эрозивный гастрит – у 6% пациентов, коррозивный гастрит – у 11,8% больных) и морфологических исследований биоптата.

4. У 10,4% больных в слизистой оболочке желудка отмечались лимфоидные фолликулы, что свидетельствует о наличии хронического воспалительного процесса.

5. В 82,8% случаев химический ожог желудка возникал на фоне хронического повреждения слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капулер, В. А. Исаков. – Москва: Триада-Х, 1998, 69 – 119 с.
2. Бова, А. А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Этиология, клиника, диагностика, лечение, профилактика: методические рекомендации / А. А. Бова, А. И. Близнюк, П. В. Криушев. – Минск: "Асобны", 2006. – 6 с.
3. Беляев, М. И. Эндоскопия в гастроэнтерологии / под ред. М. И. Беляева. – Светлогорск: Самиздат, 1998. – 15-45 с.
4. Дыбаль, А. Б. Острые отравления веществами прижигающего действия: эпидемиологические аспекты / А. Б. Дыбаль, М. М. Сачек, А. В. Коробейников // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 61 науч. сессии ун-та, 21-22 марта 2006 г., Витебск, 2006. – С. 449–452.
5. Канус, И. И. Острые отравления уксусной кислотой. Патогенез, клиника, диагностика, интенсивная терапия: методические рекомендации / И. И. Канус, В. Э. Олецкий. – Минск: БелГИУВ, 1999. – 3 - 5 с.
6. Лужников, Е. А. Острые отравления: руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – Москва: Медицина, 2000. – 308 с.
7. Эмпирическая эрадикационная терапия при дуоденальных язвах: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 20.07.05. – Минск, 2006. – 3 с.
8. Пинчук, Т. Рефлюкс-эзофагит при химическом ожоге желудка / Т. Пинчук, М. Абакумов, К. Ильяшенко // Врач. – 2004. – № 8. – С. 31-33.
9. Борис, А. И. Ожоги и отравления кислотами и щелочами / А. И. Борис // Здравоохран. Беларуси. – 1994. – № 8 – С. 54.
10. Tytgad, G. N. T. The Sydney system: Endoscopic division. Endoscopic appearances in gastritis/duodenitis / G. N. T. Tytgad // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – №6(3). – P. 223-234.
11. Warren, J. R. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori* / J. R. Warren // Gastroenterology Clinic. – 2000. – Vol.29, N 3. – P. 705-751.

Поступила 16.08.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© МИЛЫЙ М.Н., 2007

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ВОЗМОЖНОСТИ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОПТИМИЗАЦИИ

МИЛЫЙ М.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК*

Резюме. Настоящее исследование имело целью изучить характер антибактериальной терапии внебольничной пневмонии и его динамические изменения в 2000 – 2007 годах, возможности для сокращения затрат на лечение. На основании анализа двух последовательных когорт пациентов (548 и 175 человек) установлено значительное увеличение частоты использования стартовых режимов антибиотикотерапии, соответствующих клиническим рекомендациям. Произошло это за счет увеличения частоты назначения комбинации β -лактамов с антибиотиками, активными против внутриклеточных патогенов, при сокращении использования комбинации β -лактамов и аминогликозидов. Сохраняется практика необоснованного пролонгирования терапии в среднем на 2-3 дня. С использованием различных критериев стабилизации состояния пациента большая часть антимикробных средств может назначаться внутрь, в то время как их доля увеличилась до четверти. При условии эмпирического выбора антибиотиков, соответствующего ведущим клиническим рекомендациям, использования ступенчатой терапии и ее рациональной длительности потенциальная стоимость терапии может быть достоверно меньше реальной. Внедрение локальных стандартизованных протоколов терапии пневмонии способно существенно снизить стоимость терапии.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антимикробная терапия, эмпирический выбор, фармакоэпидемиология, экономика, затратная эффективность.

Abstract. The present study was aimed at the evaluation of the character of pneumonia antimicrobial therapy, its dynamic changes during the period from 2000 to 2007, and the possibility of cutback in therapy costs. On the basis of the analysis of two consecutive cohorts (548 and 175 patients) marked increase in the use of starting antibiotic therapy regimens corresponding to clinical guidelines was determined. It happened due to the rise in the frequency of administration of β -lactames combined with agents effective against intracellular pathogens and concomitant decrease in the utilization of β -lactames combined with aminoglycosides. Practice of unjustified therapy prolongation by 2-3 days on an average remains. With the use of different criteria for patients' status stabilization more than half of antimicrobial agents can be administered orally, while their proportion has risen only up to one quarter. Under the conditions of empiric antimicrobial agents choice corresponding to key clinical guidelines, use of switch-therapy, and its rational duration the potential cost of therapy could be significantly lower than the real one. The introduction of local standardized pneumonia therapy protocols could essentially decrease therapy cost.

Пневмония на сегодняшний день остается одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, сопровождающимся и высокой летальностью, и значительными финансовыми расходами на

оказание помощи [1]. Как известно, в Республике Беларусь все случаи внебольничной пневмонии (ВП) регистрируются, а больные подлежат обязательной госпитализации, ввиду чего относительный вес финансовых затрат на лечение пневмонии потенциально несоизмеримо больше, чем в западных странах. Это подчеркивает актуальность принятия оп-

Адрес для корреспонденции: 210009, Витебск, ул. Чапаева, 16-96, тел.: 247289; 5978001. - Милый М.Н.

ределенных подходов к экономической оптимизации ведения пациентов с ВП. Ряд компонентов оказания медицинской помощи идентифицированы как важные точки для повышения экономической эффективности лечения пневмоний: адекватная селекция пациентов низкого риска для лечения в амбулаторных условиях, рациональный эмпирический выбор антибактериальной терапии, смена с парентерального на пероральное назначение антибактериальных средств и ранняя выписка больного по мере стабилизации состояния [2]. Эти ключевые точки, как правило, оговариваются клиническими рекомендациями национальных и международных научных организаций, которые на протяжении последних десятилетий стали популярным управленческим инструментом для внедрения затрато-эффективных стратегий в повседневную клиническую практику [3-5]. В то же время, действующие протоколы диагностики и лечения пневмонии Министерства здравоохранения Республики Беларусь не оговаривают напрямую применение ступенчатой схемы антимикробной терапии и возможности ранней выписки больного, используют очень упрощенную схему стратификации пациентов при выборе эмпирической антибактериальной терапии. При этом, собственный материал [6] и данные проведенного в аналогичные сроки многоцентрового исследования в Российской Федерации [7] демонстрируют наличие существенного потенциала для экономической оптимизации антимикробной терапии ВП за счет изменения вышеупомянутых параметров оказания помощи.

Исходя из вышеизложенного, целью настоящего исследования было изучение временной динамики антибактериальной терапии в 2000-2001 и 2006-2007 годах и возможностей оптимизации терапии посредством следующих мероприятий:

- соответствие назначаемой стартовой антибактериальной терапии современным клиническим рекомендациям;
- применение ступенчатой схемы терапии;
- своевременное прекращение антибактериальной терапии.

Методы

Данная работа является ретроспективным наблюдательным когортным исследованием. Материал для исследования – все пациенты с основным клиническим диагнозом «внебольничная пневмония», выписанные из отделения неотложной терапии Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи в период с 1-го сентября 2000 года по 31-е августа 2001 года (548 случаев), а так же в январе, июне и декабре 2006 года, июне 2007 года (175 случаев). Из истории болезни пациентов была выкопирована необходимая информация для стратификации пациентов по клиническим категориям, информация о проводимой антибактериальной терапии, информация для оценки эффективности, неэффективности и исходах терапии.

Дозы антибиотиков были конвертированы в «Установленные Дневные Дозы» («Defined Daily Doses») (DDD) на основании анатомо-терапевтическо-химической классификации 2002 года [8]. За цены на антибактериальные средства, шприцы и системы для внутривенных инфузий были взяты средние цены мелкооптового рынка по данным бюллетеня информационной службы «Фармасервис» «Экспресс-информация и анализ рынка» от 30 марта 2001 года. Были рассчитаны индивидуальная и средняя стоимость антибактериальной терапии на день и на курс лечения в 2000-2001 годах. В целях оценки возможности сокращения затрат для пациентов без повторных эпизодов лихорадки или лейкоцитоза (324 человека в 2000-2001 годах и 92 человека в 2006-2007 годах) были построены две модели минимизации стоимости. В «консервативной модели» за момент возможного перехода с парентерального назначения антибиотиков на пероральный был взят первый день нормализации общего количества лейкоцитов крови, лейкоцитарной формулы, температуры тела. В «либеральной модели» первый день нормализации температуры был взят за момент смены с парентерального на пероральный прием антибиотиков. Для обеих моделей за адекватный момент для прекращения антибактериальной терапии было при-

нято первое по срокам наступления из возможных событий – три дня после нормализации лейкоцитов крови и температуры (но не ранее 7 дней для нетяжелой пневмонии и 14 дней для тяжелой пневмонии), либо реально имевшее место прекращение антибактериальной терапии. Для обеих моделей была взята дневная стоимость наиболее дешевых парентеральных, частично или полностью пероральных режимов антибактериальной терапии, предусмотренных клиническими рекомендациями Американского Торакального Общества (АТО) [5], Британского Торакального Общества (БТО) [3] и Европейского Респираторного Общества (ЕРО) [4] для соответствующих клинических категорий пациентов.

Статистические анализы произведены с использованием программного пакета SPSS 10.0. Для описательной статистики использованы среднее арифметическое (стандартное отклонение) либо медиана (межквартильный интервал). Реальная и смоделированная длительность и стоимость терапии сравнивались при помощи теста Вилкоксона для двух зависимых выборок. За статистически достоверные принимались тесты с вероятностью ошибки первого типа менее 0,05.

Результаты

Медиана длительности антимикробной терапии составила в 200-2001 годах 12 (9-15), а в 2006-2007 – 10 (8-13) дней. Среднее количество использованных у одного пациента антимикробных препаратов было $2,6 \pm 1,4$ в 200-2001 годах и $3,06 \pm 1,19$ в 2006-2007 годах. Среднее количество DDD на курс лечения составило в 2000-2001 годах 22 (14,00-31,97), а в 2006-2007 годах 23,2 (17,2 – 30,8). Общая интенсивность утилизации антибиотиков составила 183,02 DDD на 100 койко-дней в первый временной период и 227,24 в последующем.

Произошло значительное увеличение частоты соответствия эмпирического выбора антибактериальной терапии современным международным клиническим рекомендациям (диаграмма 1). При этом антибактериальная терапия в 2006-2007 годах в 39,4% случаев соответствовала действующим протоколам Министерства Здравоохранения Республики Беларусь. Произошло это главным образом за счет увеличения частоты использования комбинированной терапии, включающей β -лактамы и антибиотики активные против внут-

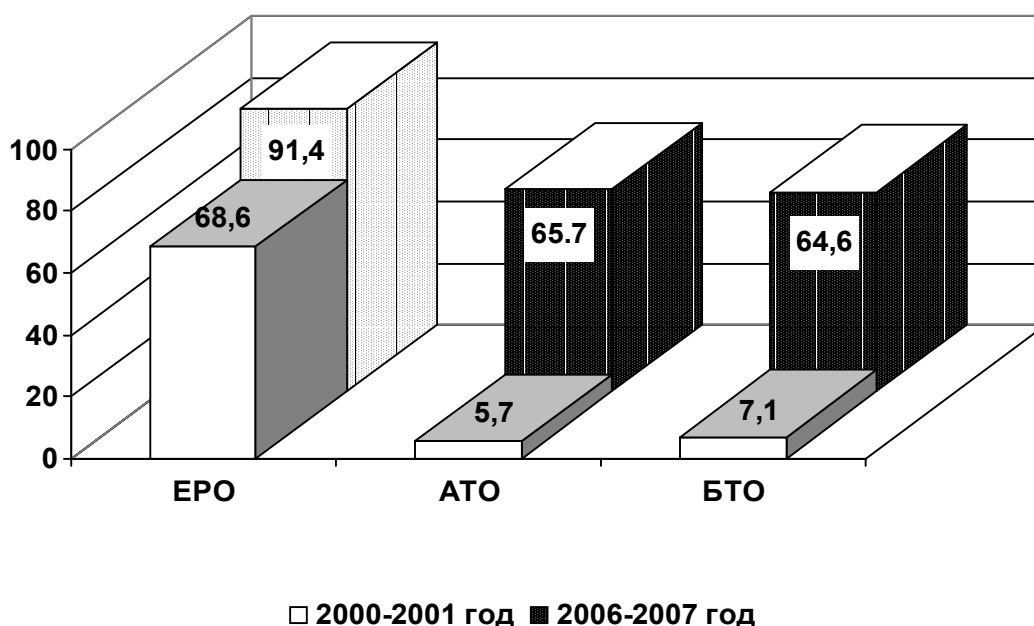


Диаграмма 1. Частота соответствия эмпирической терапии клиническим рекомендациям (%).
ЕРО – Европейское Респираторное Общество; АТО – Американское Торакальное Общество;
БТО – Британское Торакальное Общество.

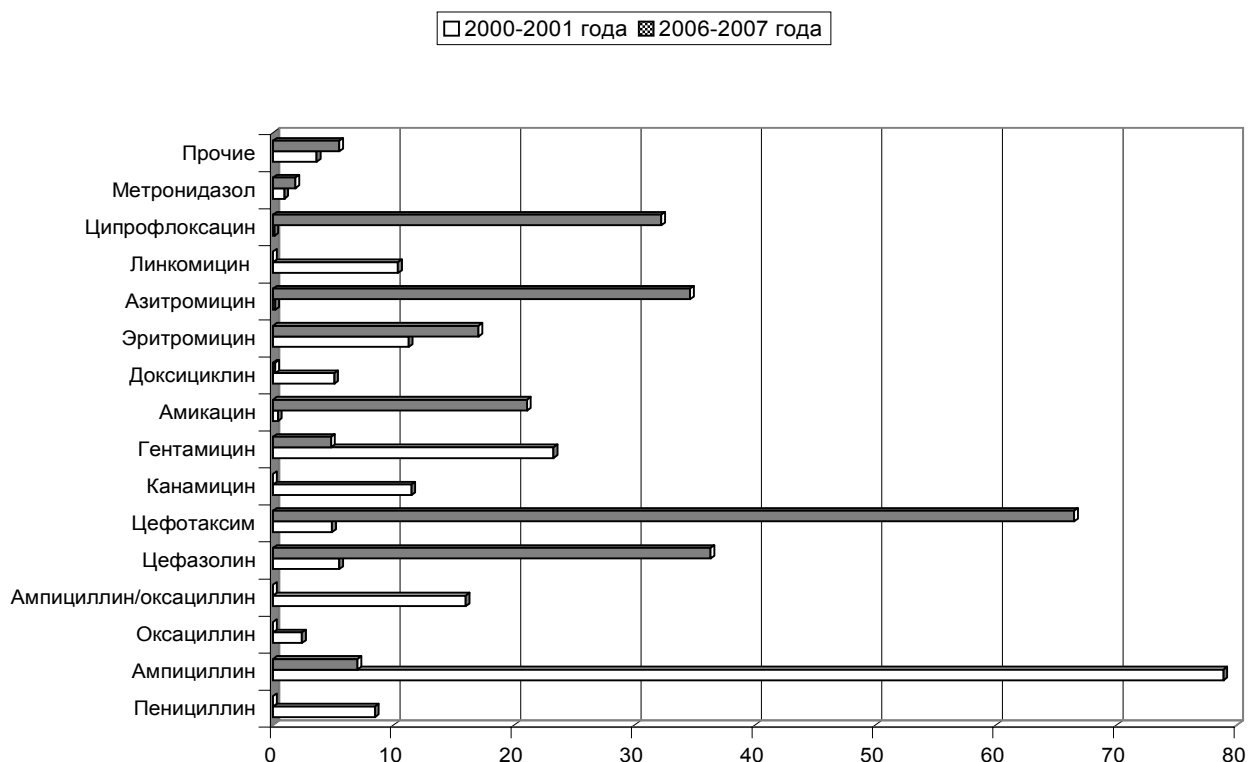


Диаграмма 2. Интенсивность использования отдельных антибиотиков в DDD / 100 койко-дней.

риклеточных патогенов (69,1% против 16,2%) при одновременном сокращения частоты назначения монотерапии β -лактамами (17,7% против 42%) и комбинации β -лактамамов с аминогликозидами (1,2% против 24,3%). Среди наиболее часто назначавшихся антибактериальных средств в динамике произошло значительное снижение интенсивности использования пенициллинов, гентамицина, линкомицина при увеличении частоты назначения

цефалоспоринов, амикацина, азитромицина, ципрофлоксацина (диаграмма 2).

Медиана курсовой стоимости антимикробной терапии по всем пациентам составила 16342,0 (10399,5-24855,9) рубля. Смоделированная медиана обоснованной длительности антибактериальной терапии была достоверно меньше реальной в оба временных периода (в 2000-2001 годах 8 (7-12) против 11 (8-13) дней, $p < 0,001$; в 2006-2007 годах 7(7-

Таблица 1

Рациональная длительность, возможные дни перехода и продолжительность пероральной терапии (медиана и квартили)

		2000-2001 годы	2006-2007 годы
Рациональная длительность в днях		8(7-12)	7(7-7)
Консервативная модель	День перехода на прием внутрь	7 (2-12)	2 (1-3)
	Длительность пероральной терапии в днях	2 (0-4)	5 (4-6)
Либеральная модель	День перехода на прием внутрь	1 (1-4)	1 (1-2)
	Длительность пероральной терапии в днях	6 (5-9)	6 (5-6)

7) против 9,5 (8-11) дней, $p < 10^{-6}$). В соответствии с обеими моделями в оба временных периода большая часть антибактериальных препаратов могла назначаться внутрь (таблица 1). В реальности доля назначенных пероральных антибактериальных средств составила 4,67% в 2000-2001 годах и 26,89% в 2006-2007 годах.

С использованием «консервативной» модели минимизированная стоимость терапии в соответствии с клиническими рекомендациями АТО и БТО оказалась выше реальной, а для ЕРО – ниже. В соответствии с «либеральной» моделью стоимость терапии по клиническим рекомендациям АТО и ЕРО была ниже реальной, а смоделированная стоимость для терапии в соответствии с рекомендациями БТО и реальная стоимость достоверно не различались (таблица 2).

Обсуждение

Из особенностей антибактериальной терапии следует отметить имевшее место первоначально очень частое использование аминогликозидных антибиотиков в составе стартовой терапии, что не оправдано из-за природной резистентности такого частого возбудителя, как *Streptococcus pneumoniae*. В этой связи следует расценивать как положительный факт увеличения использования азитромицина, в том числе в комбинации с β -лактамами. Произошедшее почти тотальное замещение пенициллинов цефалоспоридами также нельзя считать рациональным ввиду отсутствия значимой частоты резистентности пнев-

мококка к пенициллину в Республике Беларусь и риска участия грамм-отрицательной микрофлоры у значительной части пациентов. Подобный недифференцированный выбор β -лактамов существенно увеличивает конечную стоимость лечения. Отдельный негативный фактор – драматическое увеличение частоты использования ципрофлоксацина. В большинстве случаев ВП он может быть с успехом заменен современными макролидами. В то же время столь широкое его использование в перспективе чревато как ростом частоты резистентности среди грамм-отрицательной микрофлоры, более актуальной для инфекций других локализаций, так и среди пневмококка.

В динамике отмечается значительное увеличение частоты соответствия эмпирического выбора антибактериальной терапии референсным клиническим рекомендациям. Имеется ряд исследований, установивших положительное влияние подобного эмпирического выбора антибиотиков на стоимость лечения пневмонии. В многоцентровом проспективном когортном исследовании продемонстрировано, что выбор терапии в соответствии с рекомендациями АТО 1993 года сопровождался меньшей конечной стоимостью антибактериальной терапии при одинаковых клинических исходах среди пациентов моложе 60 лет и без сопутствующей патологии [9]. Менее масштабное проспективное когортное исследование, включавшее 271 пациента с ВП, также продемонстрировало затратную эффективность антибиотикотерапии соответствующей клиническим рекомендациям в условиях здравоохранения Испании [10]. В дополнение,

Таблица 2

Реальная и смоделированная курсовая стоимость антибактериальной терапии

Клинические рекомендации	Средняя курсовая стоимость для консервативной модели (в рублях)	Средняя курсовая стоимость для либеральной модели (в рублях)
АТО	19 795* (9 587-30 780)	10 808* (7 800 – 17 656)
БТО	31 683* (13 597-48 672)	15 026 (10 638 – 25 996)
ЕРО	8 224* (5 576-12 336)	7 224* (5 252 – 10 180)

* - $p < 0,05$ против реальной стоимости.

в нескольких ретроспективных исследованиях доказано влияние выбора антибиотика в соответствии с рекомендациями на сокращение длительности госпитализации [11, 12].

При использовании в качестве критерия стабилизации клинического состояния и возможности перевода на пероральный прием антибиотиков нормализацию лейкоцитарной картины крови и температуры, в оба временных периода значительная часть антибиотиков могла быть назначена перорально. Также антибактериальная терапия устойчиво обоснованно пролонгируется в среднем на 2-3 дня. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что в настоящее время имеется масса исследований о безопасности ступенчатой антибактериальной терапии пневмонии. Наиболее веским аргументом в данном случае являются результаты мета-анализа шести рандомизированных контролируемых исследований, включавших суммарно более 1000 пациентов [13]. В результате применения данной тактики было достигнуто снижение длительности госпитализации в сравнении с контролем на 3,04 дня (95% доверительный интервал 4,90-1,19 дней). При этом не было достоверных различий в клинических исходах между группами.

Эффективность ступенчатой терапии и ранней выписки для экономии ресурсов была наиболее масштабно изучена в упомянутом исследовании CAPITOL [14]. В нем использовались следующие критерии возможности перехода на пероральный прием антибиотика: способность к приему лекарственных средств внутрь, отрицательный результат посева крови на стерильность, температура $< 38^{\circ}\text{C}$, частота дыхания < 24 в минуту, частота пульса < 100 в минуту на протяжении последних 16 часов. Дополнительными критериями для выписки из стационара служили число лейкоцитов $< 12 \times 10^9 / \text{л}$, сатурация крови кислородом при дыхании комнатным воздухом $> 90\%$ и стабильное течение сопутствующей патологии. В итоге, следование таким довольно либеральным критериям сопровождалось достоверным уменьшением длительности госпитализации и использования ресурсов без ухудшения клинических исходов.

За исключением случаев с определенными редкими возбудителями при нетяжелой пневмонии достаточная длительность антибактериальной терапии составляет 7 дней [15]. Таким образом, данные два параметра терапии до сих пор представляют значимый ресурс в белорусских условиях для экономии ресурсов при лечении ВП.

Сравнительный анализ реальной стоимости антибактериальной терапии и таковой, предусматриваемой тремя выбранными клиническими рекомендациями, демонстрирует, что при варианте «либеральной модели» реальная стоимость антибактериальной терапии достоверно выше, чем возможная курсовая стоимость лечения в соответствии с рекомендациями ЕРО, АТО, и не ниже для рекомендаций БТО. Это позволяет сделать вывод о достаточности финансовых ресурсов для проведения антибактериальной терапии адекватной международным клиническим рекомендациям при соблюдении таких условий, как ступенчатая терапия и обоснованная длительность лечения.

Заключение

Таким образом, данные исследования позволяют сделать ряд выводов.

1. Антимикробная терапия ВП носит излишне интенсивный характер в плане обоснованной длительности лечения, использования преимущественно парентеральных форм.

2. Эмпирический выбор антибактериальной терапии претерпел существенные положительные изменения в плане соответствия современным клиническим рекомендациям.

3. Внедрение локальных стандартизованных клинических рекомендаций, регламентирующих адекватный эмпирический выбор, ступенчатую терапию и ее продолжительность, способно привести к уменьшению стоимости лечения.

Литература

1. Guest, J.F. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK / J. F. Guest, A. Morris // Eur Respir J. – 1998. – Vol. 10. – P. 1530-1534.

2. The cost of treating community-acquired pneumonia / M. S. Niederman [et al.] // Clin Ther. – 1998. – Vol. 20. – P. 820-837.
3. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults - 2004 update: BTS Pneumonia Guidelines Committee, 2004. – Mode of access: <http://www.brit-thoracic.org>. – Date of access: 05.01.2005
4. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Study on Community-acquired Pneumonia Committee// Eur Respir J. – 1998. – Vol. 11. – P. 986-991.
5. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1730-1754.
6. Возможности экономической оптимизации эмпирической антибиотикотерапии внегоспитальной пневмонии / М. Н. Милый [и др.] // Рецепт. – 2005. – № 5. – С. 88-95.
7. Рачина, С. А. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов / С. А. Рачина С. Н. Козлов, И. Н. Андреева // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. – Смоленск, 2007. – С. 47-55.
8. About the ATC/DDD system. 2002 ed: Oslo: World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. – Mode of access: <http://www.whocc.no>. – Date of access: 15.02.2002.
9. Medical outcomes and antimicrobial costs with the use of the American Thoracic Society guidelines for outpatients with community-acquired pneumonia / P. P. Gleason [et al.] // JAMA. – 1997. – Vol. 278. – P. 3292-3299.
10. Economic evaluation of adherence to treatment guidelines in nonintensive care pneumonia / R. Mendez [et al.] // Eur. Respir. J. – 2007 – Vol. 29. – P. 751-756.
11. Malone, D. C. Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia / D. C. Malone, H. M. Shaban // Ann. Pharmacother. – 2001. – Vol. 35. – P. 1180-1185.
12. Battleman, D. S. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia / D. S. Battleman, M. Callahan, H. T. Thaler // Arch Intern Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 682-688.
13. Marras, T. K. Efficacy of exclusively oral antibiotic therapy in patients hospitalized with nonsevere community-acquired pneumonia: a retrospective study and meta-analysis / T. K. Marras, C. Nopmaneejumrusters, C. K. Chan // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 116. – P. 385-393.
14. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia / T. J. Marrie [et al.] // JAMA. – 2000. – 283. – P. 749-754.
15. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study / R. E. Siegel [et al.] // Am. J. Ther. – 1999. – Vol. 6. – P. 217-222.

Поступила 14.09.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© МОГИЛЕВЕЦ Э.В. , 2007

ВЛИЯНИЕ ТЕХНИКИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ, СИСТЕМУ ИММУНИТЕТА, РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАЦИИ

МОГИЛЕВЕЦ Э.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
кафедра общей хирургии*

Резюме. Проведен анализ источников литературы, посвященных влиянию лапароскопической холецистэктомии на функциональное состояние печени, систему клеточного и гуморального иммунитета. По полученным данным при холелитиазе печень вовлекается в патологический процесс в 41-92%. Во время проведения лапароскопической холецистэктомии с использованием электрокоагуляции выявлено повышение активности специфических печеночных ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, сорбитолдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, что свидетельствует о повреждении печеночной ткани. Имеющиеся в иммунной системе больных желчнокаменной болезнью существенные нарушения усугубляются после операции. Приведены результаты применения различных методов обработки ложа желчного пузыря. Описаны основные недостатки наиболее часто применяемой в лапароскопии высокочастотной электрохирургии. Уделено внимание преимуществам и недостаткам применения для обработки ложа желчного пузыря механических, биологических и химических методов, криодеструкции, плазменной хирургической установки, ультразвуковой коагуляции, лазерных установок. Освещены присущие лапароскопической холецистэктомии осложнения. Сделан вывод о необходимости усовершенствования техники лапароскопической холецистэктомии с целью улучшения результатов операции.

Ключевые слова: лапароскопическая холецистэктомия, иммунитет, функция печени, осложнения.

Abstract. The analysis of literature sources devoted to the influence of laparoscopic cholecystectomy on the function of the liver, the system of the cellular and humoral immunity was made. According to the obtained data in cholelithiasis the liver is involved in the pathological process in 41-92% of cases. The increase in the activity of the specific hepatic enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, sorbitol dehydrogenase, lactate dehydrogenase) was revealed during laparoscopic cholecystectomy with the use of electric coagulation. It testifies to the damage of hepatic tissue. The essential abnormalities existing in the immune system of the patients with cholelithiasis increase after the operation. The results of the application of various methods of gallbladder bed handling are presented. The main disadvantages of high-frequency electrosurgery are described. The attention is paid to the advantages and disadvantages of the application of mechanical, biological and chemical methods, cryodestruction, plasma, ultrasound and laser for the handling of the gallbladder bed. The complications inherent in laparoscopic cholecystectomy are covered. The conclusion is made that the technique of laparoscopic cholecystectomy requires refinement with the purpose of improving the results of the operation.

Хронический калькулезный холецистит встречается у 10-18% мужчин и 15-39,5% женщин. В мире ежегодно проводится более 2,5 млн. вмешательств по по-

воду желчнокаменной болезни (ЖКБ) [1]. Лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) и холецистэктомия из мини-доступа характеризуются лучшими косметическими результатами, ранней активизацией больных в послеоперационном периоде по сравнению с открытой холецистэктомией, являются «золотым стандартом» в лечении ЖКБ [2].

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, БЛК, 19-306, тел. 8-029-506-64-75, 8-0152-48-26-01. - Могилевец О.Н.

Известные способы обработки ложа желчного пузыря подразделяют на механические, биологические, химические и физические.

В группе механических методов старейшим приемом является как кратковременная интраоперационная тампонада ложа желчного пузыря салфетками с адреналином, так и длительная, до 3-6 суток при неустойчивом гемостазе [3, 4]. Этот способ гемо- и желчестаз может вызывать парез кишечника, образование спаек, послеоперационные грыжи, развитие инфильтратов, абсцессов, свищей, нагноение ран. Применение тампонов при ЛХЭ и холецистэктомии из мини-доступа значительно увеличивает травматичность операции и сроки реабилитации больных после операции. Ушивание ложа желчного пузыря узловым или непрерывным обвивным кетгутовым швом, к которому наиболее часто прибегают после открытой холецистэктомии, лапароскопически или через мини-доступ технически трудно выполнимо, кроме того, значительно увеличивается время операции. Кроме того, травматизация паренхимы печени иглой и нитью с повреждением внутрипеченочных сосудов и желчных протоков может стать причиной образования подпеченочных абсцессов, внутрипеченочных микроабсцессов. Нельзя забывать, что в области шейки желчного пузыря непосредственно под ложем проходит правая ветвь собственной печеночной артерии, правый печеночный проток и правая ветвь воротной вены [5, 6]. Гемостаз ложа желчного пузыря перитонизацией кетгутовыми швами затруднен также при циррозе печени, деструктивном холецистите.

Из биологических препаратов для местного применения используют препараты, обладающие гемостатическим действием: фибриновую пленку, желатиновую губку, гемостол, сухой тромбин, коллагеновую гемостатическую губку, препарат «Тахокомб». Серьезным фактором, сдерживающим широкое применения «Тахокомба», является высокая стоимость последнего. Кроме того, использование данной группы препаратов может привести к развитию прогрессирующего облитерирующего холангита, а также к образо-

ванию воспалительного инфильтрата в ложе желчного пузыря.

Из химических средств наиболее часто применяют цианакрилатные клеи. Клеевая обработка кровоточащей поверхности дает хороший гемостатический эффект. Однако клеи вызывают выраженное специфическое воспаление тканей, приводят к формированию грубого рубца, долго (многие годы) рассасываются, обладают гистотоксическим действием. Возможно возобновление кровотечения из под клеевой пломбы. Необходимость осушения кровоточащей поверхности перед нанесением клея трудно выполнима при ЛХЭ [5].

Внедрение ЛХЭ послужило толчком к широкому развитию высокочастотной электрохирургии. Монополярная электроэнергия наиболее универсальна, ее используют как для резания, так и для коагуляции тканей. Существует три вида электрохирургического воздействия на ткани: резание и два вида коагуляции – фульгурация и десикация. В режиме резания под воздействием тока происходит непрерывное движение ионов внутри клетки, что приводит к резкому повышению температуры и выпариванию внутриклеточной жидкости. Происходит взрыв, объем клетки мгновенно возрастает, оболочка лопается, ткани разрушаются. Освобожденные газы рассеивают теплоту, что предупреждает перегревание более глубоких слоев тканей. Струп раневой поверхности при этом ничтожен. Гемостатический эффект выражен незначительно. В режиме коагуляции - десикации происходит деваскуляризация тканей, но не выпаривание, как в случае резания. Происходит высушивание клеток, возрастающее сопротивление приводит к большему рассеиванию теплоты и дальнейшему, более глубокому высушиванию тканей, достигается гемостаз. По мере высушивания ткани ее сопротивление возрастает до тех пор, пока поток практически не прекратится. Этого эффекта достигают при непосредственном касании тканей электродом. Участок поражения не велик по площади, но значителен по глубине, что может нести потенциальную опасность в зоне расположения жизненноважных структур. При SPRAY-коа-

гуляции или фульгурации электрод не контактирует с тканями, энергия рассеивается в виде пучка искр по поверхности тканей, глубина проникновения минимальна. Происходит поверхностное, местное воздействие, так как энергия быстро рассеивается. Это удобно для остановки неглубокого, диффузного кровотечения [7, 8]. При биполярной электрокоагуляции электрический ток протекает лишь через тот участок тканей, который захвачен инструментом. Отсутствие электрического потока в окружающих тканях исключает нежелательные электротермические эффекты вне зоны операции. Однако применение биполярной электрохирургии при ЛХЭ возможно лишь на отдельных этапах операции, так как биполярный инструмент работает только в режиме коагуляции, что не всегда удобно, а зачастую и небезопасно из-за сложности контроля захватываемых биполярным инструментом тканей [4]. К положительным качествам электрохирургии относятся простота использования, высокая скорость рассечения тканей и достаточная надежность гемостаза. Преимущества использования высокочастотной электрохирургии: рассечение и гемостаз осуществляются одним движением инструмента, последующая коагуляция сосудов не требует его замены; исчезает потребность в использовании и оставлении в тканях инородного тела – шовного материала или металлических скобок; высокая температура отвечает требованиям асептики и абластики; существенно выигрывается время; уменьшается кровопотеря; достигаются обезболивающий и косметический эффект; посттравматическое воспаление тканей бывает меньше; используются простые и недорогие инструменты. Однако, несмотря на очевидные преимущества высокочастотной энергии, ее использование имеет свои особенности и потенциальные проблемы, существует опасность повреждения внутренних органов. Ввиду оптимального соотношения цены и эффективности электрохирургия, после устранения опасности несанкционированной утечки тока, станет веской альтернативой лазерной диссекции при эндоскопических процедурах [9].

Применение криодеструкции при операциях на паренхиматозных органах обусловлено спазмом и окклюзией мелких кровеносных сосудов, более медленным и дифференцированным воздействием в сравнении с высокими температурами. К недостаткам метода относят временный характер гемостаза, повторные кровотечения из сосудов более 1 мм в диаметре по мере оттаивания тканей, а также большая глубина омертвления тканей и невозможность контроля за криодеструкцией в ходе операции [10].

При применении для обработки ложа желчного пузыря плазменной хирургической установки происходит выпаривание и усадка тканей, в микрососудистом русле образуются тромбы, а на кровоточащей поверхности – плотная коагуляционная пленка. Плазменная струя проникает вглубь не более чем на 0,7–0,9 мм и коагулирует артериальные сосуды диаметром 1–1,5 мм, а венозные диаметром до 3,5 мм. Достигается гемостаз и холестаз. Плазменный скальпель применим на влажной поверхности. Серьезным недостатком методики является очень высокая стоимость оборудования и расходных материалов, а также сложное техническое обслуживание плазменных установок [11].

Среди преимуществ ультразвуковой коагуляции отмечаются выраженный коагуляционный эффект, универсальность, образование нежного коагуляционного струпа. К недостаткам метода относят дороговизну оборудования, быстрый выход из строя рабочей поверхности инструмента, ультразвуковой эндокрючок не позволяет захватывать достаточно большие участки ткани, что замедляет выделения желчного пузыря из ложа; потребность в дополнительной электрокоагуляции ложа, засорение оптики за счет взвеси [12].

В хирургии для обработки ложа желчного пузыря успешно используются газовые углекислотные лазеры, Nd-YAG (гранат неодимитрий-алюминивые) и КТР (калий титан-фосфатные) лазеры. Преимуществами газового углекислотного лазера являются: отсутствие прямого механического контакта инструмента с биотканью, высокая точность разреза,

эффективный гемостаз и холестаз, собственно стерилизующее действие излучения, минимальное воздействие на близлежащие ткани [13]. В ряде случаев приходится дополнять обработку ложа пузыря прошиванием сосудов и коагуляцией, т.к. CO_2 лазер не контролирует кровотечение из сосудов с диаметром более 0,5 мм. К недостаткам данного лазера можно отнести также необходимость водяного охлаждения, громоздкость, сложное техническое обслуживание лазерной установки. Nd-YAG (гранат неодим-иттрий-алюминиевые) лазеры при бесконтактном режиме помогают достичь коагуляции на глубину 4-6 мм, запаять сосуды до нескольких миллиметров в диаметре [14]. Точное рассечение здесь невозможно. Термическое повреждение прилежащих тканей значительнее, чем у CO_2 лазера. При контактном режиме работы предпочтительно использование дорогостоящего сапфирового накопника, что требует охлаждения специальными системами с NO_2 , CO_2 , различными жидкостями. Использование этих систем охлаждения приводит к повышению риска газовой эмболии. Недостатком является значительное дымообразование, что приводит к постоянному загрязнению оптики и увеличению времени операции. Nd-YAG лазер громоздок, его трудно транспортировать, для него необходимо трехфазное питание 380 В. Аргонный и КТР (калий титан-фосфатные) лазеры дают высокий коагулирующий эффект. Имеется возможность применения для резания при контактном режиме и для коагуляции при бесконтактном. Относительно малая выходная энергия позволяет производить только медленное рассечение [5, 9, 15, 16]. Ряд авторов отмечают наличие гемобилии, кровотечения и разрывы желчного пузыря с конверсией, лапаротомии в послеоперационном периоде из-за повреждений холедоха, перфорации 12-перстной кишки и желчеистечения из-за повреждения добавочных протоков при использовании лазера [17, 18].

При ЖКБ изменяется функция печени. По данным литературы, при холелитиазе печень вовлекается в патологический процесс в 41-92% случаев по данным пункционной био-

псии. Наблюдается жировая дистрофия печени, хронический гепатит, хронический холангит, жировой гепатоз, фиброз печени [19, 20, 21, 22]. У 24,4 - 82,5% больных после холецистэктомии были выявлены те или иные изменения функционального состояния печени [23, 24]. Выявлены нарушения поглотительно-экскреторной функции печени, причем у 30% - значительные, отмечаются существенные нарушения ее гемодинамики (у 91%), проявляющиеся снижением кровотока и изменением эластичности сосудов, что может зависеть от воспалительных и деструктивных изменений в печеночных клетках и ухудшения в них обменных процессов. Эти изменения связываются с предшествующим длительным воспалительным процессом в желчном пузыре и травмирующим действием оперативного вмешательства [25, 26].

Во время проведения ЛХЭ с использованием электрокоагуляции выявлено повышение активности специфических печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), что свидетельствует о повреждении печеночной ткани. Смещение активности трансфераз в сторону АлАТ говорит о наличии некробиотических процессов в ткани печени. Нарушение целостности гепатоцитов связано не только с применением коагуляции (даже в щадящем режиме), но и с токсическим влиянием продуктов коагуляции, образующихся в среде углекислого газа. Повышение активности глутаматдегидрогеназы (ГДГ), СДГ и аргиназы на пятые сутки с момента оперативного вмешательства свидетельствует о сохранении значительного повреждения печеночной ткани. У 6,74% больных после ЛХЭ обнаружены электроожоги печени и ложа удаленного желчного пузыря вследствие длительной (более 30 минут) электроэксцизии последнего. Большинство контактных электротермических осложнений связаны со вскрытием электроинструментом просвета желчного пузыря (12,5%) или с электроожогом его ложа (8,74%), в основном легкой степени [27, 28, 29].

Распространение электрической энергии в тканях при электрокоагуляции трудно контролировать и может вызвать некроз даже в отдаленных тканях. Изменения печеночных ферментов могут служить непрямыми индикаторами повреждения общего желчного протока. Выделение желчного пузыря и последующий гемостаз ложа с помощью монополярной коагуляции приводит к ожоговому некрозу печени и спайкообразованию в подпеченочном пространстве. При стандартных условиях электрохирургического блока частота повреждения печени превышает таковую в других органах. Феномен объясним законом Джоуля: ткани, имеющие меньшее сопротивление, повреждаются при прохождении электрического тока больше всего. Печень имеет сопротивление току 800 Ом (мышцы для сравнения 1500 Ом), поэтому при прочих равных условиях повреждается больше. Особенностью заживления термических ожогов печени является более длительный воспалительный процесс, чем после других физических методов воздействия, связанный с резорбцией некротических тканей [30].

Авторы указывают на необходимость пересмотра техники электрохирургии, рекомендуют проводить гепатотропное лечение в случае удаления «трудных» пузырей уже в раннем послеоперационном периоде, а в дальнейшем – наблюдение и лечение пациента у гастроэнтеролога [27, 28, 29].

Функция печени страдает не только при использовании электрокоагуляции. Так, выявлено статистически значимое повышение уровней АсАТ и АлАТ после ЛХЭ как после использования монополярной коагуляции, так и после использования гармоничного скальпеля, с более быстрым снижением их уровня после операции в группе с использованием гармоничного скальпеля [31].

Многими авторами показано, что еще до операции в иммунной системе больных ЖКБ имеются существенные нарушения. При холецистите наблюдается снижение в периферической крови Т-лимфоцитов, Т-активных лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, повышение уровня иммуноглобулинов основных клас-

сов со снижением их аффинности. По мере утяжеления процесса степень нарушений нарастает. Хирургическое вмешательство, как правило, приводит к индуцированию иммунодефицитных состояний в организме, проявлением чего чаще всего является формирование гнойных осложнений. Это обусловлено тем, что операция – это всегда в большей или меньшей степени психический или физический стресс, обуславливающий иммунодепрессию. К этому надо добавить подавляющее действие на иммунную систему наркоза, препаратов для анестезии. После операции отмечается снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, подавление их функции, выраженной кожной гиперчувствительности замедленного типа, синтеза антител, уменьшение числа нейтрофилов, способности лимфоцитов к продукции интерлейкина-2, в небольшой степени за счет появления в крови больных растворимого рецептора для этого лимфокина, являющегося его мощным ингибитором. Причиной повышенного уровня растворимого рецептора, скорее всего, является активация под влиянием операции Т-лимфоцитов, сопровождающаяся резким возрастанием на них экспрессии рецепторов для интерлейкина-2 (CD25). Происходит нарушение функциональной активности макрофагов и гранулоцитов, причем достаточно быстро после оперативного вмешательства на моноцитах крови снижается экспрессия HLA-DR и HLA-DQ антигенов. Возрастают уровни всех классов иммуноглобулинов, особенно IgG, количество Т-супрессоров, супрессорных макрофагов, синтез интерлейкина-4, интерлейкина-10, PGE; тормозится функция естественных киллеров и снижается количество Т-хелперов. Причем существенно, что при этом происходит активация T_2 -хелперных лимфоцитов при параллельном снижении активности T_1 -хелперов.

Характеристика состояния иммунной системы на основании анализа периферической крови является недостаточно чувствительной и должна дополняться оценкой состояния местного иммунитета (регионарная резистентность). Местный иммунитет имеет свои су-

ществленные особенности, а местные иммунные реакции играют важную роль в патогенезе поражений желчного пузыря. Так, при катаральном воспалении выявлено увеличение числа плазмочитов, синтезирующих главные классы иммуноглобулинов, что свидетельствует об активизации иммунной защиты. При деструктивных формах холецистита появляются признаки декомпенсации местного иммунного гомеостаза, проявляющиеся в резком снижении секреции IgA-s и количества плазмочитов – продуцентов IgA, нарушении соотношений между плазмочитами, синтезирующими иммуноглобулины главных классов, появлением иммунных комплексов в сосудах и строме.

Таким образом, для предоперационной подготовки и сразу после проведения оперативного вмешательства рекомендуется использование иммунокорректирующих средств. При расстройствах регионарной резистентности необходимо там, где это возможно, использовать модуляторы местно [32, 33, 34, 35].

Отмечая менее выраженные изменения системного иммунитета после ЛХЭ в сравнении с открытой холецистэктомией у пациентов с хроническими заболеваниями печени, авторы сообщают о снижении CD16, цитотоксичности NK клеток, фактора некроза опухолей- α , интерлейкина-1 β . Уровень CD19 был ниже, чем при открытой холецистэктомии [36]. Выявлено снижение экспрессии на моноцитах HLA-DR после ЛХЭ в раннем послеоперационном периоде [37]. Авторы сообщают также о снижении на первые послеоперационные сутки после ЛХЭ уровней CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, возвращавшихся к исходным значениям к седьмым суткам. Снижался CD4/CD8 индекс на 13%. CD16 и CD19 субпопуляции не изменялись [37, 39].

В исследовании *in vitro* изучалось влияние углекислого газа под повышенным давлением на метаболизм и иммунный ответ различных перитонеальных клеток человека. После трех часов воздействия давления применяемого при лапароскопических операциях снижалась активность митохондриальной дегидрогеназы перитонеальных макрофагов на

60%, блокировалось выделение супероксида полиморфоядерными лейкоцитами, снижалась секреция интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α перитонеальными макрофагами. Активность митохондриальной дегидрогеназы восстанавливалась в течение 12-24 часов, функция полиморфноядерных лейкоцитов возвращалась к норме через 4,5 часа, секреция интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α перитонеальными макрофагами восстанавливалась через 24 часа. Об этом иммуносупрессивном эффекте нужно помнить при операциях с высоким риском бактериальной диссеминации [40].

Интересен факт одинакового влияния монополярной коагуляции и гармоничного скальпеля на системный иммунитет после ЛХЭ [41].

В литературе широко обсуждаются вопросы патогенеза и предотвращения послеоперационного спайкообразования. Внутривнутрибрюшинные спайки развиваются в ответ на травму мезотелия при контакте его с руками хирурга и инструментами, в ответ на инородные тела, такие, как швы и тальк с перчаток, коагуляцию-дессикацию и чрезмерную травму. Возникая после большинства хирургических операций, они могут вызывать механическую кишечную непроходимость, бесплодие и боли. Возникновение спаек происходит при заживлении раны брюшины в первые 5-7 дней после повреждения. Заживление со спайками либо свободная реэпителизация – альтернативные пути. Оба они начинаются с коагуляции, которая инициирует каскад реакций, приводящих к образованию фибринового гелевого матрикса. Он служит основой для формирования пучков и мостиков, из которых формируются спайки. Фибринолитическая система брюшной полости, такая, как плазминовая система, может удалять фибриновый матрикс. Однако операция снижает фибринолитическую активность [42].

В эксперименте доказано, что при отсутствии осложнений после ЛХЭ реже образуются спайки в сравнении с открытой холецистэктомией. Осложнения, такие, как кровотечение или повреждения ложа желчного пу-

зря во время ЛХЭ с последующим применением электрокоагуляции повышают выраженность спаечного процесса [43]. В эксперименте авторы выявили, что попадание желчи и камней в свободную брюшную полость вызывает развитие спаек в послеоперационном периоде. При удалении из брюшной полости выпавших желчных камней спайки развиваются в 56% случаев, при оставлении неинфицированных камней – в 89%, при оставлении камней инфицированных *E. Coli* – в 100% [44, 45].

Для профилактики и минимизации спаечного процесса используют биорассасывающиеся барьерные покрытия, фибринолитики и отдельные препараты, такие, как фосфолипиды, не используют талькованные перчатки, минимизируют ишемию, рекомендуют использовать малотравматичную технику хирургических манипуляций, орошение брюшной полости с помощью раствора Рингера, окислено-восстановленную целлюлозу и политетрафлюороэтилен, наряду с динамической лапароскопией [42, 46].

В качестве осложнений ЛХЭ различные авторы упоминают перфорацию желчного пузыря, кровотечение, желчеистечение, повреждение желчных протоков, а также ряд других.

Распространенным осложнением при ЛХЭ является перфорация желчного пузыря, которая, по данным различных авторов, встречается в 13,9% - 40% случаев. Мужской пол, ожирение, воспаление желчного пузыря, утолщение стенки, наличие спаек, трудности диссекции в области его шейки ассоциируются с высокой частотой перфорации последнего. Среди механизмов повреждения в 55% случаев встречаются разрывы при тракции желчного пузыря и в 40% случаев при диссекции с помощью электрокоагуляции. Данное осложнение удлинит время операции и длительность пребывания пациента в стационаре. Потерянные камни после ЛХЭ могут быть причиной возникновения осложнений даже в отдаленном периоде после операции. Они могут вызвать развитие абсцессов, воспаления, фиброза, спаек, свищей, тонкокишечную

непроходимость, генерализованную септицемию. Авторы сообщают о развитии гипертермии, целлюлита, абсцесса пупочной раны, поддиафрагмальном скоплении жидкости, развитии в отдаленном периоде свища с выходом камня [47, 48, 49, 50].

Желчеистечение после ЛХЭ возможно из ложа желчного пузыря либо из культы пузырного протока. В первом случае источником могут быть добавочные желчные ходы Лушки, наблюдаемые у 25-30% больных, либо ранение паренхимы печени. Встречается оно в 2% случаев. Желчеистечение из культы пузырного протока возможно при соскальзывании или прорезывании клипс, а также при неполном клипировании протока. В послеоперационном периоде оно в большинстве случаев связано с нарушением желчеоттока, а его источником чаще всего является ложе желчного пузыря. Желчеистечение может привести к возникновению желчного свища, подпеченочного абсцесса либо разлитого желчного перитонита.

Среди интраоперационных осложнений кровотечение из ложа желчного пузыря возникает в 1,9% случаев, как правило, у больных с хроническим продуктивным воспалением и рубцовыми изменениями задней стенки желчного пузыря или при остром деструктивном холецистите. При остром и подостром холецистите воспалительная реакция вовлекает соединительную ткань ложа желчного пузыря с неоваскуляризацией в ней. В результате выделение пузыря затрагивает печеночную паренхиму и сопровождается диффузным кровотечением, трудно контролируемым электрокоагуляцией. В некоторых случаях данное осложнение требует выполнения срочной лапаротомии, так как большая раневая поверхность, рыхлая печеночная паренхима, отсутствие явного источника кровотечения затрудняют подчас проведение лапароскопического гемостаза.

С тех пор как ЛХЭ стала «золотым стандартом» в лечении холелитиаза, в 2-3 раза возросла частота ятрогенного повреждения желчных протоков. Так, повреждение крупных протоков встречается в 0,25-1,4% случаев, а

мелких – в 0,28-1,7%. Среди причин анализируются воспалительный инфильтрат в треугольнике Кало, тучность пациентов, цирроз с портальной гипертензией, операции в анамнезе с образованием спаек, анатомические вариации. Авторы советуют чаще применять интраоперационную холангиографию и своевременно выполнять конверсии [9, 51, 52, 53, 54, 55, 56].

Показано, что частота конверсий при ЛХЭ у мужчин составляет 21%, а у женщин 4,5%. Авторы связывают это с большей выраженностью спаечного процесса и анатомическими трудностями у мужчин. Среди причин конверсий приводятся невозможность идентифицировать элементы из-за выраженных инфильтративных и рубцово-склеротических изменений, неясность анатомии в зоне треугольника Кало, выявление расширенного общего желчного протока, подозрение на холедохолитиаз, повреждение желчного протока, повреждения 12-перстной кишки, кровотечения из пузырной артерии.

Среди других интраоперационных осложнений приводятся ранения печени, эмфизема подкожной клетчатки, эмфизема большого сальника, касательное повреждение диафрагмы, кровотечения из проколов передней брюшной стенки. К послеоперационным осложнениям после ЛХЭ относят нагноение в области проколов, резидуальный холедохолитиаз, стриктуры гепатикохоледоха, гематомы и абсцессы подпеченочного пространства, билиома, грыжи троакарных доступов. Среди осложнений, не связанных с основной хирургической патологией, в раннем послеоперационном периоде отмечены кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода на почве цирроза печени, портальной гипертензии, острый панкреатит, кровотечение из язвы 12-перстной кишки, ТЭЛА, илеофemorальный тромбоз, бронхопневмония [51, 57, 58, 59].

Заключение

Таким образом, ЛХЭ, несмотря на малоинвазивность, имеет свои специфические осложнения, оказывает отрицательное влияние на функции печени и систему иммуните-

та, а существующие методы обработки ложа желчного пузыря обладают определенными недостатками. Учитывая вышесказанное, требуется усовершенствование техники операции с целью оптимизации результатов ЛХЭ.

Литература

1. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – М.: Гэотар. Медицина, 1999. – 860 с.
2. Ros, A. Abdominal pain and patient overall and cosmetic satisfaction one year after cholecystectomy: outcome of a randomized trial comparing laparoscopic and minilaparotomy cholecystectomy / A. Ros, E. Nilsson / Scand J Gastroenterol. – 2004. – Aug; 39(8). – P. 773-7.
3. Сажин, В.П. Лапароскопическая хирургия / В.П. Сажин, А.В. Федоров. – М.: Реком, 1999. – С. 52.
4. Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди и брюшинного пространства / А.Е. Борисов [и др.]. – СПб., 2002. – С. 19-22.
5. Касумьян, С.А. Способы обработки ложа желчного пузыря в печени после холецистэктомии / С.А. Касумьян, О.Д. Варчук // Хирургия. – 1999. – № 5. – С. 67-69.
6. Гальперин, Э.И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях / Э.И. Гальперин, Ю.М. Дедерер. – М., 1987. – С. 36-37.
7. Федоров, И.В. Клиническая электрохирургия / И.В. Федоров, А.Г. Никитин. – М., 1997. – С. 32-33.
8. Федоров, И.В. Эндоскопическая хирургия / И.В. Федоров, Е.И. Сигал, В.В. Одинцов. – М.: ГЭОТАР медицина. – 1998. – 345 с.
9. Безопасная техника в лапароскопии / С.С. Стебунов [и др.]. – Мн.: Выш. шк., 2000. – 218 с.
10. Гринев, Р.Н. Лапароскопическая холецистэктомия при остром холецистите в комплексе с криообработкой ложа желчного пузыря / Р.Н. Гринев // 2-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: сборник тезисов / Российская академия медицинских наук, Проблемная комиссия РАМН «Эндоскопическая хирургия», Российское научное общество «Эндоскопическая хирургия», Научный центр хирургии РАМН; под ред. проф. Ю.И. Галлингера. – М., 1997. – С. 32-33.
11. Способы гемостаза при лапароскопической холецистэктомии / С.А. Касумьян [и др.]. // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 2. – С. 41.
12. Лапароскопическая холецистэктомия с использованием современных способов диссекции тканей и гемостаза / Богданович В.Б. [и др.] // «Проблемы хирургии в современных условиях». Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь (28-29 сентября 2006 г., г. Гомель): в 2 т. / Сост. Лызикив А.Н. [и др.]. – Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2006. – Т.1. – С. 55-56.

13. Применение лазера в некоторых областях хирургии / О.К. Скобелкин [и др.] // Сов. медицина. – 1991. – № 8. – С. 52-54.
14. Скобелкин, О.К. Лазеры в хирургии / О.К. Скобелкин // М., 1989. – С. 99-104.
15. Пряхин, А.А. Методы обработки ложа желчного пузыря после малоинвазивных холецистэктомий / А.А. Пряхин, Ж.А. Ревель-Муроз, В.В. Сазанов; под ред. проф. С.А. Совцова, проф. А.И. Козеля. – Челябинск: Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинский государственный институт лазерной хирургии, 2002. – 32 с.
16. Новые возможности гемо- и желчестазы при лапароскопической холецистэктомии по поводу острого деструктивного холецистита / Гришин И.Н. [и др.] // «Проблемы хирургии в современных условиях» Материалы XIII съезда хирургов Республики Беларусь (28-29 сентября 2006 г., г. Гомель): в 2 т. / Сост. Лызикив А.Н. [и др.]. – Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет», 2006. – Т. 1. – С. 111.
17. Genyk, Y.S. Hepatic artery pseudoaneurysm and hemobilia following laser laparoscopic cholecystectomy. A case report. / Y.S. Genyk, F.S. Keller, N.B. Halpern // Surg Endosc. – 1994. – Mar; 8 (3). – P. 201-204.
18. Hershman, M.J. Laparoscopic laser cholecystectomy: our first 200 patients / M.J. Hershman, R.D. Rosin Ann. – R Coll Surg Engl. – 1992. – Jul; 74 (4). – P. 242-247.
19. Лебкова, И.П. Структурно-функциональные изменения печени у больных хроническим рецидивирующим холелитиазом / И.П. Лебкова, П.Ю. Эльдарханова, О.Е. Колесова // Архив патологии. – 1981. – № 2. – С. 72-77.
20. Об оценке состояния печени при желчнокаменной болезни / Н.В. Эльштейн [и др.] // Клини. мед. – 1987. – № 2. – С. 90-94.
21. Гребнев, А.Л. Отдаленные результаты холелитолитической терапии у больных желчнокаменной болезнью препаратами хено- и урсодезоксихолевой кислот / А.Л. Гребнев, Л.П. Геня // Клини. мед. – 1991. – № 6. – С. 63-66.
22. Комаров, Ф.И. Болезни печени и билиарной системы: Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. / Ф.И. Комаров, А.Л. Гребнев. – М.: Медицина, 1995. – Т. 2. – С. 350-361.
23. Гребельная, С.Л. Лечение больных, перенесших холецистэктомию / С.Л. Гребельная // Врачебное дело. – 1988. – № 7. – С. 53-56.
24. Филиппович, Н.Е. Осложнения холецистита / Н.Е. Филиппович, М.А. Козырев, В.И. Дружинин // Здравоохранение Беларуси. – 1992. – № 4. – С. 42-45.
25. Выгоднер, Е.Б. Особенности нейрогуморальной регуляции в ранние сроки после холецистэктомии / Е.Б. Выгоднер, В.А. Вишневецкий, Л.В. Петропавловская // Клини. мед. – 1983. – № 6. – С. 55-59.
26. Григорьев, П.Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко. – М.: Медицина, 1996. – 515 с.
27. Влияние электроэксцизии желчного пузыря на течение послеоперационного периода и функциональное состояние печени / А.А. Давыдов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 2. – С. 34.
28. Функциональное состояние печени в ранние сроки после эндоскопической холецистэктомии / Е.И. Брехов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 2. – С. 14.
29. Are elevated liver enzymes and bilirubin levels significant after laparoscopic cholecystectomy in the absence of bile duct injury / A. Halevy [et al] // Annals of surgery. – 1994. – Vol. 219, № 4. – P. 362-364.
30. Хандога, А.Г. Изменения в печени после лапароскопической холецистэктомии и возможности их коррекции / А.Г. Хандога // Здравоохранение. – 2002. – № 6. – С. 17-21.
31. Functional liver damage during laparoscopic cholecystectomy as the sign of the late common bile duct stricture development / H. Hochstadel // Hepatogastroenterology. – 2003. – May-Jun; 50 (51). – P. 676-679.
32. Караулов, А.В. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / А.В. Караулов, А.М. Земсков, В.М. Земсков; под ред. А.В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 651 с.
33. Новиков Д.К. Медицинская иммунология: учеб. пособие. / Д.К. Новиков. – Мн.: Выш. шк., 2005. – 301 с.
34. Имплантационное применение препарата «Оксицеланим» для профилактики гнойно-септических осложнений у больных острым калькулезным холециститом / С.И. Леонович [и др.] // Медицина. – 2000. – № 4 (31). – С. 27-29.
35. Гнатюк М.С. Местные иммунные реакции при холецистите / М.С. Гнатюк // Вестник хирургии им И.И. Грекова. – 1997. – Т. 156. – № 6. – С. 19-21.
36. Systemic and cell-mediated immune response after laparoscopic and open cholecystectomy in patients with chronic liver disease. A randomized, prospective study / S.B. Lausten [et al] // Dig Surg. – 1999. – № 16 (6). – P. 471-477.
37. Normal T lymphocyte and monocyte function after minimally invasive surgery / I.B. Brune [et al] // Surg Endosc. – 1998. – Aug; 12 (8). – P. 1020-1024.
38. Lymphocytic subpopulation changes after open and laparoscopic cholecystectomy: a prospective and comparative study on 38 patients / M Cristaldi [et al] // Surg Laparosc Endosc. – 1997. – Jun; 7 (3). – P. 255-261.
39. Vallina V.L. The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient / V.L. Vallina, J.M. Velasco // Surg Endosc. – 1996. – May; 10 (5). – P. 481-484.
40. The effect of a high partial pressure of carbon dioxide environment on metabolism and immune functions of human peritoneal cells-relevance to carbon dioxide

- pneumoperitoneum / Kopernik G [et al] // Am J Obstet Gynecol. – 1998. – Dec; 179 (6 Pt 1). – P. 1503-1510.
41. Ultrasonic energy vs monopolar electrosurgery in laparoscopic cholecystectomy: influence on the postoperative systemic immune response / C. Sietses [et al] // Surg Endosc. – 2001. – Jan; 15 (1). – P. 69-71.
 42. Adhesions: pathogenesis and prevention-panel discussion and summary / L. Holmdahl [et al] // Eur J Surg Suppl. – 1997. – № 577. – P. 56-62.
 43. The influence of intraoperative complications on adhesion formation during laparoscopic and conventional cholecystectomy in an animal model / E.M. Gamal [et al] // Surg Endosc. – 2001. – Aug; 15 (8). – P. 873-877.
 44. Role of a hyaluronic-acid derivative in preventing surgical adhesions and abscesses related to dropped bile and gallstones in an experimental model / F.O. Aytekin [et al] // Am J Surg. – 2004. – Sep; 188 (3). – P. 288-293.
 45. The fate of retained gallstones following laparoscopic cholecystectomy in a prairie dog model / JP Bonar [et al] // JSLS. – 1998. – Jul-Sep; 2 (3) – P.263-268.
 46. Tulandi, T. How can we avoid adhesions after laparoscopic surgery? / T. Tulandi // Curr Opin Obstet Gynecol. – 1997. – Aug; 9 (4) – P.239-243.
 47. Gallbladder rupture during laparoscopic cholecystectomy: does it have an effect on postoperative morbidity? / D. Garteiz [et al] // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. – 1999. – Aug; 9 (4). – P. 263-266.
 48. The effect of the degree of histologic inflammation on gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy / G. Bas [et al] // J Laparoendosc Adv Surg Tech A. – 2005. – Apr; 15 (2). – P. 130-134.
 49. Iatrogenic gallbladder perforation during laparoscopic cholecystectomy: etiology and sequelae / T.T. Hui [et al] // Am Surg. – 1999. – Oct; 65 (10). – P. 944-948.
 50. The outcome of unretrieved gallstones in the peritoneal cavity during laparoscopic cholecystectomy. A prospective analysis / M.A. Memon [et al] // Surg Endosc. – 1999. – Sep; 13 (9). – P. 848-857
 51. Осложнения лапароскопической холецистэктомии при хроническом калькулезном холецистите / Ш.И. Каримов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – №4. – С. 39-41.
 52. Controlling complications in laparoscopic cholecystectomy: diffuse parenchyma hemorrhage in the liver parenchyma / F. Kockerling [et al] // Zentralbl Chir. – 1997. – № 122 (5). – P. 405-408.
 53. Bile leak from the hepatic bed after laparoscopic cholecystectomy / P. Rossi [et al] // Chir Ital. – 2002. – Jul-Aug; 54 (4). – P. 507-509.
 54. Impaired quality of life 5 years after bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy: a prospective analysis / D. Boerma [et al] // Ann Surg. – 2001. – Dec; 234 (6). – P. 750-757.
 55. Olsen, D. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy / D. Olsen // Surg Endosc. – 1997. – № 11. – P. 133-138.
 56. Nuzzo, G. The risk of biliary ductal injury during laparoscopic cholecystectomy / G. Nuzzo, F. Giuliani, R. Persiani // J Chir (Paris). – 2004. – Nov; 141 (6). – P. 343-353.
 57. Is male gender a risk factor for conversion of laparoscopic into open cholecystectomy? / A. Zisman [et al] // Surg Endosc. – 1996. – Sep; 10 (9). – P. 892-894.
 58. Ковалкин, Е.П. Осложнения при лапароскопической холецистэктомии / Е.П. Ковалкин, А.Е. Ковалкин, И.Я. Савостенко // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 2. – С. 46.
 59. Plaus, W.J. Laparoscopic trocar site hernias / W.J. Plaus // J Laparoendosc Surg. – 1993. – Dec; 3 (6). – P. 567-570.

Поступила 20.08.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© БОБРИК А.В., 2007

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ

БОБРИК А.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
кафедра анатомии человека*

Резюме. В статье представлены антропометрические показатели 100 женщин второго периода зрелого и пожилого возраста госпитализированных в пульмонологические отделения больниц г. Гродно с диагнозом «хронический бронхит» в период с 2001 по 2003 гг.

Установлены особенности анатомической конституции для пациенток с хроническим бронхитом, по сравнению с практически здоровыми женщинами: снижение значений массы и длины тела, ширины плеч, поперечного и сагиттального диаметров грудной клетки, диаметра дистальных эпифизов костей предплечья, увеличение значений максимального обхвата бедра, кожно-жировой складки на голени. Помимо этого, установлено, что тип телосложения женщин с хроническим бронхитом зависит от возраста так, для пациенток второго периода зрелого возраста характерен гиперморфный тип телосложения, а для женщин пожилого – лептоморфный. Выявленные достоверные отличия могут быть использованы в клинике в качестве относительных маркеров для диагностики, первичной профилактики и своевременного лечения хронического бронхита среди женщин второго периода зрелого и пожилого возраста.

Ключевые слова: конституция, антропометрия, соматотип, хронический бронхит.

Abstract. The anthropometrical parameters of 100 women of the second mature and middle age admitted during the period from 2001 till 2003 to pulmonological departments of hospitals in Grodno with chronic bronchitis are presented in this article.

The peculiarities of the anatomical constitution for the patients with chronic bronchitis in comparison with practically healthy women were determined, namely decrease in body weight and height values, width of shoulders, transverse and sagittal diameters of the thorax, diameter of distal epiphyses of the forearm bones, increase in the values of the maximal compass of the hip, cutaneo-fatty fold on the leg. Moreover, it was determined that the constitution type of women with chronic bronchitis depends on their age. Thus hypermorphic type of constitution is characteristic of patients at the second mature age, and leptomorphic type is characteristic of women at the middle age. The revealed reliable differences can be used in clinic as relative markers for diagnosing, primary prevention and duly treatment of chronic bronchitis in women of the second mature and middle age.

Конституциональная диагностика является важным этапом в решении задач медицинской антропологии. Сегодня невозможно прогнозировать возможность развития и особенности протекания патологических процессов у конкретного человека без учета его типа телосложения [1]. Проблема заболеваний, имеющих хроническое затяжное течение, в настоящее время достаточно актуальна в теоретическом и практическом отно-

шении. Наиболее частой причиной смерти, как на территории Беларуси, так и в большинстве европейских стран, являются хронические заболевания. По статистическим данным, в 1994-2004 гг. уровень заболеваемости населения Беларуси по классу болезней органов дыхания вырос на 6,9%, составляя в общей структуре заболеваемости удельный вес около 27% [2]. Причем в нозологической структуре первичной инвалидности, в связи с заболеваниями дыхательной системы, в 2004 г. преобладала инвалидность вследствие хронической обструктивной болезни легких (57,4%) и бронхиальной астмы (41,5%) [3].

Адрес для корреспонденции: 230001, г. Гродно, ул. Суворова, д.15, кв 43, тел.8-015-2-72-13-78, моб. 8-029-782-66-87. - Бобрик А.В.

В литературе существуют работы, посвященные изучению предрасположенности к заболеваниям органов дыхания. В частности, отмечено, что бронхиальной астмой чаще болеют женщины с избыточной массой тела, а у мужчин с данной патологией наблюдается меньший рост и большая выраженность централизации жира отложения, по сравнению со здоровыми [4]. Предрасположенность к острым респираторным заболеваниям у детей также зависит от показателей размеров тела [5].

В изученной литературе мы не встретили результатов антропологических исследований женщин второго периода зрелого и пожилого возраста с хроническим бронхитом, проживающих в Западной Беларуси, а данные из других регионов Беларуси и России немногочисленны и часто противоречивы, что указывает на необходимость проведения исследований в данном направлении.

В связи с этим цель нашего исследования – установить отдельные особенности антропометрических и соматотипических показателей у женщин второго периода зрелого и пожилого возраста с хроническим бронхитом. Выявление таких особенностей позволит формировать группы повышенного риска к данному заболеванию еще до развития болезни, что сделает профилактику более ранней и эффективной.

Методы

Объектом для антропологического исследования послужили 100 женщин второго периода зрелого и пожилого возраста, госпитализированных в пульмонологические отделения больниц г. Гродно с диагнозом «хронический бронхит» в период с 2001 по 2003 гг. Диагноз устанавливался в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра. Для контроля были использованы антропометрические показатели 175 женщин, в анамнезе которых отсутствовала исследуемая патология.

Пациентки с хроническим бронхитом и контрольная группа были исследованы по программе, включающей измерение антропометрических показателей: масса и длина тела; поперечный и передне-задний диаметры

грудной клетки; плечевой диаметр; ширина таза; обхватные размеры грудной клетки, плеча, предплечья, бедра, голени; кожно-жировые складки на плече, предплечье, под лопаткой, на животе, бедре и голени; поперечные диаметры дистальных эпифизов костей предплечья и голени.

Наряду с абсолютными значениями антропометрических показателей, рассчитывался индекс массы тела, который определялся по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ (кг)} / \text{ДТ (м)}^2$$

где ИМТ – индекс массы тела, МТ – масса тела, ДТ – длина тела.

При значении индекса от 20 до 24,99 масса тела считалась нормальной, от 25 до 29,99 – I степень ожирения, от 30 до 40 – II степень ожирения, более 40 – III степень ожирения, от 15 до 19,99 – I степень истощения, от 10 до 14,99 – II степень истощения, менее 10 – III степень истощения.

Для соматотипирования использовался модифицированный метод Н.А. Усоевой (1993 г.) с учетом лепто – и гиперморфности скелета по усредненному поперечно-продольному показателю [6], [7].

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи прикладного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Средние значения антропометрических показателей женщин второго периода зрелого и пожилого возраста с хроническим бронхитом и контрольной группы представлены в таблице 1.

Масса тела. Статистически значимое снижение массы тела относительно практически здоровых лиц зафиксировано у женщин с хроническим бронхитом во втором зрелом (74,75 кг против 83,72 кг, $p < 0,01$) и пожилом возрасте (72,52 кг против 79,08 кг, $p < 0,01$).

Длина тела. Во всех возрастных группах у женщин с хроническим бронхитом значения данного показателя ниже, чем в контрольной группе: в возрасте 36–55 лет (162,20 см против 168,18 см, $p < 0,001$), в 56–74 года (159,90 см против 168,05 см, $p < 0,001$).

Таблица 1

Средние значения антропометрических показателей женщин с хроническим бронхитом

Антропометрические показатели	Второй зрелый возраст				Пожилой возраст			
	Контрольная группа (n=66)		Хронический бронхит (n=50)		Контрольная группа (n=109)		Хронический бронхит (n=50)	
	М	σ	М	σ	М	σ	М	σ
Масса тела, кг	83,72	16,59	74,75**	14,52	79,08	12,82	72,52**	11,01
Длина тела, см	168,18	8,52	162,20***	5,53	168,05	8,25	159,90***	4,18
Плечевой диаметр (ширина плеч), см	40,08	3,12	35,26***	3,05	38,90	4,27	34,52***	2,07
Поперечный диаметр грудной клетки, см	31,55	3,31	27,48***	2,36	30,01	2,98	27,16***	2,14
Передне-задний диаметр грудной клетки, см	24,82	3,19	20,79***	2,44	23,39	2,60	20,52***	2,63
Тазовый диаметр (ширина таза), см	33,68	3,96	30,70***	2,75	31,85	3,50	30,98	1,64
Обхват груди на вдохе, см	104,18	10,77	102,35	10,83	104,24	8,56	103,45	7,62
Обхват груди на выдохе, см	100,52	11,01	97,14	17,59	101,88	8,54	100,81	7,93
Средний обхват грудной клетки, см	102,35	10,88	99,75	12,90	103,06	8,50	102,13	7,74
Обхват плеча, см	30,70	3,65	32,09	5,07	29,43	2,73	31,08***	2,12
Обхват предплечья, см	25,80	2,35	25,86	2,63	24,80	2,38	25,27	1,97
Максимальный обхват бедра, см	46,92	5,91	56,62***	7,33	46,35	5,07	52,84***	5,18
Максимальный обхват голени, см	35,09	4,72	36,63	3,90	34,44	3,42	35,90**	2,68
Кожно-жировая складка плеча, мм	21,18	10,07	17,24*	6,56	21,96	9,20	16,58***	4,79
Кожно-жировая складка предплечья, мм	14,78	5,81	12,22*	4,34	10,03	3,51	12,24**	3,83
Кожно-жировая складка под лопаткой, мм	23,00	10,13	25,72	9,60	17,64	7,15	23,80***	5,76
Кожно-жировая складка на животе, мм	34,39	14,56	31,74	7,98	33,96	14,12	29,66*	6,00
Кожно-жировая складка бедра, мм	28,32	14,06	32,88	10,22	23,90	12,37	28,00*	8,17
Кожно-жировая складка голени, мм	16,63	7,18	21,27**	6,37	13,20	7,26	20,42***	6,42
Поперечный диаметр дистальных эпифизов костей предплечья, см	6,11	0,46	5,29***	0,42	5,88	0,47	5,41***	0,24
Поперечный диаметр дистальных эпифизов костей голени, см	6,89	0,54	6,69*	0,40	6,74	0,53	6,75	0,31

Примечания:

1) n – количество объектов в выборке; 2) М – среднее арифметическое значение; 3) σ – среднее квадратическое отклонение; 4) достоверные отличия от контрольной группы на уровне значимых:

* p ≤ 0,05; ** p < 0,01; *** p < 0,001.

Плечевой диаметр. У женщин с хроническим бронхитом статистически достоверное снижение значения данного показателя в сравнении с контрольной группой наблюдается как во втором зрелом возрасте (35,26 см против 40,08 см, $p < 0,001$), так и в пожилом (34,52 см против 38,90 см, $p < 0,001$) возрасте.

Тазовый диаметр. Средние значения тазового диаметра во всех возрастных группах женщин с хроническим бронхитом достоверно снижены относительно контроля. Однако статистически достоверного уровня достигают значения данного показателя в группе женщин с хроническим бронхитом во втором зрелом возрасте (30,70 см против 33,68 см, $p < 0,001$).

Поперечный диаметр грудной клетки. У женщин с хроническим бронхитом значения данного диаметра ниже, чем у лиц контрольной группы. Так, в возрасте 36–55 лет этот показатель составил 27,48 см против 31,55 см ($p < 0,001$), в 56–74 года – 27,16 см против 30,01 см ($p < 0,001$).

Передне-задний диаметр грудной клетки. Средние показатели сагиттального диаметра грудной клетки у женщин с хроническим бронхитом снижены по сравнению с контролем. Отмечено достоверное снижение этого показателя во втором зрелом – 20,79 см против 24,82 см ($p < 0,001$) и в пожилом возрасте – 20,52 см ($p < 0,001$) относительно контроля – 23,39 см.

Обхват плеча. Статистически достоверное увеличение значения данного показателя по сравнению с контролем отмечено в группе женщин пожилого возраста – 31,08 см ($p < 0,001$) против 29,43 см в контроле.

Обхват бедра. Статистически значимого высокого уровня достигли значения в группе женщин зрелого возраста, где разница по данному соматометрическому показателю составила с контрольной группой (56,62 см против 46,92 см, $p < 0,001$) и пожилого возраста (52,84 см против 46,35 см, $p < 0,001$).

Обхват голени. Достоверно более высокие значения данного показателя по сравнению с контролем отмечены в группе женщин пожилого возраста, где он составил 35,90 см против 34,44 см в контроле ($p < 0,01$).

Обхватные размеры грудной клетки и предплечья у женщин с хроническим бронхи-

том не имели статистически значимой разницы по сравнению с контролем.

Кожно-жировые складки плеча, предплечья, спины. Средние значения кожно-жировых складок плеча и предплечья у женщин с хроническим бронхитом во втором зрелом возрасте достоверно ниже (17,24 мм, 12,22 мм, соответственно, $p < 0,05$), чем в контрольной группе (21,18 мм, 14,78 мм, соответственно). В пожилом возрасте у женщин с исследуемой патологией также отмечено снижение средних значений кожно-жировых складок плеча, предплечья, под лопаткой (16,58 мм, 12,24 мм, 23,80 мм соответственно, $p < 0,001$) по сравнению с практически здоровыми женщинами (21,96 мм, 10,03 мм, 17,64 мм соответственно).

Кожно-жировые складки на животе, бедре, голени. В группах женщин с хроническим бронхитом второго периода зрелого возраста отмечалось достоверное увеличение степени подкожного жира на голени по сравнению с контрольной группой (21,27 мм против 16,63 мм, $p < 0,01$). У женщин с исследуемой патологией в пожилом возрасте достоверно снижено, относительно лиц контрольной группы, значение кожно-жировой складки на животе (29,66 мм против 33,96 мм, $p < 0,05$), но увеличено на бедре (28,00 мм против 23,90 мм, $p < 0,05$) и голени (20,42 мм против 13,20 мм, $p < 0,001$).

Поперечный диаметр дистальных эпифизов костей предплечья. Статистически значимого низкого уровня по сравнению с контрольной группой достигли значения в группе женщин второго периода зрелого (5,29 см против 6,11 см, $p < 0,001$) и пожилого (5,41 см против 5,88 см, $p < 0,001$) возраста.

Поперечный диаметр дистальных эпифизов костей голени. У женщин во втором зрелом возрасте намечается тенденция к снижению значения этого показателя по сравнению со здоровыми (6,69 см против 6,89 см, $p < 0,05$).

Среди женщин с хроническим бронхитом во втором зрелом возрасте (таблица 2) достоверно увеличено по сравнению с контролем количество лиц с нормальным состояни-

Таблица 2

**Состояние упитанности женщин зрелого и пожилого возраста
с хроническим бронхитом (в %)**

Состояние упитанности	Второй зрелый возраст		Пожилой возраст	
	Контроль (n=66)	Хронический бронхит (n=50)	Контроль (n=109)	Хронический бронхит (n=50)
Исхудание I степени	6,06	—	2,75	—
Нормальное	15,15	34,00*××	24,77	10,00*
Ожирение I степени	39,39	36,00×××	37,61	72,00***
Ожирение II степени	36,36	28,00	33,94	14,00**
Ожирение III степени	3,03	2,00	0,92	4,00

Примечания:

1) n – количество объектов в выборке; 2) достоверные отличия от контрольной группы на уровне значимых: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; 3) достоверные межгрупповые отличия на уровне значимых: ×× $p < 0,01$; ××× $p < 0,001$.

ем упитанности, а также отсутствуют пациентки с исхуданием I степени.

Для пациенток пожилого возраста характерно достоверное по сравнению с практически здоровыми снижение количество лиц с нормальным состоянием упитанности и ожирением II степени, а также достоверное увеличение количества женщин с ожирением I степени.

Анализируя возрастные отличия показателей индекса Кетле в группах женщин с хроническим бронхитом, можно отметить, что к пожилому возрасту по сравнению с пациентками зрелого возраста достоверно уменьшается количество больных с нормальным состоянием упитанности и увеличивается – с ожирением II степени.

Таким образом, выявлены особенности анатомической конституции женщин с хроническим бронхитом по сравнению с контрольной группой, которые имеют свои отличия в зависимости от возраста.

Во втором зрелом возрасте женщины с хроническим бронхитом характеризуются низкими значениями длины тела, массы тела, ширины плеч и таза, поперечного и сагиттального диаметров грудной клетки, диаметра дистальных эпифизов костей предплечья и го-

лени, кожно-жировых складок на предплечье и задней поверхности плеча, а также более высокими показателями обхвата бедра и кожно-жировой складки на голени. При этом для данной возрастной группы женщин характерно увеличение количества лиц с нормальным состоянием упитанности.

У женщин с хроническим бронхитом в пожилом возрасте наблюдается снижение значений длины тела, массы тела, ширины плеч, поперечного и сагиттального диаметров грудной клетки, диаметра дистальных эпифизов костей предплечья, кожно-жировых складок на задней поверхности плеча и на животе, а также более высокие значения обхвата плеча, бедра, голени, кожно-жировых складок на предплечье, под лопаткой, на передне-внутренней поверхности бедра и на голени. Для женщин данной возрастной группы характерно снижение нормального состояния упитанности и ожирения II степени на фоне значительного увеличения количества больных с ожирением I степени.

Для пациенток с хроническим бронхитом во втором зрелом возрасте характерен гиперморфный тип телосложения (таблица 3). У больных в пожилом возрасте преобладает

Таблица 3

**Процентное распределение типов телосложения женщин с хроническим бронхитом
в зависимости от степени общей лепто- и гиперморфности скелета**

Возраст	σ	Контроль			ХБ		
		Л	М	Г	Л	М	Г
		n=66			n=50		
36–55 лет	1,0	15,15	66,67	18,18	6,00	62,00	32,00×
	1,25	12,12	74,24	13,64	4,00	80,00	16,00×
	1,5	6,06	86,36	7,58	2,00×	84,00	14,00×
56–74 года		n=109			n=50		
	1,0	16,51	66,97	16,51	14,00	72,00	14,00
	1,25	6,42	81,65	11,93	12,00	84,00	4,00
	1,5	4,59	86,24	9,17	12,00	86,00	2,00*

Примечания:

1) n – количество объектов в выборке; 2) σ – среднее квадратическое отклонение; 3). достоверные отличия от контрольной группы на уровне значимых: * $p \leq 0,05$; 4) достоверные межгрупповые отличия на уровне значимых: $\times p \leq 0,05$.

степень выраженности лептоморфности скелета при σ более 1,0 и достоверное снижение гиперморфности при 1,5 σ , по сравнению с практически здоровыми лицами. Кроме этого зафиксировано снижение гиперморфности и увеличение лептоморфного типа телосложения в группе женщин с хроническим бронхитом пожилого возраста по сравнению с пациентками зрелого возраста.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования выявлены особенности соматической конституции у женщин с хроническим бронхитом: до 55 лет чаще встречается гиперморфный тип телосложения, а старше 55 лет – лептоморфный тип телосложения.

Выявленные в результате исследования достоверные отличия отдельных показателей соматической конституции женщин второго периода зрелого и пожилого возраста с хроническим бронхитом (снижение значений массы и длины тела, ширины плеч, поперечного и сагиттального диаметров грудной клетки, диаметра дистальных эпифизов костей предплечья, увеличение значений обхвата бедра, кожно-жировой складки на голени) являются относительными маркерами предрасположенности к данному заболеванию.

Литература

1. Никитюк, Б. А. Конституция человека / Б. А. Никитюк // Новости спортивной и медицинской антропологии: ежекварт. науч.-информ. сборник / ред.-сост. Б. А. Никитюк. – М., 1991. – № 4. – С. 3-149.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. св. за 2004 г. – Минск, ГУРИМБ, 2005. – 316 с.
3. Уровень и структура первичной инвалидности вследствие болезней органов дыхания / В. Б. Смычек [и др.] // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2006. – № 2. – С. 51–55.
4. Царев, В. П. Избыточная масса тела и бронхиальная астма / В. П. Царев // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. – 2002. – № 3. – С. 32–52.
5. Дуброва, Е. Ю. Неспецифические наследственные факторы риска острых респираторных заболеваний у детей, проживающих на западном участке Байкало-Амурской магистрали / Е. Ю. Дуброва, В. А. Шенин, К. Р. Седов // Генетика. – 1989. – Т.26, № 10. – С. 1884–1891.
6. Усоев, С. С. Соматотипирование женщин пожилого и старческого возрастов на примере больных, перенесших инфаркт миокарда или ишемического инфаркта головного мозга / С. С. Усоев, Л. И. Вильчинская, А. Б. Бобрик // Актуальные проблемы морфологии: сб. науч. тр. – Красноярск, 2004. – С. 255-257.
6. Усоева, Н. А. Методика определения типов телосложения в оценке развития девочек подросткового возраста и девушек / Н. А. Усоева // Новости спортивной и медицинской антропологии: ежекварт. науч.-информ. сборник / ред.-сост. Б. А. Никитюк. – М., 1990. – Вып. 4. – С. 81-89.

Поступила 20.09.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© ВОЛЬФ С.Б., 2007

ДИНАМИКА УРОВНЯ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ ПРИ РАЗВИТИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ХИМИОТЕРАПИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА

ВОЛЬФ С.Б.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. У 11,8% больных туберкулезом на фоне полихимиотерапии развились гепатотоксические побочные реакции на ПТП, которые проявлялись от незначительных кратковременных сдвигов биохимических показателей крови до выраженных клинко-биохимических проявлений поражения печени по типу острого токсического гепатита. Развивающиеся гепатотоксические ПР у больных негативно влияют на обмен свободных аминокислот, усугубляя метаболические нарушения, вызванные туберкулезом. У больных туберкулезом достоверно снизилось содержание общего пула свободных АК при развитии гепатотоксических ПР на ПТП в сравнении с исходным показателем. Снижение общего пула свободных аминокислот происходило в основном за счет снижения заменимых аминокислот. При этом уменьшился показатель соотношения заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты. На этом фоне наблюдается и достоверное снижение уровня альбуминов в плазме крови больных основной группы. Указанные изменения концентрации аминокислот и их соотношений свидетельствуют о снижении возможности полноценного использования аминокислоты как для продукции энергии, так и для синтеза белковых макромолекул, негативного влияния на развитие репаративных процессов в организме больного туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, гепатотоксические реакции, противотуберкулезные препараты, аминокислоты.

Abstract. 11,8% of patients with tuberculosis developed hepatotoxic adverse reactions to antituberculous agents against the background of polychemotherapy, the reactions being evident as slight transitory shifts of biochemical indices of blood and as marked clinicobiochemical manifestations of the liver damage as in acute toxic hepatitis. Progressive hepatotoxic adverse reactions affect free amino acids metabolism in patients aggravating metabolic disorders caused by tuberculosis. In patients with tuberculosis the content of total free amino acids pool decreased significantly on the development of hepatotoxic adverse reactions to antituberculous agents in comparison with the initial index. The decrease of the total free amino acids pool was mainly due to the decrease of nonessential amino acids. The index of nonessential amino acids/essential amino acids correlation decreased as well. There is also a significant decrease of albumin level in blood plasma of patients of the main group against this background. The development of hepatotoxic adverse reactions to antituberculous agents contributed to the increased concentration of aromatic amino acids in the patients' blood and the decreased level of amino acids with the branching hydrocarbon chain and correspondingly to the decrease of their correlation (Fisher's coefficient). The given changes of amino acids concentration and their correlations evidence the decreased possibility to use amino acids in full value both for energy production and protein macromolecules synthesis affecting the development of reparative processes in the organism of the patient with tuberculosis.

Адрес для корреспонденции: 230015, г. Гродно,
ул. М. Горького, 80, р.тел. (0152) 43-43-92, д.тел. 53-15-
41. - Вольф С.Б.

Печень играет центральную роль в обеспечении динамического равновесия белков и межклеточном обмене свободных аминокислот организма, сохраняя их сбалансированный пул [2]. Свободные аминокислоты представляют собой большую группу соединений, которые, помимо энергетической и пластической функции, в силу своего химического строения способны участвовать в регуляции множества ферментативных реакций, включая процессы межклеточного и трансмембранного переноса в организме [1]. Известно, что при повреждении печени происходят изменения во многих метаболических путях, в том числе и обмене свободных аминокислот, в формировании клеточного фонда которых принимают участие практически все органические метаболиты гепатоцитов.

Целью работы явилось изучение обмена свободных аминокислот у больных туберкулезом при развитии гепатотоксических побочных реакций (ПР) на противотуберкулезные препараты (ПТП).

Методы

Под нашим наблюдением находилось 62 больных туберкулезом органов дыхания в возрасте от 20 до 65 лет. Все пациенты находились на стандартной схеме химиотерапии с применением 4-5 основных противотуберкулезных препаратов. В дальнейшем все больные разделились на 2 группы. В первую группу вошло 35 пациентов, у которых в процессе химиотерапии не выявлено побочных реакций, во вторую включены 27 больных, у которых были выявлены гепатотоксические реакции на ПТП различного характера и степени тяжести. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот в плазме крови проводилась катионообменной хроматографией одноколоночным методом на автоанализаторе аминокислот Т-339М (производства ЧСФР), до лечения, через 1 и 3 месяца химиотерапии. Принцип метода заключается в элюции аминокислот ступенчатым градиентом Li-цитратных буферных растворов. Количественное содержание каждого компонента спектра исследуемых соединений

оценивалось по реакции с 1% раствором нингидрина (скорость потока 12 мл/час) в капиллярной бане при 100°C при длине волны 520 нм после прохождения через проточную кювету однолучевого фотометра.

Полученные в ходе исследования данные обрабатывались с помощью пакета Statistica for Windows, версия 6.0. Критерий для сравнения полученных данных выбирался исходя из закона распределения элементов исследуемых выборок. Вычислялись: среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение, ошибка средней арифметической. Достоверность различия между исследуемыми группами определялась путем расчета t-критерия Стьюдента для зависимых и независимых групп. Сдвиги считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки взаимосвязи между количественными показателями использовался коэффициент корреляции Пирсона, который считали достоверными при $p < 0,05$. О силе связи судили по величине коэффициента корреляции.

Результаты и обсуждение

Анализ изменений содержания свободных аминокислот в плазме крови показал, что развитие гепатотоксической реакции усугубляет метаболические нарушения вызванные туберкулезом. Как видно из таблицы 1 изначально, уровень общего пула свободных аминокислот у больных туберкулезом оказался на 26% ниже в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Падение общего пула свободных аминокислот у больных туберкулезом происходило за счет заменимых (ЗА) аминокислот. Их общее количество у больных было снижено на 31% в сравнении с таковым показателем у здоровых лиц ($p < 0,05$). Общее количество незаменимых (НА) аминокислот у больных сохранялось на уровне значений у здоровых.

Содержание общего пула свободных аминокислот у больных после месячной терапии при развитии гепатотоксических побочных реакций несколько снизилось до $152,1 \pm 7,1$ мкмоль/л в сравнении с исходным значением $163,4 \pm 9,6$ мкмоль/л и оказалось достоверно ниже такового показателя у больных, где ПР не развились $173,9 \pm 8,2$ мкмоль/л, $p < 0,05$.

Таблица 1

Динамика показателей содержания общего белка, альбумина и структуры пула свободных аминокислот (мкмоль/л) у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР на ПТП и без ПР

Показатели	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
Общ. белок (г/л)	78,1±6,2			
до лечения		68,4±4,1	67,5±5,2	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		59,7±5,4*	72,8±6,1	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Альбумин (г/л)	49,8±3,6			
до лечения		43,7±2,8	46,4±2,3	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		30,5±2,4	51,5±4,7	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Общий пул аминокислот	214,6±13,3			
до лечения		163,4±9,6*	160,6±10,8*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		152,1±7,1*	173,9±8,2*	<0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Незаменимые аминокислоты	121,6±8,8			
до лечения		110,8±5,7	112,3±5,2	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		108,5±5,8	118,1±6,1	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Заменимые аминокислоты	307,7±17,7			
до лечения		216,1±12,5*	208,9±15,2*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		195,8±10,1*	227,8±12,2*	<0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
ЗА/НА	2,53±0,18			
до лечения		1,95±0,15*	1,86±0,14*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		1,80±0,13*	1,93±0,13*	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	

Примечание:

p₁-достоверность различий между значениями в группе до лечения и ч/з 1 месяц лечения,

p - достоверность различий между группами с ПР на ПТП и без них,

* - достоверность различий между больными и здоровыми, p<0,05.

Снижение общего пула свободных аминокислот в группе с гепатотоксическими ПР происходило за счет снижения уровня заменимых аминокислот.

В группе больных туберкулезом через 1 месяц лечения при развитии гепатотоксических ПР, уровень заменимых аминокислот оказался сниженным на 14% в сравнении с группой больных без ПР, p<0,05. В то же время, при расчете соотношения заменимые аминокислоты/незаменимые аминокислоты (ЗА/НА) выявлено его достоверное снижение у больных туберкулезом в сравнении со здоровыми лицами как по исходным значениям, так и на фоне месячной терапии. Иная картина наблю-

далась при анализе соотношений ЗА/НА между группами через месяц лечения. При этом не наблюдалось достоверного падения этого показателя в группе больных с ПР как в сравнении со своим исходным значением, так и с таковым показателем у больных, где ПР не наблюдались. Падение общего пула свободных аминокислот за счет снижения содержания заменимых аминокислот может свидетельствовать о нарушениях со стороны углеводного обмена, который является основным поставщиком углеродных скелетов заменимых аминокислот. Снижение пула заменимых аминокислот ведет к нарушениям в биосинтезе белка. Подтверждением сказанного слу-

Таблица 2

Динамика показателей содержания пула заменимых аминокислот у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР на ПТП и без ПР

Показатели мкмоль/л	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
Аланин	523,4±26,2			
до лечения		411,4±21,3*	432,4±29,3*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		487,1±26,1	496,7±30,5	>0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Аспарагин	76,13±5,31			
до лечения		36,58±3,62*	35,04±4,33*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		50,21±3,01	38,97±3,68	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Аспарагиновая к-та	27,41±1,66			
до лечения		41,81±4,13*	40,57±4,01*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		58,91±6,76*	36,82±3,74	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Глицин	303,2±16,4			
до лечения		276,2±13,3	298,9±15,9	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		230,4±16,9*	317,1±19,2	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Глутамин	1570,1±75,6			
до лечения		916,4±86,4*	810,8±54,3*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		683,9±42,8*	870,9±69,4*	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Глутаминовая к-та	72,71±4,51			
до лечения		77,51±6,18	61,19±5,74	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		57,82±5,31*	67,31±6,11	>0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Пролин	178,5±14,2			
до лечения		126,9±9,6*	123,4±9,1*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		120,3±8,7*	139,8±10,5*	>0,05
p ₁		>0,05	>0,05	
Серин	165,6±9,4			
до лечения		139,5±7,64*	137,9±8,14*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		131,3±7,14*	161,2±8,3	<0,05
p ₁		>0,05	<0,05	
Тирозин	80,71±6,01			
до лечения		69,71±5,22	72,42±6,31	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		87,9±6,31	76,9±6,7	>0,05
p ₁		<0,05	>0,05	
Цистеин	79,71±4,46			
до лечения		64,82±5,65*	76,61±7,18	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		49,78±4,81*	72,57±6,44	<0,05
p ₁		<0,05	>0,05	

Примечание: p₁-достоверность различий между значениями в группе до лечения и ч/з 1 месяц лечения, p- достоверность различий между группами с ПР на ПТП и без них, * - достоверность различий между больными и здоровыми, p<0,05.

жит анализ уровня альбумина, продуцируемого печенью, у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР. Из таблицы 1 видно, что

уровень альбумина в плазме крови у больных при развитии ПР достоверно падает с 43,7±2,8 г/л до 30,5±2,4 г/л и оказывается через 1 месяц

лечения на 41% ниже в сравнении с таковым показателем у больных без ПР, $p < 0,05$. Одновременно отмечается снижение и уровня общего белка в плазме крови. При развитии ге-

патотоксических ПР он снижается и достоверно различается с таковым у здоровых лиц. В группе больных без ПР содержание общего белка в плазме крови сохраняется на уровне

Таблица 3

Динамика показателей содержания пула незаменимых аминокислот у больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР на ПТП и без ПР

Показатели мкмоль/л	Здоровые, n=35	Больные с ПР на ПТП, n=27	Больные без ПР на ПТП, n=35	p
Треонин	140,7±7,6			
до лечения		141,2±7,4	138,1±8,7	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		121,3±6,4	154,3±14,1	<0,05
p_1		<0,05	>0,05	
Аргинин	175,9±9,8			
до лечения		139,6±8,9*	139,1±6,9*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		131,4±8,3*	147,1±11,2	>0,05
p_1		>0,05	>0,05	
Валин	241,9±16,6			
до лечения		264,8±9,7	248,1±12,8	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		247,1±12,3	270,3±16,1	>0,05
p_1		>0,05	>0,05	
Гистидин	108,3±15,5			
до лечения		69,73±4,88*	71,18±6,21*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		75,51±4,11	74,17±9,13	>0,05
p_1		>0,05	>0,05	
Изолейцин	77,72±8,91			
до лечения		79,21±4,72	78,27±3,92	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		63,3±4,31	79,14±5,28	<0,05
p_1		<0,05	>0,05	
Лейцин	129,8±13,9			
до лечения		139,6±6,9	132,6±7,3	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		110,2±6,2	137,4±7,9	<0,05
p_1		<0,05	>0,05	
Лизин	171,8±7,4			
до лечения		147,8±8,7*	156,2±8,1	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		143,1±8,3*	173,3±7,7	<0,05
p_1		>0,05	>0,05	
Метионин	29,31±3,23			
до лечения		20,52±2,33*	29,77±2,63	<0,05
ч/з 1 мес. лечения		18,61±1,25*	30,85±2,8	<0,05
p_1		>0,05	>0,05	
Фениланин	80,01±5,21			
до лечения		64,81±3,81*	66,66±3,45*	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		86,79±6,41	68,13±6,21	<0,05
p_1		<0,05	>0,05	
Этаноламин	60,91±2,65			
до лечения		57,67±4,21	62,68±6,25	>0,05
ч/з 1 мес. лечения		88,28±7,43*	64,19±6,91	<0,05
p_1		<0,05	>0,05	

Примечание: p_1 - достоверность различий между значениями в группе до лечения и ч/з 1 месяц лечения, p - достоверность различий между группами с ПР на ПТП и без них, * - достоверность различий между больными и здоровыми, $p < 0,05$.

исходных значений и не различается с таковым у здоровых лиц. Уменьшение соотношения заменимые/незаменимые аминокислоты в плазме крови больных с гепатотоксическими ПР свидетельствует о снижении возможности полноценно использовать аминокислоты как для продукции энергии, так и для синтеза макромолекул.

Анализ изменений концентрации заменимых аминокислот (табл.2) показал, что в плазме больных туберкулезом наблюдается исходное снижение содержания аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, глутамина, пролина, серина и цистеина. У больных туберкулезом на фоне развития гепатотоксических ПР содержание заменимых аминокислот в плазме крови изменяется разнонаправлено. При этом наблюдалось достоверное увеличение концентрации аланина, аспарагина, аспарагиновой кислоты и тирозина в сравнении с исходными значениями. Одновременно при этом отмечалось достоверное снижение уровня глицина, глутамина, глутаминовой кислоты и цистеина. В группе больных туберкулезом без ПР достоверных различий в содержании заменимых аминокислот в плазме крови до лечения и через месяц его проведения не отмечалось. Синхронный рост уровня аланина, аспарагина и аспарагиновой кислоты при развитии гепатотоксических ПР может быть связан с повышенной потребностью организма в энергетических субстратах метаболизируемых в цикле трикарбоновых кислот. Напротив, снижение содержания глицина, глутаминовой кислоты и цистеина нарушает процесс образования глутатиона, недостаток которого способствует развитию гепатотоксических реакций. Подтверждением сказанного является выявленное снижение содержания восстановленного глутатиона в группе у больных туберкулезом, с гепатотоксическими ПР на ПТП и наличие линейных корреляционных связей между уровнем восстановленного глутатиона и концентрациями указанных аминокислот. У больных данной группы отмечалась умеренной степени корреляционная связь между показателями глутатиона и глицина ($r=0,64$, $p=0,03$), глутатиона и глутаминовой кислоты ($r=0,61$, $p=0,04$), глутатиона и цистеина ($r=0,67$,

$p=0,03$). При развитии гепатотоксических ПР на ПТП в плазме крови сохраняется исходно низкая концентрация содержания серина. В то же время, у больных без ПТ на ПТП уровень серина в процессе лечения повышается и достоверно отличается от такового у больных с ПР. Серин принимает участие в биосинтезе фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина, играющих значимую роль в структуре и функционировании клеточных мембран. Снижение уровня серина может способствовать нарушению образования и функционирования мембран [3].

Проведенное изучение концентраций незаменимых аминокислот в группах больных туберкулезом с гепатотоксическими ПР и без ПР выявило менее значимые изменения. Так, в группе больных туберкулезом при исследовании концентрации аминокислот до лечения отмечалось достоверное снижение уровня аргинина, гистидина, фенилаланина, лизина и метионина в сравнении со здоровыми лицами [4]. В дальнейшем, у больных этой группы на фоне развития гепатотоксических ПР отмечалось достоверное снижение содержания в плазме крови треонина, изолейцина и лейцина, в сравнении с исходными их значениями (табл. 3). Снижение уровня лейцина и изолейцина, вероятно, связано с инициацией глюконеогенеза, где указанные аминокислоты являются поставщиками углеводных скелетов [6]. В то же время, уровень фенилаланина возрос на 26%, $p<0,05$, а этаноламина - на 35%, $p<0,05$. При этом значения этих показателей на фоне месячной терапии статистически различались с таковыми у больных без ПР. Повышение концентрации фенилаланина при развитии гепатотоксических ПР на ПТП происходило сопряжено с повышением концентрации его последующего метаболита, тирозина, предшественника катехоламинов [7]. Появление ПР на ПТП сопровождается развитием для организма стрессовой ситуации, закономерным следствием которой является повышение потребности организма в катехоламинах (норадреналине и адреналине), что отразилось на уровне вышеуказанных аминокислот. Увеличение содержания этаноламина

у больных основной группы вероятнее всего связано с разрушением клеточных мембран при развитии гепатотоксических ПР [5]. Нарушение целостности мембран происходило на фоне инициации ПОЛ. Подтверждением сказанного является наличие линейной корреляционной связи между уровнем в крови этаноламида и содержанием в ней малонового диальдегида ($r=0,69$, $p=0,03$). Концентрация незаменимых аминокислот у больных без ПР на фоне месячного лечения оставалась стабильной и статистически не различалась со своими исходными значениями. Следует отметить, что содержание лизина и метионина у больных с ПР не изменилось в процессе месячной терапии и сохранялось достоверно ниже такового в сравнении со здоровыми лицами и больными без ПР.

Заключение

1. Развивающиеся гепатотоксические ПР у больных негативно влияют на обмен свободных аминокислот, усугубляя метаболические нарушения, вызванные туберкулезом. У больных туберкулезом достоверно снизилось содержание общего пула свободных АК при развитии гепатотоксических ПР на ПТП в сравнении с исходным показателем.

2. Снижение общего пула свободных аминокислот происходило в основном за счет снижения заменимых аминокислот. При этом уменьшился показатель соотношения замени-

мые аминокислоты/незаменимые аминокислоты. На этом фоне наблюдается и достоверное снижение уровня альбуминов в плазме крови больных основной группы.

3. Указанные изменения концентрации аминокислот и их соотношений свидетельствуют о снижении возможности полноценно использовать аминокислоты как для продукции энергии, так и для синтеза белковых макромолекул, негативно влияя на развитие репаративных процессов в организме больного туберкулезом.

Литература

1. Биохимия человека / Р. Мари [и др.]. – М.: Мир, 1993. – Т 1. – 384 с.
2. Блюгер, А. Ф. Моделирование патологических процессов в печени / А. Ф. Блюгер, О. Я. Карташова // Успехи гепатологии. – Рига, 1983. – С. 7-16.
3. Махаматов, К. М. Мембранозависимые эффекты при первичных формах туберкулеза органов дыхания / К. М. Махаматов, В. И. Крылов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 5. – С. 16-19.
4. Наумов, А. В. Роль нарушений процессов метилирования и обмена метионина в патогенезе заболеваний человека / А. В. Наумов // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 1. – С. 4-5.
5. Островский, С. Ю. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / С. Ю. Островский, Ю. М. Островский. – Мн., 1995. – 280 с.
6. Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации: монография / В. М. Шейбак. – Гродно, 1998. – 153 с.
7. Шейбак, В. М. Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью / В. М. Шейбак // Здоровье. – 1999. – № 6. – С. 27-29.

Поступила 06.11.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ КЛАПАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ГЛУБОКИХ ВЕН ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

СУШКОВ С.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проведено изучение частоты встречаемости недостаточности клапанов бедренной и подколенной вен у больных варикозной болезнью по данным флебографии. В исследование включено 623 пациента обоего пола, всех возрастных групп, с разной длительностью заболевания и представляющих большинство клинических классов хронической венозной недостаточности. Полученные в результате проведенного анализа данные свидетельствуют, что у больных варикозной болезнью частота выявления несостоятельности клапанов бедренной и подколенной вен варьирует в широких пределах и зависит от пола и стадии патологического процесса. Выявлена тенденция увеличения числа случаев клапанной недостаточности глубоких вен нижних конечностей у пациентов с более выраженными функциональными расстройствами. У подавляющей части больных с трофическими нарушениями имеется недостаточность клапанов подколенной вены, причем в большинстве наблюдений она сочетается с несостоятельностью клапанов бедренной вены. Полученные данные позволяют предположить, что клапанная недостаточность глубоких вен играет существенную роль в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: *варикозная болезнь, хроническая венозная недостаточность, глубокие вены, клапанная недостаточность.*

Abstract. Incidence frequency study of femoral and popliteal veins valve insufficiency in the varicosity patients according to phlebography was performed. 623 patients of both sexes, of all age groups, with various duration of the disease, representing the majority of chronic venous insufficiency clinical classes, were included in the given research. The data, received in the result of the conducted analysis, testifies that in the varicosity patients the frequency of the femoral and popliteal veins valve insufficiency detection varies in rather wide limits and depends on the sex and pathologic process stage. Tendency towards the increase in the lower limbs deep veins valve insufficiency case number was revealed in the patients with more marked functional disturbances. In the majority of patients with trophic disturbances, there is popliteal vein valve insufficiency and in numerous observations it is combined with femoral veins valve insufficiency. The obtained data permit to suggest that deep veins valve insufficiency plays a significant role in the disease pathogenesis.

При варикозной болезни патологические изменения могут развиваться не только в поверхностных, перфорантных, но и в глубоких венах. Поэтому многие хирурги, стремясь улучшить результаты оперативного лечения, производят коррекцию клапанного аппарата последних. Единого мнения об обоснованности таких вмешательств в

настоящее время нет. Это обстоятельство заставляет обратить внимание на более глубокое и всестороннее изучение роли несостоятельности клапанного аппарата глубоких вен в патогенезе заболевания.

Практически все исследователи, занимавшиеся разработкой проблемы корригирующих операций на глубоких венах, изучали частоту клапанной недостаточности, некоторые опубликованные данные приведены в таблице 1.

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, ул. Мира, 24-3-73, тел. 24-62-02. - Сушков С.А.

Как видно, частота несостоятельности глубоких вен в различных сегментах при варикозной болезни варьирует в широком диапазоне и в принципе по представленным в литературе данным однозначно определить её невозможно. Детальный анализ работ показал, что обусловлено это рядом причин. Во-первых, обычно исследователи изучали частоту в объединенной группе пациентов с различными стадиями заболевания. Во-вторых, для оценки клапанного аппарата применялись

различные методы диагностики (флебография, доплерография, дуплексное исследование). В-третьих, подходы к оценке результатов исследований (разграничение норма-патология) нередко существенно отличались. В-четвертых, выявляются разные трактовки понятия клапанной недостаточности.

Неоднородность изучаемых групп по полу, возрасту, стадиям заболевания в подавляющем числе публикаций не могла не сказаться на результатах. Поэтому следует крити-

Таблица 1

Частота выявления недостаточности клапанов глубоких вен при варикозной болезни

Автор, год публикации	Количество больных	Метод исследования	Частота выявления недостаточности клапанов		
			Обобщенная ¹	Бедренная вена	Подколенная вена
А.Н. Веденский с соавт.[1], 1981.	210	ФГ	76-80%		
B. Almgren et al. [2], 1989.	308	ФГ, ДГ		20,6 %	14 %
S.G. Darke et al. [3], 1992	232	ФГ, ДГ	35 %		
К.Г. Абалмасов с соавт [4], 1996.	600	ФГ, ДГ	40%		
C.M. Sales et al. [5], 1996.	45	ДА		38 %	
V. Wills et al. [6], 1998.	315	ДГ, ДА	7,6 %		
Г.Д. Константинова с соавт.[7], 2000.	85	ФГ		61,2%	10,9%
N. Labropoulos et al. [8], 2000.	152	ДА	22 %		
A,Daher et al. [248], 2001.	171	ДГ, ДА			17 %
В.К. Гусак с соавт.[10],2002	1640	ФГ, ДГ, ДА	18,6%		
Г.А. Баранов с соавт.[11], 2003.	196	ДА		42-76%	41 - 65 %
G. Danielsson et al. [12], 2003.	401	ДА	61 %	52 %	27,4%
Б.С. Суковатых с соавт. [13], 2003.	212	ДА	10-15%		
D. Musil et al. [14], 2003.	309	ДА	50,9 %		
C.V. Ioannou et al. [15], 2003.	60	ДА	35,3 %		
О. А. Алуханян с соавт.[16], 2006.	2178	ФГ, ДГ, ДА.		62,3%	

Примечания: 1 - в столбце обобщенная приводятся цифры в случаях, если авторы не детализируют венозный сегмент. ФГ - флебография, ДГ - доплерография, ДА - дуплексное ангиосканирование.

чески относиться к приводимым цифрам. Необходимо отметить: с точки зрения практической значимости более важны не данные о встречаемости клапанной недостаточности в общей совокупности больных варикозной болезнью, сколько показатели частоты этой патологии у пациентов разного пола, в разных возрастных группах и при различных стадиях (классах) заболевания. Такие данные можно использовать для создания лечебных и диагностических программ.

Приведенные в таблице 1 данные хорошо демонстрируют, что показатели выявляемости клапанной недостаточности начали широко варьировать по мере внедрения ультразвуковых методов исследования венозного русла. Следует отметить, что в настоящее время ультразвуковая доплерография, а также дуплексное и триплексное ангиосканирование широко применяются во флебологической практике. Однако до настоящего времени ряд вопросов, особенно при исследовании клапанного аппарата глубоких вен, окончательно не решены. В частности, отличаются подходы по разграничению «физиологического» и «патологического» рефлюксов. Это приводит к тому, что в зависимости от принятой исследователем продолжительности ретроградного кровотока у одного и того же больного состоятельность клапанного аппарата может оцениваться по-разному. Не полностью стандартизированы и методики исследования. Вышеуказанные обстоятельства подчеркивают необходимость специального рассмотрения вопроса о диагностике клапанной недостаточности глубоких вен при ультразвуковом исследовании. Исходя из этого, представляется целесообразным для изучения частоты

несостоятельности клапанов использовать флебографию, которая длительное время была «золотым стандартом» при исследовании глубоких венозных магистралей и именно информация, полученная с её помощью, положена в основу представлений о патогенезе заболевания и концепции необходимости выполнения корригирующих операций на клапанных структурах.

Целью настоящего исследования являлось определение частоты встречаемости клапанной недостаточности глубоких вен при варикозной болезни.

Методы

Проведен анализ результатов флебографического исследования глубоких вен нижних конечностей у 623 больных с варикозной болезнью находившихся на лечении в клинике общей хирургии Витебского государственного медицинского университета в период с 1.01.01 г. по 1.10.07 г. В работу включены все пациенты, которым в этот временной интервал выполнялась одновременно ретроградная флебография бедренной и подколенной вен. Критерием исключения больных из анализа являлся сомнительный результат флебографического исследования одного или обоих венозных сегментов. Таких случаев было 11.

В сформированной описанным образом выборочной совокупности мужчин было 250 (40,1%), женщин – 373 (59,9%). Возраст у пациентов обоих полов варьировал от 18 до 70 лет и в среднем составил у мужчин $43,3 \pm 11,4$ лет, у женщин – $45,6 \pm 10,4$ лет ($M \pm u$). Длительность заболевания колебалась у мужчин в диапазоне от 1 до 40 лет, у женщин – от 1 до 50

Таблица 2
Распределение больных по классам хронической венозной недостаточности (ХВН)

Пол	Класс ХВН					Всего, абс/%
	С 2	С 3	С 4	С 5	С 6	
Мужчины, абс/%	64 / 25,6%	105 / 42%	48 / 19,2%	11 / 4,4%	22 / 8,8%	250 / 100%
Женщины, абс/%	60 / 16,1%	199 / 53,3%	69 / 18,5%	20 / 5,4%	25 / 6,7%	373 / 100%
Итого, абс/%	124 / 19,9%	304 / 48,8%	117 / 18,8%	31 / 5%	47 / 7,5%	623

лет. На основании выявленных клинических проявлений больные были разделены на клинические классы в соответствии с международной классификацией хронических заболеваний вен нижних конечностей (система CEAP), результаты представлены в таблице 2.

Представленные данные показывают, что в исследование включены больные обоих полов, всех возрастных групп, с разной длительностью заболевания и представляющих большинство клинических классов хронической венозной недостаточности. Не представлены только больные с клиническим классом - C 1 (телеангиэктазии или ретикулярные вены), т.к. для определения тактики их лечения нет необходимости оценивать состояние клапанов глубоких вен.

Ретроградная бедренная флебография проводилась по традиционной методике [17],

а ретроградная подколенная - по разработанной нами компрессионной методике [18]. Функция клапанов оценивалась путем изучения их структуры и выявления ретроградного рефлюкса во время проведения нагрузочных проб (Вальсальвы, компрессионной). В норме створки клапана полностью перекрывают просвет сосуда и нижележащий сегмент не контрастируется (рис.1,2). Если же контраст проходит через них, то это расценивалось как клапанная недостаточность (рис.3,4).

Результаты и обсуждение

Данные о частоте выявления недостаточности клапанов глубоких вен у больных варикозной болезнью нижних конечностей в разных классах заболевания представлены в таблицах 3 и 4. Мы сознательно при анализе



Рис. 1. Ретроградная бедренная флебография. Клапаны бедренной вены состоятельны.



Рис. 2. Ретроградная подколенная флебография. Состоятельный клапан подколенной вены.



Рис. 3. Ретроградная бедренная флебография. Недостаточность клапанов бедренной вены.



Рис. 4. Ретроградная подколенная флебография. Недостаточность клапанов подколенной вены.

объединили классы С 5 и С 6, т.к. все пациенты, включенные в исследование, ранее не были оперированы и соответственно коррекция гемодинамических нарушений не производилась. Заживление язв и перевод больных из класса С 6 в С 5 произошел в результате применения только консервативного лечения.

Как видно из представленных данных, недостаточность клапанов бедренной вены чаще встречается у мужчин. Частоты выявления несостоятельности клапанов подколенной вены в классах заболевания С 2-4 у женщин и мужчин существенно не отличаются. Только

в классах С 5-6 у мужчин недостаточность клапанов диагностировалась чаще.

При сравнении частот выявления несостоятельности клапанов как бедренной, так подколенной вен в различных классах заболевания четко прослеживается тенденция увеличения числа случаев клапанной недостаточности глубоких вен нижних конечностей у больных с более выраженными функциональными расстройствами. Так, если у пациентов, отнесенных к клиническому классу С 2, несостоятельность клапанов бедренной вены выявлена у 16,7% женщин и 25% мужчин, то в

Таблица 3

Состояние клапанов бедренной вены у больных варикозной болезнью

Класс ХВН	Женщины (n=373)		Мужчины (n=250)	
	Клапаны состоятельны абс / %	Клапаны не состоятельны абс / %	Клапаны состоятельны абс / %	Клапаны не состоятельны абс / %
С 2	50 / 83,3%	10 / 16,7%	48 / 75%	16 / 25%
С 3	120 / 60,3%	79 / 39,7%	48 / 45,7%	57 / 54,3%
С 4	22 / 31,9%	47 / 68,1%	5 / 10,4%	43 / 89,6%
С 5-С 6	16 / 35,6%	29 / 64,4%	5 / 15,2%	28 / 84,8%
Всего	208 / 55,8%	165 / 44,2%	106 / 42,4%	144 / 57,6%

Таблица 4

Состояние клапанов подколенной вены у больных варикозной болезнью

Класс ХВН	Женщины (n=373) Абс / %		Мужчины (n=250) Абс / %	
	Клапаны состоятельны	Клапаны не состоятельны	Клапаны состоятельны	Клапаны не состоятельны
С 2	55 / 91,7%	5 / 8,3%	56 / 87,5%	8 / 12,5%
С 3	146 / 73,7%	53 / 26,6%	71 / 67,6%	34 / 32,4%
С 4	43 / 62,3%	26 / 37,7%	33 / 68,7%	15 / 31,3%
С 5-С 6	21 / 46,7%	24 / 53,3%	8 / 24,2%	25 / 75,8%
Всего	265 / 71,1%	108 / 28,9%	168 / 67,2%	82 / 32,8%

Таблица 5

Частота выявления недостаточности клапанов глубоких вен в разных сегментах

Класс ХВН	Женщины (n=373) Абс / %			Мужчины (n=250) Абс / %		
	Бедренный сегмент	Подколен- ный сегмент	Оба сегмента	Бедренный сегмент	Подколен- ный сегмент	Оба сегмента
С 2	10 / 16,7%	5 / 8,3%	0	13 / 20,3%	5 / 7,8%	3 / 4,7%
С 3	42 / 21,1%	16 / 8,0%	37 / 18,6%	30 / 28,6%	7 / 6,7%	27 / 25,7%
С 4	30 / 43,5%	9 / 13,0%	17 / 24,6%	29 / 60,4%	1 / 2,1%	14 / 29,2%
С 5-С 6	9 / 20%	4 / 8,9%	20 / 44,4%	7 / 21,2%	4 / 12,1%	21 / 63,6%

классах C5-6 эти показатели составили 64,4% и 84,8% соответственно. Недостаточность клапанов подколенной вены в классе C 2 диагностирована у 8,3% женщин и у 12,5% мужчин. В классах C5-6 она уже выявлена у 53,3% женщин и 75,8% мужчин.

В результате анализа встречаемости различных вариантов несостоятельности клапанов в бедренно-подколенном сегменте получены следующие результаты. Изолированная клапанная недостаточность бедренной вены выявлена у 91 (24,4%) женщины и у 79 (31,6%) мужчин. Несостоятельность клапанов только подколенной вены диагностирована у 34 (9,1%) женщин и 17 (6,8%) мужчин. В обоих венозных сегментах недостаточность клапанов имела у 74 (19,84%) женщин и у 65 (26%) мужчин. Данные о частоте выявления изолированной недостаточности клапанов бедренной и подколенной вен, а также их сочетании в разных клинических классах представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы, изолированная (в бедренной и подколенной венах) или сочетанная (в двух сегментах) клапанная недостаточность у пациентов обоего пола реже встречается в клиническом классе C2. Частота выявления изолированной несостоятельности клапанов подколенной вены во всех классах невелика и не превышает 13%. Обращает на себя внимание постепенное увеличение частоты изолированной клапанной недостаточности бедренной вены в клинических классах C 2, C 3, C 4. Наблюдается аналогичный рост частоты выявления несостоятельности клапанов одновременно в двух сегментах. Если у больных относящихся к клиническому классу C2, она составляла 0-4,7%, то у пациентов с классом недостаточности C 4 достигала 24,6-29,2%.

Интересный феномен наблюдается у больных с открытой или зажившей язвой (классы C5, C 6). У этой категории больных выявляемость изолированной недостаточности клапанов бедренной вены резко уменьшается в 2-3 раза, при этом приблизительно в 2 раза увеличивается число случаев несостоятельности клапанов одновременно в двух сегментах. Наш взгляд, проявившаяся закономерность имеет важное значение. Можно предположить, что у

больных с несостоятельностью клапанов бедренной вены клапанные структуры подколенного сегмента длительное время сохраняют свою полноценность и защищают ниже лежащие отделы венозного русла от гемодинамических нагрузок, обусловленных наличием ретроградных потоков крови в бедренном сегменте. Как только клапаны подколенной вены становятся несостоятельными, хроническая венозная недостаточность начинает прогрессировать, завершаясь развитием трофических язв. Такое предположение позволяет объяснить большую частоту выявления клапанной недостаточности одновременно в двух сегментах в клинических классах C 5 и C 6.

Таким образом, полученные в результате проведенного нами анализа данные свидетельствуют, что у больных варикозной болезнью частота выявления несостоятельности клапанов бедренной и подколенной вен варьирует в широких пределах и зависит от пола обследованных больных и в большей степени от стадии патологического процесса. Это позволяет объяснить довольно большой разброс цифр, приводимых разными авторами.

Частота выявления несостоятельности клапанов бедренной и подколенной вен увеличивается по мере прогрессирования хронической венозной недостаточности. У подавляющего числа пациентов с трофическими нарушениями имеется недостаточность клапанов подколенной вены. Причем в большинстве наблюдений у этой категории больных она сочетается с несостоятельностью клапанов бедренной вены. Можно предположить, что недостаточность клапанного аппарата глубоких вен развивается по нисходящему типу. Об этом свидетельствует резкое увеличение числа пациентов в клинических классах C 5 - C 6 с несостоятельными клапанами в обеих сегментах при существенном уменьшении количества случаев изолированной недостаточности клапанов бедренной вены.

Выявленные закономерности свидетельствуют о существенной роли клапанной недостаточности глубоких вен в патогенезе заболевания. Очевидно, что гемодинамические сдвиги, обусловленные несостоятельностью клапанов, приводят к развитию функциональ-

ных расстройств и трофических нарушений. Полученные результаты позволяют также прийти к ещё одному важному заключению. Учитывая, что прослеживается тенденция развития клапанной недостаточности глубоких вен по нисходящему типу, абсолютно обоснованным представляется применение корригирующих операций на клапанах бедренной вены. Такие вмешательства позволяют ликвидировать ретроградный кровоток в бедренной вене и тем самым предотвратить развитие недостаточности клапанов подколенной вены.

Заключение

1. Частота выявления несостоятельности клапанов бедренной и подколенной вен при варикозной болезни варьирует в широких пределах и зависит от пола больных, а также от стадии патологического процесса.

2. Чаще клапанная недостаточность глубоких вен встречается у больных, относящихся к клиническим классам С 4-С 6.

3. У подавляющего числа пациентов с трофическими нарушениями имеется недостаточность клапанов подколенной вены, причем в большинстве наблюдений она сочетается с несостоятельностью клапанов бедренной вены.

4. Клапанная недостаточность глубоких вен играет существенную роль в патогенезе заболевания, т.к. приводит к гемодинамическим сдвигам, способствующим прогрессированию ХВН.

Литература

1. Введенский, А.Н. Экстравазальная коррекция недостаточных клапанов глубоких вен каркасными спиралями в комплексном лечении варикозной болезни нижних конечностей / А.Н. Введенский, Э.В. Белоконев // Вестник хирургии. - 1981. - № 7. - С. 53-57.
2. Almgren, B. Primary deep venous incompetence in limbs with varicose veins / B. Almgren, I. Eriksson // Acta. Chir. Scand. - 1989. - Vol. 155, №9. - P. 455-460.
3. Darke, S.G. Venous ulceration and saphenous ligation / S.G. Darke, C. Penfold // Eur. J. Vasc. Surg. - 1992. - Vol. 6, №1. - P. 4-9.
4. Эндовазальная реконструкция венозных клапанов при варикозной болезни / К.Г. Абалмасов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 1996. - № 3. - С. 109-119.
5. Correction of lower extremity deep venous incompetence by ablation of superficial venous reflux / C.M. Sales [et al.] // Ann. Vasc. Surg. - 1996. - Vol. 10, № 2. - P. 186-189.
6. Wills, V. The use of routine duplex scanning in the assessment of varicose veins / V. Wills, D. Moylan, J. Chambers // Aust. N.Z.J. Surg. - 1998. - Vol. 68, № 1. - P. 41-44.
7. Константинова, Г.Д. Флебология / Г.Д. Константинова, А.Р. Зубарев, Е.Г. Градусов. - М.: Издательский дом Видар, 2000. - 160 с.
8. Prevalence of deep venous reflux in patients with primary superficial vein incompetence / N. Labropoulos [et al.] // J. Vasc. Surg. - 2000. - Vol. 32, № 4. - P. 663-668.
9. Daher, A. The role of popliteal vein incompetence in the diagnosis of saphenous-popliteal reflux using continuous wave doppler / A. Daher, V. Jones, A.F. da Silva / Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. - 2001. - Vol. 21, №4. - P. 350-352.
10. Гусак, В.К. Отдаленные результаты хирургического лечения варикозной болезни, осложненной клапанной недостаточностью глубоких вен нижних конечностей / В.К. Гусак, С.В. Ильющенко, А.А. Штутин // Украинський медичний часопис. - 2002. - № 5 (31). - С. 142-144.
11. Баранов, Г.А. Некоторые аспекты этиопатогенеза и диагностики хронической венозной недостаточности / Г.А. Баранов, П.Г. Дунаев. - Ярославль: Формат-принт, 2003. - 143 с.
12. Deep axial reflux, an important contributor to skin changes or ulcer in chronic venous disease / G. Danielsson [et al.] // J. Vasc. Surg. - 2003. - Vol. 38, №6. - P. 1336-1341.
13. Неинвазивная диагностика основных форм венозной гипертензии у больных варикозной болезнью / Б.С. Суковатых [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2003. - Т. 9, № 1. - С. 46-51.
14. Musil, D. Anatomic and hemodynamic changes in the venous vascular bed in the lower extremities with chronic venous insufficiency / D. Musil, J. Herman // Vnitř. Lek. - 2003. - Vol. 49, № 8. - P. 610-617.
15. Patterns of venous reflux in limbs with venous ulcers. Implications for treatment / C.V. Ioannou [et al.] // Int. Angiol. - 2003. - Vol. 22, №2. - P. 182-187.
16. Микрохирургическая реконструкция клапана бедренной вены при варикозной болезни / О.А. Алуханян [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2006. - Т. 12, № 2. - С. 77-82.
17. Введенский, А.Н. Варикозная болезнь / А.Н. Введенский. - Л.: Медицина, 1983. - 208 с.
18. Сушков, С.А. Способ исследования глубоких вен подколенного сегмента у больных с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / С.А. Сушков [и др.] // Новости хирургии. - 2006. - № 4. - С. 57-63.

Поступила 26.10.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА ДЛЯ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ В ПЕРИОД НОВОРОЖДЕННОСТИ И ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ ЖИЗНИ ОСТРУЮ ОЧАГОВУЮ ПНЕВМОНИЮ

ЗУЕВА О.С.

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

Резюме. В ходе нашей работы обследовано 45 детей раннего возраста с острой очаговой пневмонией. При оценке иммунного статуса было выявлено снижение показателей CD3+Т-общих, CD4+Т-хелперов, CD22+-, CD25+-лимфоцитов, ИРИ, уровня IgA в сыворотке крови, повышение CD8+Т-супрессоров, IgM и IgG ($p<0,05$). После проведенного лечения нормализации измененных показателей иммунитета к моменту выздоровления не было обнаружено. Всех пациентов мы разделили на две группы: первая группа получала стандартную схему реабилитации, опытная – ликопид с целью иммунокоррекции в амбулаторных условиях. В опытной группе мы получили повышение показателей общего иммунитета и достижение нормативных значений; снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями в течение первого года после перенесенной пневмонии. В контрольной группе показатели иммунитета оставались на достаточно низком уровне ($p<0,05$), частота случаев острой респираторной инфекции была высокой.

Ключевые слова: дети, пневмония, иммунитет, ликопид.

Abstract. During our research we investigated 45 young children with acute lobular pneumonia. While estimating immune status of the patients the reduction of CD3+-, CD4+-, CD22+-, CD25+-lymphocytes, level of IgA in blood serum and increase in the level of CD8+- lymphocytes, IgM and IgG were revealed. After treatment the rates of humoral and cellular immunity remained at low levels. All children were divided into 2 groups: in the first group the standard scheme of rehabilitation was used and the research group underwent ambulant therapy with lycopid for immunocorrection purpose. In the research group indices of general immunity rose and became normal ($p<0,05$), and acute respiratory viral infections morbidity decreased. In the first group cellular and humoral immunity indices remained at rather low levels, there were many cases of ARVI.

В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний бронхолегочной системы традиционно применяются антибиотики и химиотерапевтические препараты. Тем не менее, часто такая терапия не оправдывает возлагаемых на нее надежд. Это объясняется, прежде всего, резистентностью многих микроорганизмов к лекарственным

средствам, имеющимся в арсенале практической медицины. Появление новых поколений антибиотиков сопровождается немедленным возникновением новых устойчивых штаммов. Также не следует упускать из виду и многочисленные побочные эффекты антибактериальных препаратов и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие и пр. Кроме того, указанная терапия имеет выраженное побочное действие. Раз-

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул.П.Бровки, д.3, к.2, кв.102, д.тел. 26-02-52, моб. +37529306-49-09.
- Зуева О.С.

вивающийся после курса антибиотикотерапии синдром «иммунологической недостаточности» может привести как к персистенции возбудителя, рецидивам заболевания, так и к возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы [1, 7, 8].

Рядом исследований доказано участие иммунологических механизмов в патогенезе заболеваний легких, в том числе и в развитии острой пневмонии. Этот факт нашел отражение в серии работ по внедрению в схемы лечения острой пневмонии иммуномодуляторов для предупреждения прогрессивного нарушения функций органов дыхания, повторных заболеваний и хронизации процесса у пациентов с указанной патологией. Однако единого мнения по вопросу эффективной иммунореабилитации, а точнее оптимальному выбору иммуномодулирующего препарата для лечения и реабилитации пациентов с острой пневмонией, по настоящее время не существует [2, 3, 5, 6].

В связи с этим является актуальным изучение иммунологического статуса и путей его коррекции у детей с острыми пневмониями: для повышения эффективности этиотропной терапии и снижения побочных эффектов, проявляющихся в ходе ее применения; для повышения функциональной активности собственной иммунной системы и ускорения восстановления ее нарушенных звеньев; для снижения вероятности развития иммунодефицита.

Целью исследования явилось изучение клинико-иммунологической эффективности применения ликопида для иммунореабилитации детей, перенесших в период новорожденности и первые шесть месяцев жизни острую очаговую пневмонию.

Методы

Нами обследовано 45 детей в возрасте от 2 недель жизни до 6 месяцев, находившихся на лечении по поводу острой очаговой пневмонии в инфекционном боксированном отделении Витебской областной детской клинической больницы. Диагноз острой пневмонии был выставлен на основании анамнестических данных, клинической картины заболевания и подтвержден рентгенологическим

исследованием органов грудной клетки. Всем пациентам были проведены общеклинические, общелабораторные и инструментальные методы исследования (электрокардиография, рентгенографическое обследование органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) головного мозга, органов брюшной полости и вилочковой железы).

Иммунологическое исследование проводилось в периоды максимальных клинических проявлений и на момент выздоровления. Оно в себя: определение субпопуляционного состава лимфоцитов с использованием стабильных диагностикумов на основе моноклональных антител к CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD22⁺-, CD25⁺-рецепторам лимфоцитов, концентрации IgG, IgM, IgA в сыворотке крови по Манчини [9, 10]. После выписки из стационара все дети находились под наблюдением в течение года после перенесенной острой пневмонии.

Изучение анамнеза пациентов показало, что со стороны матерей детей с очаговыми пневмониями часто отмечалась хроническая патология урогенитального тракта (носительство хламидийной инфекции выявлено в 12% случаев, вируса простого герпеса в 5%, у 9% матерей имел место хронический пиелонефрит с обострениями во время настоящей беременности).

При анализе акушерского анамнеза в исследовательской группе было отмечено наличие у матерей 3% самопроизвольных выкидышей, 15% медицинских аборт, у 67% женщин выявлено отягощенное течение настоящей беременности: токсикозы первой половины беременности в 11% случаев, гестоз легкой и средней степени в 3%, у 31% женщин беременность протекала с угрозой прерывания, в 15% случаев она закончилась преждевременными родами. 13% женщин во второй половине беременности при УЗИ плода был выставлен синдром задержки внутриутробного развития плода, потребовавший стационарного лечения.

Из соматической патологии у матерей отмечались: анемия I степени у 8%, бронхиальная астма средней степени тяжести у 5%,

эндемический зоб I степени встречался в 4% случаев. 5% перенесли во время беременности ОРВИ, 2% женщин госпитализировались по поводу острой пневмонии. Курили во время беременности 5% матерей, 2% злоупотребляли алкоголем.

У 12% детей в анамнезе были указания на ранее перенесенные ОРВИ, в виде ринита и/или фарингита, в 6% случаев дети лечились амбулаторно по поводу острых бронхитов. 5% детей в возрасте до 2 месяцев перенесли острую двустороннюю пневмонию.

Результаты, полученные в ходе иммунологического исследования, выражали в виде среднего значения и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали при помощи t критерия Стьюдента.

В качестве контроля показателей иммунитета использованы результаты обследования 20 детей, поступивших в хирургическое отделение детской больницы для планового оперативного вмешательства по поводу паховых и пупочных грыж.

Результаты и обсуждение

Изучение клеточного и гуморального иммунитета у пролеченных детей показало отсутствие полной нормализации показателей к периоду выздоровления. У пациентов с острой очаговой пневмонией имело место статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания $CD3^+$ Т-общих, $CD4^+$ Т-хелперов, $CD22^+$ -лимфоцитов по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение супрессорного звена Т-клеточного иммунитета (рисунок 1).

Уровень сывороточного иммуноглобулина А у пациентов был несколько ниже нормативного значения ($0,59 \pm 0,125$ г/л и $0,65 \pm 0,32$ г/л соответственно), отмечалась гиперпродукция IgM и IgG.

Учитывая полученные данные, мы выделили из группы детей 20 пациентов, которым с целью иммунокоррекции измененных показателей системы иммунитета амбулаторно был рекомендован ликопид [4]. Препарат назначался в дозе 1 мг в сутки, курсом на 10 дней.

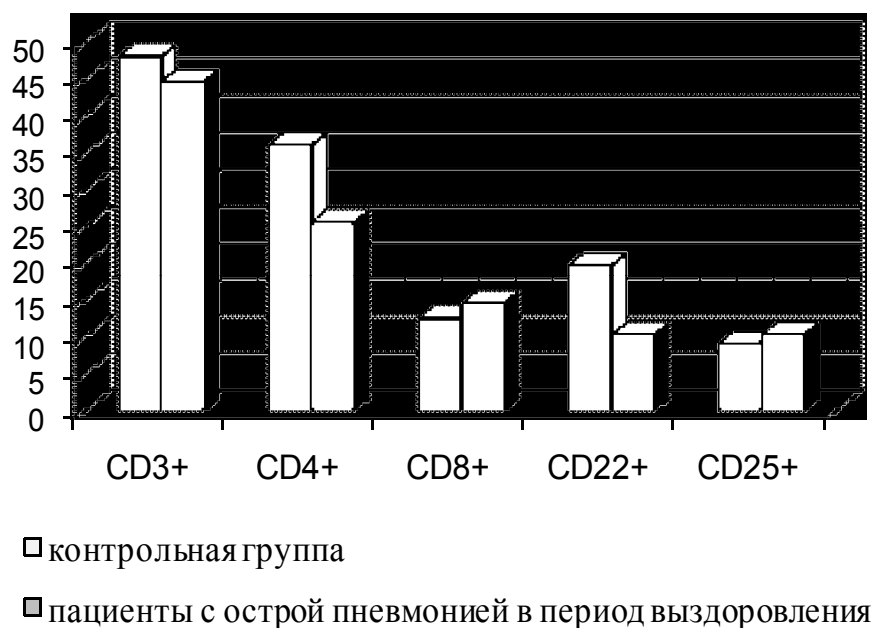


Рис. 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов у детей контрольной группы и пациентов с острой очаговой пневмонией в период выздоровления.

В качестве критериев для оценки эффективности применения ликопида были использованы: клинические критерии (частота эпизодов острой респираторной вирусной инфекции у ребенка в течение первого года после перенесенной пневмонии, длительность одного случая ОРВИ, осложненное течение инфекции) и иммунологические критерии (субпопуляционный состав лимфоцитов и уровень иммуноглобулинов А, G, М в сыворотке крови).

Анализ клинической эффективности иммунореабилитации выявил в подгруппе с ликопидом сокращение частоты эпизодов ОРВИ в течение первого года после перенесенной острой пневмонии. Так, у 75% детей в первые шесть месяцев после выписки из стационара не было зарегистрировано ни одного эпизода острой респираторной инфекции. В 25% случаев имело место однократное обращение за медицинской помощью по поводу указанной патологии. Средняя частота эпизодов ОРВИ за год на фоне приема ликопида составила $3,2 \pm 0,12$ дня. Учащения эпизодов заболевания или ухудшения состояния на фоне применения ликопида не отмечалось, в то время как у детей без ликопида за год регистрировалось в среднем $6,3 \pm 0,25$ случаев ОРВИ. Причем пятеро детей в связи с тяжестью течения респираторной инфекции, а также в результате развития осложнений (острой пневмонии – двое человек) были госпитализированы в профильные отделения детской и инфекционной больницы.

У детей, получавших ликопид амбулаторно, в среднем сокращалась продолжительность одного эпизода ОРВИ до $4,5 \pm 0,25$ суток, в отличие от пациентов без иммунореабилитации, где длительность случая респираторной инфекции составляла $7,1 \pm 0,12$ дней. Кроме того, непосредственно на фоне приема ликопида положительная динамика в клиническом состоянии больных достигалась быстрее, чем при использовании только традиционных средств, снижалась потребность в назначении антибиотиков.

У пациентов без иммунокоррекции в 60% случаев каждый эпизод ОРВИ сопровождался выраженным интоксикационным син-

дромом (лихорадкой выше 38°C , ухудшением общего самочувствия), яркой клинической картиной. У 89% детей лечение острой респираторной инфекции требовало включения антибактериальной терапии. А если учесть, что частота эпизодов ОРВИ в течение первого года после перенесенной острой пневмонии в группе пациентов без использования ликопида для реабилитационных мероприятий равна $6,3 \pm 0,25$ дням, то каждый ребенок получил за год не менее шести курсов антибактериальных препаратов, что, безусловно, может способствовать формированию антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

При исследовании через пять – шесть месяцев после выписки из стационара иммунного статуса пациентов, получавших ликопид, и детей, реабилитация которых проводилась по общепринятой схеме без использования иммуномодулятора, были получены результаты, представленные в таблице 1.

Установлено, что в группе пациентов, получавших ликопид, по сравнению с пациентами, у которых в реабилитационный период препарат не применялся, имело место статистически достоверное повышение относительных и абсолютных показателей CD3^{+} , CD4^{+} , CD22^{+} -лимфоцитов ($p < 0,05$), снижение относительного и абсолютного значения CD8^{+} Т-супрессоров, которые достигли нормативных показателей для данной возрастной группы. Уровень сывороточного IgA у пациентов с ликопидом был статистически достоверно увеличен по сравнению с группой детей без иммунореабилитации, а также по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Показатели иммуноглобулинов М и G были повышены по сравнению с нормативными значениями, однако не отличались от концентрации, определяемой у детей, не получавших ликопид в период реабилитации ($p < 0,05$).

У детей, перенесших острую очаговую пневмонию и не получивших с целью реабилитации ликопид, в первые шесть месяцев после заболевания имела место тенденция к улучшению относительных и абсолютных значений показателей общего иммунитета, однако отсутствовала их полная нормализация. Это объясняет высокий уровень заболеваемости

Таблица 1

Сравнение показателей иммунологического статуса у детей, получавших липоид, и детей, которым в реабилитационный период, данный препарат не назначался

Показатели	Единицы измерения	Контрольная группа (n=20)	Группа детей без липоида (n=13)	Группа детей с липоидом (n=12)
		M±m	M±m	M±m
CD3 ⁺	%	48,83±1,2	44,2±1,23*	47,5±1,6**
	х10 ⁹ /л	2,83±0,13	2,53±1,13*	2,75±0,22**
CD4 ⁺	%	36,3±0,87	29,4±1,7*	34,1±0,58**
	х10 ⁹ /л	1,63±0,2	1,33±0,48*	1,5±0,15**
CD8 ⁺	%	12,5±1,2	14,15±1,4*	12,9±0,85**
	х10 ⁹ /л	0,35±0,22	0,79±0,52*	0,54±0,15**
CD22 ⁺	%	19,8±0,2	14,35±1,1*	18,2±0,6**
	х10 ⁹ /л	1,15±0,24	0,92±0,25*	1,1±0,22**
CD25 ⁺	%	9,1±2,5	10,2±1,15*	10,1±0,85
	х10 ⁹ /л	0,53±0,1	0,58±0,24	0,55±0,15
ИРИ		2,9	2*	2,6**
IgA	г/л	0,65±0,32	0,56±0,1*	0,8±0,15**
IgM	г/л	0,82±0,41	1,12±0,15*	1,1±0,22
IgG	г/л	6,5±2,25	10,3±1,8*	11,9±0,7

Примечание:

1* - достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$) между показателями контрольной группы и группы детей без применения липоида;

2** - отличие между показателями группы без липоида и группой пациентов, получавших липоид ($p < 0,05$).

острыми респираторными инфекциями у данных пациентов в течение первого года после перенесенной острой очаговой пневмонии и позволяет отнести этих детей к группе высокого риска развития инфекционных заболеваний бронхолегочной системы и неблагоприятного течения инфекций респираторного тракта.

Заключение

По данным проведенного нами исследования можно сделать вывод, что иммунологические изменения, выявленные у детей первого полугодия жизни с острой очаговой пневмонией, относятся к проявлениям вторичного иммунодефицита, так как сохраняются измененными после выздоровления детей и не восстанавливаются до нормативных значений.

Подключение в реабилитационный период липоида повышает качество лечения данной категории пациентов, так как обеспечивает статистически достоверную ($c < 0,05$)

нормализацию показателей общего иммунитета, не достигших нормативных значений к моменту выздоровления; снижает частоту эпизодов острой респираторной вирусной инфекции в первый год после заболевания пневмонией; значительно улучшает клиническую картину и укорачивает продолжительность каждого случая ОРВИ, тем самым снижает потребность в назначении антибиотиков и длительность антибактериальной терапии у данной категории пациентов. В итоге сокращаются затраты на лечение и реабилитацию детей с острой очаговой пневмонией, что обеспечивает существенный экономический эффект.

Литература

1. Вторичные иммунодефицитные болезни / Д. К. Новиков [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 2. – С. 8-27.
2. Земсков, А. М. Иммунокоррекция при заболеваниях легких / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. И. Золотов // Иммунология. – 1998. – № 4 – С. 40-45.

3. Иммунологическая эффективность комбинированной иммуномодулирующей терапии детей раннего возраста с острой пневмонией / В. М. Земсков [и др.] // Педиатрия. – 1993. – № 4. – С. 32–35.
4. Иммунотерапевтические возможности применения ликопида в педиатрии: методическое пособие для врачей / Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва: Пептек, 2005. – 27 с.
5. Кириллов, В. И. Клиническая практика и перспективы иммунокорригирующей терапии в педиатрии / В. И. Кириллов // Прак. врач. – 1998. – № 12. – С. 9-12.
6. Муала, Ш. М. Иммунореабилитация ронколейкином и рибомунилом детей с затяжными пневмониями / Ш. М. Муала, В. И. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 4. – С. 28-30.
7. Новиков, Д. К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 198 с.
8. Новиков, Д. К. Иммунотерапия, иммунокоррекция и иммунореабилитация / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Ю. В. Сергеев // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2002. – № 3. – С. 7-17.
9. Новиков, Д. К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, В. В. Янченко // Иммунопатология аллергология инфектология. – 2000. – № 2. – С. 31-33.
10. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В. И. Новикова. – М.: Витебск. мед. ин-т, 1996. – 282 с.

Поступила 15.10.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.



© РЯБОВА Т.М., 2007

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2000-2006 гг.

РЯБОВА Т.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Уровень детской заболеваемости отражает итог взаимодействия экономических, экологических, социально-гигиенических и медико-организационных факторов в обществе. Рост показателей заболеваемости в современных экологических, социально-экономических условиях, низкий уровень рождаемости обуславливают необходимость изыскания эффективных диагностических и защитных мероприятий для ребенка как в пре- и постнатальных периодах жизни, так и в раннем периоде детства. Все это создает необходимость изучения показателей, характеризующих состояние здоровья детей первого года жизни.

Зная эпидемиологию детской заболеваемости в регионе, ведущие ее причины, возрастные особенности, организаторы здравоохранения получают возможность более рационально использовать имеющиеся резервы, что, несомненно, позволит снизить заболеваемость детей данного возраста.

В основе настоящего исследования лежало определение показателей заболеваемости детей в возрасте до 1 года, анализ ее структуры в Витебской области за период 2000-2006 гг., определение доли респираторной патологии в общем показателе заболеваемости и смертности, анализ структуры респираторной заболеваемости.

Ключевые слова: заболеваемость, дети.

Abstract. The level of children morbidity reflects the end result of interaction of economic, ecological, sociohygienic and medico-organizational factors in the society. The increase of morbidity in modern ecological and socio-economic circumstances and low birth rate necessitate the elaboration of effective diagnostic and preventive measures for children of different age groups. All these factors show the necessity of studying the data characterizing health status of children in their first year.

Knowledge of epidemiology of children morbidity in the region, its major reasons and age peculiarities will enable public health organizers to use the existing reserves more rationally, this leading to the decrease of morbidity in children of this age group.

The present study is based on the evaluation of parameters of morbidity in children under the age of 1 year, the analysis of its structure in Vitebsk region over a period from 2000 till 2006, the establishing of respiratory pathology share in the over-all index of morbidity and mortality, the analysis of respiratory pathology structure.

Эпидемиологический анализ заболеваемости позволяет объективно оценивать и прогнозировать ситуацию на территории (динамика, тенденция, структура), что способствует разработке современных подходов к их профилактике [1, 3, 4]. При проведении общего ситуационного анализа состояния здоровья детей выявляются приоритетные проблемы в службе охраны материнства и дет-

ства, решение которых является задачей нашего государства [2, 3, 5, 6]. Исходя из этого целью настоящего исследования явилось изучение динамики, тенденций и структуры заболеваемости детей первого года жизни в Витебской области.

Методы

Для реализации поставленных задач были использованы современные методы социально-гигиенических исследований: исто-

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул. Горького, д. 121, кв.5, тел. 8-029-711-08-81. - Рябова Т.М.

рический – изучение заболеваемости, анализ ее структуры на протяжении семилетнего периода; статистический – методики выкопировки сведений из первичной документации, вычисление абсолютных и относительных величин, методы анализа временных рядов, графический метод. В своем исследовании мы анализировали специальные показатели заболеваемости детей первого года жизни. Исходная информация для подсчета показателей, характеризующих состояние здоровья новорожденных и детей раннего возраста, была получена из ведомственных отчетов: «О медицинской помощи детям» (форма №31). Анализ проводился за семилетний период (2000-2006 гг.). Предметом исследования служила динамика заболеваемости детей первого года жизни в Витебской области за период 2000-2006 гг.

Данные были обработаны с помощью статистических методов. Рассчитывались относительные величины, а именно интенсивные по уровню заболеваемости и экстенсивные показатели по структуре заболеваемости. Статистическая совокупность составила 100%.

Результаты и обсуждение

В последнее десятилетие обострился ряд медико-демографических проблем. При отрицательном естественном приросте и снижении общей численности населения в республике имело место снижение удельного веса детей 0-14 лет [2, 5, 7]. Наряду с этим с 2005 г. наметилась положительная тенденция в увеличении рождаемости и увеличении удельного веса детей первого года жизни (таблица 1).

Для оценки основных тенденций в состоянии здоровья новорожденных и детей первого года, как определяющего дальнейшую жизнь, использовались данные о рождаемости,

распределении по группам здоровья на начало и конец учетного года, охвате грудным вскармливанием, заболеваемости, смертности [3, 4, 5, 7].

Ежегодно в Витебской области появляется на свет около 10 000 новых жителей. Отслеживаемая неблагоприятная тенденция этого важного демографического показателя с 2005 г. изменила свой характер (таблица 2).

В Республике Беларусь сохранилась система оценки состояния здоровья детей и распределение их в зависимости от этого по группам здоровья (по С. М. Громбаху). Сравнительная оценка состояния здоровья новорожденных детей и распределение по группам здоровья представлена в таблице 3.

Очевидны неблагоприятные тенденции в снижении числа здоровых новорожденных и увеличении детей с патологией, позволяющей отнести их к III-IV-V группам здоровья. Обращает внимание также увеличение доли детей, имеющих риск развития патологии.

Принципы диспансерного наблюдения с соблюдением комплекса лечебно-профилактических мероприятий, а также динамичность процессов жизнедеятельности, адекватность и благоприятность ответа на проводимые мероприятия способствовали значительному изменению ситуации по достижении 1-го года жизни (таблица 4).

Оценивая характеристику состояния здоровья детей, достигших годовалого возраста в Витебской области за семилетний период (2000-2006 гг.), становится очевидным снижение доли здоровых детей. Ощутимы отрицательные сдвиги в увеличении числа детей с хронической патологией в стадии компенсации, субкомпенсации и декомпенсации.

Анализируя динамику распределения по группам здоровья новорожденных и детей,

Таблица 1

Возрастной состав детского населения Витебской области, находящегося под наблюдением в детских поликлиниках в 2000-2006 гг.

Возраст детей	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
0 – 14 лет	251634	240220	230027	218935	211091	198051	191195
в т.ч. до 1 года	10675	10253	9643	9721	9555	10053	10743

Таблица 2

Показатели рождаемости в Витебской области за период 2000-2006 гг.

Рождаемость	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
‰	8,5	8,0	7,7	8,0	7,9	8,1	8,7

Таблица 3

Сравнительная характеристика состояния здоровья новорожденных детей Витебской области за период 2000-2006 гг.

Группа здоровья (%)	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
I	12,27	11,00	11,62	11,26	9,10	7,84	7,78
II	84,78	85,79	84,92	85,03	86,97	88,20	87,60
III	2,87	3,14	3,33	3,60	3,65	3,90	4,50
IV-V	0,08	0,07	0,13	0,11	0,28	0,06	0,12

Таблица 4

Сравнительная характеристика состояния здоровья детей, достигших 1-го года, в Витебской области за период 2000-2006 гг.

Группа здоровья (%)	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
I	57,10	53,97	53,97	56,48	58,40	54,00	55,12
II	40,54	43,83	42,64	40,75	38,60	42,49	40,82
III	2,15	2,01	1,73	2,43	2,62	3,14	3,66
IV-V	0,21	0,19	0,30	0,34	0,38	0,37	0,40

Таблица 5

Охват грудным вскармливанием детей первого года жизни в Витебской области за период 2000-2006 гг.

Грудное вскармливание (%)	2000 г.	2001 г.	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.
До 3 месяцев	71,88	80,06	81,44	80,40	81,62	84,18	83,89
До 6 месяцев	31,70	49,13	49,30	49,49	51,04	53,44	52,78
До 12 месяцев	13,10	15,40	16,81	20,44	20,45	22,41	22,72

достигших 1 года, мы отмечаем как положительные сдвиги в увеличении числа здоровых детей в течение календарного года, так и отрицательные в увеличении числа детей с хронической патологией.

Важным фактором, определяющим состояние здоровья детей, является грудное вскармливание. За последние семь лет число детей, находившихся на естественном вскармливании до трех месяцев, увеличилось с 71,88% в 2000 г. до 83,89% в 2006 г. Количество детей, получавших материнское молоко до шести месяцев, выросло с 37,7% в 2000 г. до 52,78% в 2006 г. Это подчеркивает возмож-

ность управления факторами здоровья. Оценка охвата грудным вскармливанием в течение семи лет представлена в таблице 5.

В числе мероприятий по разработке программ укрепления здоровья большое место занимает изучение тенденций и закономерностей заболеваемости. Специальные показатели заболеваемости у детей первого года жизни представлены в таблице 6.

Специальный показатель общей заболеваемости составлял в 2000 г. 152861,8 на 100 тыс. детского населения первого года жизни. За период 2000-2002 гг. наблюдалась неблагоприятная тенденция в приросте показателя

общей заболеваемости. Темп роста за 2001 г. составил 104,5%. Ощутимые положительные тенденции в снижении уровня общей заболеваемости наметились в 2005-2006 гг. Темп роста показателя общей заболеваемости составил 95,5% 2005 году и 93,7% в 2006 году.

Болезни органов дыхания (J00 – J99) оставались и остаются ведущей причиной заболеваемости у детей, в том числе грудного возраста. Острая респираторная патология составляла от 62 до 68% общей заболеваемости (таблица 7).

Показатель заболеваемости в этом классе в 2000 г. в Витебской области составлял 104365,33 на 100 тыс. детей первого года жизни.

Темп роста в классе болезней органов дыхания составил за 2001 г. 104,7%. В структуре причин младенческой смертности болезни органов дыхания в 2000 г. занимали 3-е место (14%) после отдельных состояний периода новорожденности (39%) и врожденных пороков развития (24%). Благодаря медико-организационным, лечебным и профилактическим мероприятиям, проводимым в Витебской области на всех уровнях оказания медицинской помощи детям грудного возраста, удалось изменить тенденцию показателей. В 2004 г. темп роста заболеваемости составил 99,6%, в 2005 и 2006 гг. 95,3% и 91,7% соответственно.

Анализируя структуру младенческой смертности, мы констатируем снижение доли

болезней органов дыхания в ее структуре с 9% в 2003 г. до 4% в 2004 г. и до 1% в 2005 г. В 2006 г. в Витебской области не было зарегистрировано смертельных исходов от болезней органов дыхания.

Острая пневмония (J12 – J18) – острый воспалительный процесс в легочной ткани. Актуальность проблемы пневмонии связана не только с тем, что она является частым заболеванием, но и главным образом с тем, что у детей первого года жизни это одно из наиболее тяжелых заболеваний. В структуре респираторной патологии ее удельный вес около 2%, а показатели заболеваемости за 2000-2006 гг. колебались от 1580,32 до 2103,7 случаев на 100 тыс. детей первого года жизни (рисунок 1), что соответствовало эпидемиологическим данным о распространенности пневмоний у детей этого возраста в России, странах Европы и США.

В своем исследовании мы проводили анализ заболеваемости по наиболее важным классам, определяющим уровень общей заболеваемости и влияющим на формирование респираторной патологии.

Особенности течения перинатального периода значительно влияют, а иногда и определяют состояние здоровья индивидуума. Именно поэтому мы провели анализ заболеваемости этого класса. «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (P00 – P96) занимали второе ранговое место в об-

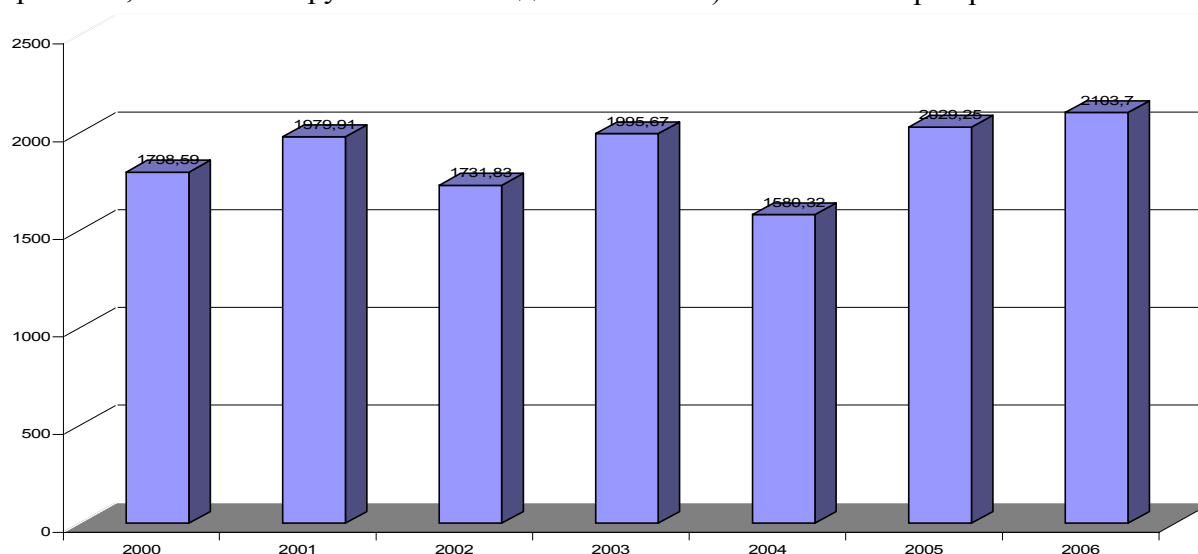


Рис.1. Динамика показателей заболеваемости пневмонией детей первого года жизни в Витебской области за период 2000-2006 гг. (на 100 тыс. детей первого года жизни).

Таблица 6

**Показатели заболеваемости детей первого года жизни в Витебской области
за период 2000-2006 гг. (на 100 тыс. детского населения первого года жизни)**

Болезни	Годы						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Все болезни	152861,82	159738,61	159846,52	155755,58	156462,58	149418,08	139979,52
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	4749,41	4262,16	4842,89	6182,49	4908,43	5083,06	4421,48
Новообразования	234,19	292,59	352,58	473,20	450,03	387,94	623,66
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	4871,19	5374,03	5859,17	5565,27	6855,05	6366,26	6264,54
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	2051,52	1989,66	1742,19	1841,37	1998,95	1392,62	1787,21
Болезни нервной системы и органов чувств	7437,94	8007,41	9748	9422,9	10340,13	9370,34	10955,97
Болезни системы кровообращения	243,56	429,14	280	349,76	470,96	258,63	214,09
Болезни органов дыхания	104365,33	109246,07	108659,13	99321,06	98880,17	94280,31	86456,3
Болезни органов пищеварения	4065,57	4623,04	6128,8	6532,25	6760,86	6246,89	6031,84
Болезни кожи и подкожной клетчатки	5723,65	6407,88	5019,18	6511,68	6603,87	8823,23	7092,99
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	299,77	390,13	280	174,88	272,11	198,95	390,95
Болезни мочеполовой системы	824,36	838,78	985,17	1203,58	1684,98	994,73	1191,47
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	14763,46	14434,8	11210,2	11943,22	11041,34	9927,38	8815,04
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	1667,45	1823,86	1980,71	2540,89	3097,85	3143,34	3425,49
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	627,63	165,81	1399,98	2355,72	1214,02	1183,73	781,91
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	936,77	1462,99	1358,5	1337,31	1883,83	1760,67	1526,58

щей структуре заболеваемости на протяжении семилетнего периода. Доля этого класса составляла от 9,66 до 6,3% (таблица 7), причем если в 2000 г специальный показатель заболеваемости составлял 14763,5 на 100 тыс. детей первого года жизни, то в 2006 г. он снизился до 8815 случаев.

Состояние иммунологической резистентности во многом определяется нормальным неврологическим статусом растущего и развивающегося организма. Исходя из этого мы провели анализ показателей заболеваемости нервной системы, которой принадлежало третье ранговое место в структуре общей патологии. В общей структуре заболеваемости на долю этой патологии приходилось от 4,87 до 7,83% (таблица 7). Очевидна неблагоприятная тенденция в росте неврологической патологии в динамике.

Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50 – D89), занимали четвертое ранговое место в общей структуре заболеваемости. Более 97% приходилось на долю железодефицитных анемий (D50), которые, как известно, являются модифицирующими факторами респираторных заболеваний. Анализ показателей заболеваемости выявил неблагоприятные тенденции в росте данной патологии. Значительные темпы роста были отмечены в 2001, 2002, 2004 гг. – 110,3%, 109%, 123,2% соответственно. С 2005 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости в классе: темп роста в 2005 г. составил 92,9%, а в 2006 г. – 98,4%.

В структуре заболеваемости детей первого года жизни класс A00 – B99 (некоторые инфекционные и паразитарные болезни) занимал седьмое ранговое место. На его долю приходилось около 3% общей заболеваемости (таблица 7). По статистическим данным Витебской области, совпадающим с данными ВОЗ, большая часть заболеваний приходилась на острые кишечные инфекции (A00 – A09) – 53%. Проводимые в области организационные и лечебно-профилактические мероприятия позволили добиться снижения заболеваемости класса в целом и острыми кишечными

инфекциями в частности. Однако в структуре младенческой смертности доля этого класса составляла в течение семилетнего периода от 4 до 7%, имея тенденцию к росту с 2004 г.

Врожденные аномалии [пороки развития], деформации и хромосомные нарушения (Q00 – Q99) занимали 8 место в структуре детской заболеваемости. В Витебской области удельный вес ВПРПН составлял за 2000-2006 гг. от 1,09% до 2,45% от всех заболеваний. Доля ВПРПН в структуре причин младенческой смертности за последние 7 лет колебалась от 23% до 39% и не имела тенденции к снижению. По статистическим данным, в 2000 г. врожденные аномалии в Витебской области диагностировали с частотой 1667,5 на 100 тыс. детского населения 1-го года жизни. На протяжении семилетнего периода в области сохранялась неблагоприятная тенденция в росте этого показателя: темпы роста составили в 2001-2006 гг. 109,4%, 108,6%, 128,3%, 121,9%, 101,5% и 109% соответственно. К 2006 г. показатель достиг 3425,5 на 100 тыс. детей 1-го года жизни.

Учитывая влияние эндокринного статуса на течение респираторной патологии, мы провели анализ заболеваемости класса E00 – E90 «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ», занимающего девятое место в общей структуре заболеваемости (таблица 7). Рахит и белково-энергетическая недостаточность в структуре этого класса болезней составили более 75%. Лидирующее место принадлежало рахиту, частота встречаемости которого в 2000 г. составила 1133,5 на 100 тыс. детей 1-го года жизни. За 2006 г. темп роста заболеваемости рахитом составил 123,7%. Сходную тенденцию имела и белково-энергетическая недостаточность. Темп роста за 2006 г. составил 161,2%. Заболеваемость врожденным гипотиреозом, болезнями щитовидной железы, сахарным диабетом, муковисцидозом, фенилкетонурией не отличались от среднепопуляционных и не имели тенденции к увеличению.

Новообразования (C00 – D48) занимали 13 место в общей структуре заболеваемости (таблица 7). Оценивая динамику за семилет-

Таблица 7

**Структура заболеваемости (%) детей первого года жизни
в Витебской области за период 2000-2006 гг.**

Болезни / (%)	Годы						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Все болезни	100	100	100	100	100	100	100
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	3,11	2,67	3,03	3,97	3,14	3,4	3,16
Новообразования	0,15	0,18	0,22	0,3	0,29	0,26	0,44
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3,19	3,36	3,66	3,58	4,38	4,26	4,47
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1,34	1,25	1,09	1,18	1,28	0,93	1,28
Болезни нервной системы и органов чувств	4,87	5,01	6,1	6,05	6,61	6,27	7,83
Болезни системы кровообращения	0,16	0,27	0,18	0,23	0,3	0,17	0,15
Болезни органов дыхания	68,27	68,4	67,98	63,77	63,2	63,1	61,76
Болезни органов пищеварения	2,66	2,89	3,83	4,19	4,32	4,18	4,31
Болезни кожи и подкожной клетчатки	3,74	4	3,14	4,18	4,22	5,91	5,07
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	0,2	0,24	0,18	0,11	0,17	0,13	0,28
Болезни мочеполовой системы	0,54	0,53	0,62	0,77	1,08	0,67	0,85
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	9,66	9,04	7,01	7,67	7,06	6,64	6,3
Врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения	1,09	1,14	1,23	1,63	1,98	2,1	2,45
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	0,41	0,1	0,88	1,51	0,77	0,8	0,56
Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	0,61	0,92	0,85	0,86	1,2	1,18	1,09

ний период, мы констатируем очевидный рост заболеваемости этой патологией с 234,2 в 2000 г. до 623,7 в 2006 г. на 100 тыс. детей первого года жизни. Обращает внимание рост встречаемости злокачественных новообразований у детей первого года жизни: 9,4 в 2000 г. и 27,9 в 2006 г. на 100 тыс. детей этого возраста.

Заключение

1. Оценивая показатели заболеваемости детей первого года жизни в Витебской области за период 2000-2006 гг., необходимо отметить положительные тенденции в снижении уровня общей, респираторной и инфекционной заболеваемости, а также по классу «От-

дельные состояния, возникающие в перинатальном периоде».

2. Неблагоприятные тенденции в повышении заболеваемости отмечены по следующим нозологиям: новообразования, болезни крови и кроветворных органов, болезни нервной системы, болезни органов пищеварения, мочеполовой системы. Почти двукратное повышение показателей заболеваемости по причинам врожденных аномалий развития, симптомов, признаков и отклонений от нормы, не классифицируемых, а также травм, отравлений, последствий воздействия внешних причин.

3. Самый высокий удельный вес в структуре заболеваемости детей первого года жизни на протяжении всего анализируемого периода имел класс болезней органов дыхания. Выявлено снижение интенсивных показателей заболеваемости острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей, гриппом и удельного веса этих нозологических форм в общей структуре детской патологии. В то же время отмечен рост заболеваемости пневмониями за семилетний период наблюдения на 17%. Отмечающиеся негативные тенденции в состоянии здоровья детей требуют оптимизации профилактических

кой, диагностической и лечебно-оздоровительной работы.

Литература

1. Глушанко, В.С. Общественное здоровье и здравоохранение: курс лекций для отечественных студентов / В.С. Глушанко. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2001. – 359 с.
2. Гулицкая, Н.И. Состояние здоровья детей в Республике Беларусь / Н.И. Гулицкая, Л.Н. Ломоть // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2004. – №4. – С. 13-17.
3. Доскин, В.А. Многофакторная оценка состояния здоровья детей раннего возраста / В.А. Доскин, З.С. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – №6. – С. 30-37.
4. Основы организационно-методической службы и статистического анализа в здравоохранении / Э.А. Вальчук [и др.]; под общ. ред. Э.А. Вальчука. – Минск: Харвест, 2007. – 400 с.
5. Пилипцевич, Н.Н. Сохранение и укрепление здоровья народа – залог величия, могущества и богатства государства / Н.Н. Пилипцевич, И.С. Абельская, Т.П. Павлович // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2004. – №2 – С. 3-7.
6. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности / А.А. Баранов [и др.]. // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №2. – С. 4-8.
7. Тесакова, М.Л. Пути снижения мертворождаемости / М.Л. Тесакова, И.И. Немера // Медицинские новости. – 2004. – № 11. – С. 88-89.

Поступила 17.09.2007 г.
Принята в печать 28.11.2007 г.

СОСТОЯНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

РОМАНОВ Г.Н.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Резюме. Нарушение функции щитовидной железы является одним из факторов риска снижения минеральной плотности костной ткани (МПК) и увеличения риска переломов. Основными причинами снижения МПК являются избыточный уровень тиреоидных гормонов, нарушение выработки кальцитонина и паратгормона, а также длительность заболевания щитовидной железы. В ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» проведено исследование МПК различных отделов скелета у 69 здоровых юношей в качестве контрольной группы и у 86 пациентов, прооперированных по поводу папиллярного заболевания щитовидной железы в различные возрастные периоды. В результате исследования выявлено значительное снижение МПК у пациентов, прооперированных на этапе формирования пика костной массы в сравнении с группой контроля. Полученные данные позволяют сделать вывод, что начало заболевания до становления пика костной массы является дополнительным фактором риска снижения МПК.

Ключевые слова: минеральная плотность кости, щитовидная железа, гипотиреоз.

Abstract. Thyroid function disorder is one of the risk factors of bone mineral density (BMD) decrease and fractures risk increase. The main cause of BMD decrease is excess level of thyroid hormones, calcitonin and parathyroid hormone making disorder including the duration of thyroid disease. In the Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology there was provided a study of bone tissue mineral density of various skeleton sections at 69 healthy young men as a control group and at 86 patients operated on account of thyroid papillary cancer during different age periods. As a result of the study there was revealed considerable BMD decrease at patients operated at the stage of formation of bone mass peak in comparison with the control group. The obtained data allow concluding that the beginning of the disease up to formation of bone mass peak is the additional risk factor of BMD decrease.

Препараты тиреоидных гормонов широко используются для лечения пациентов с различными заболеваниями щитовидной железы. Кроме того, прием этих препаратов обязателен в качестве превентивной терапии после проведения радикального опе-

ративного лечения по поводу папиллярного рака щитовидной железы. В последние годы проведен ряд исследований по изучению влияния гормональной терапии тиреоидными гормонами на состояние МПК у женщин и оценке риска развития остеопоротических переломов в постменопаузальном периоде [1]. Несмотря на то, что заболевания щитовидной железы чаще встречаются у женщин, у мужчин они протекают более агрессивно и требуют длительного назначения гормональной

Адрес для корреспонденции: г.Гомель, ул. Ильича, 290, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, тел. (0232) 38 99 18.- Романов Г.Н.

тироидной терапии. После аварии на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь значительно увеличилось количество пациентов со злокачественной патологией щитовидной железы, выявленной в детском и подростковом возрасте [2]. После проведенного оперативного лечения необходим пожизненный прием супрафизиологической (супрессивной) дозы синтетических тироидных препаратов. Ранее проводились изучения влияния лечения дифференцированного рака щитовидной железы на МПК, но ввиду небольшого числа проведенных исследований и недостаточного количества пациентов, включенных в протокол обследования, опубликованные данные зачастую носят противоречивый характер (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, максимальное количество мужчин, принявших участие в исследовании, не превысило 55, при этом средний возраст исследуемых старше 40 лет. Основной акцент исследователей был сделан на изучении влияния дозы принимаемого синтетического тироидного препарата, глубины супрессии тиротропного гормона и длительности терапии. Снижение костной массы при остеопорозе на современном этапе рассматривается как комбинация недостаточного формирования пика костной массы в молодом возрасте и интенсивной потери прочности кости на протя-

жении жизни. Процесс формирования пика костной массы является в большинстве своем генетически детерминированным, однако на этот процесс может оказывать влияние множество факторов, к которым относятся и заболевания щитовидной железы [10].

Целью данного исследования было изучение нарушений МПК у молодых мужчин, оперированных по поводу папиллярного заболевания щитовидной железы в различные возрастные периоды.

Методы

Исследование проводилось в эндокринологическом отделении Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины». В исследование были включены 85 пациентов мужского пола, оперированных по поводу папиллярного заболевания щитовидной железы в возрасте от 7 до 33 лет. Всем пациентам была проведена тотальная или гемитироидэктомия с последующим назначением супрессивной дозы синтетического тироидного гормона. Отбор группы пациентов был ограничен возрастом пика костной массы и составил на момент обследования в среднем 26,8 лет (от 20 до 38 лет). В группу контроля вошли 69 студентов ВУЗов г. Гомеля без определенных жа-

Таблица 1

Исследования влияния супрессивной терапии на МПК у пациентов мужского пола с дифференцированным раком щитовидной железы

Автор исследования, страна	Год проведения исследования	Количество мужчин в исследовании	Возраст	Результат
Karner et all, Хорватия [3]	2005	9	41,8±10	снижение МПК только в предплечье
Хмара И.М., Беларусь [4]	2006	55	40,8±1,9	не влияет на МПК
Florkowski С.М, Новая Зеландия [5]	1993	6	27-75	не влияет на МПК
Görres G, Швейцария [6]	1996	18	52,5±15,4	не влияет на МПК
Jodar et all, Испания [7]	2001	17	45±12	влияет на МПК аксиального скелета
Marcocci et all, Италия [8]	1997	26	42,8±1,6	не влияет на МПК
Rosen et all, США [9]	1998	18	44±2	не влияет на МПК

лоб на состояние здоровья, не имеющих хронических заболеваний, потенциально влияющих на костный метаболизм, не принимающих какие-либо медикаменты и лекарственные средства. Проведение исследования было одобрено на заседании этического комитета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ». Алгоритм исследования включал анкетирование групп исследуемых и определение МПК. В анкету были включены вопросы о курении, приеме алкоголя, употреблении кофе, регулярной физической нагрузке, употреблении молочных продуктов. Физикальное обследование включало измерение длины тела, веса и расчет индекса массы тела (ИМТ). Из анамнестических данных учитывался возраст проведения оперативного вмешательства на щитовидной железе, наличие переломов в прошлом и у близких родственников. Исследование показателей МПК проводилось в передне-задней проекции поясничных позвонков (L_1 - L_4), обеих шейках бедренных костей с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (GE Lunar Prodigy Advance, США). Результаты исследования выражены в абсолютных единицах ($г/см^2$). Расчет стандартных отклонений в опытной группе проводился для каждого измерения с использованием среднего значения и стандартного отклонения из контрольной группы в пределах между 10-й и 90-й перцентилями и высчитывался по формуле: «количество стандартных отклонений = (результат МПК пациента – среднее значение контрольной группы)/стандартное отклонение контрольной группы».

Статистический анализ был проведен с использованием прикладной компьютерной программы STATISTICA 6,0. Были использованы методы описательной статистики, расчет перцентилей и проведение теста хи-квадрат. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ данных анкетирования студентов, включенных в исследование, не выявил значимых факторов риска нарушений МПК, что позволило использовать эту категорию в качестве контрольной группы. Средний возраст и ИМТ студентов составил $20,5 \pm 0,7$ лет и $22,9 \pm 3,0$ $кг/м^2$ соответственно. По данным литературы, возраст от 19 до 44 лет относится к 4-й возрастной группе и характеризуется максимальным содержанием минерального компонента кости и может рассматриваться как пик минеральной плотности костной ткани [1]. Для дальнейшего использования группы в качестве контрольной проведен расчет 10-й и 90-й перцентили, среднего значения и стандартного отклонения. Характеристика исследуемых показателей представлена в таблице 2.

Учитывая, что возраст исследуемых соответствует возрастным границам пика костной массы, отсутствие у них хронических заболеваний и других факторов риска нарушения МПК, рассчитанные показатели можно условно принять за норматив пика минеральной плотности костной ткани и использовать

Таблица 2

Показатели МПК в поясничном отделе позвоночника и шейках бедренных костей контрольной группы (n=69)

Зона исследования МПК	среднее значение	стандартное отклонение	10-я перцентиль	90-я перцентиль
L_1 МПК, $г/см^2$	1,114	0,072	0,957	1,262
L_2 МПК, $г/см^2$	1,242	0,078	1,092	1,374
L_3 МПК, $г/см^2$	1,290	0,084	1,123	1,454
L_4 МПК, $г/см^2$	1,272	0,089	1,112	1,468
$L_1 - L_4$ МПК, $г/см^2$	1,229	0,076	1,079	1,360
Среднее значение МПК шеек бедренных костей, $г/см^2$	1,156	0,086	1,010	1,360

Таблица 3

Показатели МПК в зависимости от времени проведенного оперативного лечения

Зона исследования МПК	Группа 1 n=20	Группа 2 n=26	Группа 3 n=39
L ₁ МПК, гр/см ²	1,054±0,185	1,175±0,167	1,171±0,138
L ₂ МПК, гр/см ²	1,175±0,212	1,308±0,168	1,291±0,141
L ₃ МПК, гр/см ²	1,235±0,177	1,383±0,174	1,361±0,150
L ₄ МПК, гр/см ²	1,196±0,183	1,314±0,161	1,312±0,137
L ₁ – L ₄ МПК, гр/см ²	1,169±0,182	1,300±0,163	1,288±0,131
Среднее значение МПК шеек бедренных костей, гр/см ²	1,087±0,166	1,202±0,151	1,143±0,147

в качестве референтных значений контрольной группы.

Анализ денситометрических показателей проведен по четырем поясничным позвонкам и обеим шейкам бедренных костей у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы. По срокам проведения оперативного лечения пациенты были разделены на 3 группы: в первую группу вошли пациенты, прооперированные в возрасте до 14 лет, во вторую – от 14 до 18 лет и в третью группу – старше 18 лет. Результаты показателей МПК по группам представлены в таблице 3.

Показатели минеральной плотности, выраженные абсолютными цифрами, трудны для интерпретации и статистического анализа. Для оценки изменений МПК в сравнении с нормальными показателями в денситометрической практике используется расчет относительных показателей в виде стандартных отклонений от референтной нормы. Согласно

рекомендациям ВОЗ, снижение МПК менее -1,0 стандартного отклонения принято считать нарушением минерализации костной ткани [11]. В связи с этим, для оценки степени нарушения МПК у пациентов в поясничном отделе позвоночника и шейках бедренной кости было рассчитано количество стандартных отклонений от показателей МПК контрольной группы. Расчет проведен по средним показателям поясничного отдела позвоночника (L₁ – L₄) и среднего значения МПК правой и левой шеек бедренных костей. В таблице 4 показано распределение пациентов с низкой МПК (менее -1,0 стандартного отклонения) и с нормальной МПК (более -1,0 стандартного отклонения) в зависимости от возраста проведения оперативного лечения.

Проверка статистической гипотезы достоверности различий проведена с помощью теста хи-квадрат. Результаты исследования показали, что существует статистически зна-

Таблица 4

**Количество пациентов с низкой и нормальной МПК
в зависимости от возраста проведенного оперативного лечения**

Поясничный отдел позвоночника			Шейки бедренных костей		
Возраст на момент оперативного лечения	Количество пациентов со значением стандартного отклонения <-1,0	Количество пациентов со значением стандартного отклонения >-1,0	Возраст на момент оперативного лечения	Количество пациентов со значением стандартного отклонения <-1,0	Количество пациентов со значением стандартного отклонения >-1,0
до 14 лет	11	9	до 14 лет	7	13
от 14 до 18 лет	6	21	от 14 до 18 лет	6	21
старше 18 лет	24	32	старше 18 лет	14	25

чимое ($p < 0,01$) различие в возрастных группах по МПК поясничного отдела позвоночника и отсутствие достоверных отличий по МПК шейк бедренных костей ($p = 0,464$) в зависимости от возраста проведения оперативного лечения на щитовидной железе. Полученные данные свидетельствуют о том, что патологическим изменениям подвержена в большей степени костная ткань поясничного отдела позвоночника, чем проксимальные отделы бедра, что связано с различным соотношением губчатого и компактного компонента кости в разных зонах скелета.

Заключение

Таким образом, время проведения оперативного лечения по поводу папиллярного заболевания щитовидной железы является дополнительным фактором риска снижения МПК поясничного отдела позвоночника в трудоспособном возрасте, что необходимо учитывать при планировании профилактических и реабилитационных мероприятий по предотвращению развития остеопороза в отношении пациентов, оперированных на этапе формирования пика костной массы.

Литература

1. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И.Беневоленской. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
2. Рак щитовидной железы: 15 лет после Чернобыля: сборник / Е.П. Демидчик, Ю. Е. Демидчик [и др.] // Беларусь и Чернобыль. 15 трудных лет: материалы Меж-
дунар. науч.-практ. конф. – Минск. – 2001. – Ч. 1. – С. 20-21.
3. Karner, I. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine / I. Karner // Eur. J. Med. Res. – 2005. – Vol. 10, N 11. – P. 480-488.
4. Хмара, И. М. Минеральная плотность костной ткани у больных раком щитовидной железы на фоне лечения левотироксином натрия / И. М. Хмара // Клиническая медицина. – 2005. – №10. – С. 61-66.
5. Florkowski, C M. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for thyroid carcinoma / C. M. Florkowski // N. Z. Med. J. – 1993. – Vol. 106, N 966. – P. 443-444.
6. Gurses, G. Bone mineral density in patients receiving suppressive doses of thyroxine for differentiated thyroid carcinoma / G. Gurses // Eur. J. Nucl. Med. – 1996. – Vol. 23, N 6. – P. 690-692.
7. Jydar, E. Bone mineral density in male patients with L-thyroxine suppressive therapy and Graves disease / E. Jydar // Calcif. Tissue. Int. – 2001. – Vol. 69, N 2. – P. 84-87.
8. Marcocci, C. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine / C. Marcocci / J Bone Miner Res. – 1997. – Vol. 12, N 1. – P. 72-77.
9. Rosen, H. N. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine, but is increased by cyclic intravenous pamidronate / H. N. Rosen // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, N 7. – P. 2324-2330.
10. Руденко, Э. В. Остеопороз у мужчин: в 2-х т. / Э. В. - Руденко // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных кадров: сб. науч. тр. / БелМАПО; редкол.: А. Г. Мрочек и др. – Минск. – 2002. – Т.1. – С. 244-247.
11. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis // WHO technical report series 843. – Geneva: WHO, 1994.

Поступила 20.11.2007 г.
Принята в печать 28.11.2007 г.

МЕТОД СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

РОЖКО А.В., ПРОКОПОВИЧ А.С., НАДЫРОВ Э.А., ЧЕГЕРОВА Т.И., ЛАГУТКОВА Л.С.

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Резюме. Разработан метод, позволяющий проводить интерпретацию лабораторных показателей функциональной активности органов вне зависимости от используемых в работе диагностических наборов и оборудования. Суть предлагаемого метода заключается в том, что каждый результат оценивается с точки зрения его принадлежности к интервалу нормальных либо патологических значений. Эта принадлежность характеризуется количественно критерием принадлежности (М). Значение в максимальной степени, соответствующее норме, оценивалось как 1,0. Любое отклонение результата анализа, как в сторону его увеличения, так и в сторону снижения, ведет к уменьшению критерия принадлежности норме. Положительные значения критерия принадлежности соответствуют интервалу нормальных значений (интервал критерия принадлежности от 0 до 1,0), переход в зону отрицательных значений характерен для патологии. Степень выраженности патологии, как и степень принадлежности к гарантированной норме, характеризовалась количественно.

Ключевые слова: критерий принадлежности, щитовидная железа, онкопатология, соматическая патология, интерпретация результата, диагностические наборы.

Abstract. The method enabling the interpretation of laboratory parameters of organs functional activity independent of diagnostic kits and equipment used at work was elaborated. The essence of the proposed method consists in the following: each result is estimated from the point of view of its belonging to the interval of normal or pathological values. This belonging is characterized quantitatively by attribution criterion (M). The value in the maximal degree corresponding to the norm was estimated as 1, 0. Any deviation of the analysis result both towards its increase and decrease leads to the reduction of attribution criterion to the norm. The positive values of attribution criterion correspond to the interval of normal values (the interval of attribution criterion from 0 up to 1,0), the transfer to the zone of negative values is typical of pathology. The degree of pathology expressiveness as well as the degree of attribution to the guaranteed norm were characterized quantitatively.

В практической работе врача, занимающегося как соматической, так и онкологической патологией, объективно возникают вопросы по интерпретации лабораторных показателей функциональной активности органов, в том числе и щитовидной железы, решение которых требует дополни-

тельных затрат рабочего времени. Прежде всего, это связано с тем, что различные методы (радиоиммунный и иммуноферментный), а также диагностические наборы различных фирм-производителей (в Республике Беларусь зарегистрировано более 10 фирм-производителей) имеют отличающиеся в той или иной степени интервалы нормальных значений. Различия в интервалах нормальных значений обусловлены объективными

Адрес для корреспонденции: г.Гомель, ул. Ильича, 290, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. - Рожко А.В.

причинами. Так, метод иммуноферментного анализа предполагает установление в каждой лаборатории своих интервалов норм. Применение норм, установленных фирмой-производителем, может носить ограниченный характер, и его использование не всегда оптимально. Наиболее существенные различия имеются в интервалах нормальных значений при определении антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) и к тиреопероксидазе (анти-ТПО), так как в этом случае производится определение различных эпитопов антител. В настоящее время лечащий врач вынужден проводить сопоставления каждого результата исследования с собственной нормой метода. Эта оценка требует затрат времени врача и количественно не отражает степени выраженности патологических изменений [1,2].

Динамическое наблюдение за пациентами с тиреоидной патологией, осуществление преемственности в работе клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений Республики Беларусь, а также проведение когортных исследований в течение длительного времени требуют выработки критерия, который позволил бы проводить адекватную количественную оценку результатов исследований, полученных при использовании различных диагностических наборов. Введение в практику работы клиничко-диагностических лабораторий такого критерия, который отражал бы соответствие результата лабораторного анализа норме или патологии, существенно облегчит работу врача по интерпретации результата [2, 3, 4].

Целью исследования явилась разработка критерия, позволяющего провести адекватное сравнение полученного результата исследования вне зависимости от используемых в работе диагностических наборов и оборудования.

Методы

В работе использованы персональный компьютер, иммунофлуорисцентный анализатор AutoLumat LB 953 (Германия), иммуноферментный анализатор AxSYM (США), а также диагностические наборы производства BRAHMS (Германия) и ABBOTT (США).

Расчет критерия принадлежности проводился при помощи электронных таблиц Excel.

Сущность предлагаемого метода заключается в том, что каждый результат оценивается с точки зрения его принадлежности к интервалу нормальных либо патологических значений [3,4]. Эта принадлежность характеризуется количественно критерием принадлежности (М). Значение в максимальной степени, соответствующее норме, оценивалось как 1,0. Любое отклонение результата анализа, как в сторону его увеличения, так и в сторону снижения, ведет к уменьшению критерия принадлежности норме. Положительные значения критерия принадлежности соответствуют интервалу нормальных значений (интервал критерия принадлежности от 0 до 1,0), переход в зону отрицательных значений характерен для патологии. Степень выраженности патологии, как и степень принадлежности к гарантированной норме характеризовалась количественно.

Результаты исследований

Расчет критерия принадлежности состоял из следующих этапов:

1. Установление в лаборатории собственной нормы для каждого показателя на основании данных, полученных при лабораторном обследовании клинически здоровых лиц.
2. Построение графиков изменения критерия М соответствующего норме и патологии. Выведение математических формул для его расчета.

Установление собственной нормы для каждого показателя производился на основании данных, полученных при лабораторном обследовании клинически здоровых лиц. Совокупность результатов, полученных для популяции здоровых людей, может быть описана в зависимости от характера изменения показателя, в виде симметричного либо несимметричного распределения.

Построение графиков изменения критерия М, соответствующих норме и патологии, а также выведение математических формул для его расчета проводятся следующим образом.

График соответствия для тиреотропного гормона (ТТГ) и тироксина (сТ4), для которых возможно изменение показателя как в сторону увеличения, так и в сторону его снижения (симметричное распределение) представлен ниже (рисунок 1).

На оси абсцисс графика выделен интервал нормальных значений показателя, ограниченный точками $X_{\min}$ и $X_{\max}$. Среднее значение этого интервала $X_{1,0}$ имеет максимальный критерий принадлежности к норме ($M=1,0$ по оси ординат). Все другие значения в интервале от $X_{\min}$ до $X_{\max}$ соответствуют нормальным значениям показателя, однако степень их принадлежности к норме меньше 1,0. При переходе графика в точках $X_{\min}$ и $X_{\max}$ в зону отрицательных значений по оси ординат показателя, которые принадлежат к этой области по оси абсцисс, соответствуют патологии и имеют отрицательные значения.

Формулы для расчета критериев соответствия результата проведенного исследования пациента.

Для расчета критерия принадлежности результатов анализа ТТГ, сТ4, имеющих симметричное распределение, необходимо использовать две формулы:

- формула для расчета критерия принадлежности показателя, отличающегося от М в сторону снижения:

$$M_{\text{patient}} = (X_{\text{patient}} - X_{\text{min}}) / (X_{1.0} - X_{\text{min}}),$$

где

M_{patient} - критерий соответствия результата пациента нормы/патологии;

X_{patient} - результат, полученный при анализе пробы;

$X_{1,0}$ – среднее значение диапазона нормальных значений показателя.

За $X_{1,0}$ по согласованию с экспертами может быть принято значение моды или медианы нормального показателя, либо любое его другое значение по мнению экспертов максимально соответствующее норме.

Формула для расчета критерия соответствия результата анализа пациента (M_{patient}) представляет собой отношение разности результата анализа пациента (X_{patient}) и нижней границы нормы показателя (X_{min}) к разности среднего значения интервала нормы ($X_{1,0}$) и нижней границы нормы (X_{min}).

- формула для расчета критерия принадлежности показателя, отличающегося от M в сторону увеличения:

$$M_{\text{patient}} = (X_{\text{max}} - X_{\text{patient}}) / (X_{\text{max}} - X_{10}),$$

где

M_{patient} - критерий соответствия результата пациента нормы/патологии;

X_{patient} - результат, полученный при анализе пробы;

X_{10} – среднее значение диапазона нор-

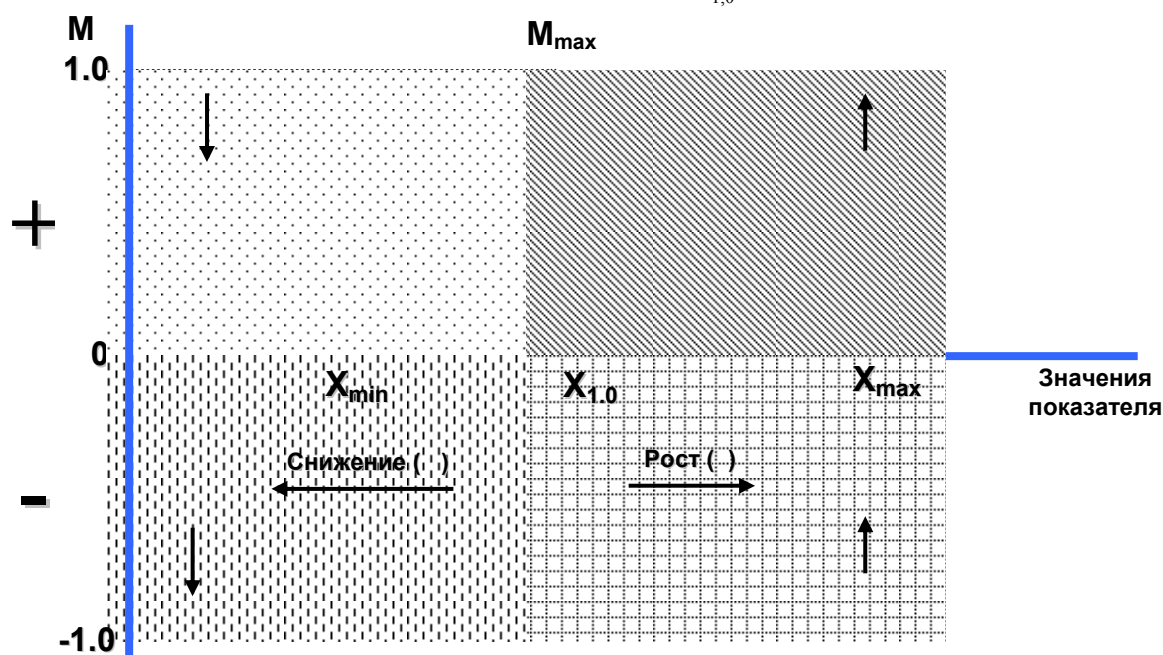


Рис. 1. График соответствия для (ТТГ) и (сТ4)

M - критерий соответствия показателя норме (+) или патологии (-);

$X_{\min}$ – нижняя граница нормы показателя; $X_{1,0}$ – значение показателя максимально соответствующего норме ($M_{\max}=1.0$); $X_{\max}$ – верхняя граница нормы показателя; $\downarrow$ - зона значений ниже $X_{1,0}$;

↑ - зона значений выше $X_{1,0}^{\max}$; (+) – зона нормальных значений показателя;

(-) – зона патологических значений показателя.

мальных значений показателя.

Формула для расчета критерия соответствия результата анализа пациента (M_{patient}) представляет собой отношение разности верхней границы нормы показателя (X_{max}) и результата анализа пациента (X_{patient}) к разности верхней границы нормы показателя (X_{max}) и среднего значения интервала нормы ($X_{1,0}$).

График соответствия для анти-ТПО, анти-ТГ, для которых возможно изменение только в сторону увеличения (несимметричное распределение), представлен на рисунке 2.

На оси абсцисс графика выделен интервал нормальных значений показателя, ограниченный точками $X_{1,0}$ и X_{max} , так как максимальной принадлежности к норме соответствует полное отсутствие антител. При этом $X_{\text{min}} = X_{1,0}$ и имеет критерий принадлежности к норме $M = 1,0$.

Формула для расчета критерия соответствия результата проведенного исследования пациента.

$$M_{\text{patient}} = (X_{\text{max}} - X_{\text{patient}}) / X_{\text{max}},$$

где

M_{patient} - критерий соответствия результата пациента норме/патологии;

X_{patient} - результат, полученный при анализе пробы;

Формула для расчета критерия соответствия результата анализа пациента (M_{patient}) представляет собой отношение разности верхней границы нормы показателя (X_{max}) и результата анализа пациента (X_{patient}) к верхней границе нормы показателя (X_{max}).

Пример расчета критерия принадлежности M :

Результаты анализа больного В. (диагностический набор ABBOTT AxSYM):

ТТГ – 38.0 mIU/ml;

Анти-ТПО – 30.0 mIU/ml;

Анти-ТГ – 143.0 mIU/ml.

Расчет критерия принадлежности M по приведенным выше формулам:

$$M_{\text{ТТГ}} = (4.06 - 38.0) / (4.06 - 2.33) = -33.94 / 1.73 = -19.62$$

$$M_{\text{анти-ТПО}} = (31 - 30) / 31 = 1 / 31 = 0.03$$

$$M_{\text{анти-ТГ}} = (107 - 143) / 107 = -36 / 107 = -0.34$$

Выводы: значение ТТГ = 38.0 mIU/ml значительно превышает границы нормы (норма – 0,6 – 4,06 mIU/ml, точка максимального соответствия норме – 2,32 mIU/ml) и имеет выраженное отрицательное значение критерия $M = -19.62$.

Значение анти-ТПО = 30,0 mIU/ml приближается к верхней границе нормы (норма 0 – 31 mIU/ml, точка максимального соответ-

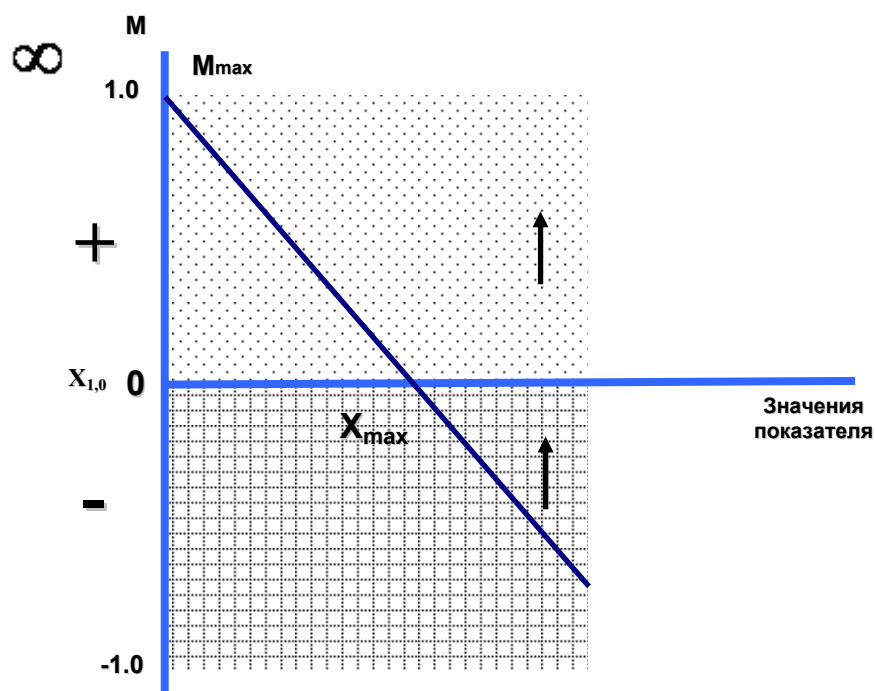


Рис. 2. График соответствия для анти-ТПО, анти-ТГ

M - критерий соответствия показателя норме (+) или патологии (-);
 X_{max} - верхняя граница нормы показателя; ↑ - зона значений выше $X_{1,0}$;
 (+) - зона нормальных значений показателя;
 (-) - зона патологических значений показателя.

ствия норме -0) и имеет слабо выраженное положительное значение ($M = 0.03$).

Значение анти-ТГ = 143,0 mIU/ml носит слабо выраженный отрицательный характер ($M = -0.34$), переходя в зону патологических значений (норма $0 - 107$ mIU/ml, точка максимального соответствия норме -0).

Сравнение показателей анти-ТПО, полученных разными методами/диагностическими наборами, может быть реализовано через сравнение критериев M , полученных для результатов при проведении параллельных исследований (таблица 1).

Результаты анализа, приведенные в таблице 1, показывают, что значение анти-ТПО 52,0 mIU/ml при использовании в работе наборов BRAHMS относится к интервалу нормальных значений ($M = 0,13$), а при использовании наборов ABBOTT относится к области патологии ($M = -0,68$). Значение анти-ТПО 29,0 mIU/ml при использовании в работе наборов BRAHMS относится к интервалу нормальных значений ($M = 0,52$), а при использовании наборов ABBOTT относится к интервалу нормальных значений ($M = 0,06$), но располагается в переходной серой зоне.

Сравнение показателей анти-ТГ, полученных разными методами/диагностическими наборами, может быть реализовано через сравнение критериев M , полученных для результатов при проведении параллельных исследований (таблица 2).

Результаты анализа, приведенные в таблице 2, показывают, что значение анти-ТГ 72,0 mIU/ml при использовании в работе наборов BRAHMS относится к области патологии ($M = -0,20$), а при использовании наборов ABBOTT относится к интервалу нормальных значений ($M = 0,33$). Значение анти-ТГ 98,0 mIU/ml при использовании в работе наборов BRAHMS относится к области патологии ($M = -0,63$), а при использовании наборов ABBOTT относится к интервалу нормальных значений ($M = 0,08$), но располагается в переходной серой зоне.

Выводы. Данные, приведенные в таблицах, по результатам определения анти-ТПО и анти-ТГ методами BRAHMS и ABBOTT показывают, что результаты, выраженные в одних и тех же единицах измерения (mIU/ml), могут значительно отличаться друг от друга, имея одинаковую физиологическую сущность и диагностическое значение. В то же время одинаковые и близкие по величине значения могут иметь разную физиологическую сущность и диагностическое значение. Использование критерия принадлежности M позволяет быстро и точно дать клиническую оценку результата.

При возникновении потребности в замене диагностических наборов одной фирмы-производителя на другие возможно проведение сравнительной оценки качественных характеристик вновь применяемых наборов. Рассчитывается критерий M для результатов,

Таблица 1

Сравнение результатов анализа анти-ТПО с помощью наборов BRAHMS и ABBOTT

Результат по BRAHMS (μ U/ml)	Норма BRAHMS (μ U/ml)	M	Результат по ABBOTT (μ U/ml)	Норма ABBOTT (μ U/ml)	M
52,0	0 - 60	0,13	52,0	0 - 31	-0,68
29,0		0,52	29,0		0,06

Таблица 2

Сравнение результатов анализа анти-ТГ с помощью наборов BRAHMS и ABBOTT

Результат по BRAHMS, (μ U/ml)	Норма BRAHMS, (μ U/ml)	M	Результат по ABBOTT, (μ U/ml)	Норма ABBOTT, (μ U/ml)	M
72,0	0 - 60	-0,20	72,0	0 - 107	0,33
98,0		-0,63	98,0		0,08

Таблица 3

Расчет ожидаемого результата и коэффициента вариации между ожидаемым и фактическим результатом

Показатель	Результат ABBOTT (μIU/ml)	М ABBOTT	Результат по BRAHMS (ожидаемый), (μIU/ml)	Результат по BRAHMS (фактический) (μIU/ml)	М BRAHMS	Коэффициент вариации (%)
ТТГ	38,0	-19,62	34,68	32,1	-17,99	8,0
Анти-ТПО	30,0	0,03	54,13	54,5	0,02	0,69
Анти-ТГ	143,0	-0,34	77,59	76,2	-0,32	1,8

полученных при использовании применяемых диагностических наборов (ABBOTT). Затем те же пробы исследуются с наборами BRAHMS и производится расчет критерия М. Если результат не имеет достоверных различий по критерию принадлежности М, то возможна адекватная замена наборов.

При помощи критерия М возможен расчет ожидаемого результата для диагностических наборов различных фирм-производителей, что представлено в таблице 3. С этой целью рассчитывается критерий М для результатов, полученных с применением используемого диагностического набора (ABBOTT), и затем, используя рассчитанный критерий М и параметры интервала нормальных значений для нового набора (BRAHMS), производим расчет «ожидаемого результата».

Для расчёта ожидаемых результатов по методу BRAHMS использованы следующие значения:

$$\begin{aligned} \text{ТТГ} \quad X_{\max} &= 3,68; X_{1,0} = 2,1 \\ X_{\text{patient}} &= 3,68 - (-19,62) * (3,68 - 2,1) = 34,68 \\ \text{Анти-ТПО} \quad X_{\max} &= 55,8 \\ X_{\text{patient}} &= 55,8 - 0,03 * 55,8 = 54,13 \\ \text{Анти-ТГ} \quad X_{\max} &= 57,9 \\ X_{\text{patient}} &= 57,9 - (-0,34) * 57,9 = 77,59 \end{aligned}$$

Заключение. Различия «ожидаемого результата» и результата, полученного при исследовании пробы, не превышают коэффициента вариации допустимого для проведения данного исследования (CV = 10%). Для продолжения исследований возможна адекватная замена наборов.

Заключение

1. При помощи критерия принадлежности М возможно проведение адекватного

сравнения результатов исследований, выполненных с использованием диагностических наборов различных фирм-производителей.

2. Использование критерия принадлежности М позволяет количественно охарактеризовать принадлежность полученного результата к интервалу нормальных значений или области патологии.

3. Использование критерия принадлежности М дает возможность проведения сравнительной оценки диагностических наборов различных фирм-производителей.

4. На основании расчета коэффициента вариации между ожидаемым и фактическим результатом возможно решение вопроса о замене диагностических наборов для продолжения исследований.

Литература

- Орловский, С. А. Проблемы принятия решений при нечеткой исходной информации / С. А. Орловский. – М.: Медицина, 1981. – 186 с.
- Дымова, Л. Г. Методика математической обработки данных массовых профилактических осмотров населения / Л. Г. Дымова [и др.] // Здоровоохранение Беларуси. – 1995. – №7. – С.21-23.
- Оценка результатов гематологических исследований в клинко-диагностической лаборатории / А. С. Прокорович [и др.] // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: материалы областной научно-практич. конф., г. Могилев, 26 апреля 2001г. – Могилев, 2001. – С.385-387.
- Севастьянов, П. В. Обработка данных скрининга периферической крови детей, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС (методика и результаты обследования) / П. В. Севастьянов, В. А. Остапенко, Л. Г. Дымова // Гематология и трансфузиология. – 1996. – 41. – №1. – С.33-36.

Поступила 20.11.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2007

ОКАЗАНИЕ ЭКСТРЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА ПРИ РАКЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

ПАРХАЧ М.И.*, СТАНОВЕНКО В.В.*, МАТВЕЕНКО М.Е.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии*;
кафедра патологической анатомии***

Резюме. Была изучена группа больных возраста 60 лет и старше, у которых при оказании неотложной хирургической помощи был выявлен рак ободочной кишки. Больные характеризовались по полу, стадии заболевания, локализации рака ободочной кишки. Определялись типы и количество оперативных вмешательств. По данным исследования женщин в 1,3 раза больше, чем мужчин. Среди гистологических форм рака ободочной кишки преобладали умеренно дифференцированные аденокарциномы по сравнению с низко- и высокодифференцированными (82,5% изученных случаев). Около 45% больных поступили в I и II стадиях заболевания, что улучшает прогноз операбельности.

По локализации заметно превалирует рак сигмовидной кишки (45%), далее следуют опухоли слепой (14,2%) и восходящей ободочной (13,3%) кишок. Оперативное лечение в экстренном порядке, несмотря на проведение консервативной терапии, получили 49,2% от всех обследованных. Принадлежность пациента к старшим возрастным группам не уменьшила уровень резектабельности рака ободочной кишки в исследуемой группе (опухоль была удалена у 78% прооперированных больных).

Ключевые слова: рак ободочной кишки, пациенты старше 60 лет, локализация, экстренная хирургия, виды операций.

Abstract. A group of patients of 60 years and over, who were diagnosed as having colon cancer on rendering emergency surgical aid was studied. Patients were characterized according to sex, disease stage and colon cancer localization. Type and quantity of operations were investigated. Our study shows, that the number of female patients is 1.3 times higher, than that of males. Among histological forms of colon cancer moderately differentiated adenocarcinomas prevailed, they were found out in 82.5% of all cases. Approximately 45% of patients had I or II stage of the disease, that improves operability prognosis. Both colon cancer and its complications had the same rate in old patients. Sigmoid cancer is most frequently spread (45% of the studied patients), the second and the third places are taken by caecum cancer (14.2%) and ascending colon cancer (13.3%). 49.2% of the investigated patients underwent urgent operative treatment. The age over 60 years old was not a factor, that decreased colon cancer operability in the studied group (tumor was removed in 78% of the operated patients).

Рак ободочной кишки – одно из наиболее распространенных злокачественных заболеваний в Республике Беларусь. По статистическим данным, заболеваемость им постоянно увеличивается [1],[2]. Согласно сведениям Белорусского канцеррегистра (Злока-

чественные новообразования в Беларуси, Минск 2005) заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки в РБ составила 12,5 на 100 000 жителей в 1993 году и 20,0 в 2004 году [1], [2].

Максимальные показатели заболеваемости опухолями ободочной кишки отмечаются в возрастной группе 70-79 лет. Причем частота заболеваемости в общей популяции начинает возрастать у пациентов после 40 лет.

Адрес для корреспонденции: 210035, г. Витебск, пр-кт Победы, 5/2, 94, тел. 26-19-69, 24-05-32, моб. +375297109233. - Пархач М.И.

Целостная система организации диагностики и лечения рака ободочной кишки выглядит следующим образом. Первичное выявление заболевания и постановка предварительного диагноза проводятся в общей лечебной сети. Непосредственно хирургическое и комбинированное лечение выполняются в специализированных онкологических лечебных учреждениях. Тем не менее часть больных даже при таком, довольно четком, порядке оказания онкологической помощи госпитализируется для диагностики и лечения не в специализированные онкологические стационары, а в те медицинские учреждения, которые оказывают населению неотложную помощь. И часть больных из этой группы будет прооперирована там же. Это часто касается самым непосредственным образом пациентов с опухолями ободочной кишки в связи с быстрым развитием осложнений (острая кишечная непроходимость, перифокальное воспаление, перфорация в зоне опухоли) и симптомов (боль в животе, тошнота, рвота, неотхождение кала и газов), требующих госпитализации в экстренном порядке в общехирургический стационар, точной и быстрой дифференциальной диагностики с другими, неонкологическими заболеваниями органов брюшной полости с использованием максимально возможного объема диагностических и лечебных мероприятий в течение короткого промежутка времени [3-7].

В первые часы после поступления в стационар поставить точный диагноз, определить характер и тяжесть развившихся осложнений не всегда представляется возможным. Дифференциальная диагностика проводится практически со всеми «общехирургическими» заболеваниями органов брюшной полости (острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза, воспалительные заболевания органов брюшной полости (острый аппендицит, холецистит и т.д.), перфорации полых органов, кровотечения, болевой абдоминальный, диспептический синдром, обусловленные опухолями и неопухолевыми заболеваниями и т.д.) [8]. И оперативное лечение осложненного рака ободочной кишки в ряде случаев проводится по жизненным показаниям [8], [9].

Такого рода пациенты поступают в любое время суток, часто в вечернее и ночное время; нет возможности однозначной гистологической верификации диагноза до операции; диагноз онкозаболевания в ряде случаев может быть выставлен только интраоперационно при вмешательствах по поводу других заболеваний; часть больных может быть нетранспортабельна. Вышеуказанные причины делают невозможным перевод перечисленных групп больных в специализированное онкологическое лечебное учреждение для оперативного или комбинированного лечения. Таким образом, всегда будет иметь место группа больных с онкологическими заболеваниями брюшной полости, диагностика и оперативное лечение которых будет проводиться в лечебных учреждениях, специализирующихся на оказании экстренной хирургической помощи.

Оперативные вмешательства, производимые пациентам при раке ободочной кишки по неотложным показаниям, помимо спасения жизни, преследуют цель как можно более радикального излечения от самой опухоли, послужившей причиной развития осложнений и госпитализации [7], [9-12].

Неотъемлемой частью вопроса улучшения качества врачебной помощи больным указанной группы является анализ их структуры, изучение результатов лечения в условиях экстренной хирургии.

Целью данного исследования было изучение спектра больных возрастной группы 60 лет и старше, учитывая наибольшую встречаемость заболевания в этом возрасте у пациентов, у которых при госпитализации и обследовании в Витебской городской клинической больнице скорой медицинской помощи (БСМП) был выявлен рак ободочной кишки.

Методы

Для диагностики, определения стадии рака ободочной кишки, его осложнений применялись: общеклинические методы, эндоскопическое исследование пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, ободочной кишки с взятием биопсии, рентгенологическое обследование органов грудной клетки, брюш-

ной полости (включая контрастные исследования). Нами был проведен анализ рандомизированной выборки пациентов, у которых при обращении в условиях БСМП был выявлен рак ободочной кишки.

Больные характеризовались по полу, стадии, локализации рака ободочной кишки. Определялись типы и количество оперативных вмешательств.

Результаты

Было изучено 120 случаев рака ободочной кишки, выявленного у пациентов 60 лет и старше в БСМП в период с 2001 по 2006 годы, у пациентов 60 лет и старше в возрастном интервале от 60 лет до 101 года. Из них мужчин было 51 (42,5%) больной, женщин - 69 (57,5%).

Средний возраст больных не оценивался в связи с однородностью группы обследуемых.

Распределение по стадиям приведено в таблице 1 и изображено на диаграмме 1.

Гистологическая структура и степень дифференцировки выглядят следующим образом: аденокарцинома высокой степени дифференцировки была у 9 (7,5%) пациентов,

низкая – у 12 (10,0%) и умеренная – у 99 (82,5%) (таблица 2).

Распределение по локализациям носит следующий характер: наибольшая частота локализации выявлена в сигмовидной кишке (54 больных, 45,0%), а самая низкая – в нисходящей ободочной кишке (7 больных, 5,8%) (таблица 3).

На диаграмме 2 приведено более наглядное процентное соотношение опухолей по локализации.

Оперативное лечение было проведено 59 больным, что составляет 49,2% от всех больных. Вмешательства осуществлялись в экстренном и срочном порядке. Были выполнены следующие виды операций: правосторонняя гемиколэктомия - 17 случаев, левосторонняя гемиколэктомия - 10, резекция поперечно-ободочной кишки - 1, резекция сигмовидной кишки (включая операцию Гартмана) - 18, выведение коло- и энтеростом на различных уровнях – 10, пробная лапаротомия – 3 случая (таблица 3).

О количественном соотношении оперативных вмешательств красноречиво свидетельствует диаграмма 3. Наибольшее количество операций выполнено на сигмовидной кишке (18 больных, или 30,5%) (таблица 4).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям

Стадия	I	II	III	IV
Кол-во больных	4 (3,3%)	49 (40,8%)	39 (32,5%)	28 (23,3%)

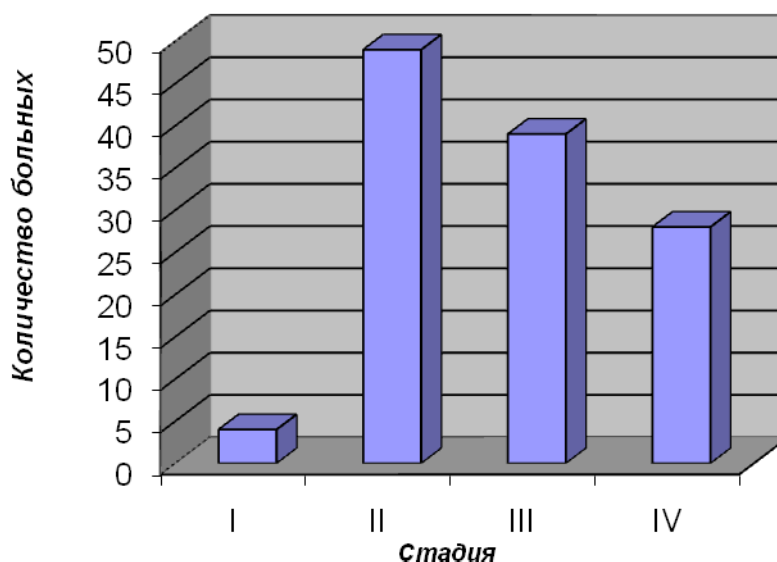


Диаграмма 1. Распределение больных по стадиям.

Таблица 2

Гистологическая структура и степень дифференцировки

Гистологическая опухоли	хар-ка	Степень дифференцировки			Всего
		Высокая	Умеренная	Низкая	
Аденокарцинома		9 (7,5%)	99 (82,5%)	12 (10,0%)	120

Таблица 3

Локализация опухолей

Локализация	Количество больных
Сигмовидная кишка	54 (45,0%)
Восходящая ободочная кишка	16 (13,3%)
Слепая кишка	17 (14,2%)
Поперечно-ободочная кишка	8 (6,7%)
Селезеночный изгиб	10 (8,3%)
Печеночный изгиб	8 (6,7%)
Нисходящая ободочная кишка	7 (5,8%)
Всего:	120 – 100%

Обсуждение

Среди обследованных больных 51 (42,5%) – мужчины, 69 (57,5%) – женщины, соотношение мужчины/женщины – 1:1,3. Это соответствует статистическим данным Белорусского канцеррегистра, в котором указано, что количество заболевших женщин, к примеру, за 2004 год составляло 55% от общего числа заболевших [1]. В исследуемой группе пациентов несмотря на строгие рамки отбора (только экстренные хирургические больные, возраст 60 лет и старше) соотношение муж-

чин и женщин являлось типичным и для общей популяции.

Заболевание в I и II стадиях выявлено у 53 больных (44,2%), в III и IV – у 67 больных (55,8%). Таким образом, практически половина больных поступила в I и II стадиях заболевания, что является благоприятным прогностическим признаком операбельности.

По гистологической структуре изученные опухоли представляют собой аденокарциномы, среди которых преобладают умеренно дифференцированные формы – 99 случаев (82,5%). Отсутствие в исследуемой рандоми-

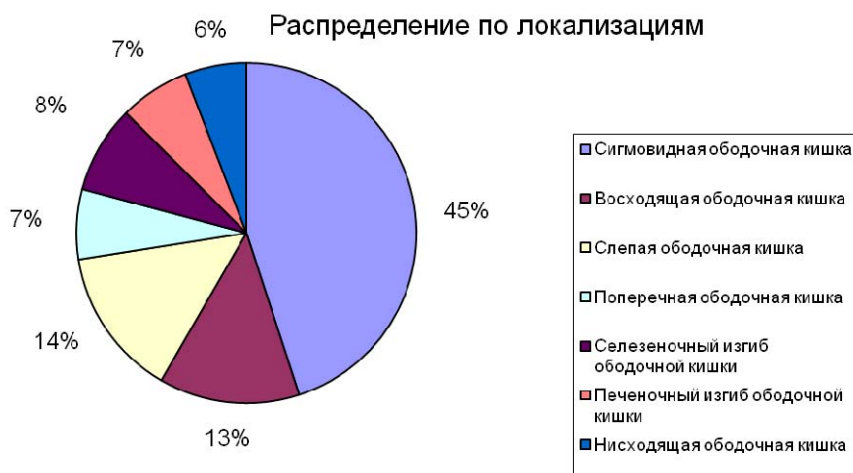


Диаграмма 2. Процентное соотношение опухолей по локализации.

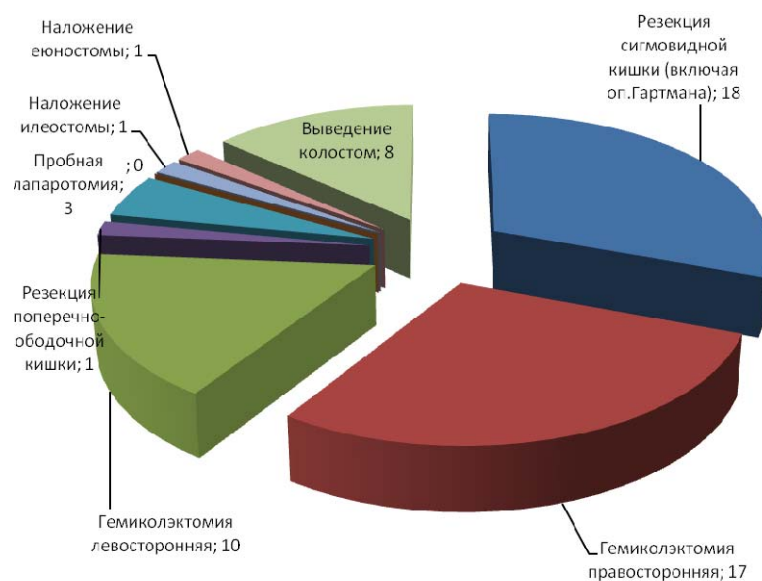


Диаграмма 3. Количественное соотношение оперативных вмешательств.

Таблица 4

Виды операций

Вид операции	Количество человек
Резекция сигмовидной кишки (включая операцию Гартмана)	18
Правосторонняя гемиколэктомия	17
Левосторонняя гемиколэктомия	10
Резекция поперечно-ободочной кишки	1
Наложение илеостомы	1
Наложение еюностомы	1
Выведение колостом	8
Пробная лапаротомия	3
Всего:	59

зированной группе стромальных опухолей, вероятно, связано с их небольшой встречаемостью (до 2-3% от всех опухолей желудочно-кишечного тракта).

По локализации заметно лидирует рак сигмовидной кишки – 54 пациента (45,0%), далее следуют опухоли слепой – 17 (14,2%) и восходящей ободочной – 16 (13,3%) кишок, вместе составляющие – 27,5%. Локализация опухоли в селезеночном, печеночном изгибах и в нисходящей и поперечно-ободочной кишках встречается примерно с одинаковой частотой, соответственно – 8,3% – 6,7% – 5,8% – 6,7%. Учитывая довольно частую встречаемость опухолей этой локализации, имеет смысл с точки зрения онконастороженности уделять повышенное внимание дифференциальной диагностике заболеваний органов брюшной полости с опухолями в первую оче-

редь сигмовидной, а также слепой и восходящей ободочной кишок.

Оперативное вмешательство было проведено 59 больным, что составляет 49,2% от всех обследованных. Относительно небольшой процент оперативной активности (так, по некоторым данным, резектабельность опухоли составляет 70-80%) связан прежде всего с возможностью успешного лечения тех осложнений рака ободочной кишки, которые привели к госпитализации больных в стационар [5],[9]. Это говорит о возможности проведения успешной консервативной терапии почти у половины больных. При возможности проведения оперативного лечения в отсроченном или плановом порядке больные направлялись в специализированное онкологическое учреждение (Витебский областной клинический онкологический диспансер). Учитывая, что в

число оперативных вмешательств включены диагностические и паллиативные вмешательства (диагностическая лапаротомия и выведения коло- и энтеростом), можно говорить о том, что показания к оперативному лечению все-таки были выставлены почти половине больных. От общего количества операций пробные лапаротомии и выведения стом составляют 22%. Таким образом, удалить опухоль удалось в 78,0% случаев. Этот показатель, при сравнении с современными литературными данными, является довольно высоким [5].

Заключение

Принадлежность пациента к старшим возрастным группам не уменьшила уровень резектабельности рака ободочной кишки в исследуемой группе. Эти данные свидетельствуют о том, что в условиях оказания экстренной помощи лицам старших возрастных групп, как и другим, более молодым пациентам, необходимо выделять два направления действий в отношении рака ободочной кишки. Первое состоит в диагностике этого заболевания, проведении консервативного лечения и дальнейшем направлении в специализированное онкологическое лечебное учреждение. Второе – в проведении пациентам, требующим экстренного хирургического лечения, оперативных вмешательств. При лечении пациентов данной возрастной группы есть возможность такого же уровня оперативного лечения рака ободочной кишки, что и при лечении более молодых пациентов.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. При раке ободочной кишки у больных 60 лет и старше, которые поступали для оказания экстренной помощи в БСМП, женщин было в 1.3 раза больше, чем мужчин.

2. Среди гистологических форм рака ободочной кишки преобладали умеренно дифференцированные аденокарциномы (82,5%).

3. С позиций онконастороженности необходимо уделять повышенное внимание дифференциальной диагностике в первую очередь опухолей сигмовидной, а также слепой и восходящей ободочной кишок с прочими заболеваниями брюшной полости.

4. Несмотря на экстренный порядок госпитализации, более 40% больных (42,7%) поступали в I и II стадиях онкозаболевания, что является благоприятным прогностическим признаком операбельности.

5. У 49,2% больных были выставлены показания к оперативному вмешательству.

6. Принадлежность пациента к старшим возрастным группам не уменьшила уровень резектабельности рака ободочной кишки в исследуемой группе.

Литература

1. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 207 с.
2. Кохнюк, В. Т. Колоректальный рак в Республике Беларусь: заболеваемость, смертность, диагностика / В. Т. Кохнюк, И. В. Ануфреенок // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая, 2004г.: в 2 ч. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч.2. – 418 с.
3. Абдурахманов, К. Ф. Особенности клинического течения рака правой половины ободочной кишки / К. Ф. Абдурахманов, Ш. К. Мухамедаминов // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая, 2004г.: в 2 ч. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч.1. – 424 с.
4. Результаты диагностики и хирургического лечения рака толстой кишки / А. Р. Алиев [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая, 2004г.: в 2 ч. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч.1. – 424 с.
5. Тактика лечения осложненного рака толстой кишки / Г. В. Бондарь [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая, 2004г.: в 2 ч. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч. 1. – 424 с.
6. Клиническое течение осложненных форм колоректального рака / Д. З. Зикиряходжаев [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ, Минск, 25-28 мая, 2004г.: в 2 ч. – Мн.: ОДО «Тонпик», 2004. – Ч. 2. – 418 с.
7. Руководство по колопроктологии / В. Л. Ривкин [и др.]. – М.: ИД: Медпрактика. – М., 2004. – С. 292-402.
8. Яицкий, Н. А. Рак толстой кишки, осложненный воспалительным процессом и перфорацией / Н.А. Яицкий, Т. А. Мошкова // Вестник хирургии. – 2001. – № 1. – С. 92-96.
9. Важенин, А. В. Результаты лечения больных с опухлевой толстокишечной непроходимостью / А. В. - Важенин, Д. О. Маханьков, С. Ю. Сидельников // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 4. – С. 49-53.

Поступила 19.09.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© ГОЛЮЧЕНКО О.А., СЕМЕНОВ В.М., 2007

ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

ГОЛЮЧЕНКО О.А., СЕМЕНОВ В.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Цель исследования - выявить эпидемиологические особенности острых респираторных вирусных инфекций на территории Республики Беларусь и Витебской области, сравнить эффективность применения и переносимость вакцин «Гриппол» и «Флюарикс».

Проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения инактивированной очищенной расщепленной вакцины «Флюарикс» производства компании СмитКляйн Бичем (Германия) и трехвалентной полимер-субъединичной вакцины «Гриппол» (Институт иммунологии, Москва, Россия).

Проводился анализ структуры заболеваемости ОРВИ и гриппом в Республике Беларусь и Витебской области, оценивалась динамика заболеваемости ОРВИ и гриппом по месяцам в Витебской области за 10 лет.

После применения как вакцины «Флюарикс», так и вакцины «Гриппол» не было зарегистрировано ни одного случая заболевания гриппом. Частота поствакцинальных реакций после введения вакцины «Флюарикс» составила 1%, после введения вакцины «Гриппол» - 4%. В структуре заболеваемости по Республике Беларусь преобладают ОРИ, не связанные с вирусом гриппа, в Витебской области самые выраженные пики заболеваемости ОРИ регистрируются в январе-марте, грипп регистрируется в виде эпидемических подъемов заболеваемости преимущественно в период с февраля по апрель. Заболеваемость ОРИ среди сельского населения Витебской области достоверно ниже, чем в целом по области. Заболеваемость детского населения (от 0 до 14 лет) составляет от 49,48% до 55,23% от общего количества случаев заболевания ОРИ.

Ключевые слова: *грипп, ОРИ, вакцинация, профилактика.*

Abstract. The purpose of this research was to reveal epidemiological peculiarities of acute respiratory virus infections on the territory of Belarus and Vitebsk region, to compare the efficacy of application and the acceptability of vaccines «Grippol» and «Fluarix».

The comparative estimation of efficacy and safety of application of inactivated cleared split vaccine «Fluarix» manufactured by SmitKlain Bichem company (Germany) and of trivalent polymer-subunit vaccine «Grippol» (Institute of Immunology, Moscow, Russia) was made.

The structure of case rate of acute respiratory virus infections and the flu in Belarus and Vitebsk region was analysed, the dynamics of case rate of acute respiratory virus infections and the flu by the month in Vitebsk region, during the period of 10 years was also evaluated.

No cases of the flu were registered after application of both vaccine «Fluarix» and vaccine «Grippol». Frequency of postvaccinal reactions after introduction of vaccine «Fluarix» made up 1%, after introduction of vaccine «Grippol» - 4%. In case rate structure acute respiratory infections (ARI), not associated with the flu virus, prevail in Belarus, in Vitebsk region the most marked peaks of ARI incidence are recorded in January-March, the flu is recorded in the form of epidemic rises of case rate mainly during the period from February till April. ARI case rate among rural population of Vitebsk region is reliably lower, than that on the whole in the region. The case rate of children population (from 0 to 14 years) makes up from 49,48% up to 55,23% from the total of ARI cases.

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул. Смоленская, д. 1а, кв. 303, тел. 593-80-57. - Голюченко О.А.

Профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций (ОРИ) остается серьезной проблемой здравоохранения большинства стран ввиду исключительно высокого уровня заболеваемости. Всплески числа инфицированных и заболевших ОРВИ обычно носят характер сезонных эпидемий, что приводит к значительным экономическим потерям.

Ежегодно эпидемии гриппа охватывают 10–20% населения земного шара, значительно повышая смертность, особенно в группах высокого риска. Высокий уровень заболеваемости ОРВИ связан с исключительной легкостью распространения вирусов в «скупенных» коллективах людей (на работе, в транспорте, внутри семьи и т.д.) и практически полным отсутствием возможности профилактики распространения вирусов через воздух. В наибольшей степени подвержены сезонной заболеваемости ОРВИ и развитию инфекционных и соматических осложнений лица из так называемых групп риска: дети, пожилые, больные с различными видами иммунодефицитов, бронхолегочными заболеваниями, болезнями почек, сахарным диабетом, раком, гемофилией и др. [1].

Установлено, что в США грипп является причиной 13,8–16,0 млн. респираторных заболеваний в год среди лиц моложе 20 лет и 4,1–4,5 млн. заболеваний – среди лиц старше 20 лет. Осложнения гриппа, такие, как бронхит и пневмония, являются в США причиной 150 тыс. госпитализаций и 20 тыс. смертей в год [3].

Эпидемии гриппа наносят огромный экономический ущерб, обусловленный как прямыми затратами на лечение, так и косвенными, связанными с увеличением числа дней временной нетрудоспособности. В России ежегодный экономический ущерб от гриппа и ОРВИ (по данным Минздрава России) раньше оценивался в 10–18 млрд рублей, а за 2002 г. превысил 51 млрд рублей и составил в среднем 2130 рублей на один случай гриппа или ОРВИ [2].

В Республике Беларусь ОРВИ также обуславливают высокий рост заболеваемости в виде эпидемических сезонных подъемов и

эпидемий, а также заболеваемость в весенне-летний период. Выявлены основные закономерности развития эпидемической ситуации по гриппу и ОРВИ в Республике Беларусь на современном этапе:

- одновременная циркуляция двух субтипов вирусов гриппа А и вирусов гриппа В;
- постоянное участие вирусов гриппа В в развитии эпидемического процесса;
- снижение частоты напряженных эпидемий при сохранении интенсивности эпидемий среди детей до 14 лет;
- быстрое появление на территории республики актуальных штаммов вирусов гриппа;
- изменение биологических свойств современных эпидемических штаммов вирусов гриппа;
- возрастание роли негриппозных респираторных вирусов (аденовирусы, вирусы парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус) в заболеваемости [4, 5].

В настоящее время разработаны, в основном, симптоматические методы лечения ОРВИ. Арсенал средств с подтвержденной клинической эффективностью и безопасностью, активных против респираторных вирусов, остается весьма ограниченным. В настоящее время существует всего четыре этиотропных препарата для лечения и профилактики гриппа: два производных адамантана (амантадин и римантадин) и два препарата из относительно новой группы ингибиторов нейраминидазы – занамивир (Реленза) и осельтамивир (Тамифлю). Поэтому в настоящее время большое внимание уделяется профилактике ОРВИ.

Профилактика ОРВИ может вестись по трем основным направлениям: вакцинация, использование иммуномодуляторов и индукторов интерферонов, применение препаратов интерферонов.

Вакцинация проводится только против определенных (заранее известных) штаммов возбудителей гриппа. На сегодняшний день вакцинация считается наиболее эффективным и безопасным методом профилактики гриппа. В настоящее время разработаны как инъекционные, так и интраназальные виды вакцин. Эффективность применения вакцин двух видов примерно равна и составляет до 90%.

Во многих странах мира вакцинация против сезонных эпидемий включена в государственные медицинские программы [2, 11].

Показано, что профилактическая вакцинация против гриппа более оправдана с экономической точки зрения, чем последующее лечение. Проведение вакцинации позволяет снизить не только вероятность инфицирования в период эпидемии, но и вероятность возникновения сердечных осложнений в случае инфицирования, уменьшить число летальных исходов от гриппа. Учитывая наличие на рынке противогриппозных вакцин, производимых различными фармацевтическими компаниями, встает вопрос о преимуществах и недостатках их применения [6, 7, 8, 9].

Средства для иммуномодуляции наиболее широко представлены на фармакологическом рынке; существующие препараты можно разделить на три основные группы: витаминные и микроэлементы, индукторы интерферона, другие.

Препараты витаминов и микроэлементов обладают общестимулирующим и иммуномодулирующим действием. Необходимо отметить, что для того, чтобы проявились иммуномодулирующие эффекты микроэлементов и витаминов, необходимо их длительное применение. Так, в исследовании SU.VI.MAX значимое снижение заболеваемости ОРВИ наблюдалось только через 6 мес. после приема витаминно-минеральных комплексов.

Индукторы интерферона. В настоящее время двойные слепые плацебо-контролируемые испытания установили эффективность применения нескольких низкомолекулярных индукторов интерферона - амиксина, циклоферона, бендазола и дипиридамола. При этом последние два препарата изначально имели показания к применению в качестве вазодилататоров. Индукторы интерферона представляются одними из наиболее перспективных препаратов для профилактики сезонных эпидемий ОРИ. Это связано с тем, что они «включают» естественные механизмы противовирусной защиты, которые сохраняются даже после применения этих препаратов.

В качестве средства профилактики ОРИ интерфероны относятся к мерам экстренного

применения. Они могут быть использованы сразу же после контакта с больным ОРИ или же при первых симптомах заболевания. В последние годы на фармакологическом рынке появились препараты рекомбинантного интерферона- α 2. Их профилактическая эффективность составляет 87% [11, 12, 13, 14].

Цель исследования - сравнить эффективность применения и переносимость вакцин «Гриппол» и «Флюарикс», выявить эпидемиологические особенности острых респираторных вирусных инфекций на территории Республики Беларусь и Витебской области.

Методы

Нами проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности применения вакцины «Флюарикс» и вакцины «Гриппол». Вакцинация проводилась инактивированной очищенной расщепленной вакциной «Флюарикс» производства компании СмитКляйн Бичем (Германия) и трехвалентной полимерсубъединичной вакциной «Гриппол», содержащей водорастворимый полимерный иммуностимулятор полиоксидоний (Институт иммунологии, Москва, Россия)

Вакцина «Флюарикс» содержала в своем составе штаммы А/Панама/2007/99 (H3N2) экв. А/Москва/10/99(H3N2); А/Новая Каледония/20/99(H1N1) экв. А/Новая Каледония/20/99(H1N1); В/Яманаши/166/98 экв. В/Пекин/184/93. Вакцина «Гриппол» содержала штаммы А(H3N2), А(H1N1), В и иммуностимулятор полиоксидоний.

Вакцина «Флюарикс» вводилась внутримышечно 384-м (из них 246 женщин и 138 мужчин), вакцина «Гриппол» - подкожно - 75 (из них 26 женщин и 49 мужчин) практически здоровым (не имеющим на момент вакцинации острых или обострения хронических заболеваний) лицам в возрасте 20-61 года. Вакцинация «Флюариксом» проводилась и в группе часто длительно болеющих, которая составила 23 человека, 87% (20 человек) из которых страдают хроническими заболеваниями респираторного тракта.

Проводился анализ структуры заболеваемости ОРИ и гриппом в Республике Беларусь

на протяжении 9 лет, оценивалась динамика заболеваемости ОРВИ и гриппом по месяцам в Витебской области, динамика заболеваемости ОРВИ по области в целом и среди сельского населения, возрастная структура заболеваемости ОРВИ в Витебской области за 10 лет.

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что из 400 человек, которым вводилась вакцина «Флюарикс», были зарегистрированы 4 случая поствакцинальных реакций: 1) гиперемия и инфильтрация в месте инъекции, сохранявшиеся более 24 часов; 2) повышение температуры до 37°C; 3) 2 случая кратковременного ухудшения общего самочувствия (астенизация). Все поствакцинальные реакции наблюдались у лиц, имевших сопутствующие хронические заболевания дыхательной системы. Частота поствакцинальных реакций после введения вакцины «Флюарикс» составила 1%.

При применении вакцины «Гриппол» поствакцинальные реакции, проявлявшиеся в виде гриппоподобного синдрома, зарегистрированы в 4% случаев (3 человека из 75).

После применения как вакцины «Флюарикс», так и вакцины «Гриппол» не было зарегистрировано ни одного случая заболевания гриппом.

Анализ структуры заболеваемости ОРВИ и гриппом по Республике Беларусь за 9 лет показал, что преобладают ОРВИ, не связанные с вирусом гриппа. Доля гриппа в структуре ОРВИ составила 26,3% в 1995г., 10,6% в 1996г., 19,6% в 1997г., 15,8% в 1998г., 28,3% в 1999г., 14,6% в 2000г., 9,7% в 2001 г., 21,2% в 2002г., 12% в 2003г. (т.е. от 9,7 до 28,3%) (рис. 1).

В Республике Беларусь с целью профилактики гриппа в предэпидемический период 2003г. инактивированной противогриппозной вакциной было привито 6%, в 2004 – 6,8%, в 2005 – 7,2 % от всего населения. Данное количество вакцинированных лиц не может обеспечить эффективный коллективный иммунитет (иммунную прослойку), но обеспечивает напряженный индивидуальный иммунитет и защиту от циркулирующих в конкретном году штаммов вируса гриппа, а также от развития постгриппозных осложнений.

Нами проведен анализ динамики заболеваемости ОРВИ по Витебской области по месяцам, регистрируемой на протяжении 10 лет. Выявлено, что самые выраженные пики заболеваемости ОРВИ регистрируются в январе-марте, менее выраженные – в октябре-ноябре, в летние месяцы наблюдается резкое снижение заболеваемости. Грипп регистрируется в виде эпидемических подъемов заболе-

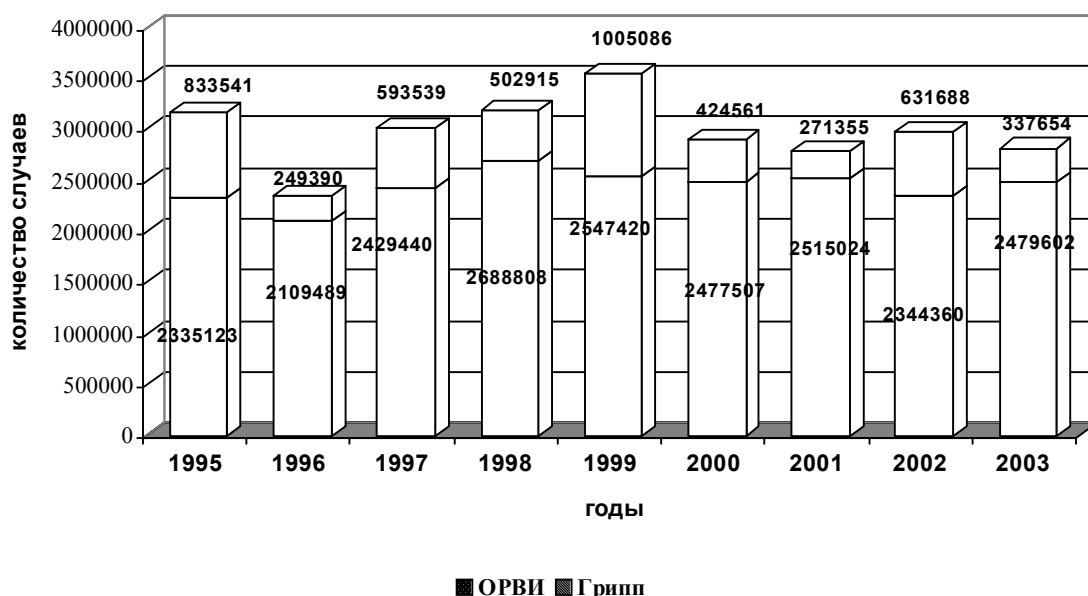


Рис.1. Структура заболеваемости гриппом и ОРВИ в Республике Беларусь в 1995-2003гг.

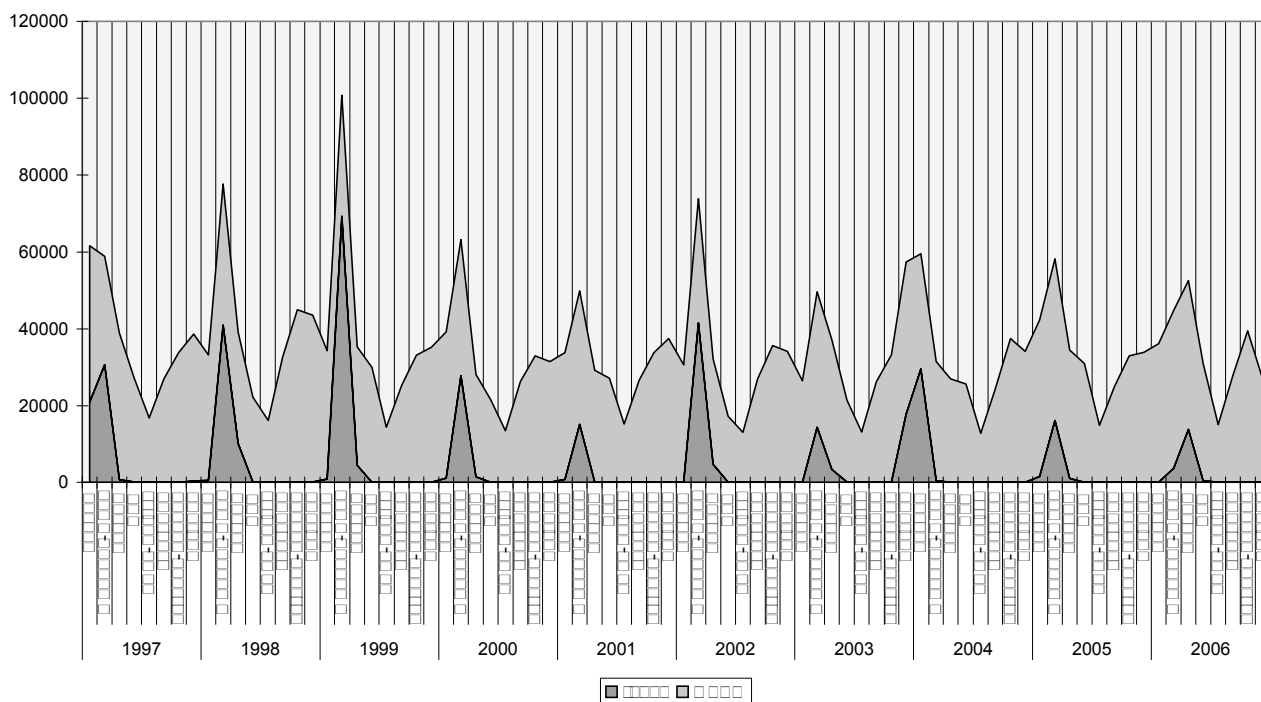


Рис.2. Динамика заболеваемости ОРВИ по месяцам.

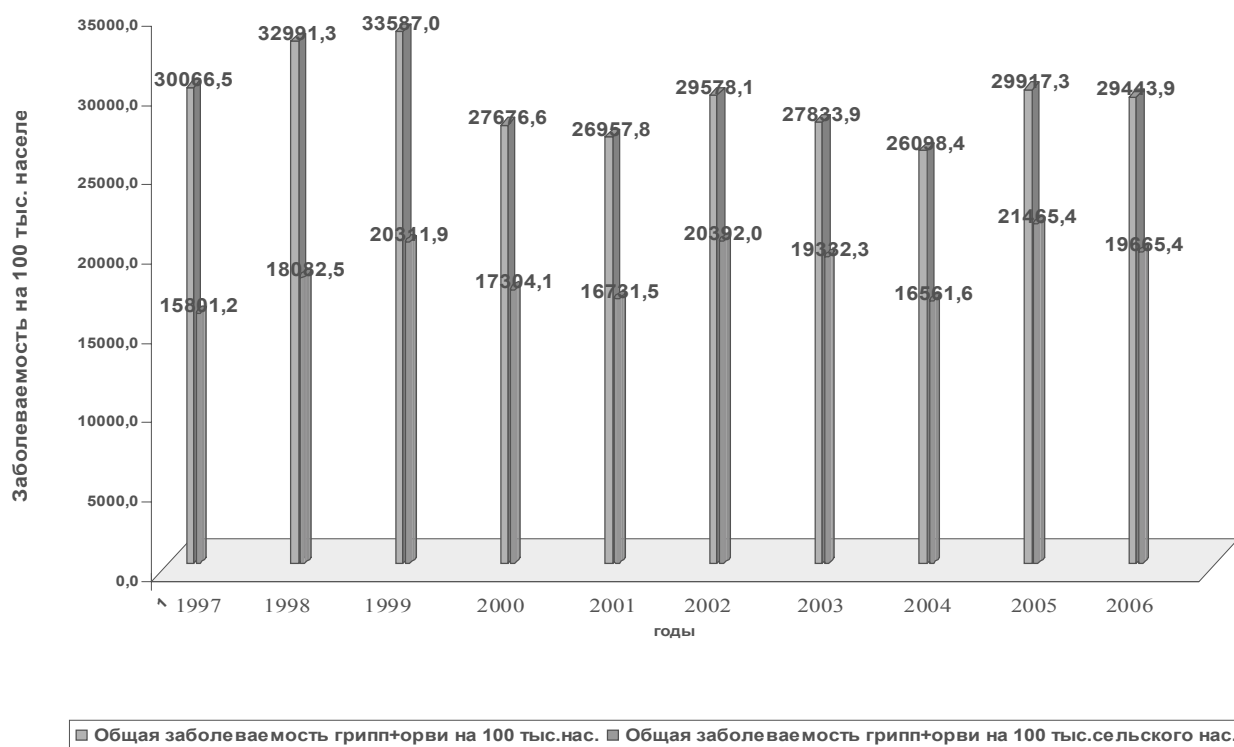


Рис.3. Заболеваемость ОРВИ и гриппом по Витебской области городского и сельского населения.

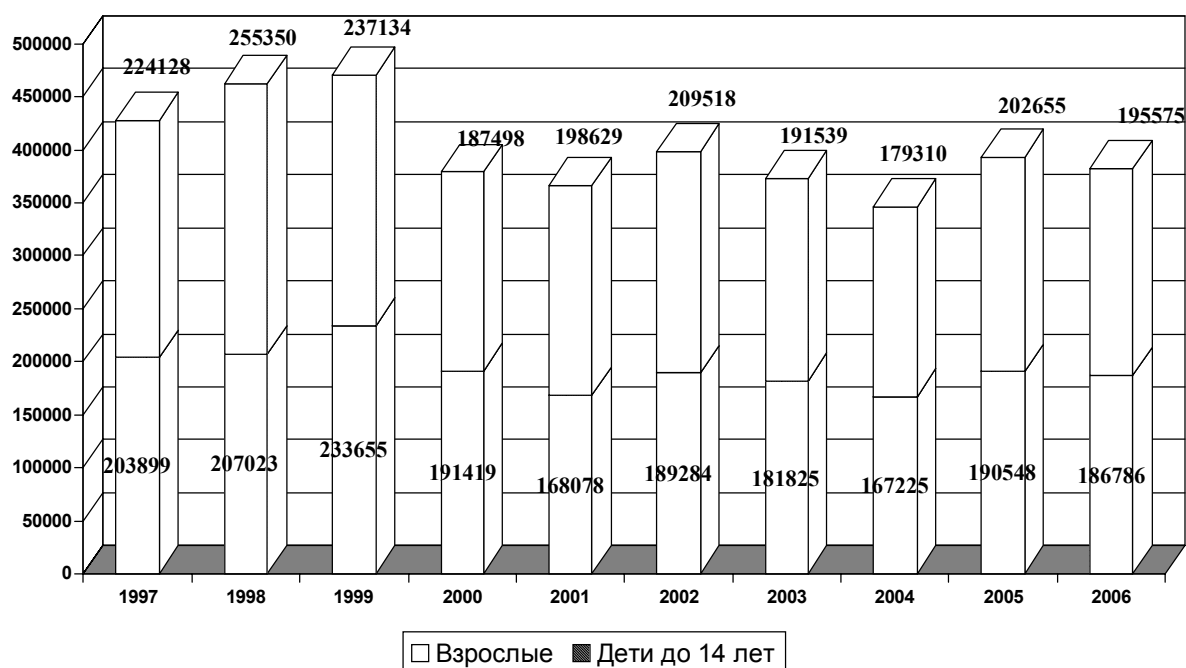


Рис.4. Возрастная структура заболеваемости ОРВИ в Витебской области по годам.

ваемости преимущественно в период с февраля по апрель. Доля гриппа среди всех ОРИ за 10-летний период наблюдения составила от 5,6% (в 2006г.) до 30% (в 1999г.).

В динамике заболеваемости ОРИ по Витебской области наблюдается тенденция к снижению уровня заболеваемости гриппом с 2002 года, уровень заболеваемости негриппозными ОРИ остается постоянно высоким на протяжении 10 лет (рис 2).

Заболеваемость ОРИ среди сельского населения Витебской области достоверно ниже, чем в целом по области, уровень заболеваемости коррелирует с заболеваемостью ОРИ по области в целом. Более низкий уровень заболеваемости ОРИ среди сельского населения, по-видимому, связан с меньшей плотностью населения, меньшим числом обращений к врачу, большим уровнем неспецифической резистентности к возбудителям ОРИ, а также, возможно, с наличием автономной системы отопления жилья (рис.3).

Заболеваемость детского населения (от 0 до 14 лет) острыми респираторными инфекциями (в т.ч. гриппом) по Витебской области составила за 10 лет наблюдения от 49,48% до

55,23% от общего количества случаев заболевания ОРВИ.

Заключение

1. Исходя из результатов собственных исследований и данных литературы, мы пришли к выводу, что при равной эффективности вакцин «Гриппол» и «Флюарикс» предпочтительным является применение вакцины «Флюарикс» ввиду ее более низкой реактогенности (частота поствакцинальных реакций в 4 раза ниже, чем у вакцины «Гриппол»).

2. Профилактику гриппа и негриппозных ОРИ в Республике Беларусь необходимо вести по 2-м направлениям: 1) более широкая специфическая профилактика инактивированными противогриппозными вакцинами с составом, рекомендованным ВОЗ на конкретный эпидемический сезон (особенно в организованных коллективах, группах риска); 2) неспецифическая профилактика ОРИ, особенно среди детского населения, посещающего организованные детские коллективы, с применением физических средств повышения неспецифической резистентности, фито-

терапии; применение иммунокорректоров и препаратов интерферона, системы карантинных мероприятий.

Литература

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / под ред. О. И. Киселева. – СПб., 2003. – С. 24.
2. Онищенко, Г. Г. Эпидемическая обстановка в Российской Федерации и основные направления деятельности по её стабилизации. – М., 2002. – С. 24–25.
3. Sullivan, K. M. Estimates of the US health impact of influenza / K. M. Sullivan // Am. J. Public Health. – 1993. – Vol. 83. – P. 1712–1716.
4. О санитарно-эпидемической обстановке в Республике Беларусь в 2005 году: государственный доклад // МЗ РБ. – Минск, 2006. – С. 20–21.
5. О санитарно-эпидемической обстановке в Республике Беларусь в 2003 году: государственный доклад // МЗ РБ. – Минск, 2004. – С. 12.
6. Исаков, В. А. Современные средства симптоматической терапии гриппа и ОРЗ / В. А. Исаков // Terra Medica, – 1999. – №1 (14). – С. 3–5.
7. Киселев, О. И. Современные средства патогенетической и симптоматической терапии гриппа и ОРЗ / О. И. Киселев, И. А. Васильева // РМЖ. – 2006. – Т.6, №1. – С. 35–37.
8. Ушкалова, А. В. Противовирусные средства для профилактики гриппа и других респираторных инфекций / А. В. Ушкалова // Трудный пациент. – 2006. – № 1. – С. 21–23.
9. Страчунский, Л. С. Противовирусные препараты, применяемые при респираторных инфекциях / Л.С.Страчунский, С. Н. Козлов // РМЖ. – 2001. – Т. 3., № 1–2.
10. Hercberg, S. Background and rationale behind the SU.VI.MAX study, a prevention trial using nutritional dose of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancer. SUPPLEMENTATION et MINÉRAUX ANTIOXYDANTS study / S. Hercberg [et al.] // Int. J. Vitam. Nutr. Res. – 1998. – Vol. 68, N 1. – P. 3–20.
11. Kumpulainen, V. Influenza vaccination among healthy employees: a cost-benefit analysis / V. Kumpulainen, M. Makela // Scand. J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 29, N 2. – P. 181–185.
12. Гуревич, К. Г. Профилактика сезонных острых респираторных вирусных инфекций / К. Г. Гуревич // Российский биомедицинский журнал. – 2001. – Т. 2, Ст.42. – С. 212–214.
13. Kneyber, M. C. Treatment and prevention of respiratory virus infection / M. C. Kneyber [et al.] // Eur. J. Pediatr. – 2000. – Vol. 159, N 6. – P. 399–411.
14. Saravolac, E. G. Immunoprophylactic strategies against respiratory influenza virus infection / E. G. Saravolac [et al.] // Vaccine. – 2001. – Vol. 19, N 17–19. – P.2227–2232.

Поступила 14.09.2007 г.
Принята в печать 28.11.2007 г.

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ТЕНИИДОЗОВ*

БЕКИШ О.-Я.Л., БЕКИШ В.Я., ПОБЯРЖИН В.В.

УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”

Резюме. Особенности эпидемиологии тениидозов определяются температурным режимом, влажностью в момент пребывания яиц и онкосфер во внешней среде. Высокие температуры вызывают в значительно большем проценте случаев гибель инвазионных яиц и онкосфер свиного и бычьего солитеров, чем низкие. Осенне-зимний период оказывает больший эффект на выживаемость онкосфер, чем весенне-летний. На жизнеспособность онкосфер оказывает негативное влияние на сохранение яиц в проглоттиде при воздействии климатических факторов. Недолговечность жизни у цистицерков после смерти хозяина является одним из самых уязвимых звеньев в жизненном цикле тениид. При обследовании разных групп населения с учетом их профессии установлено, что пораженность тениаринхозом составила 0,034 % и тениозом – 0,007%, а процент пораженности крупного рогатого скота составил 0,026 %.

Ключевые слова: бычий и свиной цепни, эпидемиология, заболеваемость, пораженность.

Abstract. High temperatures cause destruction of pork and beef tapeworms' invasive eggs and onchospheres in significantly higher percentage of cases in comparison with low temperatures. The autumn-winter period exerts greater effect on onchosphere survival than the spring-summer one. The viability of onchospheres is affected by the negative influence for the preservation of eggs in proglottid on the impact of climatic factors. The short life period of cysticercus after host's death is one of the most vulnerable links in the life cycle of Taenia. On examination of different population groups with their trade taken into account, it was determined that the sickness rate of teniarhynchiasis was 0,034% and that of teniasis - 0,007%, the percentage of sickness rate in cattle made up 0,026%.

* Работа выполнена по теме задания ГКНТ 03.05 «Изучить эпидемиологическую ситуацию по цестодозам в отдельных регионах Беларуси, предложить способы их профилактики и лечения».

Проблеме цестодозов уделяется пристальное внимание в странах Европы, Азии, Америки, Африки, Австралии, что обусловило проведение под эгидой НАТО в 2000г. международного симпозиума “Цестодозные зоонозы как неожиданно возникающая и глобальная проблема”, на котором было обращено внимание на необходимость исследования как эпидемиологии, так и разработки новых способов диагностики и лечения цестодозов. В Беларуси только в 1960-1966гг. И.П.Антонов изучил клинику, диагностику и лечение цистицеркоза головного мозга человека тяжелейшего осложнения тениоза.

Целью работы было изучение особенностей эпидемиологии тениидозов в Беларуси.

Методы

Материалом послужили результаты обследования на тениидозы работников молочно-товарных ферм, животноводческих комплексов, мясокомбинатов, пищеблоков, столовых, продовольственных магазинов, детей дошкольных учреждений, школьников общеобразовательных учреждений, учащихся профессионально-технических училищ, студентов. Применялись методы опроса, копрологические методы по Гейну и Като. Учитывали пораженность крупного рогатого скота, свиной цистицерками тениид в Витебской, Гомельской областях и в республике в целом, а также изучали влияние факторов окружающей

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

среды на выживаемость яиц и цистицерков *Taeniarinchus saginatus* и *Taenia solium*. Жизнеспособность яиц определяли методом люминесцентной микроскопии. Дифференциация яиц бычьего и свиного солитеров выявлялась дополнительной окраской по Циль-Нильсену.

Статистическая обработка полученных цифровых данных производилась на ПЭВМ с использованием программ Statistica 5.0. и Excel 2002. Просчитывались средняя арифметическая и стандартное отклонение средней арифметической ($M \pm SD$). Достоверность выявляемых различий определяли по t-критерию Стьюдента. Полученные результаты считались достоверными при $P < 0,01 - 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Яйца тениид обладают устойчивостью к внешним неблагоприятным факторам. При $+5^\circ\text{C}$ выживает $72,6 \pm 2,3\%$ зрелых яиц бычьего солитера и $80,1 \pm 1,7\%$ – свиного в течение 60 дней (табл. 1). При повышении температуры до $+20 - 30^\circ\text{C}$ яйца сохраняют инвазионность от $4,3\%$ у *T. saginatus* до $9,2\%$ – у *T. solium*. При температуре $-5 - -20^\circ\text{C}$ до 77% яиц тениид оказываются зрелыми при воздействии фактора в течение двух месяцев. Даже при резком понижении температуры в течение 3 дней до -30°C более 47% яиц выживают. Минусовые температуры не ускоряют процесса старения яиц, но развитие недоразвившихся яиц

задерживается. Яйца тениид переносят холодную зиму лучше, чем жаркое лето. Спустя 180 дней до $53-60\%$ яиц сохраняют инвазионность, тогда как влияние весенне-летнего сезона сохраняет $38-43\%$ зрелых яиц (табл. 1). Они выживают дольше, когда находятся вне проглотид. Эпидемиологическое значение имеет высокая устойчивость во внешней среде онкосфер вооруженного и невооруженного цепней. Низкая относительная влажность является доминирующим фактором, влияющим на выживаемость яиц тениид в естественных условиях, а повышенная, наоборот, способствует выживанию яиц в течение одного года.

Финны бычьего и свиного цепней при хранении мяса при температуре $+18^\circ\text{C}$ сохраняют жизнеспособность в $2,6 - 3,8\%$ случаев. Цистицерки при сохранении мяса при температуре -10°C через две недели после смерти хозяина остаются жизнеспособными в $4,3 - 4,7\%$ случаев (табл. 2).

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод, что экологические факторы важны при передаче тениид от человека к животным. Цистицерки более уязвимы, чем яйца и онкосферы тениид, на внешние факторы среды. Недолговечность жизни цистицерков после смерти хозяина можно считать одним из самых уязвимых звеньев в жизненном цикле паразитов.

Сведения о распространении тениаринхоза и тениоза у человека носят отрывочный и весьма неточный характер, поскольку мето-

Таблица 1

Влияние высоких и низких температур и сезонов года на выживаемость яиц тениид

Фактор	Время действия фактора (дни)	Taeniarinchus saginatus					Taenia solium				
		К-во яиц (шт.)	% зрелых	% незрелых	% неоплод.	% погибших	к-во яиц (шт.)	% зрелых	% незрелых	% неоплод.	% погибших
$+5^\circ$	60	1000	$72,6 \pm 2,3$	$3,2 \pm 1,1$	$8,8 \pm 1,2$	$15,4 \pm 1,8$	1000	$80,1 \pm 1,7$	$3,7 \pm 1,2$	$8,1 \pm 1,1$	$8,1 \pm 0,7$
$+20^\circ$	30	1000	$4,3 \pm 1,1$	$6,0 \pm 1,2$	$3,0 \pm 1,2$	$86,7 \pm 1,3$	1000	$8,9 \pm 1,8$	$11,5 \pm 1,8$	$8,9 \pm 2,1$	$70,7 \pm 3,3$
$+30^\circ$	3	1000	$4,7 \pm 1,2$	$5,0 \pm 0,8$	$3,7 \pm 0,7$	$86,6 \pm 1,1$	1000	$9,2 \pm 1,3$	$11,5 \pm 0,7$	$8,7 \pm 1,3$	$70,6 \pm 1,2$
-5°	60	1000	$70,5 \pm 1,6$	$5,9 \pm 1,2$	$5,3 \pm 1,5$	$18,3 \pm 2,1$	1000	$74,6 \pm 1,9$	$8,8 \pm 1,3$	$7,6 \pm 1,8$	$9,0 \pm 1,8$
-20°	30	1000	$77,7 \pm 2,5$	$5,2 \pm 0,8$	$6,7 \pm 0,7$	$10,4 \pm 2,5$	1000	$77,5 \pm 1,6$	$4,1 \pm 1,2$	$8,5 \pm 1,4$	$9,9 \pm 1,0$
-30°	3	1000	$47,8 \pm 1,6$	$8,3 \pm 1,3$	$8,2 \pm 1,4$	$35,7 \pm 2,3$	1000	$50,3 \pm 2,7$	$9,5 \pm 2,0$	$8,9 \pm 0,7$	$31,3 \pm 2,9$
Осень-зима	180	90000 в прогл.	$53,8 \pm 3,2$	$34,9 \pm 3,7$	$7,7 \pm 2,4$	$3,6 \pm 1,6$	40000 в прогл.	$60,5 \pm 2,3$	$28,5 \pm 1,8$	$6,0 \pm 1,1$	$5,0 \pm 0,8$
Весна-лето	180	90000 в прогл.	$38,1 \pm 2,6$	$38,4 \pm 2,5$	$14,8 \pm 2,6$	$8,7 \pm 1,9$	40000 в прогл.	$43,2 \pm 1,3$	$34,0 \pm 1,4$	$10,5 \pm 1,0$	$12,3 \pm 1,4$

Таблица 2

Влияние высоких и низких температур на выживаемость цистицерков тениид

t°	Виды цистицерков	Время воздействия фактора	% выживших цистицерков
-10°	<i>Cysticercus bovis</i>	15 суток	4,7±2,9
	<i>Cysticercus cellulosae</i>	15 суток	4,3±3,0
+18°	<i>Cysticercus bovis</i>	15 суток	2,6±1,5
	<i>Cysticercus cellulosae</i>	15 суток	3,8±2,6
+80°	<i>Cysticercus bovis</i>	30 минут	0±0
	<i>Cysticercus cellulosae</i>	30 минут	0±0

ды выявления больных во многих странах не стандартизированы, сами обследования не являются обязательными и проводятся нерегулярно [1]. Беларусь относят к зоне с низким уровнем цистицеркоза и тениаринхоза. Заражение человека происходит только энтеральным путем при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса. Пораженность в течение года проявляется неравномерно. Осенью или в начале зимы она возрастает и совпадает с периодом массового убоя скота в частном секторе. Возрастная динамика больных тениаринхозом и тениозом колеблется от 20 до 50 лет. Среди больных преобладают женщины.

Согласно официальным отчетным данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья заболеваемость тениидозами составляла в 2001 г. 0,15/100 тыс. населения, в том числе больных тениаринхозом было 0,10 и тениозом – 0,05/100тыс [2]. В 2002 г. заболеваемость тениидозами равнялась 0,09/100тыс, в том числе тениаринхозом – 0,07 и тениозом – 0,02/100 тыс. населения [3]. В 2003 г. показатель пораженности тениидозами был 0,05/100 тыс., причем все выявленные больные были поражены бычьим цепнем [4]. В 2004 г. показатель пораженности составил 0,04/100 тыс. населения, все пораженные были больны тениаринхозом [5]. В 2005 г. пораженность населения тениидозами составила 0,07/100 тыс. [6]. Все пораженные также страдали тениаринхозом. В 2006 г. зарегистрировано 10 случаев тениаринхоза (0,05/100тыс) и 5 случаев тениоза (0,03/100тыс. населения) [7].

Нами в период с 1.01.06 по 30.05.07 гг. было обследовано 55470 лиц разных профессий на наличие у них цестод. Выявлено 19

инвазированных лиц тениаринхозом, что составило 0,034% от общего числа обследованных (табл. 3), и 5 больных тениозом (0,007%). Среди последних 1 был работник столовой, 2 – животноводческих ферм и 2 – студента, родители которых купили финнозную свинину на Ждановичском рынке г. Минска.

Заражение крупного рогатого скота, свиней онкосферами происходит энтерально. Оно может быть прямым и косвенным. Прямое заражение наблюдается при стойловом содержании животных и случайном заглатывании человеческих фекалий, содержащих яйца или проглоттиды тениид. Фактором передачи инвазии могут быть человеческие фекалии, используемые в качестве удобрения для полей, а также руки больных [8]. Наиболее частое инвазирование животных происходит в осенне-зимне-весенний период, когда существуют более благоприятные условия для выживания яиц тениид во внешней среде. Цистицеркоз скота регистрируется в Беларуси в 3–4 квартале, когда производится массовый убой откормочного молодняка. Заражение скота может происходить во дворе и близ жилья, когда люди не пользуются уборными или пользуются ими мало, загрязняют экскрементами почву. Рассеиванию экскрементов по траве и почве способствует размывание их дождями и хозяйственными водами, а также механическое растаскивание частичек экскрементов животными и самим человеком.

Больные тениидозами пастухи могут играть важную роль в рассеивании инвазии. Проводя целые дни на пастбище, оставляя свои экскременты, пастух может служить источником инвазии финнозом всего поголовья стада. При организации молочной фермы на

Таблица 3

Обследование населения на тенидозы

Группа обследованных лиц	Обследовано лиц	Выявлено больных
Работники молочно-товарных ферм	6771	5/0*
Работники животноводческих комплексов	2727	4/1
Работники мясокомбинатов	1283	–
Работники пищеблоков, столовых, прод. магазинов	11068	7/1
Дети дошкольных учреждений	13438	–
Школьники общеобразовательных учреждений	16587	1/0
Учащиеся проф.-тех. училищ	3596	2/3
ИТОГО	55470	19/5

Примечание: * в числителе – больные тениаринхозом, в знаменателе – тениозом.

выпасном участке увеличивается опасность заражения крупного рогатого скота финнозом, поскольку среди лиц, обслуживающих ферму, могут оказаться работники, больные тениаринхозом. Они могут рассеивать онкосферы, попавшие на их тело и одежду из активно ползающих проглоттид, загрязнять выпасные участки, корм и питье, даваемые скоту.

По отчетным данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья на мясокомбинатах, убойных пунктах и ветеринарных лабораториях, на рынках в 2001 г. были выявлены только 2 свиные туши, пораженные финнозом, а больных тениозом обнаружено 5 человек [2]. В 2002 г. выявлено 138 туш свиней, пораженных финнозом, а больных тениозом только 2 случая [3]. В 2003 г. обнаружены 2 свиные туши, пораженные финнозом [4], в 2004 г. – 5 [5], в 2005 г. – 13 туш [6]. Однако в эти три года не был выявлен ни один больной тениозом. В 2006 г. финноза среди свиней не было отмечено [7].

При анализе отчетных данных РЦГЭ и ОЗ оказалось, что в 2001 г. 84 туши (0,0036%) были поражены цистицерками бычьего цепня, в 2002 г. – 64 (0,0061%), в 2003 г. – 82 (0,0089%), в 2004 г. – 97 (0,0098%), в 2005 г. – 93 туши (0,0095%) и в 2006 г. – только 2 случая финноза крупного рогатого скота. При анализе пораженности крупного рогатого скота по отдельным регионам обращает на себя внимание факт, что в Могилевской области в 2003 г. было выявлено 49 и в 2004 г. – 56 туш крупного рогатого скота, пораженных финнозом, а в

Минской в 2005 г. было выявлено 52 туши крупного рогатого скота, пораженного цистицеркозом. Однако ни в 2004, ни в 2005 гг. в этих областях не было выявлено ни одного больного тениаринхозом. Наличие пораженности свиней и крупного рогатого скота финнозом при отсутствии источника инвазии – больного человека можно объяснить приемом на работу граждан зарубежных стран на короткий период (май-сентябрь), не имеющих медицинских книжек, и затем их возвратом на родину.

При изучении отчетных данных, собранных нами с мясокомбинатов и областных ветеринарных лабораторий Витебской и Гомельской областей с января 2006 г. по май 2007 г., было установлено 36 случаев финноза крупного рогатого скота (табл. 4). Пораженность крупного рогатого скота в Витебской области при обследовании 68420 туш составила 0,015% и в Гомельской (70867 туш) – 0,037%, а средний показатель по республике составил 0,026%. Из этих фактов следует, что отчетные данные Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья и Белорусского Государственного Ветеринарного Центра не отражают истинного заражения животных финнозом.

Механизм передачи возбудителя паразитарного заболевания складывается из трех звеньев: выведения возбудителя из организма, передвижения и сохранения его на объектах внешней среды и внедрения последнего в заражающийся организм [9]. Тенииды наиболее приспособлены к первому механизму передачи. Членики цестод пассивно выводят-

Таблица 4

Пораженность крупного рогатого скота финнами *Cysticercus bovis*

Витебская область			Гомельская область		
№ п/п	Район / хозяйство	К-во инвазир. животных	№ п/п	Район / хозяйство	К-во инвазир. животных
1	Витебский, д. Залесье (и.п. Тарасевич)	1	1	Б.-Кошелевский, СПК “Ульянова”	1
2	Витебский, КУСХП им. Шмырева, д. Шапуры	3	2	Ветковский, СПК “Искра”	1
3	Городокский, СПК “Рапс”	1	3	Гомельский, СПК “9 мая”	1
4	Лиозненский, КУСХП “Крынки”	2	4	Гомельский, КСУП, а/к “Южный”	1
5	Лиозненский, совхоз “Данукалова”	1	5	Гомельский, СПК “Победа”	2
6	Сенненский, СПК “Белая липа”	1	6	Добрушский, СПК “Хорошевский”	14
7	Сенненский, КУСХП им. Горовца	1	7	Добрушский, СПК “Оборона”	4
			8	Жлобинский мясокомбинат	1
			9	Октябрьский, КСУП “Октябрьский”	1
Итого:		10	Итого:		26

ся с фекалиями или активно выползают из ануса. Бычий цепень приспособлен и ко второму механизму передачи, так как зрелые проглоти́ды активно передвигаются по почве, траве, рассеивая яйца. Третье звено механизма передачи – внедрение тениид в заражающийся организм адекватно высокой приспособленности к выведению инвазионных элементов, их рассеиванию, выживаемости во внешней среде и длительности выживания личинок в тканях и органах промежуточного хозяина. Значительное распространение тениаринхоза и тениоза свидетельствует о частой заражаемости окончательного и промежуточного хозяев, благодаря социальным и этнографическим факторам, оказывающим влияние на способы приготовления пищи, выбор мясных блюд, способы содержания животных, общение с ними и общий уровень культуры. Экологические факторы более важны при передаче тениид от окончательного хозяина к промежуточному, чем наоборот. Этому способствуют их огромный потенциал воспроизводства и большая продолжительность жизни. Роль цистицерков в сохра-

нении эпидемического процесса значительна, поскольку они сохраняют жизнеспособность и инвазионные свойства в тканях хозяина от нескольких месяцев до года и более.

В эпидемиологии тениаринхоза весьма существенна длительность инвазии, которая при отсутствии лечения может продолжаться многие годы. Больной человек рассеивает огромное множество онкосфер с экскрементами вследствие активного выползания члеников, повышает шансы попадания онкосфер в желудочно-кишечный тракт крупного рогатого скота от инвазированных лиц, ухаживающих за животными.

Эпидемиология тениоза, будучи во многом сходной с эпидемиологией тениаринхоза, имеет по сравнению с последней некоторые различия. Этот паразит может жить в кишечнике человека несколько лет. Он покидает своего хозяина значительно скорее, чем *T. saginatus*. Проглоттиды свиного цепня выходят во внешнюю среду пассивно, вместе с фекалиями. Свиньи охотно поедают фекалии и заключенные в них членики, тогда как коровы чаще проглатывают то или иное число онкосфер вмес-

те с травой или другой пищей. Поэтому финнозные свиньи инвазированы очень интенсивно. Свиной цепень у человека чаще дает инвазию, чем бычий, так как с небольшим количеством свиного мяса можно проглотить много финн. Распознавание инвазии проводится на основании сообщения больного об отхождении проглоттид при дефекации. Оно должно быть подтверждено медицинским работником путем макроскопического исследования зрелых члеников паразита.

Для диагностики цистицеркоза мозга, кроме констатации невралгических симптомов, исследуют спинномозговую жидкость, для выявления лимфоцитарно-нейтрофильного лейкоцитоза с эозинофилией, реакции не прямой гемагглютинации, а также реакции связывания комплемента. Рекомендуется также проводить рентгенографию скелетной мускулатуры. Тщательно собранный анамнез может иметь вспомогательное значение.

Эпидемиологические особенности тениоза и тениаринхоза очень сходны. Однако проглоттиды вооруженного цепня выделяются с фекалиями человека гораздо реже. Они могут отсутствовать в испражнениях в течение нескольких дней. Внешняя среда реже загрязняется онкосферами вооруженного цепня, так как членики *T. solium* не обладают способностью выползти из анального отверстия и подниматься на растения. Интенсивность поражения свиней обусловлена тем, что им присуща копрофагия. Распространение тениаринхоза превосходит в несколько раз частоту встречаемости тениоза. Исходя из вышеизложенного можно заключить, что человек не является промежуточным хозяином бычьего цепня. Однако он бесспорный окончательный и промежуточный хозяин свиного цепня.

Заключение

1. Особенности эпидемиологии тениозов определяются температурным режимом, влажностью в момент пребывания яиц и онкосфер во внешней среде.

2. Высокие температуры вызывают в значительно большем проценте случаев гибель инвазионных яиц и онкосфер свиного и бы-

чьего солитеров, чем низкие, в результате чего выживаемость онкосфер оказывается выше после воздействия низкими температурами. На выживаемость онкосфер оказывает негативное влияние сохранение яиц в проглоттиде при воздействии климатических факторов. Сезонные особенности осенне-зимнего периода оказывает больший эффект на выживаемость онкосфер, чем весенне-летнего.

3. Пораженность крупного рогатого скота финнами *S. bovis* на основе отчетных данных мясокомбинатов и областных ветеринарных лабораторий составила 0,026%.

4. При обследовании разных групп населения с учетом профессии оказалось, что заболеваемость тениаринхозом составляет 0,034% и тениозом – 0,007%.

Литература

1. Бессонов, А. С. Тениаринхоз - цистицеркоз. Биологические основы профилактики / А. С. Бессонов. - М.: Наука, 1988. - 197 с.
2. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные и венерические заболевания в Республике Беларусь // Информационно - аналитический бюллетень за 2001 г. – Мн., 2002. – 54 с.
3. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь // Информационно - аналитический бюллетень за 2002 г. – Мн., 2003. – 41 с.
4. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь // Информационно - аналитический бюллетень за 2003 г. – Мн., 2004. – 42 с.
5. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь // Информационно - аналитический бюллетень за 2004 г. – Мн., 2005. – 39 с.
6. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь // Информационно - аналитический бюллетень за 2005 г. – Мн., 2006. – 38 с.
7. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные и заразные кожные заболевания в Республике Беларусь // Информационно - аналитический бюллетень за 2006 г. – Мн., 2007. – 39 с.
8. Абдиев, Т.А. // Труды Узбекского научно-исследовательского института экспериментальной медицинской паразитологии и гельминтологии. – 1969. – Т. 6. – С. 37-39.
9. Громашевский, Л.В. Общая эпидемиология / Л. В. Громашевский. – М.: Медгиз, 1941. – С. 13– 18.

Поступила 01.11.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГИМЕНОЛЕПИДОЗА*

БЕКИШ О.-Я.Л., СЕМЕНОВ В.М., БЕКИШ В.Я., БЕКИШ Л.Э., БОНЧАК О.Е.

УО “Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет”

Резюме. Лечение гименолепидоза на личиночной или имагинальной стадиях развития паразитов празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (А, С, Е и β -каротин) является эффективным способом защиты генома соматических и генеративных клеток хозяина, а также обеспечивает полную дегельминтизацию животных. Наиболее эффективным способом лечения гименолепидоза у детей (6-11 лет) является сочетанная терапия празиквантелом однократно из расчета 25 мг/кг массы тела с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se. Комплекс витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se назначается совместно с ибупрофеном еще в течение 2 дней. Взрослым празиквантел вводится в той же дозировке с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se по той же схеме.

Ключевые слова: карликовые цепни, повреждения генома, терапия гименолепидоза.

Abstract. The treatment of experimental hymenolepiasis at the larval and imaginal stages of parasite development with praziquantel in combination with indometacin or ibuprofen and complex of antioxidant vitamins (A, C, E and β -carotene) is an effective way of protecting genome of germ and somatic cells of a host and provides full dehelminthization. The most effective way of hymenolepiasis treatment in children (6-11 years) is combined therapy with praziquantel unitarily at the rate of 25 mg/kg of body weight with ibuprofen at the rate of 20 mg/kg of body weight and complex of antioxidant vitamins (C, E and β -carotene) with selenium during 2 days. In adults combined treatment consists in praziquantel in the same dose with indometacin and complex of antioxidant vitamins (C, E and β -carotene) with selenium according to the same scheme of use.

* Работа выполнена по теме задания ГКНТ 03.05 «Изучить эпидемиологическую ситуацию по цестодам в отдельных регионах Беларуси, предложить способы их профилактики и лечения».

При изучении патогенеза гименолепидоза с применением методов ДНК-комет, учета микроядер, активности сперматогенеза установлено, что инвазия карликовыми цепнями сопровождается генотоксическими и цитотоксическими эффектами в соматических и генеративных клетках хозяина [1]. Повреждения генома хозяина обуславливают необходимость разработки новых под-

ходов к лечению гименолепидоза опирающихся на применении не только специфической, но и патогенетической с антиоксидантной терапией.

В “Протоколах (стандартах) обследования и лечения больных инфекционными и паразитарными заболеваниями в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях (взрослое население)”, изданных Министерством здравоохранения Республики Беларусь, не указаны препараты, рекомендуемые для лечения, их дозировки, схемы лечения больных гименолепидозом. В графе “Лечение

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

необходимое, средняя длительность” указано только “Лечение в специализированном стационаре”.

Цель исследования – обосновать новый способ лечения гименолепидоза, направленный на защиту генома и достижение полного выздоровления больного от инвазии.

Методы

Материалом для экспериментальных исследований были мыши-самцы линии СВА 4-5 месячного возраста массой 18-20 г в количестве 175 особей. Клиническое обоснование комбинированной терапии гименолепидоза проводилось на базе Витебской областной инфекционной больницы.

Проведены 2 серии исследований: 1-я – на подопытных животных и 2-я – с привлечением больных гименолепидозом и доноров крови.

В первой серии исследований выясняли влияние терапии гименолепидоза празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, индометацином, ибупрофеном и комплексом витаминов (С, Е, в-каротин) с селеном и их сочетаниями на изменения показателей щелочного гель-электрофореза отдельных клеток по N.P. Singh et al. [4] в модификации B. Hellman et al. [3] и нашими изменениями [2], а также интенсивность инвазии на имагинальной стадии развития карликовых цепней. В качестве основного международно-принятого показателя генотоксического воздействия факторов среды при проведении метода ДНК-комет использовали “момент хвоста”, вычисленный из “длины хвоста”, умноженной на процент ДНК в “хвосте”. Для оценки цитотоксического воздействия в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, изображения которых характеризуют минимальные размеры ядра и большой хвост, разбросанный во все стороны.

При проведении терапии экспериментального гименолепидоза нами были использованы празиквантел в таблетках по 600 мг, фенасал (96% субстанция), альбендазол в таблетках по 400 мг, индометацин в таблетках по 25 мг; ибупрофен в 2% суспензии, вита-

минный антиоксидантный комплекс “АОК-Se” фирмы “Малкут” (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β-каротина и 20 мкг селена, витаминный антиоксидантный комплекс “Антиоксикапс с селеном” УП “Минскинтеркапс” (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β-каротина и 30 мкг селена.

При проведении сочетанной терапии использовались следующие дозировки препаратов: празиквантел – однократно в дозе 25 мг/кг, фенасал – однократно в дозе 29 мг/кг; альбендазол – однократно в дозе 15 мг/кг; индометацин – трёхкратно в дозе 2,14 мг/кг; ибупрофен – трёхкратно в дозе 30 мг/кг; витамины трёхкратно в дозировках β-каротина – 6 мг/кг, токоферола ацетата – 80 мг/кг, аскорбиновой кислоты – 200 мг/кг, Se – 20 мкг/кг. Все препараты разводились до требуемых концентраций 2% раствором крахмального геля и вводились животным внутрижелудочно.

Опыты проведены на 175 мышах, которые были разделены на две группы. Первая группа включала 75 мышей и была контролем на введение препаратов. Она состояла из пятнадцати подгрупп по 5 животных в каждой, которые были выделены в зависимости от вводимых препаратов и их комбинаций. Первая подгруппа служила интактным контролем и получала однократно внутрижелудочно 2% крахмальный гель в объёме 0,2 мл. Мышам второй, третьей и четвертой подгрупп однократно вводили празиквантел, фенасал или альбендазол. Пятая, шестая и седьмая группы получали трёхкратно индометацин, ибупрофен или комплекс витаминов. Восьмой и девятой группам животных вводили трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Десятая и одиннадцатая группы получали однократно празиквантел и трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Животным двенадцатой и тринадцатой групп вводили однократно фенасал, трёхкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Четырнадцатая и пятнадцатая группы получали однократно альбенда-

зол и трехкратно индометацин или ибупрофен с комплексом витаминов. Животных умерщвляли на 4-й день от начала введения препаратов.

Вторая группа включала 100 мышей, заражённых инвазионными яйцами карликовых цепней в дозе 20 яиц/г и пролеченных на имагинальной стадии инвазии с 11-го по 13-й дни от заражения. Инвазированные животные были разбиты на десять подгрупп по 5 мышей в каждой: интактный контроль, чистая инвазия, лечение инвазии празиквантелом, фенасалом, альбендазолом, празиквантелом с индометацином, празиквантелом с ибупрофеном, празиквантелом с комплексом витаминов, фенасалом с индометацином, фенасалом с ибупрофеном, фенасалом с комплексом витаминов, альбендазолом с индометацином, альбендазолом с ибупрофеном, альбендазолом с комплексом витаминов, празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов, празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов, фенасалом с индометацином и комплексом витаминов, фенасалом с ибупрофеном и комплексом витаминов, альбендазолом с индометацином и комплексом витаминов, альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов.

Вторая серия исследований была посвящена разработке способа терапии гименолепидоза человека празиквантелом с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащим витамины С, Е, β -каротин с селеном.

Для лечения гименолепидоза были использованы празиквантел в таблетках по 600 мг, индометацин в таблетках по 25 мг для взрослых, ибупрофен в 2 % суспензии или ибупрофен в таблетках по 200 мг, поскольку индометацин противопоказан для детей в возрасте до 14 лет, витаминный антиоксидантный комплекс “АОК - Se” фирмы “Малкут” (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β -каротина и 20 мкг селена, витаминный антиоксидантный комплекс “Антиоксикапс с селеном” УП “Минскинтеркапс” (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось

100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 30 мкг селена.

Клинические испытания проводились на 16 больных гименолепидозом, 10 (первая группа) из которых в возрасте от 6 до 11 лет (6 мальчиков и 4 девочек) и 6 (вторая группа) в возрасте от 25 до 36 лет (4 мужчины и 2 женщины). Для оценки эффективности лечения учитывался регресс основных проявлений заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства) и исчезновение яиц карликовых цепней в фекалиях. Определяли уровни одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов и апоптотических клеток лимфоцитов периферической крови больных до лечения и через 3 дня после лечения. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные лимфоцитов 10 доноров крови.

Первая группа была разделена на две подгруппы по 5 человек. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов) с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела (в три приёма для возрастной группы 3-7 лет) или 1/2 таблетки 4 раза в день для возрастной группы 8-11 лет в течение 3 дней и витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1/4 таблетки для возрастных групп 3-7, 8-12). «АОК-Se» назначали совместно с ибупрофеном в течение 3 дней.

Вторая группа в возрасте от 25 до 36 лет была разделена на две подгруппы по 3 человека. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов, курс лечения – 1 день) с индометацином (25 мг 3 раза в день) и витаминным антиоксидантным комплексом “Антиоксикапс с селеном” (1 капсула в день). “Антиоксикапс с селеном” назначали совместно с индометацином в течение 3 дней.

Результаты и их обсуждение

Изучено влияние сочетанной специфической (празиквантел, фенасал, альбендазол), патогенетической (индометацин, ибупрофен), антиоксидантной (витамины С, Е и β -каротин с селеном) терапии на состояние генома хозяина и интенсивность инвазии при гименолепидозе у мышей, зараженных в дозе 20 яиц/г массы тела на имагинальной стадии развития (с 11-х по 13-е сутки) карликовых цепней. Введение животным контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту “момента хвоста” клеток костного мозга и апоптотических клеток по сравнению с данными интактного контроля, за исключением введения отдельно фенасала. Фенасал обладал генотоксическим воздействием и повышал “момент хвоста” в 3,66 раза по сравнению с данными интактного контроля.

Применение комбинированной терапии экспериментального гименолепидоза средней тяжести показало, что однократное применение празиквантела, фенасала или альбендазола на имагинальной стадии развития паразитов не может полностью защитить геном клеток хозяина от генотоксического и цитотоксического воздействия секреторно-экскреторно-соматических продуктов карликовых цепней. Это подтверждалось сохранением высоких уровней “момента хвоста” клеток костного мозга, а также сохранением половозрелых паразитов в тонком кишечнике зараженных животных. Наименее эффективным оказалось применение альбендазола, который достоверно не снижал число паразитов в кишечниках инвазированных животных по сравнению с данными чистой инвазии, и при его применении не снижалось число апоптотических клеток до уровня интактного контроля.

Комбинированная терапия празиквантелом, фенасалом или альбендазолом с индометацином, ибупрофеном или комплексом витаминов с Se более значительно снижала генотоксические и цитотоксические воздействия инвазии карликовыми цепнями, чем назначение только одного антигельминтика. Однако абсолютные величины “момента хвоста” кле-

ток костного мозга и процент апоптотических клеток превышали показатели интактного контроля. При комбинированной терапии фенасалом или альбендазолом с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se процент апоптотических клеток достигал уровня негативного контроля, но “момент хвоста” клеток костного мозга был выше показателя интактных животных. В кишечнике этих животных сохранялось незначительное количество паразитов. Назначение празиквантела с индометацином или ибупрофеном в комбинации с комплексом витаминов с Se на имагинальной стадии развития паразитов оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина, чем применение других комбинаций препаратов. Назначение празиквантела с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se приводила к более интенсивному снижению “момента хвоста”, процента апоптотических клеток до показателей интактного контроля. Кроме того, у зараженных животных, получавших эту комбинацию препаратов, было отмечено максимальное снижение числа паразитов в кишечнике по сравнению с инвазированными нелечеными животными. Этот эффект был обусловлен более сильным антигельминтным действием празиквантела по сравнению с фенасалом и альбендазолом.

Лечение гименолепидоза человека празиквантелом (Бильтрицид) с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащим витамины С, Е, β -каротин с селеном, проводилось по схеме в зависимости от возраста пациента и переносимости антипаразитарных препаратов (табл. 1).

После лечения детей только празиквантелом у двух из пяти на 10-12 сутки сохранялись жалобы на боли в животе, а также обнаруживались яйца гименолеписов в фекалиях. “Момент хвоста” лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,94 раза, чем до лечения, однако в 7,75 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не превышал этот показатель до лечения, а также контрольной группы.

Таблица 1

Схема лечения больных гименолепидозом

Возрастная группа	Препарат	Дозировка препарата	Время приема	Длительность курса
3-7 лет	Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток	Внутри после еды	Одни сутки
	Ибупрофен в 2% суспензии или в табл. по 200 мг	20 мг/кг массы тела в 3 приема в день	Внутри после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Vit. C - 50 мг, Vit. E - 12,5 мг, β -каротин - 1,5 мг, Se - 5 мкг	Внутри после еды	3 дня
	Фестал в табл.	По 1 табл. 2 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня
	Аллохол в табл.	По 1 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня
8-14 лет	Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток	Внутри после еды	Одни сутки
	Ибупрофен в табл. по 200 мг	1/2 таблетки 4 раза в день	Внутри после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Vit. C - 50 мг, Vit. E - 12,5 мг, β -каротин - 1,5 мг, Se - 5 мкг	Внутри после еды	3 дня
	Фестал	По 1 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня
	Аллохол в табл.	По 2 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня
Старше 15 лет	Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг	25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток	Внутри после еды	Одни сутки
	Индометацин в табл. по 25 мг	25 мг 3 раза в день	Внутри после еды	3 дня
	Витаминный комплекс	Vit. C - 100 мг, Vit. E - 25 мг, β -каротин - 3 мг, Se - 10 мкг	Внутри после еды	3 дня
	Фестал	По 2 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня
	Аллохол в табл.	По 2 табл. 3 раза в сутки	Внутри после еды	3 дня

У детей, пролеченных празиквантелом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов-антиоксидантов, на 10-12 сутки яйца гельминтов в фекалиях не обнаруживались. Самочувствие детей было хорошее, жалоб не предъявляли. Комбинированная терапия гименолепидоза у детей характеризовалась снижением “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 4,89 раза по сравнению с данными до лечения, и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоп-

тотических клеток не отличался от контрольного показателя и данных, полученных до лечения.

При лечении гименолепидоза у взрослых пациентов, которые получали только празиквантел, положительный результат отмечался в двух из трех случаев. У них “момент хвоста” лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,65 раза, чем до лечения, однако в 3,58 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

У пациентов, получавших празиквантел, индометацин и комплекс витаминов-антиоксидантов, происходила полная дегельминтизация и нормализация цитогенетических повреждений. Отмечалось снижение “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 5,07 раза по сравнению с данными до лечения, и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

Таким образом, лечение гименолепидоза у детей празиквантелом, ибупрофеном с витаминным антиоксидантным комплексом и у взрослых пациентов – празиквантелом с индометацином и витаминами С, Е, β -каротином является оптимальным. На основании проведенных экспериментальных и клинических исследований разработана инструкция “Способ лечения гименолепидоза, включающего специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию” и протокол обследования и лечения больных гименолепидозом.

Заключение

1. Терапия экспериментального гименолепидоза на имагинальной стадии развития паразитов празиквантелом в сочетании с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se является эффективным способом защиты генома соматических клеток хозяина. Этот способ снижает генотоксические и цитотоксические эффекты гименолепи-

дозной инвазии в клетках костного мозга у зараженных карликовыми цепнями мышей до показателей интактного контроля, а также обеспечивает полную дегельминтизацию животных.

2. Эффективным способом лечения гименолепидоза у детей (6-11 лет) является сочетанная терапия празиквантелом однократно из расчета 25 мг/кг массы тела с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se. Комплекс витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se назначается совместно с ибупрофеном еще в течение 2 дней. Взрослым празиквантел вводится в той же дозировке с индометацином и комплексом витаминов антиоксидантного характера (С, Е и β -каротин) с Se по той же схеме.

Литература

1. Бекиш, В. Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В. Я. Бекиш, О.-Я. Л. Бекиш. – Витебск: Изд-во ВГМУ. – 2004. – 218 с.
2. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений. Методические рекомендации / А. Д. Дурнев [и др.]; РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.
3. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers / B. Hellman [et al.] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P. 185-192.
4. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells / N. Singh [et al.] // Exp. Cell Research. – 1988. – Vol. 175. – P. 184-191.

Поступила 09.11.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© ЗАЙЦЕВА Е.С., 2007

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕВОЧЕК 4-12 ЛЕТ С МИКРОБНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕВОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМ

ЗАЙЦЕВА Е.С.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме. В основу работы положены результаты наблюдений и обследования 232 девочек в возрасте от 4 до 12 лет: 72 пациентки с сочетанной урогенитальной патологией (инфекция мочевого системы и вульвовагинит), 73 девочки с изолированной инфекцией мочевого системы и 57 пациенток с неспецифическими вульвовагинитами на базе 2-ой детской клинической больницы г. Минска в период с 2002 по 2006 год. Контрольная группа - 30 здоровых детей 4-12 лет.

Методом прямой иммунофлюоресценции («Хламислайд», Россия) и иммуноферментного анализа («Хлами Бест-IgM, IgG –стрип», Россия) хламидийная инфекция была выявлена у 55 (37,9±4,0%) пациенток с инфекцией мочевого системы, наибольший удельный вес ХИ приходился на девочек с сочетанной патологией – 43 ребёнка (79,6±3,3%), ($p<0,05$). В группе 57 девочек с вульвовагинитами урогенитальный хламидиоз диагностирован у 16 (28,1±5,9%).

Из анамнеза детей с ХИ достоверно ($p<0,05$) установлено: родители чаще имели урогенитальную патологию; - детей из неполных семей было в 1,5 раза больше, чем в сравниваемой группе; раньше срока родилось 25,4±5,8% детей от беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 43,6± 6,7% случаев; длительный конъюнктивит в периоде новорождённости отмечен у 55,0 ±6,7% детей; - основная сопутствующая патология - лимфаденопатия (58,2±6,7%).

Клиническая симптоматика инфекции мочевого системы, ассоциированной с ХИ, лишена специфичности и характеризуется «стертой» клиникой.

Использование азитромицина в комплексном лечении урогенитального хламидиоза у девочек позволило добиться элиминации *Chl.trachomatis* в 94,3±2,8% случаев. Сравнительная характеристика течения ИМС, ассоциированной с ХИ в течение 2-х лет до и после антихламидийной терапии, выявила, что:

- среднее количество обострений инфекции мочевого системы после выявления и лечения ХИ достоверно уменьшилось в 1,6 раза;
- число госпитализаций в нефрологическое отделение за год достоверно снизилось в 1,9 раза;
- средняя частота использования антибиотиков до и после терапии ХИ составила 2,92±0,63 и 0,95±0,21 случая в год ($P<0,05$), уроантисептиков – 3,2±0,92 и 1,54±0,46 ($P<0,05$);
- полученные данные улучшают прогноз ИМС и имеют социально-экономический эффект.

Ключевые слова: девочки, урогенитальный хламидиоз, азитромицин.

Abstract. The work is based on the results of observations and examinations of 232 girls at the age of 4-12 years: 72 patients with combined urogenital pathology (urinary tract infection and vulvovaginitis), 73 girls with isolated urinary tract infection and 57 patients with nonspecific vulvovaginitis. The observations were made on the base of the 2nd Minsk children clinical hospital during the period 2002 – 2006. Control group included 30 healthy children from 4 to 12 years old.

Chlamydia infection was found out in 55 patients with urinary tract infection (37,9±4,0%) by the method of immunochemiluminescence («Chlamyslaid», Russia) and immunoenzyme analyses («Chlamy Best-IgM, IgG-strip», Russia), the girls with combined pathology suffered from it most of all – 43 children (79,6±3,3%), ($p<0,05$). In the group of 57 girls with vulvovaginitis urogenital chlamydiasis was found in 16 (28,1±5,9%).

From the anamnesis of children with Chlamydia infection it was determined ($p<0,05$) that - the parents had urogenital pathology more often; - there were 1,5 times more children from incomplete families than in the compared group; - 25,4±5,8% children were born earlier from the pregnancy with the interruption danger in 43,6± 6,7% cases; - long-time conjunctivitis during infant period was determined in 55,0 ±6,7% children; - the main concomitant pathology was lymphadenopathy (58,2±6,7%).

Clinical symptoms of the urinary tract infection, associated with urogenital pathology, lack specificity.

The use of azythromycin in complex therapy of urogenital chlamydiasis led to Chlamydia elimination in 94,3±2,8%

cases. The comparative characteristic of urinary tract infection, associated with urogenital chlamydiasis, showed that: the average number of exacerbations of urinary tract infection decreased 1,6 times after Chlamydia elimination; - the number of admissions to the nephrological clinic decreased 1,9 times per year; - the average frequency of antibiotics use before and after therapy for Chlamydia infection made up $2,92 \pm 0,63$ and $0,95 \pm 0,21$ cases per year, and that of uroantiseptics was $3,2 \pm 0,92$ and $1,54 \pm 0,46$ ($P < 0,05$); - the obtained data improve the prognosis of urinary tract infection and have socio-economic effect.

С проблемой хламидийной инфекции (ХИ) сталкиваются врачи многих специальностей [2, 4, 9]. Помимо полиморфизма клинических проявлений, тяжести течения, осложнений и неблагоприятных исходов, ХИ трудно диагностируется и не всегда эффективно лечится. Инфекция эта широко распространена в мире. Она часто встречается в условиях санитарно-гигиенического и материального неблагополучия. Особое беспокойство вызывает «семейный хламидиоз», поскольку возникает реальная опасность постоянного реинфицирования членов семьи [2, 6]. Длительно протекающая сочетанная мочеполовая инфекция ведет в дальнейшем к более серьезным расстройствам репродуктивной системы и ухудшает прогноз генеративной функции, что является социальной и экономической проблемой.

В нашей республике из-за недостаточно развитой бесплатной диагностической базы роль ХИ в соматической патологии детей остается мало изученной. Поэтому мы уделили внимание диагностике и лечению ХИ у девочек с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой и половой систем. В доступной литературе мы не нашли сведений о подобных работах в Беларуси.

Цель данной работы - изучить частоту и характер клинико-лабораторных проявлений хламидийной инфекции у девочек 4-12 лет с микробно-воспалительными заболеваниями мочевой и половой систем.

Методы

В соответствии с целью нашего исследования в основу работы положены результаты наблюдений и обследования 232 девочек в возрасте от 4 до 12 лет: 72 пациентки с соче-

танной урогенитальной патологией (инфекция мочевой системы (ИМС) и вульвовагинит (ВВ)), 73 девочки с изолированной ИМС и 57 пациенток с изолированными неспецифическими вульвовагинитами. Контрольная группа (30 здоровых детей 4-12 лет) была составлена методом случайной выборки с отсутствием признаков воспалительного заболевания на момент обследования, хронических очагов инфекции, аллергических заболеваний. Все наблюдаемые пациентки с ИМС находились на стационарном лечении во 2-ой детской клинической больнице г. Минска (главный врач Сечко Л.П.) в период с 2002 по 2006 год. Гинекологическое обследование девочек выполнялось на базе детского гинекологического центра г. Минска (1-я детская поликлиника г. Минска).

Диагностика ХИ проводилась следующими методами:

1) цитологический метод - обнаружение цитоплазматических включений, образуемых хламидиями (телец Провачека) в поражённых клетках при окрашивании мазков - отпечатков по Романовскому-Гимзе;

2) иммунохимический метод - выявление антигенов хламидий с помощью меченых антител в реакции прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) с моноклональными антителами против основного белка наружной мембраны возбудителя («Хламислайд», Россия). Результат считали положительным при наличии более 10 элементарных телец в поле зрения или хотя бы одного внутриклеточного включения;

3) серологическая диагностика - определение противохламидийных антител в сыворотке крови путём иммуноферментного анализа (ИФА) (коммерческие наборы «Хлами Бест-IgM-стрип» и «Хлами Бест-IgG-стрип» ЗАО «Вектор-Бест», Россия) - на базе биохимической лаборатории городского детского диагностического центра г. Минска.

Адрес для корреспонденции: 220005, г. Минск, пр. Независимости, д.44, кв.34, д.тел.: 2-84-40-07, р.тел. 2-50-37-61, моб. 8- 029-684-40-07. - Зайцева Е.С.

Метод полимеразно-цепной реакции нами не использовался из-за высокой стоимости, необходимости специального оборудования и возможности выполнения исследования только в коммерческих медицинских центрах. Материалом для исследования служили мазки-соскобы со слизистой уретры, вульвы, носоглотки, а при серологических исследованиях – венозная кровь.

Результаты и обсуждение

Положительные результаты цитологического метода оказались гораздо ниже других и не превышали 1,5% при исследовании соскобных препаратов. Такие результаты наших исследований обуславливаются, видимо, недостаточным уровнем подготовленности и опытом работы нашего лаборанта. Метод может применяться только для диагностики свежих, активно протекающих и не леченых случаев ХИ [4].

Результаты сравнительного анализа диагностики ХИ представлены в таблице 1.

ПИФ сегодня остаётся одним из наиболее распространенных методов диагностики хламидиоза [2, 4, 5, 7]. Мы провели исследование влажного соскоба этим методом у каждой пациентки, и диагноз ХИ был установлен у 62 (30,7±3,3%) девочек. Параллельно исследовался соскоб со слизистой уретры и у 82,5%

из них получили совпадение положительных результатов, причём у 43% из них отсутствовали клинические проявления уретрита.

Диагностические титры противохламидийных иммуноглобулинов были выявлены всего у 50 (24,7±3,0%) девочек, причём преимущественно за счёт возрастной группы 8-12 лет-38 результатов. В основном выявлялся диагностический титр антител класса IgG (выше 1:200)- 50 проб. Антитела класса IgM в диагностическом титре (выше 1:20) определялись в 12 исследованиях: 6 проб сыворотки у девочек с острым течением пиелонефрита, 5-обострение хронического пиелонефрита рецидивирующего течения и 1- у девочки с вульвовагинитом. Параллельное обнаружение антител класса IgG и IgM зарегистрировано лишь у 5 пациенток с обострением хронического пиелонефрита. У пациенток в возрасте 4-7 лет при одновременно положительном результате методом ПИФ титры иммуноглобулинов были ниже диагностического порога. У 35 девочек с высокими титрами противохламидийных Ig G метод использовался в комплексе лабораторного исследования при контроле излеченности [5, 7, 8]. При «локализованных» хламидиозах (уретрит, вульвовагинит) у 14 пациенток титр противохламидийных антител был невелик и составлял для класса IgG 1:200, что являлось нижней границей диагностического титра и не позволяло установить диагноз методом ИФА.

Таблица 1

Результаты диагностики Chl. Trachomatis различными методами лабораторного исследования у девочек 4-12 лет (абс,%)

Группы девочек, n	Положительные результаты, n /%	Метод и материал для исследования		
		ПИФ, соскоб со слизистой		ИФА, сыворотка крови
		вульвы	уретры	
Сочетанная урогенитальная патология, n=72	43 59,7±4,7%	43 59,7±4,7%	42 58,3±	38 52,7±5,2%
Изолированная ИМС, n=73	12 16,4±4,3%	3 4,1±2,3%	10 13,7±4,0	12 16,4±4,3
Вульвовагинит, n=57	16 28,1±5,9%	16 28,1±5,9%	16 28,1±5,9%	10 17,5±5,0%
Всего n=202	71 35,1±3,2%	62 30,7±3,3	68 33,7±3,3%	50 24,7±3,0

При сравнении диагностических титров уровень антител класса IgG был в 1,5-2 раза выше у девочек, страдающих хроническим пиелонефритом, ассоциированным с ХИ, по сравнению с группой с вульвовагинитами и инфекцией мочевыводящих путей.

Таким образом, положительные результаты при использовании метода ПИФ были получены в 33,7±3,3% случаев (68 девочек из 202 обследованных). Методом ИФА положительные результаты зарегистрированы для 24,7±3,0% образцов (50 человек из 202). Доля положительных результатов, полученных при использовании обоих методов, составила 35,1±3,2% (71 пациентка из 202). Положительные результаты совпали у 75% девочек.

Среди 145 пациенток, страдающих ИМС, хламидийная инфекция была выявлена у 55 (37,9±4,0%), наибольший удельный вес ХИ приходился на девочек с сочетанной патологией (ИМС и ВВ) – 43 ребёнка (79,6±3,3%), ($p<0,05$). В группе 57 девочек с вульвовагинитами урогенитальный хламидиоз диагностирован у 16 (28,1±5,9%).

Наибольший процент (70,9±6,1%) страдающих ИМС, ассоциированной с ХИ, наблюдался в возрасте 4-7 лет- 9 пациенток. В то время как при неассоциированной с ХИ, ИМС наибольшее число детей (64,8±6,4%) было в возрасте 8-12 лет. Хламидийный ВВ также чаще выявлен в возрасте 4-7 лет- 12 девочек (75,0±10,8%).

Родители в группе с выявленной ХИ достоверно чаще имели урогенитальную патологию: гинекологическая отмечалась у 72,7±6,0% матерей, урологическая у 64,3±9,1% отцов, в то время как родители детей групп сравнения чаще имели патологию мочевой системы.

При изучении эпидемиологии инфекционных заболеваний указывается, что частота и распространенность ХИ зависят от материального благополучия, образовательного уровня, жилищно-бытовых условий пациента [1, 2, 3, 6, 9]. Нами выявлено, что в группе детей с установленной ХИ неполных семей было 53,5±6,7%, это практически в 1,5 раза больше, чем в сравниваемой группе - 35,1±5,0% ($p<0,05$). Семей с повторными браками –

22,0±5,6%, девочек из социально-неблагополучных семей - 11±4,2%, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия были у 23±5,7%, в сравниваемой группе эти показатели были: 19±4,1%, 6,0±2,5% и 17,0±3,9%.

В анамнезе обращало на себя внимание следующее: 46 (83,6±4,9%) детей с выявленной ХИ и 60 (66,7±4,9%) сравниваемой группы рождались от неблагоприятно протекавшей беременности. Раньше срока родилось 14 (25,4±5,8%) детей первой группы, во второй - 7 (7,8±2,8%) детей ($p<0,05$). В периоде новорожденности длительный конъюнктивит отмечен у 30 (55,0±6,7%) против 20 (22,2±4,4%) детей в группе сравнения ($p<0,05$). Конъюнктивит появлялся на 2-3 неделе жизни и отличался длительным течением, неэффективностью наружных антисептических средств.

При анализе сопутствующей патологии у девочек с ИМС, ассоциированной с урогенитальным хламидиозом, достоверно чаще ($p<0,05$) отмечались лимфаденопатия - 32 (58,2±6,7%) и хроническая ЛОР патология - 21 (38,2 ±6,6%), а в группе без ХИ - 18 (20,0±4,2%) и 21 (33,3±4,9%) соответственно.

За время наблюдения мы не отмечали острого течения ХИ. Даже во время обострения хронической ИМС и вульвовагинитами не видели ярких клинических симптомов у наших пациенток. Характерным для девочек с ХИ оказалось постепенное начало ИМС (78,0±5,6%), и в большинстве случаев явный провоцирующий фактор установить не удалось. У детей без ХИ в 60,0 ±5,2% случаев начало болезни было острым, после переохлаждения, перенесенной респираторной инфекции. Анализ рецидивирующего течения ИМС, ассоциированной с ХИ, выявил более частое обострение процесса: у 80,0±5,4% детей обострение ИМС наблюдалась каждые 3 месяца. При этом в 75,0±5,8% случаев не удавалось выявить причину возникновения обострения и проследить его сезонность.

Клинические проявления ИМС, ассоциированной с ХИ, не имели значимых особенностей. Интоксикационный синдром встречался одинаково часто среди девочек с ИМС, ассоциированной – 28 (50,9±6,7%) и неассоциированной с ХИ 48 (53,3±5,3%). Боли в

животе различной локализации, рецидивирующего характера наблюдались в $54,5 \pm 6,7\%$ случаев (30 детей) в период обострения ИМС, ассоциированной с ХИ, и у 54 девочек ($60,0 \pm 5,2\%$) без ХИ. Достоверных различий по продолжительности, локализации болевого синдрома между обследуемыми группами девочек мы не обнаружили.

Учащённое мочеиспускание (поллакиурия) было выявлено у 8 ($14,5 \pm 4,7\%$) больных ИМС на фоне ХИ, против 30 ($33,3 \pm 4,9\%$) без ХИ. В фазу стихания обострения ИМС оно сохранялось у 6 ($10,9 \pm 4,2\%$) девочек с ХИ и у 1 ($1,1\%$) без хламидиоза ($p < 0,05$). Возможно, это связано с инфицированием *Chl. Trachomatis*, способствующим формированию устойчивых воспалительных и уродинамических нарушений [2]. Ночной энурез отмечался у 5 ($9,1 \pm 3,9\%$) больных на фоне хламидиоза и у 6 ($6,6 \pm 2,6\%$) девочек сравняемой группы. Все случаи энуреза были в возрастной группе 4-7 лет.

Мочевой синдром при ИМС, ассоциированной с ХИ, определялся лейкоцитурией, которая была выявлена на момент поступления в клинику в 49 ($89,1 \pm 4,2\%$) исследований (по данным общего анализа мочи) и в 53 ($96,4 \pm 2,5\%$) (по данным пробы Нечипоренко). В сравняемой группе соответственно 76 ($84,4 \pm 3,8\%$) и 79 ($87,8 \pm 3,4\%$). Достоверно чаще ($p < 0,05$) в группе пациенток на фоне ХИ определялась умеренная и незначительная степени лейкоцитурии, выраженная лейкоцитурия достоверно преобладала в сравняемой группе ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что на фоне урогенитального хламидиоза лейкоцитурия, по данным амбулаторных карт больных с хроническим течением ИМС, имела стойкий, «упорный» характер. Возможно, терапия антибиотиками и уросептиками способствовала уменьшению воспалительных изменений мочевой системы у детей без ХИ, чего не наблюдалось в группе с выявленным хламидиозом без соответствующей этиотропной терапии. При анализе степени, частоты протеинурии и гематурии мы не обнаружили достоверных различий у детей по группам.

В результате бактериологического исследования мочи положительные результаты были получены у 20 ($36,4 \pm 6,5\%$) и у 40

($54,4 \pm 5,3\%$) пациенток изучаемых групп ($p < 0,05$). В анализах с диагностическими титрами у детей обеих групп выделение *E. Coli* было преобладающим (78% и 83% соответственно). Вследствие устойчивых изменений анализов мочи дети с урогенитальным хламидиозом чаще получали терапию уросептиками, что объясняет более низкий процент высева бактерий из мочи в данной группе.

Среди девочек с диагностированным хламидийным ВВ у 4 ($25 \pm 10,8\%$) было бессимптомное течение ХИ урогенитального тракта. Воспалительный процесс при ХИ носил чаще хронический характер у пациенток, причём изначально вялое течение было характерно для 12 ($75 \pm 10,8\%$) девочек с ВВ, а у 6 ($37,5\% \pm 12,1$) больных клинические ремиссии чередовались с периодами обострений. Остро хламидийный ВВ протекал у 4 ($25 \pm 10,8\%$) пациенток. Длительность хламидийного вульвовагинита составила от 4 месяцев до 3 лет. При исследовании сопутствующей микрофлоры влагалища у девочек с ХИ выявлялась в основном грамположительная и грамотрицательная кокковая флора.

Сами пациентки с урогенитальным хламидиозом предъявляли жалобы на выделения из половых путей, зуд в области вульвы и болезненное мочеиспускание, причём последних два симптома встречались только при обострениях заболевания. Вульвит характеризовался гиперемией и отёчностью вульвы, но даже при обострении хронического процесса отёчность была выражена незначительно, а гиперемия в области вульвы не имела яркой, «сочной» окраски. С другой стороны, гиперемия была основным симптомом даже при клинической ремиссии, сохраняя застойный характер у больных с ХИ. Характер выделений из половых путей отличался тем, что ни у одной пациентки обильных выделений не было, умеренные встречались в основном при обострении, а скудные – чаще при вялотекущих формах. У 14 ($87,5 \pm 8,3\%$) больных выделения были слизистыми. Симптомы уретрита выявлялись у 7 ($43,7 \pm 5,9\%$) больных. Достоверных отличий по жалобам и данным гинекологического осмотра в группах девочек с хламидийным и неспецифическим ВВ не получено.

Одной из задач нашего исследования была оценка эффективности терапии сочетанной (43 девочки) и изолированной (12 девочек) ИМС при проведении антихламидийного лечения. Результаты лечения урогенитального хламидиоза анализировались также среди 16 пациенток с вульвовагинитом, у которых была диагностирована ХИ.

Лечение девочек с ИМС, ассоциированной с хламидийной инфекцией, было комплексным и включало: соответствующий заботам мочевой системы режим, диетотерапию, антибактериальные, иммуномодулирующие средства, витамины и физиотерапию, фитотерапию.

Этиотропная терапия ИМС и ВВ, ассоциированных с ХИ, обязательно включала средство с антихламидийной активностью – азитромицин. Этот препарат обладает высокой биодоступностью и переносимостью, хорошо проникает в ткани и имеет длительный период полувыведения, благодаря чему способен подавлять развитие хламидий в течение недели после окончания приёма [1, 2]. Режим дозирования: 1 день 10 мг/кг, затем во 2, 3, 7 и 14 дни по 5 мг/кг/сутки, один раз в день за 1 час до или через 2 часа после еды. С нашей точки зрения, использование схемы дробного приёма азитромицина позволит не проводить повторные курсы антибиотикотерапии и получить элиминацию возбудителя при уменьшении медикаментозной нагрузки на ребёнка.

У пяти пациенток младшей возрастной группы на фоне лечения азитромицином в 1-2 сутки приёма появился учащённый стул до 3-4 раз в сутки без патологических примесей и признаков кишечной инфекции.

Лечение вульвовагинитов включало разъяснения родителям и медперсоналу необходимости тщательного соблюдения правил гигиены половых органов. На ночь выполнялись аппликации марлевых прокладок с 0,01% раствором мирамистина, активным в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, гонококков, хламидий, вирусов герпеса в течение 10 суток. Как показали исследования, использование мирамистина при лечении вульвова-

гинита было более эффективным, чем применение стандартных ванночек и орошений другими антисептиками. Нормализация клинической картины ВВ отмечалась уже с 3 дня лечения, а в контрольных мазках, взятых на 5-6 день лечения, отмечено достоверное снижение уровня лейкоцитов, эпителия, слизи.

Динамическое наблюдение пациенток с ИМС и ВВ, ассоциированных урогенитальным хламидиозом, включало общепринятые методы диспансерного наблюдения, определение хламидийной инфекции и оценку эффективности терапии через 1 и 2 года.

Контроль излеченности проводился через 1-1,5 мес. после окончания терапии, т.к. в более ранние сроки существует высокий риск получения ложноположительных результатов, обусловленных неполной элиминацией погибших хламидий, а в более поздние – не исключено реинфицирование [2, 4, 7].

Через 1-1,5 месяца после проведенной антихламидийной терапии была обследована 71 пациентка, у 67 из них ($94,3 \pm 2,73\%$) были получены отрицательные результаты, у 4 ($5,63 \pm 2,73\%$) – положительные. При анализе возможных причин повторного обнаружения хламидий оказалось, что 2 девочки с изолированным вульвовагинитом вместо азитромицина получила эритромицин (по материальным причинам), у 2 пациенток с ИМС был нарушен режим приёма этого препарата.

Одним из условий профилактики и успешного лечения УХ у детей считается ликвидация семейного очага инфекции [1, 2, 6, 8]. Для исключения реинфицирования девочек хламидийной инфекцией мы проводили разъяснительно-рекомендательные беседы с родителями о необходимости одновременного обследования и в случае необходимости – лечения хламидиоза у членов семьи. Из всего количества родителей девочек с выявленной ХИ гинекологическая патология отмечалась 56 ($72,7 \pm 6,0\%$) матерей. Обследование прошли 38 матерей ($53,5 \pm 5,9\%$), 2 отца, 6 сестер. Положительные результаты получены у 21 женщины ($71,1 \pm 7,35\%$), 2 отцов и 3 сестер.

При динамическом наблюдении 67 пациенток через 12 месяцев после проведенной терапии по поводу урогенитального хламиди-

оза у 4 девочек ($5,97 \pm 2,9\%$) *Chl.trachomatis* были вновь обнаружены, что, возможно, связано с реинфицированием. Все 4 девочки младшего возраста и родители от рекомендуемого обследования на ХИ отказались.

Оценка комплексного лечения ИМС, ассоциированной с ХИ, выявила положительную динамику ряда клинико-лабораторных симптомов заболеваний (таблица 2).

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что среднее количество обострений инфекции мочевой системы после выявления и лечения ХИ в течение двух лет достоверно уменьшилось в 1,6 раза в сравнении с данными до антихламидийной терапии ($3,68 \pm 0,75$ и $1,34 \pm 0,36$ случая, $P < 0,05$).

Число госпитализаций в нефрологическое отделение за год также достоверно снизилось и в среднем составило $1,21 \pm 0,19$ случая после элиминации ХИ, в противовес $2,33 \pm 0,21$ случаю до лечения ($P < 0,05$). Причём 87% госпитализаций ранее было связана с обострением ИМС, а после целенаправленной терапии у 76% пациенток стационарное лечение носило плановый характер.

Как отмечалось ранее, лейкоцитурия, по данным амбулаторных карт больных с хроническим течением ИМС, на фоне урогенитального хламидиоза постоянно регистрировалась у 32 девочек ($58,2 \pm 6,6\%$). В динамике после лечения отмечалась лишь эпизодичес-

кая, незначительной степени лейкоцитурия. Показательным оказалось уменьшение гинекологической патологии - с $78,2 \pm 5,6\%$ до $9,4 \pm 4,0\%$.

Медикаментозная нагрузка в динамике достоверно снижалась: средняя частота использования антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды) до и после терапии ХИ составила $2,92 \pm 0,63$ и $0,95 \pm 0,21$ соответственно ($P < 0,05$), уроантисептиков - $3,2 \pm 0,92$ и $1,54 \pm 0,46$ ($P < 0,05$).

Таким образом, сравнительный анализ результатов клинического обследования больных до и после элиминации *Chl.trachomatis* позволяет сделать заключение, что ХИ оказывала отрицательное влияние на течение ИМС. Этиотропная терапия в этой группе детей привела к сохранению полной клинико-лабораторной ремиссии, что безусловно улучшает прогноз ИМС и имеет социально-экономический эффект.

Среди девочек с изолированным ВВ, излечившихся от хламидийной инфекции, рецидивы неспецифического вульвовагинита с частотой 1-2 раза в год регистрировались у 3 пациенток на фоне обострения атопического дерматита. Болевой синдром, дизурические явления, зуд, патологические выделения из половых путей - не отмечались ни одной девочки. Родители всех детей отмечали положительную динамику в состоянии ребёнка.

Таблица 2

Сравнительный анализ характера течения инфекции мочевой системы, ассоциированной с хламидийной инфекцией до и после антихламидийной терапии

Показатель	Группа обследованных детей		Р
	До лечения в течение 2-х лет n=55	После лечения в течение 2-х лет n=53	
Количество обострений за год	$3,68 \pm 0,75$	$1,34 \pm 0,36$	$< 0,05$
Госпитализации: число случаев в год: длительность, койко-дни	$2,33 \pm 0,21$ $16,7 \pm 2,44$	$1,21 \pm 0,19$ $13,4 \pm 1,36$	$< 0,05$ —
Лейкоциурия постоянная (абс. ч./%)	32 ($58,2 \pm 6,6\%$)	3 ($5,7 \pm 3,1$)	$< 0,01$
Гинекологическая патология (абс. ч./%)	43 ($78,2 \pm 5,6$)	5 ($9,4 \pm 4,0$)	
Получено лекарственных средств, на 1 пациентку в год: антибиотиков уросептиков	$2,92 \pm 0,63$ $3,2 \pm 0,92$	$0,95 \pm 0,21$ $1,54 \pm 0,46$	$< 0,05$ $< 0,05$

Заключение

1. Положительные результаты при использовании метода ПИФ были получены в $33,7 \pm 3,3\%$ случаев. Методом ИФА хламидийная инфекция зарегистрирована для $24,7 \pm 3,0\%$ образцов. При использовании обоих методов урогенитальный хламидиоз установлен в $35,1 \pm 3,2\%$ исследований.

2. Из 145 пациенток, страдающих ИМС, хламидийная инфекция была выявлена у 55 ($37,9 \pm 4,0\%$). В группе 57 девочек с вульвовагинитами урогенитальный хламидиоз диагностирован у 16 ($28,1 \pm 5,9\%$).

3. Из анамнеза детей с ХИ достоверно ($p < 0,05$) установлено:

- родители чаще имели урогенитальную патологию;

- детей из неполных семей было в 1,5 раза больше, чем в сравниваемой группе;

- раньше срока родилось $25,4 \pm 5,8\%$ детей от беременности протекавшей с угрозой прерывания в $43,6 \pm 6,7\%$ случаев;

- длительный конъюнктивит в периоде новорождённости отмечен у $55,0 \pm 6,7\%$ детей;

- основная сопутствующая патология - лимфаденопатия ($58,2 \pm 6,7\%$).

4. Клиническая симптоматика инфекции мочевой системы, ассоциированной с ХИ, лишена специфичности и характеризуется «стертой» клиникой.

5. Достоверно чаще ($p < 0,05$) в группе пациенток на фоне ХИ определялась умеренная и незначительная степени лейкоцитурии, которая имела стойкий характер.

6. Использование схемы дробного приёма азитромицина в комплексном лечении урогенитального хламидиоза у девочек позволило добиться элиминации *Chl.trachomatis* в $94,3 \pm 2,737\%$ случаев.

7. Сравнительный анализ характера течения ИМС, ассоциированной с ХИ, на протяжении 2-х лет до и после антихламидийной терапии выявил:

- среднее количество обострений инфекции мочевой системы достоверно уменьшилось в 1,6 раза;

- число госпитализаций в нефрологическое отделение за год достоверно снизилось в 1,9 раза;

- средняя частота использования антибиотиков до и после терапии ХИ составила $2,92 \pm 0,63$ и $0,95 \pm 0,21$ случая в год ($P < 0,05$), уроантисептиков – $3,2 \pm 0,92$ и $1,54 \pm 0,46$ ($P < 0,05$).

Литература

1. Барабанов, Л. Г. Лечение осложнённых форм хламидиоза / Л. Г. Барабанов, И. Г. Шиманская // Здоровоохранение. – 2005. – № 12. – С. 24-28.
2. Хламидиоз у детей / А. М. Запруднов, [и др.]. —М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – 60 с.
3. Малова, И. Г. Особенности течения и принципы лечения урогенитального хламидиоза у девочек // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – №6. – С. 44-47.
4. Методы микробиологической диагностики и лечения урогенитальных хламидиозов: метод. рекомендации; МЗО РБ. – Минск, 1998 – 34 с.
5. Диагностика урогенитального хламидиоза при маловыраженной клинической симптоматике / Н. Н. Полещук [и др.] // Здоровоохранение. – 2003. – № 2. – С. 43-46.
6. Хворик, Д.Ф., Конкин Д.Е. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекции, вызванной *S. Trachomatis* у детей в различных возрастных аспектах / Д. Ф. Хворик, Д. Е. Конкин // Журнал ГГМУ. – 2005. – № 3. – С. 29-32.
7. Хламидиозы: руководство для врачей общей практики / под ред. В. М. Семёнова. – Витебск, 2000 – 50 с.
8. Poleshchuk N., Kapitulets N. // Vaccine. – 2001. – Vol. 19. – P. 34-35.
9. Weber, J. T. New treatment for *Chlamydia trachomatis* genital infection / J. T. Weber, R. E. Johnson // Clin. Infect. Diseases. – 1995. – Vol. 20. – P. 66-71. Tetra rez

Поступила 15.10.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

© ЧЕРКАСОВА О.А., 2007

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА ВОДЫ ПЛАВАТЕЛЬНЫХ БАССЕЙНОВ НА ЗДОРОВЬЕ ПОСЕТИТЕЛЕЙ

ЧЕРКАСОВА О.А.

*УО «Витебский государственный медицинский университет»;
кафедра общей гигиены и экологии*

Резюме. Вода бассейна оказывает непосредственное влияние на здоровье посетителей. Наряду с оздоровительным эффектом существует возможность вредного влияния химического состава воды на организм человека, в том числе раздражающего действия на слизистые и кожу и интоксикации при поступлении вредных веществ во время дыхания, через неповрежденную кожу и при заглатывании воды. Существует вероятность заражения заболеваниями инфекционной природы, которые могут передаваться через воду плавательных бассейнов. Целью данной работы было изучение влияния качества воды плавательных бассейнов города Витебска на здоровье посетителей. Методом гигиенического обследования плавательных бассейнов установлено, что в 5-ти бассейнах в качестве дезинфицирующего средства применялся гипохлорит кальция нейтральный, полученный химическим путем (3 класс опасности и токсичности), и в 1-ом - гипохлорит натрия, полученный электролизным путем (4 класс опасности и токсичности). Методом анкетирования были обследованы посетители плавательных бассейнов. В результате исследований установлено, что вода бассейна, обеззараженная химическим гипохлоритом кальция, вызывает раздражение слизистых оболочек и кожи (покраснение, сухость, зуд, шелушение) и интоксикацию организма (головная боль, слабость, головокружение) у большинства посетителей. Заболевания инфекционной природы отметили у себя 49% опрошенных посетителей. Вода бассейна, обеззараженная электролизным гипохлоритом натрия, оказывает меньшее раздражающее воздействие. Заболевания инфекционной природы отметили у себя 5% опрошенных посетителей. Применение в бассейнах электрохимически активированных водно-солевых растворов способствует привлечению населения в бассейны, улучшению оздоровительного эффекта и является экономически выгодным.

Ключевые слова: плавательный бассейн, инфекционные заболевания, гипохлорит натрия, гипохлорит кальция.

Abstract. Water of swimming pools exerts direct influence on visitors' health. Alongside with the health-improvement effect there is an opportunity of harmful influence of the water chemical composition on the human organism, including the irritating action on the mucosa and the skin as well as intoxication on penetration of harmful substances during breath, through the intact skin and on swallowing of water. There is a probability of contamination with diseases of the infectious nature which can be transmitted through the water of swimming pools. The purpose of the present work was to study the influence of the water quality of the Vitebsk swimming pools on visitors' health. It was determined by the method of hygienic inspection of the swimming pools, that in five pools calcium hypochlorite neutral, obtained in the chemical way (the 3rd class of danger and toxicity) and in one of them - sodium hypochlorite, obtained by means of electrolysis (the 4th class of danger and toxicity) were applied as disinfectants. The visitors of the swimming pools were surveyed by the method of questioning. As a result of the investigation it was determined, that the water of the swimming pools, disinfected with chemical calcium hypochlorite neutral, caused the irritation of the mucosa and the skin (reddening, dryness, itch, peeling) and the intoxication of the organism (headache, weakness, giddiness) in the majority of visitors. 49% of the interrogated visitors noted that they had fallen ill with the diseases of the infectious nature. The water of the swimming pools, disinfected with electrolysis sodium hypochlorite, exerted less irritating influence. 5% of the interrogated visitors noted that they suffered from the diseases of the infectious nature. The application of the electrochemically activated water-salt solutions promotes the attraction of the population to the swimming pools, increases the health-improvement effect and is economically beneficial.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии, тел. р. 37-08-28. - Черкасова О.А.

Вода бассейна оказывает непосредственное влияние на здоровье посетителей. Наряду с оздоровительным эффектом существует возможность вредного влияния химического состава воды на организм человека, в том числе раздражающего действия на слизистые и кожу и интоксикации при поступлении вредных веществ во время дыхания, через неповрежденную кожу и при заглатывании воды. Санитарно-гигиенические требования к качеству поступающей и содержащейся в плавательных бассейнах воды, ее очистке и обеззараживанию, а также к уборке и дезинфекции помещений регламентируются Санитарными правилами и нормами «Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов» [1, 2].

Существует вероятность заражения заболеваниями инфекционной природы, которые могут передаваться через воду плавательных бассейнов. Возможно заражение бактериальными (дизентерия, туберкулез кожи, легионеллез, острые сальмонеллезные гастроэнтериты), вирусными (аденовирусная фаринго-конъюнктивальная лихорадка, коксаки-инфекция, контагиозный моллюск, полиомиелит, трахома, вирусный гепатит А), грибковыми заболеваниями кожи (эпидермофития, микроспория), паразитарными (аскаридоз, трихоцефалез, энтеробиоз, лямблиоз, амебиаз, криптоспоририоз, стронгилоидоз) и заболеваниями смешанной природы (отиты, синуситы, тонзиллиты, конъюнктивиты) [1-7]. У заболеваний инфекционной природы связь с водным фактором может быть высокая (аденовирусная фаринго-конъюнктивальная лихорадка и эпидермофития), существенная (коксаки инфекция, дизентерия, отиты, синуситы, тонзиллиты, конъюнктивиты, туберкулез кожи, грибковые заболевания кожи, легионеллез, вирусный гепатит А, лямблиоз, криптоспоририоз) или возможная (гонорейный вульвовагинит, полиомиелит, трахома, контагиозный моллюск, аскаридоз, трихоцефалез, энтеробиоз, стронгилоидоз, амебиаз, острые сальмонеллезные гастроэнтериты) [1,2].

Кроме этого, традиционно используемые дезинфектанты для обеззараживания воды бассейнов оказывают неблагоприятное воздействие на здоровье посетителей и об-

служивающего персонала бассейна. В частности гипохлорит кальция нейтральный, полученный химическим путем, относится к 3 классу опасности и токсичности и оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки и кожу [8]. Известно, что это дезинфицирующее средство небезопасно в экологическом и токсикологическом отношении, вызывает появление характерного раздражающего запаха, ухудшает органолептические свойства воды, является относительно дорогостоящим и требует строго соблюдения правил техники безопасности при транспортировке и использовании.

Применяемые для дезинфекции бассейна электрохимически активированные водно-солевые растворы относятся к химическим соединениям 4 класса опасности и токсичности [8]. Они обладают высоким бактерицидным, фунгицидным, вирулицидным эффектом, низкой коррозионной и деструктивной активностью по отношению к изделиям из различных материалов [9-11]. Применение электрохимически активированных водно-солевых растворов не ухудшает органолептические свойства воды, не оказывает вредного воздействия на организм человека и не загрязняет окружающую среду. Также их использование позволяет значительно снизить затраты на санитарную обработку плавательного бассейна. Данные растворы используются как для дезинфекции воды, так и для обработки поверхностей помещений и оборудования бассейна [12,13]. Однако влияние на здоровье посетителей воды, обеззараженной различными дезинфектантами, окончательно не изучено. В связи с этим целью данной работы было изучение влияния качества воды плавательных бассейнов города Витебска на здоровье посетителей.

Методы

В ходе работы использовались метод гигиенического обследования, анкетирования, бактериологические, математические и статистические методы.

Обследовано 6 бассейнов г. Витебска (СК «Локомотив», СК ВГТУ, СШ №17, СШ №31, ДЮСШОР №4, УО «ВГПТК»). Качество воды

бассейнов исследовалось с использованием бактериологических методов (определение общего микробного числа – ОМЧ, общих колиформных бактерий, термотолерантных колиформных бактерий) [1,2,14]. Изучалась частота посещения бассейнов. Для изучения влияния качества воды на здоровье посетителей плавательных бассейнов были составлены анкеты. В них респонденты указывали перенесенные заболевания, которые могли передаваться через воду плавательных бассейнов, а также отмечали наличие объективных и субъективных симптомов этих заболеваний. Для верификации анкета состояла из двух частей: в 1-ой части были указаны заболевания, передаваемые через воду бассейна, а во 2-ой – симптомы заболеваний. Заболевания инфекционной природы были разделены по группам: заболевания горла (аденовирусная фаринго-конъюнктивальная лихорадка, тонзиллит), носа (синусит), уха (отит), глаз (аденовирусная фаринго-конъюнктивальная лихорадка, конъюнктивит), кожи (микроспория, грибковые заболевания, туберкулез кожи), желудочно-кишечного тракта (дизентерия, сальмонеллез), мочевыделительной системы (нефрит) и аллергические заболевания.

Анкетированию было подвергнуто 100 человек в бассейнах, где использовался химический гипохлорит кальция (группа 1), в возрасте от 10 до 57 лет, из них 52 (52%) – мужчины и 48 (48%) – женщины и 100 человек в бассейне УО «ВГПТК», где использовался электролизный гипохлорит натрия (группа 2), в возрасте от 7 до 61 года, из них 33 (33%) – мужчины и 67 (67%) – женщины.

Также была подсчитана экономическая эффективность применения электрохимически активированных водно-солевых растворов.

Результаты обрабатывали статистически на персональном компьютере IBM Intel Pentium

с помощью пакетов программ Biostat и Excel, достоверность различий учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в 5 бассейнах (СК «Локомотив», СК ВГТУ, СШ №17, СШ №31, ДЮСШОР №4) для дезинфекции воды, чаши бассейнов, поверхностей помещений и оборудования использовался химический гипохлорит кальция нейтральный (ТУ РФ 9392-163-05742752-2001), в бассейне УО «ВГПТК» – электролизный гипохлорит натрия, который получали на месте потребления из воды и поваренной соли в электрохимической установке.

В результате микробиологического анализа воды бассейнов были получены результаты, представленные в таблице 1.

Результаты санитарно-микробиологического исследования воды показали, что пробы воды соответствуют санитарным показателям как в бассейне, где использовался химический гипохлорит кальция (группа 1), так и в бассейне, где использовался электролизный гипохлорит натрия (группа 2). Показатель «количество бляшкообразных единиц (КОЕ)» при определении общего микробного числа составил менее 50, общие колиформные бактерии и термотолерантные колиформные бактерии не обнаружены в 100 см³ воды.

Результаты частоты посещения бассейнов представлены в таблице 2.

Результаты показали, что бассейны, где используется химический гипохлорит кальция, регулярно и часто посещает 53% опрошенных посетителей, а бассейны с системой обеззараживания электролизным гипохлоритом натрия – 72%, причем регулярно посещает бассейн 59% респондентов группы 2 и лишь 25% из группы 1, что в 2,4 раза меньше. Анализи-

Таблица 1

Микробиологические показатели качества воды плавательных бассейнов

Бактериологический показатель	Группа 1, (n = 4)	Группа 2, (n = 4)
ОМЧ, КОЕ	18,75 ± 1,18	16,5 ± 0,5
Общие колиформные бактерии	Отсутствуют в 100 см ³ воды	Отсутствуют в 100 см ³ воды
Термотолерантные колиформные бактерии	Отсутствуют в 100 см ³ воды	Отсутствуют в 100 см ³ воды

Таблица 2

Частота посещения бассейнов

Частота посещения	Группа 1, % (n = 100)	Группа 2, % (n = 100)
Регулярно (1-2 раза в неделю)	25	59
Часто (2-3 раза в месяц)	28	13
От случая к случаю	47	28

руя полученные данные, можно предположить, что качество воды в бассейне влияет на частоту посещения бассейна. С одной стороны, увеличивается количество людей, посещающих бассейн с улучшенной системой обеззараживания воды, и оптимизируется процесс оздоровления населения, с другой стороны, увеличиваются доходы бассейна от возрастающего количества посетителей.

Результаты анкетирования показали, что в 85 анкетах группы 1 (85%) из 100 респонденты отметили какие-либо заболевания, их симптомы и различные нарушения. Аллергические заболевания и/или аллергические реакции были выявлены у 67 обследуемых (67%) до и после посещения бассейна. Среди аллергических заболеваний бронхиальная астма отмечена у 3-х человек (3%), поллиноз – 8-ми (8%), экзема – 8-ми (8%) и конъюнктивит – 11-ти (11%). Аллергическая реакция на прививку отмечена у 1-го человека (1%), медикаменты – 10-ти (10%), косметику – 5-ти (5%), укусы насекомых – 7-ми (7%). Аллергические реакции на воду бассейна были выявлены у 8-ми (8%) респондентов из группы 1, воздух бассейна – у 6-ти (6%) после посещения бассейна.

Результаты анкетирования показали, что в 41 анкете группы 2 (41%) из 100 респонденты отметили какие-либо заболевания, их симптомы и различные нарушения. Аллергические заболевания и/или аллергические реакции были выявлены у 12 респондентов (12%) до и после посещения бассейна. Среди аллергических заболеваний бронхиальная астма не отмечена, поллиноз отмечен у 8-ми человек (8%), экзема – 1-го (1%) и конъюнктивит – 1-го (1%). Аллергическая реакция на прививку не отмечена, на медикаменты отмечена у 4-х человек (4%), косметику – 1-го (1%), укусы насекомых – у 2-х (2%). Аллергические реакции на воду бассейна были выявлены у 1-го (1%) респондента из группы 1, воздух бассейна – ни у одного

посетителя после посещения бассейна.

Таким образом, после посещения бассейна, где применялся электролизный гипохлорит натрия, респонденты отмечали заболевания и их симптомы в 2,1 раза реже, чем респонденты из группы 1. Аллергические реакции на воду и воздух бассейна в группе 2 были выявлены в 8 и 6 раз реже соответственно.

После посещения бассейна заболевания инфекционной природы, которые могут передаваться через воду бассейна, у себя отметили 49 человек (49%) из группы 1. Из них заболевания горла отметили 18 (18%), носа – 12 (12%), уха – 8 (8%), глаз – 13 (13%), кожи – 6 (6%), желудочно-кишечного тракта – 1 (1%), мочевыделительной системы – 2 (2%).

После посещения бассейна заболевания инфекционной природы, которые могут передаваться через воду бассейна, у себя отметили 5 человек (5%) из группы 2. Из них заболевания горла, носа и нервной системы не отметил никто, уха – 1 (1%), глаз – 1 (1%), кожи – 1 (1%), желудочно-кишечного тракта – 1 (1%), мочевыделительной системы – 1 (1%).

Таким образом, исходя из данных анкетирования, у респондентов из группы 2 отмечено снижение встречаемости заболеваний уха в 8, глаз в 13, кожи в 6, мочевыделительной системы в 2 раза по сравнению с результатами анкетирования группы 1. Случаев заболеваний горла и носа не отмечено, также не отмечено снижение встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Результаты изучения симптомов заболеваний кожи, слизистой глаз, слухового аппарата, дыхательной, нервной, пищеварительной и мочеполовой систем органов приведены в таблицах 3 - 5.

Результаты показали, что со стороны кожи в анкетах респондентов группы 2 отмечено уменьшение сухости в 2,1, шелушения в 2,7, высыпаний в 8, образований корочек и язв

в 5 раз по сравнению с анкетами респондентов группы 1. Покраснение и зуд респонденты группы 2 вообще не отметили, в то время как в анкетах группы 1 эти симптомы отметили по 10 человек. Со стороны слизистой оболочки глаз отмечено снижение слезотечения в 12, сухости в 4,5, жжения в 1,3, рези в 8,5, отеков в 3, покраснения в 4,6 раза у респондентов группы 2. Со стороны слухового аппарата заложенность уха уменьшилась в 4,2 раза, а боль в ухе не отметил ни один респондент группы 2.

Отмечено снижение выделений (без простуды) из носа у респондентов группы 2 в 5,7, сухости в 7, заложенности носа в 16 раз по сравнению с группой 1. Жжение и изменение обоняния респонденты группы 2 вообще не отметили, в то время как в анкетах группы 1 эти симптомы отметили 8 и 6 человек со-

ответственно. Со стороны верхних дыхательных путей у респондентов группы 2 уменьшилась сухость в 4, першение в 4,5, кашель в 6 раз по сравнению с группой 1. Чихание и покраснение у респондентов группы 2 отмечены не были, а в анкетах группы 1 эти симптомы отметили 8 и 1 человек соответственно. У респондентов группы 2 одышка и затрудненное дыхание снизились в 2 и 5 раз соответственно, не отмечен кашель и выделение мокроты.

Со стороны нервной системы в анкетах респондентов группы 2 отмечено уменьшение головной боли в 13, слабости в 5,4, раздражения в 2 раза, а также не отмечено головокружения, потливости, озноба и повышения температуры по сравнению с анкетами респондентов группы 1. Тошнота снизилась в 3, урчание в 2 и изменение массы тела в 4 раза по

Таблица 3

Симптомы заболеваний кожи, слизистой глаз и слухового аппарата

Кожа			Слизистая глаз			Слуховой аппарат		
Симптом	Количество человек		Симптом	Количество человек		Симптом	Количество человек	
	Группа 1 (n=100)	Группа 2 (n=100)		Группа 1 (n=100)	Группа 2 (n=100)		Группа 1 (n=100)	Группа 2 (n=100)
Покраснение	10	0	Слезотечение	12	1	Боль	3	0
Высыпания	8	1	Сухость	9	2	Нарушение слуха	0	0
Корочки и язвы	5	1	Жжение	19	15	Выделения из уха	0	1
Сухость	49	23	Резь	17	2	Заложенность уха	21	5
Зуд	10	0	Отеки	6	2			
Шелушение	30	11	Покраснение	46	10			

Таблица 4

Симптомы заболеваний дыхательной системы органов

Дыхательная система								
Нос			Верхние дыхательные пути			Легкие		
Симптом	Количество человек		Симптом	Количество человек		Симптом	Количество человек	
	Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2		Группа 1	Группа 2
	(n=100)	(n=100)		(n=100)	(n=100)		(n=100)	(n=100)
Выделения без простуды	17	3	Сухость	8	2	Одышка	6	3
Сухость	7	1	Першение	9	2	Кашель	7	0
Жжение	8	0	Чихание	8	0	Выделение мокроты	5	0
Заложенность носа	16	1	Покраснение	1	0	Затрудненное дыхание	5	1
Изменение обоняния	6	0	Болезненность миндалин	0	0			
			Кашель	6	1			

Таблица 5

Симптомы заболеваний нервной, пищеварительной и мочеполовой систем органов

Системы органов								
Нервная			Пищеварительная			Мочеполовая		
Симптом	Количество человек		Симптом	Количество человек		Симптом	Количество человек	
	Группа	Группа		Группа	Группа		Группа	Группа
	1	2		1	2		1	2
	(n=100)	(n=100)		(n=100)	(n=100)		(n=100)	(n=100)
Головная боль	13	1	Потеря аппетита	1	2	Расстройство мочеиспускания	1	0
Головокружение	10	0						
Слабость	27	5	Изжога	3	3		0	0
Потливость	2	0	Тошнота	3	1	Боли при мочеиспускании		
Раздражение	2	1	Рвота	1	1		3	0
Нарушение сна	0	1	Боли в животе	3	0	Рези при мочеиспускании		
Озноб	3	0					2	1
Повышение температуры	3	0	Спазмы	1	0	Зуд мочеполовых путей		
			Урчание	8	4		1	0
			Изменение массы тела	4	1	Выделения из мочеполовых путей		
			Нарушение стула	0	0			

сравнению с группой 1, а также у респондентов группы 2 не отмечены боли в животе и спазмы. Рвоту отметили респонденты групп в одинаковом количестве, а потеря аппетита была в 2 раза чаще у респондентов группы 2. У респондентов группы 2 по сравнению с группой 1 уменьшился зуд мочеполовых путей в 2 раза, не отмечено расстройство мочеиспускания, рези при мочеиспускании и выделения из мочеполовых путей.

Результаты проведенных исследований показали, что большинство респондентов группы 1 указали на покраснение, зуд, сухость и шелушение кожи, покраснение, жжение, резь, слезотечение и сухость слизистой глаз, а также различные симптомы со стороны дыхательной системы. Покраснение кожи отмечено у 10 % опрошенных посетителей, сухость – у 49%, зуд – у 10%, шелушение – у 30%. Со стороны слизистой оболочки глаз отмечено слезотечение у 12% посетителей, жжение – у 19%, резь – у 17%, покраснение – у 46%, со стороны дыхательной системы - выделения из носа и заложенность носа без простуды у 17% и 16 % соответственно. Также отмечены такие симптомы, как сухость (8% опрошенных), першение (9%) в верхних дыхательных путях, чихание (8%), одышка (6%), кашель

(7%), выделение мокроты (5%). Это подтверждает тот факт, что химический гипохлорит кальция оказывает раздражающее действие на слизистые оболочки и кожу. Электролизный гипохлорит натрия оказывает меньшее раздражающее действие, что подтверждается полученными данными из анкет респондентов группы 2, в которых отмечено снижение вышеперечисленных симптомов в 1,3-16 раз. Покраснение кожи не отмечено ни у одного посетителя, сухость отмечена у 23%, зуд – у 10%, шелушение – у 11%. Со стороны слизистой оболочки глаз отмечено слезотечение у 1% посетителей, жжение – у 15%, резь – у 2%, покраснение – у 10%, со стороны дыхательной системы - выделения из носа и заложенность носа без простуды у 3% и 1% соответственно. Такие симптомы, как сухость и першение в верхних дыхательных путях отметили по 2% респондентов, одышку – 3%, чихание, кашель и выделение мокроты не отметил никто.

В ходе исследований головную боль отметили 13% респондентов группы 1, слабость – 27%, головокружение – 10%. Выраженными симптомами со стороны нервной системы подтверждается возможность интоксикации химическим гипохлоритом кальция при поступлении через органы дыхания, через не-

поврежденную кожу и при заглатывании воды. В бассейне, где использовался электролизный гипохлорит натрия, отмечено уменьшение возникновения этих симптомов в 2-13 раз, следовательно, снижена возможность интоксикации организма. Головную боль отметил 1% респондентов группы 2, слабость – 5%, головокружение не отметил никто.

Через воду бассейна, обрабатываемую химическим гипохлоритом кальция, заболевания инфекционной природы передавались в 9,8 раза чаще, чем через воду, обработанную электролизным гипохлоритом натрия. Во многом это может быть связано с тем, что электрохимически активированные водно-солевые растворы обладают высоким биоцидным действием и исключают резистентность микроорганизмов к дезинфектанту, так как действующие вещества в составе этих растворов представлены разнообразными соединениями, основными из которых являются гипохлорит натрия и хлорноватистая кислота [9, 12, 13].

В результате исследований установлено, что наиболее часто через воду плавательного бассейна передавались инфекционные заболевания, степень связи с водным фактором которых является существенной и высокой. Так, в анкетах отмечены заболевания горла и глаз, которые имеют высокую степень связи с водным фактором. Также отмечены случаи заболеваний, имеющих существенную и возможную степень связи с водным фактором (заболевания кожи, уха, носа, горла, глаз, кожи, желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы). Полученные данные о возможности распространения инфекционных заболеваний через воду плавательных бассейнов подтверждаются рядом авторов [1-3, 7, 15-17].

В результате подсчета экономической эффективности использования электролизного гипохлорита натрия было установлено, что ежемесячно на обеззараживание воды бассейн УО «ВГПТК» расходовал 110000 руб., а бассейн СК ВГТУ из группы 1 с равноценными параметрами объема воды - 351000 руб. При рабочем режиме бассейнов в течение 9-ти месяцев электролизного гипохлорита натрия расходовалось на сумму 990000 руб., а

химического гипохлорита кальция – 3159000 руб. Таким образом, экономическая эффективность применения электрохимически активированных водно-солевых растворов составила 3,2 раза.

Заключение

Таким образом, при равноценной микробиологической эффективности изучаемых дезинфекционных средств в бассейне, где для дезинфекции воды использовался электролизный гипохлорит натрия, отмечено меньшее раздражающее действие данного дезинфектанта на кожу и слизистые оболочки, а также снижена возможность интоксикации организма при поступлении через органы дыхания, неповрежденную кожу и при заглатывании воды. Кроме того, отмечена экономическая эффективность применения электролизного гипохлорита натрия.

Результаты исследования позволяют заключить, что для оптимизации санитарно-гигиенического режима необходимо использовать дезинфекционные средства нового поколения. Экологическая чистота и безопасность получения и применения электрохимически активированных водно-солевых растворов обуславливают целесообразность их использования для дезинфекции воды, поверхностей помещений и оборудования плавательных бассейнов.

Выводы:

1. Вода бассейна, обеззараженная химическим гипохлоритом кальция, обуславливает неблагоприятное воздействие на здоровье человека, что выражается в раздражении слизистых оболочек и кожи, интоксикации при поступлении вредных веществ во время дыхания, через неповрежденную кожу и при заглатывании воды, а также не обеспечивает должного санитарно-гигиенического режима для предотвращения возникновения заболеваний инфекционной природы. В анкетах большинства посетителей отмечено раздражение слизистых оболочек и кожи (покраснение, сухость, зуд, шелушение), а также интоксикация организма (головная боль, слабость, головокружение). Заболевания инфекционной приро-

ды отметили у себя 49% опрошенных посетителей.

2. Вода бассейна, обеззараженная электролизным гипохлоритом натрия, оказывает меньшее негативное воздействие на здоровье посетителей, является более эффективной против бактерий, вирусов, грибов и простейших. Отмечено снижение симптомов раздражения слизистых оболочек и кожи (покраснение, сухость, зуд, шелушение), а также интоксикации организма (головная боль, слабость, головокружение) в 1,3 - 16 раз. Заболевания инфекционной природы отметили у себя 5% опрошенных посетителей.

3. Применение в бассейнах электрохимически активированных водно-солевых растворов способствует привлечению населения в бассейны, улучшению оздоровительного эффекта, а также является экономически выгодным для администрации бассейна как за счет увеличения продажи абонементов, так и за счет снижения затрат на дезинфицирующие средства. Бассейн, где применяется электролизный гипохлорит натрия, регулярно (1-2 раза в неделю) посещается в 2,4 раза чаще, чем бассейны, где используется химический гипохлорит кальция. Бассейн, где применяется электролизный гипохлорит натрия, ежегодно затрачивает в 3,2 раза меньше средств на обеззараживание воды по сравнению с бассейнами, где применяется химический гипохлорит кальция.

Литература

1. Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов СанПиН 2.1.2.10-39-2002: утв. Постановлением глав. гос. сан. врача РБ 31.12.02. – Минск: ГУ РЦГЭ и ОЗ МЗ РБ, 2003. – 11 с.
2. Плавательные бассейны. Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды. Контроль качества СанПиН 2.1.2.1188-03: утв. Глав. гос. сан. врачом Российской Федерации 29.01.03. – Москва: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 31 с.
3. Измеров, Н. Ф. Общая и коммунальная гигиена / Н.Ф. Измеров, В. Ф. Кириллов, Н. Н. Трахтман. – Москва: Медицина, 1978. – 408 с.
4. Шувалова, Е. П. Инфекционные болезни: учебник / Е. П. Шувалова. – 5-е изд. – Москва: Медицина, 2001. – 624 с.
5. Эпидемиология: учеб. пособие / Н. Д. Юшук [и др.]; под общ. ред. Н. Д. Юшук. – Москва: Медицина, 1993. – 336 с.
6. Юшук, Н. Д. Инфекционные болезни: учебник / Н.Д. Юшук, Н. В. Астафьева, Г. Н. Кареткина; под ред. Н.Д. Юшук. – Москва: Медицина, 1995. – 336 с.
7. Benefits of swimming pools in two remote Aboriginal communities in Western Australia: intervention study / D. Lehmann [et al.] // British Medical Journal. – 2003. – N 327. – P. 415-419.
8. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности ГОСТ 12.1.007-76: утв. Постановлением Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 10.03.76. – Москва: Издательство стандартов, 1988. – 5 с.
9. Оценка антимикробной активности электрохимически активированного раствора поваренной соли, полученного на установке типа «БАВР» / А. А. Адарченко [и др.] // Здравоохранение. – 1998. – №3. – С. 38-39.
10. Электрохимическая технология приготовления активированных растворов – новое направление в медицине, фармации, промышленности и сельском хозяйстве / И. И. Бурак [и др.] // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: тезисы докладов 59-ой научной сессии университета, посвященной 70-летию ВГМУ, Витебск, 26-27 февраля 2004 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А. П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2004. – С. 164-165.
11. Дезинфекция операционного отделения гарнизонного госпиталя нейтральным анолитом / С. И. Михайлов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 1999. – № 9 – С. 56-58.
12. Инструкция по применению анолита нейтрального, полученного на установках типа «АКВАМЕД» для дезинфекции плавательных бассейнов: утв. МЗ РБ 08.11.2004, №5763. – Минск: ГУ РЦГЭ и ОЗ, 2004. – 5 с.
13. Инструкция по применению гипохлорита натрия, полученного на установках типа «ГПХН» для дезинфекции плавательных бассейнов: утв. МЗ РБ 06.02.2007, №154. – Минск: ГУ РЦГЭ и ОЗ, 2007. – 6 с.
14. Санитарно-микробиологический анализ питьевой воды: методические указания МУК РБ №11-10-1-2002: утв. Глав. гос. сан. врачом РБ 25.02.2002. – Минск: ГУ РЦГЭ и ОЗ МЗ РБ, 2004. – 39 с.
15. Работа бассейнов во Владивостоке сродни экологическому терроризму // Архив новостей [электронный ресурс]. 2007. – Режим доступа: http://www.aquaphor.ru/news/2007/01/29/vlad_bass.html. – Дата доступа: 03.05.2007.
16. Гладкий, М. По Амуру плывет «Коксаки 3Б» / М. Гладкий // Время новостей [электронный ресурс]. – 2002. – №145. Режим доступа: <http://www.vremya.ru/print/25943.html>. – Дата доступа: 03.05.2007.
17. Water-related disease // World Health Organization [Electronic resource]. – 2006. – Mode of access: http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/en/. – Date of access: 03.05.2007.

Поступила 29.05.2007 г.

Принята в печать 28.11.2007 г.

ОСОБЕННОСТИ РОСТА И НАКОПЛЕНИЯ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В КАЛЛУСЕ СИРЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНОМ УРОВНЕ МИНЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ И ОСВЕЩЕНИЯ

ЛЮБАКОВСКАЯ Л.А.* , ЯКОВЛЕВА О.А.* , РЕШЕТНИКОВ В.Н.** , БРЕЛЬ Н.Г.**

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

Резюме. В работе представлены результаты изучения ростовых характеристик и способности к накоплению фенольных соединений каллусной культурой листового происхождения сирени (*Syringa vulgaris* (L.)), сорта «М. Шолохов» при различном содержании и составе минеральных веществ в среде культивирования. Наиболее эффективной для накопления биомассы была среда Мурасиге и Скуга, содержащая половинную норму азота нитратного (KNO_3 - 950 мг/л) и аммонийного (NH_4NO_3 - 412,5 мг/л). Максимальное накопление фенольных соединений наблюдали на среде, содержащей половинную норму азота и половинную норму фосфора (KH_2PO_4 - 85 мг/л). Накопление биомассы и фенольных соединений наиболее эффективно происходило на свету, чем в темноте.

Ключевые слова: сирень, фенольные соединения, каллус.

Abstract. In this work the research results of the growth characteristics and the ability to accumulate phenol compounds by lilac callus culture of leaf origin (*Syringa vulgaris* (L.)), kind «M. Sholokhov» on different content and composition of mineral substances in the cultivation environment are presented. The most effective for the biomass accumulation was the Murashige and Skoog medium containing 1/2 of nitrate nitrogen norm (KNO_3 - 950 mg /l) and ammonium nitrogen (NH_4NO_3 - 412,5 mg /l). The maximal accumulation of phenol compounds was observed on the medium, containing 1/2 of nitrogen norm and 1/2 of phosphorus (KH_2PO_4 - 85 mg /l). Biomass and phenol compounds accumulation was more effective in the light than in the darkness. It was determined, that biomass and phenol compounds accumulation in lilac callus culture of leaf origin took place at low concentrations of mineral elements.

Рост и развитие растительного организма видоспецифичны. Исследовать эти свойства позволяют культуры клеток и тканей высших растений, выращиваемые в строго контролируемых условиях на искусственных питательных средах. На рост биомассы и накопление вторичных метаболитов в культуре клеток значительное влияние оказывает химический состав питательной среды.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. фармакогнозии и ботаники. - Любаковская Л.А.

Функционирование клеток *in vitro* обеспечивается рядом химических элементов (основных или макроэлементов) - азота и его солей, калия, фосфора и др., определяющих процессы жизнедеятельности клеток.

Однако влияние этих элементов на процессы роста и метаболизма культивируемых клеток неоднозначны. Показано, что высокое содержание нитратов, ионов аммония, калия, фосфата способствует быстрому росту клеток, а истощение среды значительно снижает рост и процессы вторичного метаболизма [1]. Вместе с тем у большинства культивируемых кле-

ток растений образование и накопление вторичных метаболитов идут при пониженных концентрациях минеральных элементов [2]. Так, изначально низкое содержание фосфатов в питательной среде приводило к увеличению содержания фенольных соединений (1,6 раза) каллуса солодки голой на среде с половинной концентрацией азота и фосфора по сравнению с каллусами, растущими на полной среде [3].

Было показано, что дефицит азота и фосфора в среде культивирования приводит к более высокому накоплению фенольных соединений у культуры клеток чайного растения, барвинка розового [4,5]. Дополнительное введение в среду культивирования этих компонентов стимулирует рост растения и подавляет процессы образования фенольных соединений для *Phytolacca americana* (L.) и *Prunus yedoensis* (D.) [6,7].

Как известно, свет является одним из факторов, стимулирующих биосинтез фенольных соединений в культуре *in vitro*. Считается, что свет активизирует работу ферментов, участвующих в синтезе полифенолов [8].

В работе изучали влияние света и минеральной части среды на рост каллусной культуры сирени (*Syringa vulgaris* (L.)) с целью оптимизации её выращивания *in vitro* и повышения содержания фенольных соединений.

Методы

Объектом исследования явилась стабильная каллусная культура сирени (*Syringa vulgaris* (L.)) листового происхождения, сорта «М. Шолохов». Для выращивания каллуса использовали 4 варианта сред, основу которых составила среда Мурасиге и Скуга (MS) с добавлением сахарозы, агара, витаминов по Стаба, pH среды 5,6 (до автоклавирования) [9].

Среда №1 - контрольная (оптимальная для поддержания роста при длительном культивировании каллуса сирени): среда MS с добавлением 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и 6-бензиламинопурина, в концентрации 0,5 мг/л;

Среда №2 - среда MS с половинной нормой общего азота: нитратного (KNO_3 - 950 мг/л) и аммонийного (NH_4NO_3 - 412,5 мг/л);

Среда №3 - среда MS с половинной нормой фосфора (KH_2PO_4 - 85 мг/л);

Среда №4 - среда MS с половинными нормами азота и фосфора.

При изучении влияния условий освещения культуру клеток сирени выращивали на свету (освещенность 3000 лк) и в темноте (термостат) при температуре $26 \pm 1^\circ\text{C}$. Время культивирования - 60 дней, анализируемые отрезки: 10,30,50 дней. В это время каллус характеризовали следующими ростовыми параметрами: прирост сырой биомассы относительно исходного веса (П); накопление сырой биомассы (X); экономический коэффициент по сырой и сухой биомассе (ЭК); продуктивность по сырой биомассе (Р) [10].

Фенольные соединения извлекали из лиофильно высушенного сырья горячим 96% этанолом. Содержание суммы фенольных соединений определяли спектрофотометрически после реакции с реактивом Фолина – Чекольтеу (поглощение при 720 нм) [10]. Калибровочный график строили по галловой кислоте.

Статистическое различие групп подтверждали непараметрическим анализом методом Манна - Уитни с использованием пакета Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

При длительном культивировании клеток растений могут, как известно, происходить изменения в росте, морфологии и биохимических показателях. В результате проведенных исследований установлено, что при культивировании каллуса на различных средах, отличающихся минеральным составом, наибольший прирост сырой биомассы наблюдали на 50 день ростового цикла на среде № 2 (1/2 норма азота) (на свету), который был равен 70,45 г (рисунок 1).

Причем на этой же среде, но при культивировании в темноте прирост сырой биомассы был на 86% ниже ($p < 0,05$). На средах №3 и № 4 (сочетание половинных норм азота и фосфора) данные по приросту сырой биомассы достоверно были ниже ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной средой и со средой №2 (рисунок 2).

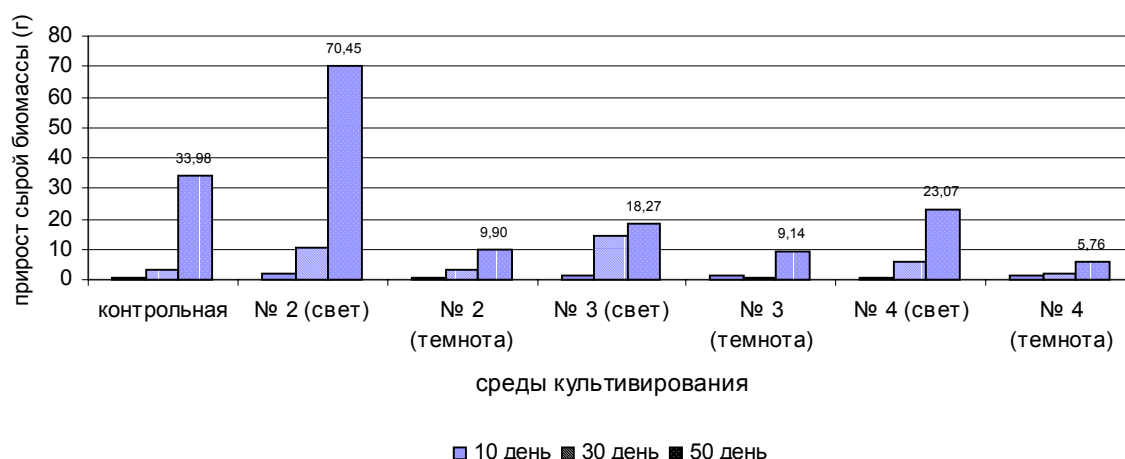


Рис. 1. Прирост сырой биомассы в каллусной культуре клеток сирени листового происхождения.

Значение экономического коэффициента на среде № 2 (на свету) составило $4,26 \pm 0,89$ г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы, что является доказательством эффективного использования субстрата и, следовательно, пролиферации клеток культуры и что в итоге приводит к накоплению биомассы.

На среде № 2 (свет) максимальное накопление сырой биомассы и продуктивность по сырой биомассе были наивысшими на 50 день культивирования и составили $127,85 \pm 26,6$ г/л и $2,1 \pm 0,44$ г/л в сутки соответственно. Значения этих параметров для кал-

луса, выращенного в темноте, были достоверно ниже ($p < 0,05$) на всех средах культивирования по сравнению с культивированием на свету (таблица).

Сходные данные получены для суспензионной культуры чайного растения [4]. Известны и противоположные результаты. Так, для культуры клеток табака показано, что при увеличении содержания азота в среде наблюдали увеличение скорости роста и накопление биомассы [11].

Во всех вариантах сред с модифицированной минеральной частью, в культивируе-

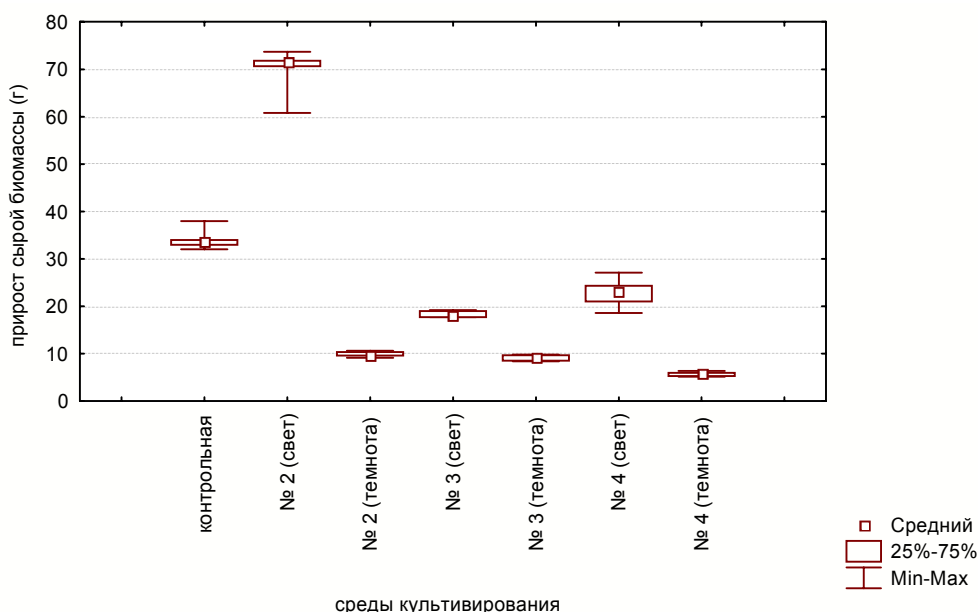


Рис. 2. Прирост сырой биомассы на 50 день культивирования в культуре клеток сирени.

Таблица

Аналитические параметры каллуса листового происхождения сирени *S.vulgaris* (L.) (50 день культивирования): накопление сырой биомассы (X); экономический коэффициент по сырой и сухой биомассе (ЭК); продуктивность по сырой биомассе (Р)

Среды культивирования	X (г/л)	ЭК (1г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы)	Р (г/л в сутки)
контрольная	66,5±8,34	2,21±0,27	1,11±0,14
№ 2 (свет)	127,85±26,6	4,26±0,89	2,1±0,44
№ 2 (темнота)	33,7±13,3	1,12±0,44	0,56±0,22
№ 3 (свет)	49,95±17,9	1,67±0,6	0,83±0,3
№ 3 (темнота)	34±15,02	1,13±0,5	0,57±0,25
№ 4 (свет)	55,25±25,09	1,84±0,84	0,92±0,42
№ 4 (темнота)	14±5,6	0,47±0,19	0,23±0,09

мых на свету каллусах, наблюдали увеличение накопления фенольных соединений по сравнению с контрольной средой (рисунок 3).

Наибольшую способность к накоплению фенольных соединений проявляли клетки каллусной культуры на свету, на среде №4 (сочетание половинных норм азота и фосфора) на 50 день культивирования (рисунок 3). Содержание суммы фенольных соединений в каллусе, выращенном на этом варианте среды, было достоверно выше на 77,7%, чем в каллусе на контрольной среде, и на 67,1; 43,7; 48,8;

47,1; 65,4% выше, чем на средах № 2 (свет и темнота), № 3 (свет и темнота), № 4 (темнота) соответственно ($p < 0,05$) (рисунок 4).

Аналогичные данные получены при культивировании клеток розы. Повышенное содержание органического азота в среде культивирования клеток розы подавляло синтез и накопление фенольных соединений, и их синтез начинался после того, как из среды израсходовалось 80% нитратов [12]. Хотя, противоположно, в каллусной ткани софоры, в культуре клеток солодки, в культуре тканей чайно-

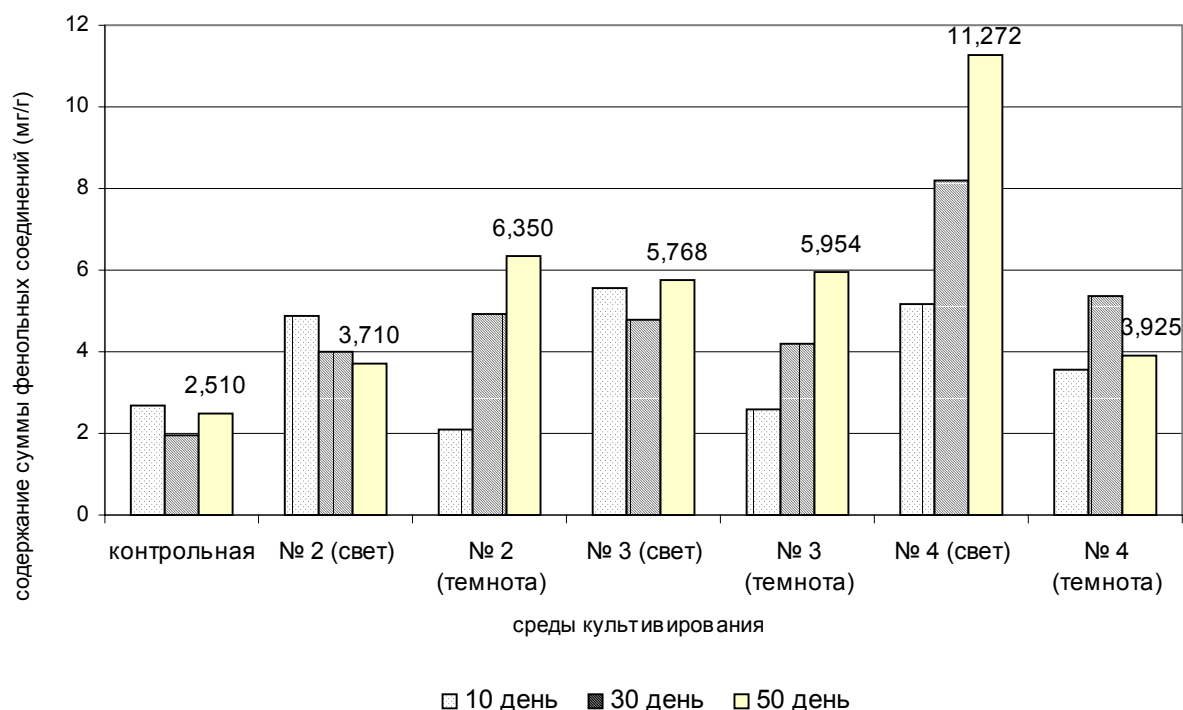


Рис. 3. Накопление суммы фенольных соединений в каллусной культуре сирени.

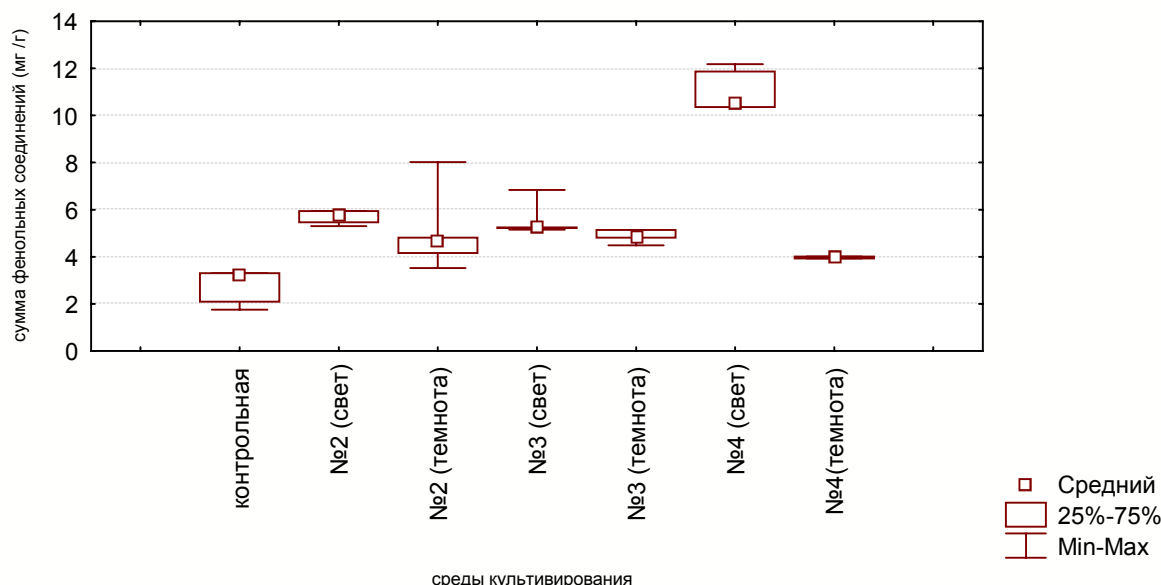


Рис. 4. Содержание суммы фенольных соединений на 50 день культивирования в культуре клеток сирени.

го растения присутствие в среде дрожжевого экстракта приводило к увеличению синтеза флавононов, эхинатина, катехинов, соответственно [13]. Фосфор, наряду с азотом, также является необходимым элементом во вторичном биосинтезе. Недостаток фосфора в среде больше, чем другие элементы, стимулирует вторичный биосинтез. Использование фосфатов в качестве лимитирующего фактора среды дало возможность контролировать накопление антоциана в суспензионной культуре моркови [14]. Сходные результаты были получены при биосинтезе антрахинона в культуре клеток *Galium mollugo* [15]. При малых дозах фосфатов увеличивалось содержание антоцианидинов в культуре клеток *Primus yedoensis* [7].

Закключение

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что максимальное накопление сырой биомассы в культуре клеток сирени (*Syringa vulgaris* (L.)) листового происхождения, сорта «М. Шолохов» происходило на среде, содержащей половинную норму азота (нитратного и аммонийного), в то время как максимальное накопление фенольных соединений наблюдали на среде с половинной нормой азота и фосфора. Накопление биомассы и фенольных соединений

наиболее эффективно происходило на свету, чем в темноте. Значение этих параметров достигало максимума на 50 день культивирования, что соответствует стационарной фазе роста цикла при культивировании на свету.

Литература

1. Носов, А. М. Регуляция синтеза вторичных соединений в культуре клеток растений / А. М. Носов // Биология культивируемых клеток и биотехнология растений. М.: Наука. – 1991. – С. 5 - 20.
2. Мэнтелл, С. Г. Факторы культивирования, влияющие на накопление вторичных метаболитов в культурах клеток и тканей растений / С. Г. Мэнтелл, Г. Смит // Биотехнология сельскохозяйственных растений. – М.: Агропромиздат. – 1987. – С. 75-104.
3. Цыренов, В. Ж. Основы биотехнологии: Культивирование изолированных клеток и тканей растений: Учебно-методическое пособие / В. Ж. Цыренов. – Улан-Удэ: ВСГТУ, 2003. – С.1-52.
4. Багратишвили, Д. Г. Образование фенольных соединений в суспензионной культуре клеток чайного растения и влияние на него уровня нитрата и гормональных эффекторов в питательной среде / Д. Г. Багратишвили, М. Н. Запрометов, Р. Г. Бутенко // Физиология растений. – 1980. – Т.27. – Вып.2. – С. 404 - 412.
5. Knobloch, K. H. Influence of phosphate on the formation of the indole alkaloids and phenolic compounds in cell suspension cultures of *Catharanthus roseus* / K. H. Knobloch, J. Berlin // Plant cell, tissue and organ cultures. – 1983. – Vol.2. – N 4. – P. 333-340.

6. Sakuta, H. Effect of nitrogen source on beta-cyanin accumulation and growth in suspension cultures of *Phytolacca americana* / H. Sakuta, T. Takagi, A. Komamine // *Physiol. plant.* – 1987. – Vol.71. – N 4. – P. 459 - 463.
7. Ishikura, M. The formation of flavonoids in cell suspension cultures of *Prunus yedoensis* Matsum / M. Ishikura, Y. Watanabe, S. Teramoto // *Bot. Mag. Tokyo.* – 1989. – N 1068. – P. 547-560.
8. Запрометов, М. Н. Фенольные соединения: распространение, метаболизм и функции в растениях / М. Н. Запрометов. – М.: Наука. – 1993. – 272 с.
9. Murashige, T. A revised medium for rapid growth and bioassays with tobacco tissue cultures / T. Murashige, F. Skoog, // *Physiol. Plant.* – 1962. – Vol.15, N 3. – P.473-497.
10. Любаковская, Л. А. Ростовые и биосинтетические характеристики *Syringa vulgaris* L. Сорта «М. Шолохов» стеблевого происхождения в культуре in vitro / Л. А. Любаковская, О. А. Яковлева, Н. Г. Брель // *Вестник ВГМУ.* – 2007. – Т. 6, № 1. – С.105 – 113.
11. Kato Improvement of growth rates of plant cells cultures / M. Noguchi.[et al.] // *Plant tissue culture and its biotechnological application* / eds. W. Barz, E. Reinhard, M. H. Zenk. – Berlin, Heidelberg and New - York : Springer - Verlag. – 1977. – P. 85 - 94.
12. Kurz, W.E.W. Plant cell cultures, a potential source of pharmaceuticals / W. E. W. Kurz, F. Constabel // *Advances in Applied Microbiology.* – 1979. – Vol.25. – P. 209-240.
13. Yamamoto, Y. Stimulation of prenylated flavonone production by mannans and acidic polysaccharides in callus culture of *Sophora flavescens* / Y. Yamamoto, M. Ichimura, K. Inoue // *Phytochem.* – 1995. – Vol.40. – N 1. – P. 77 - 81.
14. Dougall D.K., Weyrauch K. Growth and anthocyanin production by carrot suspension cultures grown under chemostat conditions with phosphate as the limiting nutrient / D. K. Dougall, K. Weyrauch // *Biotech and bioeng.* – 1980. – Vol. 92. – P. 337 - 352.
15. Wilson, C. Continuous culture of plant cells using the chemostat principle / C. Wilson // *Advances in biochemical engineering. – Plant cell cultures* / eds. A. Fiechter. – Berlin.: Springer - Verlag. – 1980. – Vol.16. – P. 1 - 25.

Поступила 25.10.2007 г.
Принята в печать 28.11.2007 г.



ДИНАМИКА НАКОПЛЕНИЯ БИОМАССЫ И ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТЕЧЕНИЕ РОСТОВОГО ЦИКЛА КАЛЛУСА СИРЕНИ ЛИСТОВОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

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

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

Резюме. Изучена продолжительность основных фаз ростового цикла каллуса листового происхождения сирени (*S. vulgaris* (L.)), сорта «М. Шолохов» на контрольной и модифицированной средах. Длительность ростового цикла на обеих средах составила 50 дней. На модифицированной среде раньше наступала экспоненциальная фаза роста (20 день) по сравнению с контрольной (30 день). Максимальное накопление сырой биомассы, максимальную удельную скорость роста и минимальное время удвоения биомассы наблюдали на 40 день ростового цикла как на контрольной, так и на модифицированной средах. Показано, что в течение цикла культивирования происходило накопление фенольных соединений, как на контрольной, так и на модифицированной средах. На модифицированной среде накопление суммы фенольных соединений было на 36,6% выше, чем на контрольной. Модифицированная среда определена как оптимальная для накопления биомассы и фенольных соединений.

Ключевые слова: фенольные соединения, каллус, сирень, рост.

Abstract. The duration of the basic growth cycle phases of lilac callus of leaf origin (*S. vulgaris* (L.)), kind «M. Sholokhov» was studied on the control and modified media. Growth cycle duration on both media made up 50 days. On the modified medium, the exponential phase began earlier (on the 20th day) than on the control one (on the 30th day). The maximal crude biomass accumulation, the maximal specific growth rate and minimal duration of biomass doubling were observed on the 40th day of the growth cycle both on the control and modified media. It is shown, that during the cultivation cycle, the accumulation of phenol compounds occurred both on the control and modified media. On the modified medium, the accumulation of phenol compounds sum was by 36,6% higher than that on the control medium. The modified medium was determined as optimal for biomass and phenol compounds accumulation.

Клетки, культивируемые *in vitro*, устойчиво сохраняют видовую, органную и тканевую специфику как ростовых процессов, так и процессов вторичного метаболизма, свойственных тому виду растения, из которых они получены [1,2]. При выращива-

нии клеток *in vitro* процессы накопления биомассы и вторичных соединений в большинстве случаев идут несинхронно. Синхронизация процессов роста и вторичного метаболизма свидетельствует о необходимости продуктов вторичного обмена в процессах жизнедеятельности клеток. Поскольку рост культуры *in vitro* и накопление в ней фенольных соединений находятся в обратной зависимости, весьма актуальным является разработка условий

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, каф. фармакогнозии и ботаники. - Любаковская Л.А.

культивирования, при которых накопление биомассы и вторичных метаболитов происходило бы в течение одного культурального цикла.

Цель исследования - изучение взаимосвязи между накоплением биомассы культивируемых клеток и их способностью к образованию фенольных соединений на примере каллусной культуры сирени (*S. vulgaris*(L.)) листового происхождения, длительно выращиваемой в условиях *in vitro*.

Методы

Объект исследования - каллусная культура сирени (*Syringa vulgaris* (L.)) листового происхождения, сорта «М. Шолохов».

Выращивание культуры ткани проводили поверхностным способом на питательной среде Мурасиге и Скуга [3] с половинным содержанием NH_4NO_3 , KH_2PO_4 , витаминов по Стаба, агара. Среда, обозначенная как контрольная, содержала ростовые гормоны: 2,4-дихлорфеноксиуксусную кислоту (2,4-Д) и 6-бензиламинопурин (БАП), в концентрации 0,5 мг/л. Среда, обозначенная как модифицированная, в качестве гормональной части содержала БАП и 6-нафтилуксусную кислоту (НУК) в концентрации 1 мг/л.

Культивирование каллусов проводили при искусственном освещении люминесцентными лампами ЛБ-40 (освещенность 3000 лк) при 12-часовом световом и темновом периодах, температуре $26 \pm 1^\circ\text{C}$, влажности 70%. Продолжительность культивирования - 60 суток. Ростовые характеристики и содержание суммы фенольных соединений в каллусной культуре анализировали на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 дни культивирования.

В течение ростового цикла определяли следующие параметры: сырой и сухой вес, прирост биомассы во времени, удельную скорость роста биомассы, индекс скорости роста, максимальное накопление и продуктивность по сырой и сухой биомассе, время удвоения клеточной популяции, экономический коэффициент [4].

Фенольные соединения извлекали из лиофильно высушенного сырья горячим 96%

этанолом. Содержание суммы фенольных соединений определяли спектрофотометрически после реакции с реактивом Фолина -Чекольтеу (поглощение при 720 нм) [5]. Калибровочный график строили по галловой кислоте.

Статистическое различие групп подтверждали непараметрическим анализом методом Манна - Уитни с использованием пакета Statistica 6,0.

Результаты и обсуждение

При изучении ростового цикла каллуса сирени листового происхождения были выделены следующие фазы: латентная, экспоненциальная, стационарная.

На основании полученных данных было установлено, что лаг- фаза для каллуса, культивируемого на контрольной среде, длилась до 30 дня, а на модифицированной среде – до 20 дня (рисунок 1).

Период времени с 30 по 40 (на контрольной среде) и с 20 по 40 (на модифицированной среде) соответствует экспоненциальной фазе роста, в течение которой происходило увеличение сырой биомассы (М) в 7,1 и в 15,2 раза соответственно (таблица 1). Необходимо отметить, что на 40 день культивирования как прирост сырой биомассы во времени (Π_t), так и удельная скорость роста (м) были максимальны и составили: $\Pi_t - 0,271 \pm 0,016 \text{ сут}^{-1}$; м - $0,062 \pm 0,001 \text{ сут}^{-1}$ (на контрольной среде) и $0,431 \pm 0,037 \text{ сут}^{-1}$ и $0,073 \pm 0,002 \text{ сут}^{-1}$ (на модифицированной среде) соответственно ($p < 0,05$). Причём на модифицированной среде удельная скорость роста была в 1,2 раза выше, чем на контрольной ($p < 0,05$) (таблица 1,3). На 40 день культивирования минимальное время удвоения сырой биомассы составило: $11,23 \pm 0,257$ суток (на контрольной среде) и $9,562 \pm 0,295$ суток (на модифицированной среде) ($p < 0,05$), этот показатель на модифицированной среде был в 1,2 раза ниже, чем на контрольной среде (таблица 3). Все эти показатели свидетельствуют о максимальном росте каллуса в экспоненциальную фазу.

Экономический коэффициент как по сырой, так и по сухой биомассе был максимален

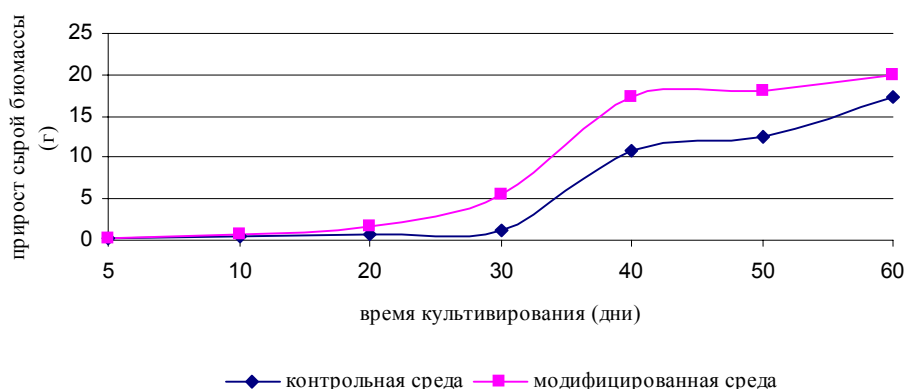


Рис. 1. Прирост сырой биомассы каллуса листового происхождения на контрольной и модифицированной средах в течение ростового цикла.

Таблица 1

Ростовые параметры каллуса листового происхождения сирени при выращивании на контрольной и модифицированной средах: М -увеличение сырого веса; П -прирост сырой биомассы относительно исходного веса; Π_t -прирост сырой биомассы с учётом фактора времени

Время (дни)	М (г)		П (г)		Π_t (сут ⁻¹)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,014±0,007	0,017±0,014	0,347±0,450	0,195±0,141	0,069±0,09	0,039±0,028
10	0,026±0,007	0,037±0,018	0,462±0,120	0,603±0,246	0,0462±0,012	0,060±0,025
20	0,03±0,016	0,064±0,016	0,638±0,447	1,620±0,695	0,032±0,022	0,081±0,035
30	0,047±0,018	0,321±0,114	1,287±1,088	5,594±1,694	0,043±0,036	0,186±0,056
40	0,334±0,049	0,971±0,555	10,833±0,633	17,259±1,498	0,271±0,016	0,431±0,037
50	0,308±0,219	0,843±0,442	12,437±2,480	18,037±2,377	0,249±0,05	0,361±0,048
60	0,75±0,061	0,893±0,248	17,367±0,651	19,917±8,716	0,289±0,011	0,332±0,145

Таблица 2

Характеристика параметров роста (по сырой биомассе) каллуса листового происхождения сирени на контрольной и модифицированной средах: Х - накопление биомассы; ЭК -экономический коэффициент; Р -продуктивность

Время (дни)	Х (г/л)		ЭК (г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы)		Р (г/л в сутки)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	4,056±1,21	5,011±1,076	0,135±0,04	0,167±0,036	0,811±0,242	1,002±0,215
10	4,178±1,043	5,05±1,294	0,139±0,035	0,168±0,043	0,418±0,104	0,505±0,129
20	4,222±1,034	5,389±1,054	0,141±0,034	0,180±0,035	0,211±0,052	0,269±0,053
30	5±0,829	19,167±6,614	0,167±0,028	0,639±0,220	0,167±0,028	0,639±0,220
40	18,278±2,751	51,333±29,273	0,609±0,282	1,711±0,976	0,457±0,069	1,283±0,732
50	16,611±11,573	44,611±23,444	0,546±0,412	1,487±0,781	0,332±0,218	0,892±0,469
60	39,667±3,307	47,3±12,807	1,322±0,11	1,577±0,427	0,661±0,055	0,788±0,213

на 40 день культивирования и составил по сырой биомассе 0,609±0,282 г сырой биомассы на 1 г потребленной сахарозы, а по сухой биомассе 0,037±0,004 г сухой биомассы на 1 г потребленной сахарозы (на контрольной среде), что в 2,8 раза меньше, чем на модифицированной ($p<0,05$) (таблицы 2,4).

По сухому весу ростовые показатели, такие, как накопление биомассы и продуктивность на контрольной и модифицированной средах также были максимальны на 40 день культивирования и составили: $X_{\text{сх}}$ - 1,121±0,117 г/л и 3,135±2,02 г/л; $R_{\text{сх}}$ - 0,028±0,003 г/л в сутки и 0,078±0,051 г/л в сут-

Таблица 3

Аналитические параметры каллуса листового происхождения сирени (*S.vulgaris* (L.)) на контрольной и модифицированной средах: μ -удельная скорость роста; g - время удвоения биомассы; I - индекс скорости роста

Время (дни)	μ (сут ⁻¹)		g (сут)		I	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,052±0,053	0,034±0,023	21,164±10,402	71,481±108,187	1,347±0,45	1,195±0,141
10	0,038±0,009	0,046±0,017	19,726±6,428	18,406±10,743	1,462±0,12	1,603±0,246
20	0,023±0,013	0,047±0,013	45,927±33,335	15,921±4,510	1,638±0,447	2,620±0,695
30	0,025±0,014	0,062±0,009	39,880±27,675	11,439±1,764	2,287±1,088	6,594±2,487
40	0,062±0,001	0,073±0,002	11,230±0,257	9,562±0,295	11,833±1,94	18,259±1,498
50	0,052±0,004	0,059±0,003	13,490±1,06	11,822±0,649	13,437±2,48	19,037±2,377
60	0,048±0,001	0,049±0,007	14,291±0,174	14,353±2,238	18,367±0,651	20,917±8,716

Таблица 4

Характеристика параметров роста (по сухому весу) каллуса листового происхождения сирени при культивировании на различных средах: Xсух -максимальное накопление биомассы; ЭКсух -экономический коэффициент; Рсух -продуктивность

Время (дни)	Xсух (г/л)		ЭКсух (г сухой биомассы на 1 г потребленной сахарозы)		Рсух (г/л в сутки)	
	контр.	модиф.	контр.	модиф.	контр.	модиф.
5	0,182±0,055	0,501±0,049	0,006±0,002	0,017±0,002	0,036±0,011	0,100±0,01
10	0,190±0,021	0,495±0,046	0,006±0,001	0,017±0,002	0,019±0,002	0,050±0,005
20	0,291±0,039	0,512±0,118	0,010±0,001	0,017±0,004	0,015±0,002	0,026±0,006
30	0,365±0,033	0,991±0,25	0,012±0,001	0,033±0,008	0,012±0,001	0,033±0,008
40	1,121±0,117	3,135±2,02	0,037±0,004	0,105±0,067	0,028±0,003	0,078±0,051
50	0,997±0,231	2,605±1,609	0,033±0,449	0,087±0,054	0,020±0,015	0,052±0,032
60	1,888±0,151	2,674±0,804	0,063±0,005	0,089±0,027	0,031±0,003	0,045±0,013

ки соответственно (таблица 4). На модифицированной среде эти показатели были в 2,8 раза выше, чем на контрольной ($p < 0,05$).

С 40 по 50 день как на контрольной, так и на модифицированной среде прирост сырой биомассы (П) был незначителен (в 1,1 и 1,05 раза соответственно ($p < 0,05$)), удельная скорость роста уменьшалась, время удвоения биомассы увеличивалось пропорционально в 1,2 раза на обеих средах (таблицы 1,3). Все эти показатели говорят о вступлении каллуса в стационарную фазу роста.

В течение ростового цикла накопление суммы фенольных соединений в каллусе, культивируемом как на контрольной, так и на модифицированной среде, было неодинаково (рисунок 2). Основное отличие в содержании фенольных соединений наблюдалось в первую фазу ростового цикла. На 5 день культивирования содержание фенольных соединений на

контрольной среде было в 16,2 раза выше ($p < 0,05$), чем на модифицированной. Затем в каллусе, культивируемом на контрольной среде, содержание фенольных соединений уменьшалось в 2,8 раза, а на модифицированной среде – увеличивалось в 6,1 раза (с 5 по 30 день) и к 30 дню культивирования их содержание было практически одинаково (рисунок 2). Поскольку контрольная среда является оптимальной для поддержания роста каллуса, следовательно, повышенное содержание фенольных соединений в каллусе во время лаг-фазы свидетельствует об активности роста каллуса. Снижение содержания фенольных соединений на контрольной и на модифицированной средах на стадии линейного роста (экспоненциальная фаза), по-видимому, связано с возрастанием в каллусной культуре внутриклеточных потребностей во время активного роста.

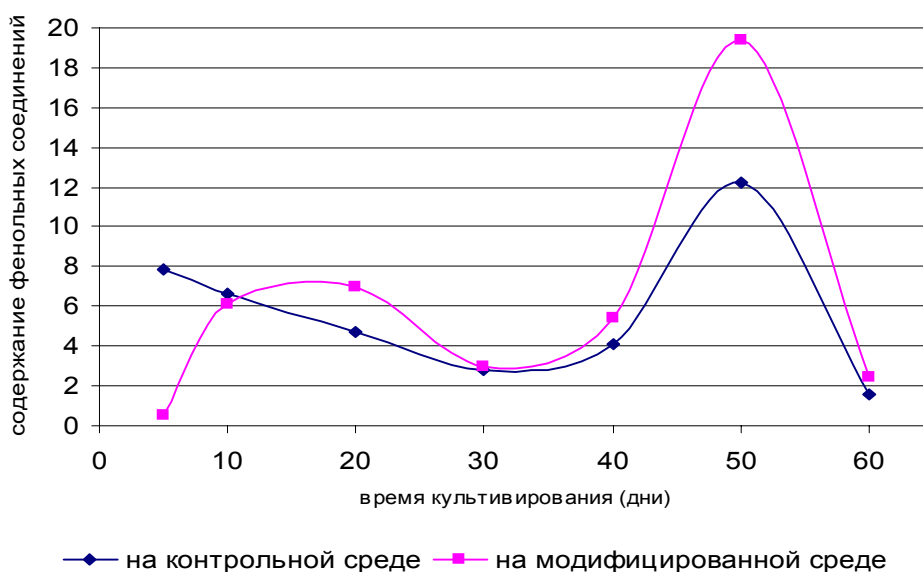


Рис. 2. Содержание суммы фенольных соединений каллуса листового происхождения на контрольной и модифицированной средах в течение ростового цикла.

Максимальное накопление суммы фенольных соединений наблюдали на 50-й день культивирования на обеих средах, что соответствовало стационарной фазе культивирования. Причём на модифицированной среде этот показатель был в 1,6 раза выше, чем на контрольной ($p < 0,05$). На этой фазе ростового цикла, по-видимому, устанавливается равновесие концентраций фенольных соединений в клетке и питательной среде, которая становится своеобразным резервуаром. К этому времени с начала культивирования на контрольной среде сырая биомасса увеличилась в 13,4 раза, а на модифицированной среде — в 19 раз (таблица 3).

С 50 по 60-й день содержание фенольных соединений в ткани снижалось как на контрольной, так и на модифицированной среде.

Заключение

Таким образом, результаты исследований показали, что накопление биомассы и фе-

нольных соединений наиболее эффективно происходит на модифицированной среде, содержащей в качестве гормонов БАП и НУК, чем в присутствии 2,4-D и БАП.

Литература

1. Березнеговская Л.Н., Гусев И.Ф., Дмитрук С.Е. и др. Культура тканей и клеток алкалоидных растений. — Томск: Изд-во Том. Ун-та, 1975. — 196с.
2. Косулина Л.Г., Лапикова В.П. Получение каллусной ткани из зрелых зародышей яровой пшеницы // Биол. Науки. — 1986. — №4. — С.77-81
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. Любаковская, Л.А. Ростовые и биосинтетические характеристики *Syringa vulgaris* L., сорта «М. Шолохов» стеблевого происхождения в культуре *in vitro* / Л.А. Любаковская, О.А. Яковлева, Н.Г. Брель // Вестник ВГМУ. — 2007. — том 6, №1. — С.105 — 113.
5. 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.

Поступила 25.10.2007 г.
Принята в печать 28.11.2007 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 включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки.

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.

Рукописи 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»;

закключение, 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 24х40 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 «Закключение» 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 тексте. 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.

Уважаемые коллеги!

Редакция журнала «Вестник ВГМУ» поздравляет вас с Новым 2008 годом и благодарит за сотрудничество и поддержку подпиской.

Наши индексы:

- для индивидуальных подписчиков - 00021
- для организаций - 00040



Подписано в печать 26.12.07 Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.-печ. л. 19,65

Тираж 150 экз. Заказ № 1312 .

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.