ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 7

№ 2

2008

Ежеквартальный рецензируемый научно-практический журнал

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского университета

Том 7 №2 2008

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. Адаскевич (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),
ЛЛ. 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 ВИНИТИ

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, 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Косинец А.Н., Окулич В.К., Шилин В.Е., Косинец В.А., Федянин С.Д., Лазир Тавфик, Бабако Н.К.
Новые алгоритмы идентификации микроорганизмов с использованием многомерной статистики — 5

Физиология

Карабаева А.Ж.
Минералкортикоидные рецепторы и альдостерон — 11

Педиатрия

Рябова Т.М.
Прогнозирование развития острых бронхолегочных заболеваний и возможности оптимизации их терапии у детей первого года жизни — 17

Лярская Н.В.
Современные аспекты этиологии, патогенеза и клиники гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей — 25

Семёнова О.В.
Заболевания желчевыводящей системы у детей: эпидемиология, диагностика, патогенез, последствия, лечение — 33

Онкология

Луд Л.Н., Луд Н.Г.
Рак молочной железы и беременность — 50

Неврология

Лихачев С.А., Борисенко А.В., Качинский А.Н.
Клинико-стабилометрическое сопоставление при болезни Паркинсона в зависимости от ее формы и тяжести — 60

Белявский Н.Н.
Динамика изменений внутриполушарной интеграции у больных с транзиторными ишемическими атаками в каротидном бассейне — 68

Урология

Жебентяев А.А.
Мужское бесплодие — 76

Самара Мухаммад Али Ибрагим, Коневалова Н.Ю., Осочук С.С.,Фомченко Г.Н.
Перекисное окисление липидов и жирнокислотный спектр крови у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы — 84

Медицинская психология

Девятых С.Ю.
Источники информации по вопросам репродуктивного здоровья и сексуальности в старшем юношеском возрасте и их типология — 94

CONTENTS

Review

Kosinets A.N., Okulich V.K., Shilin V.E., Kosinets V.A., Fedyanin S.D., Lazir Tavfik, Babako N.K.
New algorithms of microorganisms identification with the use of multivariate statistics — 5

Physiology

Karabayeva A.Zh.
Mineral-corticoid receptors and aldosterone — 11

Pediatrics

Ryabova T.M.
Prognosing the development of acute bronchopulmonary diseases and the possibility of their therapy optimization in infants — 17

Lyarskaya N.V.
Modern aspects of etiology, pathogenesis and clinical picture of gastroesophageal reflux disease in children — 25

Semenova O.V.
The diseases of biliary system in children: epidemiology, diagnosing, pathogenesis, consequences, treatment — 33

Oncology

Lud L.N., Lud N.G.
Breast cancer and pregnancy — 50

Neurology

Likhachev S.A., Borisenko A.V., Kachinsky A.N.
Clinicostabilometric comparison in Parkinson's disease depending on its form and severity — 60

Belyavsky N.N.
Dynamics of changes of intrahemispheric integration in patients with carotid transient ischemic attacks — 68

Urology

Zhebentyaev A.A.
Male infertility — 76

Samara Mukhammad Ali Ibragim, Konevalova N.Y., Osochuk S.S., Fomchenko G.N.
Lipids peroxide oxidation and blood fatty acids spectrum in patients with benign hyperplasia of prostate — 84

Medical psychology

Devyatykh S.Y.
Information sources on the issues of reproductive health and sexuality at the age of pubescence — 94

Фармакология

Конахович И.И., Сачек М.М., Голубев С.А., Родионов В.Я., Дыбаль А.Б., Лось Л.А.
ABC- и VEN-анализ фармакотерапии острых отравлений веществами разъедающего действия — **101**

Судебная медицина

Тетюев А.М., Фадеев В.И.
Идентификация веществ раздражающего действия CS и CN в следах выстрела из газового оружия — **111**

Стефаненко Е.В., Мяделец О.Д., Кухновец О.А., Мяделец В.О.
Морфологические критерии холодовой смерти — **116**

Экология и гигиена

Черкасова О.А.
Экономическая эффективность применения электролизных и электрохимически активированных дезинфицирующих растворов в плавательных бассейнах — **127**

Стоматология

Сахарук Н.А.
Микробная флора полости рта в норме и патологии. Морфология грибов рода Candida — **137**

Ботаника и фармакогнозия

Мушкина О.В.
Стандартизация листьев ольхи серой и листьев ольхи черной — **144**

Ершик О.А., Бузук Г.Н., Коробов Г.Д.
Изучение противовоспалительной активности корневищ с корнями сабельника болотного Comarum palustre L. — **151**

Педагогика и психология высшей школы

Литвяков А.М., Кундер Е.В., Корнеева В.А.
Формы организации управляемой самостоятельной работы студентов 5 и 6 курса лечебного факультета на кафедре госпитальной терапии ВГМУ — **159**

Краткие сообщения

Хаджиев А.К., Мамасалиев Н.С., Мирсайдуллаев М.М.
Модель популяционной профилактики основных хронических неинфекционных заболеваний у юношей — **164**

Солодкова И.В., Олевская Л.В., Солодков А.П.
Возможность коррекции дисфункции эндотелия методом иглорефлексотерапии у больных артериальной гипертензией — **167**

Правила для авторов — **171**

Pharmacology

Konakhovich I.I., Sachek M.M., Golubev S.A., Rodionov V.Y., Dybal A.B., Los L.A.
ABC- and VEN-analysis of pharmacotherapy for acute poisoning by corrosive substances — **101**

Forensic medicine

Tetyuev A.M., Fadeev V.I.
CS and CN irritants identification in the traces left after gas barrel weapon shot — **111**

Stefanenko E.V., Myadelets O.D., Kukhnovets O.A., Myadelets V.O.
Morphologic criteria of death caused by general cooling — **116**

Ecology and hygiene

Cherkasova O.A.
Economic efficiency of electrolysis and electrochemically activated solutions use for disinfection of swimming pools — **127**

Dentistry

Sakharuk N.A.
Microscopic flora of the oral cavity in the norm and pathology. Morphology of Candida species fungi — **137**

Pharmacognosy

Mushkina O.V.
Standardization of Alni glutinosae and Alni incanae leaves — **144**

Yorshik O.A., Buzuk G.N., Korobov G.D.
The research into the anti-inflammatory activity of proanthocyanidins of the rhizomes with the roots of Comarum palustre L. — **151**

Pedagogics and psychology of higher school

Litvyakov A.M., Kunder E.V., Korneyeva V.A.
The forms of organizing the guided original work of the fifth- and sixth-year medical students at the chair of hospital therapy — **159**

Brief repots

Khadzhiev A.K., Mamasaliev N.S., Mirsaydullaev M.M.
The model of population prevention of the main chronic noninfective diseases in youths — **164**

Solodkova I.V., Olevskaya L.V., Solodkov A.P.
The possibility of endothelium dysfunction correction by acupuncture method in patients with arterial hypertension — **167**

Instructions for authors — **171**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

НОВЫЕ АЛГОРИТМЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ МИКРООРГАНИЗМОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОМЕРНОЙ СТАТИСТИКИ

КОСИНЕЦ А.Н., ОКУЛИЧ В.К., ШИЛИН В.Е., КОСИНЕЦ В.А., ФЕДЯНИН С.Д., ЛАЗИР ТАВФИК, БАБАКО Н.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра госпитальной хирургии, клинической микробиологии

Резюме. При идентификации микроорганизмов в программах автоматизированного учета используется нумерический подход, где вид микроорганизма определяется по совокупности определенного числа признаков. Недостатком такого подхода является тот факт, что определяемыми для этих целей признаками одновременно могут обладать (или не обладать) представители нескольких видов, причем даже внутри одного вида могут встречаться представители с противоположными градациями признака. Более прогрессивной представляется система многомерной статистики, которая для идентификации микроорганизмов вместе с совокупностью признаков определяет и их значимость.

Нами создана программа NewId для идентификации микроорганизмов в автоматическом режиме. В программе в качестве статистического метода выбран кластерный анализ. Смысл его сводится к классификации многомерных наблюдений, каждое из которых описывается набором признаков, используя меру сходства или расстояние между объектами. При этом учитываются все признаки одновременно.

Программа NewId позволяет создать автоматизированное рабочее место микробиолога, включающее в себя модель фотометра, изготовленного на РУПП «Витязь» (АИФ-М/340, Ф300, Ф300ТП), адаптированного для анализа результатов по цвету пробы в автоматическом режиме, и персональный компьютер.

Ключевые слова: *стафилококк, энтеробактерии, хирургическая инфекция, тест-система.*

Abstract. For identification of microorganisms in programs of the automated account the numbering approach is used where the kind of a microorganism is defined by the set of the certain number of attributes. The disadvantage of such approach is that fact, that simultaneously representatives of several kinds are able to possess (or not to possess) attributes defined for these purposes and even inside of one kind there can be representatives with opposite gradation of an attribute. The system of multivariate statistics, which for the identification of microorganisms together with the set of attributes defines also their importance is regarded as more progressive. We created a program NewId for identification of microorganisms in an automatic mode. The cluster analysis as a statistical method was chosen in the program. Its sense reduces to classification of multivariate observations, each of which is described by a feature set, using a measure of similarity or distance between objects. Thus these signs are considered all at the same time.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра микробиологии, тел. 37-06-12 – Окулич В.К.*

Несмотря на достижения современной медицины, остается высокой частота инфекционно-воспалительных заболеваний и осложнений в нейрохирургии, челюстно-лицевой, торакальной, абдоминальной и сосудистой хирургии, травматологии и ортопедии, акушерстве и гинекологии. Таким образом, инфекция в хирургии является одной из важнейших мировых проблем современного здравоохранения. Актуальность этой проблемы определяется широким распространением хирургической инфекции, значительным социальным и экономическим ущербом, наносимым ею.

Больные с гнойно-воспалительными заболеваниями составляют 1/3 всех хирургических больных, большинство послеоперационных осложнений связано с хирургической инфекцией. В настоящее время послеоперационные гнойные осложнения развиваются в среднем у 30% больных. Количество смертельных случаев в общей структуре летальности в хирургических стационарах в связи с инфекционными осложнениями достигает 42-60%. Хирургические инфекции увеличивают сроки временной нетрудоспособности, удлиняют время пребывания в стационаре, значительно ухудшают результаты оперативного лечения. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется более 70 тысяч больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, экономический ущерб составляет более 100 млрд. белорусских рублей [1, 12].

Представления об этиологической структуре гнойно-воспалительных заболеваний за последнее время существенно расширились. Этиологическая структура экзогенных возбудителей хирургических инфекций весьма разнообразна. Золотистый стафилококк, коагулазоотрицательные стафилококки, Enterococcus spp., E.coli, P.aeruginosa, Enterobacter spp. – наиболее часто выделяемые микроорганизмы при хирургической раневой инфекции [7, 13]. У госпитализированных и негоспитализированных пациентов лидирующие позиции могут занимать энтеробактерии (60,8%), которые в 30,6% случаев представлены E.coli. Реже выделяются K.pneumoniae (25,7%) и P.aeruginosa (15,6%) [9].

В настоящее время существует большое количество нерешенных проблем при проведении антибиотикотерапии и антибиотикопрофилактики хирургических заболеваний, что связано с отсутствием достаточного представления о возбудителях гнойно-септических заболеваний, их чувствительности к антибактериальным препаратам, критериев для назначения антибиотиков, неадекватным их подбором (без учёта фармакокинетики) препаратов, недостаточным контролем за циркуляцией нозокомиальных штаммов. Эти трудности ведут к нерациональному использованию антибиотиков и селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов [4].

Не утратила своего значения проблема быстрой и достоверной микробиологической диагностики гнойно-воспалительных заболеваний. Многие ферменты микроорганизмов часто являются маркерами данных штаммов возбудителей. Это может быть использовано для их идентификации, а отсутствие методов определения отдельных видов энзимной активности обусловливает необходимость их разработки и совершенствования [4, 11].

Целью наших исследований является разработка алгоритма идентификации микроорганизмов и создание компьютерной программы для учета результатов в автоматическом режиме.

Несмотря на выраженное биологическое своеобразие отдельных видов микроорганизмов, безошибочное выявление их представителей остается одной из сложных задач в повседневной микробиологической практике. Решение этой задачи возможно через тестирование целого спектра биологических и биохимических характеристик микроорганизма. Перечень тестов, приведенных в международном определителе Берджи, оказывается достаточно широк, что существенно осложняет процедуру идентификации и делает ее чрезвычайно трудоемкой [6].

Основная часть современного оборудования и материалов для микробиологических лабораторий производится зарубежными фирмами, среди которых следует назвать Becton Dickinson, Abbott Diagnostics, Difco/Pasco Laboratories, Roche Diagnostics, Vitek Systems,

BioMerieux. По-прежнему скромность финансовых возможностей большинства лечебных учреждений заставляет ограничиваться приобретением лишь части сложного оборудования. В то же время, в минимальный набор современных средств бактериологических исследований, закупаемых обычно у зарубежных производителей, входят материалы для забора и транспортировки клинических проб, среды для культивирования микроорганизмов, тест-системы для идентификации и определения чувствительности к антибиотикам.

Постоянное расширение традиционного перечня видов возбудителей, которые могут быть выделены в настоящее время от пациентов с гнойно-септической патологией, а также развитие и усложнение системы классификации микроорганизмов с широкой палитрой используемых тестов, сделали практически невозможным применение традиционной ручной техники идентификации с приготовлением всех необходимых сред в самой лаборатории. Так как тест-системы импортного производства являются весьма дорогостоящими, что ограничивает их применение в отечественных бактериологических лабораториях, возникает необходимость разработки тест-систем отечественного производства [2, 8, 10].

В настоящее время в практике врача-бактериолога при идентификации микроорганизмов в программах автоматизированного учета используется нумерический подход (вид микроорганизма определяется по совокупности определенного числа признаков, т.е. наличию или отсутствию их). Недостатком такого подхода является тот факт, что определяемыми для этих целей признаками одновременно могут обладать (или не обладать) представители нескольких видов, причем даже внутри одного вида могут встречаться представители с противоположными градациями признака [6, 11, 12].

Программное обеспечение для идентификации бактерий

Более прогрессивной представляется система многомерной статистики, которая для идентификации микроорганизмов вместе с совокупностью признаков определяет и их значимость [6, 5]. Поэтому, несомненно, важна разработка тест-систем с возможностью автоматизированного учета с использованием новых алгоритмов для идентификации микроорганизмов.

Для создания новой тест-системы с автоматизированным учетом результатов необходимо иметь планшет для постановки тестов и ридер. Создать специализированный ридер в наших условиях не представляется возможным. Поскольку иммуноферментный анализатор АИФ-М/340, Ф300, Ф300ТП, изготовленный на РУПП «Витязь», имеется во многих лабораториях, мы решили адаптировать его для анализа результатов по цвету пробы, а в качестве планшета для тестов – использовать обычный 96-луночный планшет для ИФА.

Нами разработаны, совместно с ВТЗ «Витязь», две программы, предназначенные для использования в области медицины для идентификации микроорганизмов по их субстратному профилю. На этапе программирования каждой лунке стандартного 96-луночного планшета ставится в соответствие фермент из предварительно сформированной таблицы, а также задается цвет, ожидаемый в случае положительной и отрицательной реакции. Цвет определяется используемым индикатором. Разработанные программы позволяют по результатам ферментативных реакций определять видовую принадлежность микроорганизмов. В одной программе используется нумерический подход (вид микроорганизма определяется по совокупности определенного числа признаков, т.е. наличию или отсутствию их). Вторая программа NewId многомерной статистики с использованием кластерного анализа.

Для установки программы NewId требуется IBM совместимый компьютер с ОС Windows 9x либо NT. Инсталлированный программный пакет занимает на жестком диске объем около 9 мегабайтов. При работе программы создаются и уничтожаются временные файлы, для которых на диске должно быть зарезервировано место не менее 200 килобайтов.

В процессе работы с программой пользователь накапливает на жестком диске

информацию: данные об исследованных планшетах, параметры введенных методик. Объем свободного дискового пространства для этой информации (а также для создания резервных копий) зависит от ее количества и времени накопления.

Графический интерфейс строился на основе видеосистемы с цветовой палитрой High Color (16 бит). Поэтому для комфортной работы с программным продуктом рекомендуется SVGA система с видео RAM не менее 1 мегабайта и системное ОЗУ не менее 16 мегабайтов.

Программный продукт написан в среде Delph3.0 компании Borland. Все данные хранятся на диске в виде таблиц типа Paradox. Инсталляционная версия программного продукта создана при помощи интегрированной дистрибутивной системы Express InstallShield3 и включает в себя компакт-диск.

Работа с таблицами осуществляется при участии низкоуровневого ядра баз данных Borland Database Engine (BDE). В состав поставляемой версии NewId входит утилита BDEAdmin.exe, запуск которой позволяет в случае необходимости перенастраивать пути к рабочим таблицам. Программа NewId зарегистрирована в Национальном центре интеллектуальной собственности (№015, от 13.02.2008).

В качестве статистического метода для решения поставленной задачи в программе NewId выбран кластерный анализ. Смысл его сводится к классификации многомерных наблюдений, каждое из которых описывается набором признаков, используя меру сходства (r) или расстояние между объектами (D). При этом учитываются все признаки одновременно. В качестве расстояния между объектами выбрано евклидово расстояние. Применительно к разработанной нами программе это означает следующее.

В качестве многомерных наблюдений в разработанной программе используются данные из таблиц определителя бактерий Берджи, 9 издание 1994 г. [3], в которых каждый микробный вид – это отдельное наблюдение (кластер), а набор признаков (24 биологические характеристики микроорганизма) – числовые значения вероятности наличия соответствующего признака. Эти наблюдения образуют множество эталонных точек в 24-мерном пространстве. Объекты, которые по набору признаков «похожи» друг на друга, принадлежат к одному кластеру. Критерием схожести и различия кластеров является расстояние между точками в 24-мерном пространстве. Анализируемый объект - штамм со своей таксономической характеристикой также является точкой в этом многомерном пространстве и исследуется на близость до каждой эталонной точки. Расстояние рассчитывается по формуле:

$$D_j \quad \sqrt{\sum_{i\ 1}^{24} \left(Xji - X_i\right)^2}$$

где Dj – евклидово расстояние между неизвестным (идентифицируемым) штаммом и j-тым микроорганизмом в 24-х мерном пространстве;

j – номер известного микроорганизма,

i- номер анализируемого признака,

Xji – значение i-того признака j-того микроорганизма

Таким образом, в программе формируется идентификационная таблица: название микроорганизма, значения вероятностей активности для 24 тестов. При составлении таблицы проводится предварительная стандартизация переменных: вместо значений от 0 до 10 записывается «1», диапазону значений от 11 до 25 ставится в соответствие «2», от 26 до 75 – «3», от 76 до 89 – «4», от 90 до 100 – «5». Далее программируется методика: выбирается цвет положительной и отрицательной реакции, местоположение каждого фермента, используемого в тест-системе. В рабочем окне программы формируется субстратный профиль с помощью условных обозначений «+», «-» или «?». И, наконец, проводится аналитическая обработка результатов. Программа NewId интерпретирует полученный набор данных из символьного в числовой ряд, и для каждого микроорганизма из таблицы находится евклидово расстояние по формуле. Полученный массив данных нормируется, представляется в виде % подобия и выстраивается в порядке убывания. Первые четыре элемента массива выводятся в отчет.

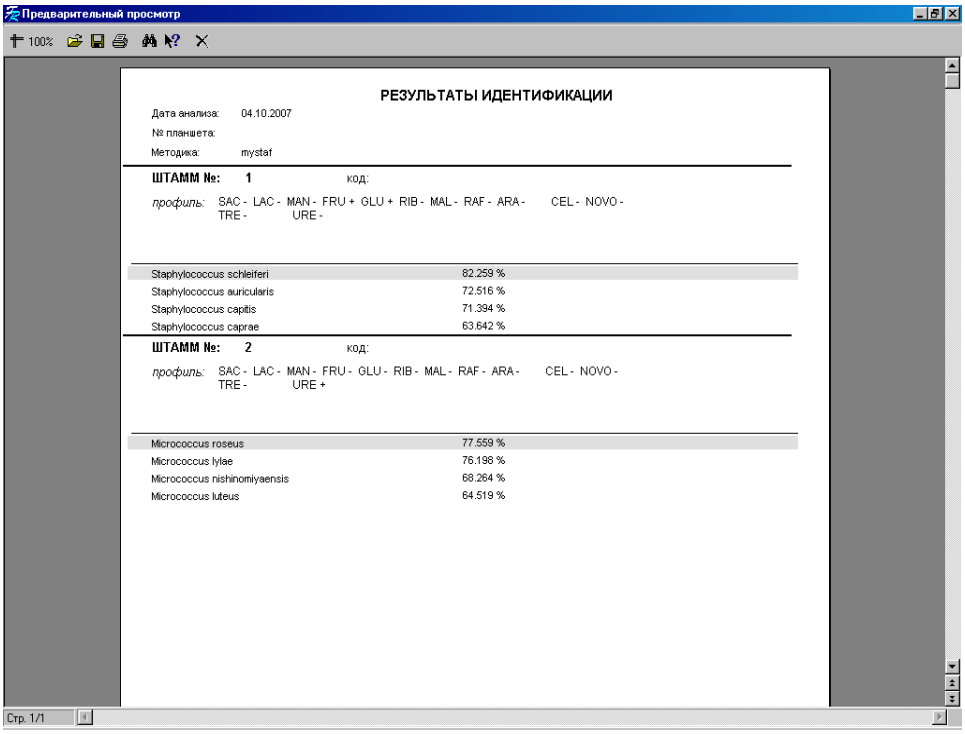


Рис.1.



Рис.2.

На рис.1 отображены результаты идентификации двух штаммов. Идентификация проводилась по субстратному профилю из тринадцати тестов. Исходя из результатов тестов, первый штамм с вероятностью 82,259% был идентифицирован как Staphylococcus schleiferi, а второй штамм с вероятностью 77,559% как Micrococcus roseus.

Заключение

Программа NewId позволяет создать автоматизированное рабочее место микробиолога, включающее в себя модель фотометра, изготовленного на РУПП «Витязь» (АИФ-М/340, Ф300, Ф300ТП), адаптированного для анализа результатов по цвету пробы в автомати-

ческом режиме, и персональный компьютер (см. рис.2).

Литература

1. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: руководство / под ред. А. Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.
2. Окулич, В. К. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АВ – Стаф», «АВ – Пев», «АВ – Энтер» / В. К. Окулич, С. Д. Федянин // Медицинская панорама. – 2002. – № 8 – С.19.
3. Определитель бактерий Берджи: в 2 т.: пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта [и др.]. – М.: Мир, 1997. – Т.1. – С. 180-196.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под общ. ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2002. – 300 с.
5. Руководство по статистике в медицине и биологии: в 2 т. / под ред. Ю. М. Комарова. – М.: Медицина, 2001. – С. 282-338.
6. Фотт, Н. П. Обоснование использования кластерного анализа для видовой идентификации стафилококков / Н. П. Фотт, О. С. Бравичева // Вестник ОГУ. – 2002. – № 3. – С. 132-134.
7. Bowler, P. G. Wound microbiology and associated approaches to wound management / P. G. Bowler, B. I. Duerden, D. G. Armstrong // Clin. Microb. Rev. – 2001. – Vol. 14, N 2. – P. 244-269.
8. Croize, J. Evaluation of a new ministurized and Automated Sistem / J. Croize, M. Desmonceaux // Meeting, Atlanta, May 16-20th 1993, Atlanta, 1993. – Abst. – P. 302.
9. Distribution and drug-resistance of 3 500 gram-negative bacteria in Guangzhou / Q. Z. Xiao [et al.] // Di Yi Jun, Yi Xue Xue Bao. – 2005. – Vol. 25, N 2 – P. 132-138.
10. Desmonceaux, M. ID. E: A new 24-Hour Semi-automated System for Gram Negatiwe Rods.(1993) ASM / M. Desmonceaux // Annual Meeting,May 16-20th, Atlanta. – Abst. – P. C 301.
11. Monnet, D. Ewaluation of Semi-Automated 24 Hour Commercial System for Identification of Enterobacteriaceae and other Gram-Negative Bacteria. (1994) / D. Monnet, D. Lafay // Eur. of Clin. Microbiol. Infect.Dis. – 1994. – Vol. 13. – P. 424-430.
12. Murray, P. R. Manual of Clinical Microbiology / P. R. Murray, E. J. Baron / P. R. Murray // American Society for Microbiology. – 8th ed.. – Washington, 2003.
13. Spectrum of microbes and antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit, Barbados / S. Hariharan [et al.] // Am. J. Infect. Cjntrol. – 2003. – Vol. 31, N 5. – P. 280-287.

Поступила 17.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КАРАБАЕВА А.Ж., 2008

МИНЕРАЛКОРТИКОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И АЛЬДОСТЕРОН

КАРАБАЕВА А.Ж.

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения

Резюме. В статье дан обзор литературных данных по современным взглядам на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Описаны физиологические эффекты альдостерона, структура и виды минералкортикоидных рецепторов. Раскрыты молекулярные основы и фазы механизмов активации и ингибирования эпителиальных и неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов. Освещены геномные и негеномные эффекты альдостерона в классических эпителиальных, а также и в неэпителиальных тканях. В работе приведены данные по регуляции альдостероном генов, активных в транспортном эпителии. Также описан механизм реабсорбции ионов натрия через эпителиальные натриевые каналы и механизм секреции ионов калия через низкопроводящие калиевые каналы. Показано, что в результате реализации негеномных (быстрых) эффектов альдостерона развивается эндотелиальная дисфункция и усиление сопротивления резистивных сосудов коры почек, а в результате реализации геномных (медленных) эффектов – гиперэкспрессия мРНК и повышенная продукция противовоспалительных и фиброзирующих факторов.

Ключевые слова: *ангиотензин, альдостерон, ангиотензинпревращающий фермент, эпителиальные и неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, глюкокортикоидные рецепторы.*

Abstract. Literature data survey on contemporary views about renin-angiotonin-aldosterone system is presented in this article. Physiological effects of aldosterone, mineral-corticoid receptors structure and forms have been described. Molecular bases and phases of activation and inhibition mechanisms of classic and non-classic epithelium tela mineral-corticoid receptors have been disclosed. The genomic and non-genomic effects of aldosterone in classic epithelial as well as in non-epithelial tela have been traversed.

Data on genes, active in transport epithelium, regulated by aldosterone have been cited. The mechanism of sodium ions reabsorption through the epithelial sodium channels and the mechanism of potassium ions secretion through the low-conducting potassium channels have been also described.

It is shown that the realization of aldosterone non-genomic (immediate) effects sets the endothelial dysfunction and an amplification of renal cortex resistive vessels impedance. The realization of genomic (slow) effects sets the hyperexpression of mRNA and the increased production of antiphlogistic and fibrosing factors.

Минералкортикоидный гормон альдостерон является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) организма. Известно, что эффекты РААС осуществляются на тканевом и клеточном уровнях. Обоснованием наличия тканевых (локальных) РААС послужили биохимические доказательства присутствия всех компонентов этой системы (ангиотензиногена, ренина, АПФ, ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов) в различных органах и тканях, включая сердце и почки. Доказано, что именно тканевое содержание ренина и ангиотензина II является гораздо более важным в

Адрес для корреспонденции: *194100, г.Санкт-Петербург, ул. Литовская, 8-610, д. тел. (812) 5963723, моб.8 9045501807, e-mail: aigul_kar@mail.ru - Карабаева А.Ж.*

определении степени активности РААС, нежели их концентрация в плазме периферической крови.

Эти данные позволили сформировать концепцию двухкомпонентной РААС, согласно которой выделяют циркулирующее и локальное звенья, имеющие определённые функциональные различия. Циркулирующее звено РААС как система «быстрого реагирования» обеспечивает кратковременный контроль за состоянием сердечно-сосудистого и почечного гомеостаза. Тканевые компоненты РААС являются системами исключительно длительного регулирования, обеспечивающими тоническое (медленное модулирующее) действие на структуру и функции органов и тканей.

Секретируемые корой надпочечников, стероидные гормоны (минералкортикоиды и глюкокортикоиды) оказывают свое действие через связывание нуклеарных рецепторов, действующих как транспортные факторы, которые регулируют экспрессию множества клеточных белков. К глюкокортикоидам относятся кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон. К минералокортикоидам относятся альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон; наиболее активным из них является альдостерон.

Эпителиальные МР

Альдостерон оказывает свое специфическое действие через минералкортикоидный рецептор (МР), который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические МР, принадлежащие к семейству ядерных рецепторов, к которым также относят тиреоидные рецепторы, рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором, большую группу рецепторов, лиганды к которым не найдены (так называемые рецепторы-«сироты»), и др. [19].

Установлено, что МР существует в α- и b-изоформах, мРНК которых различается вторым экзоном в тканях-мишенях к альдостерону, b-изоформа рецептора осуществляет механизм «обратной регуляции» независимо от уровня альдостерона в случае положительного баланса натрия. Первая изоформа обладает обратимым действием, что может способствовать усилению глюкокортикоидных влияний. Изоформа второго типа практически полностью защищает клетки от влияния кортикостероидов.

Альдостерон и кортизол имеют одинаковое сродство к МР. При этом уровень циркулирующего кортизола существенно выше (примерно в 100 раз) уровня альдостерона. Кортизол связывает и активизирует МР, которые привержены к концентрации кортизола в порядке, значительно более чувствительном, чем к концентрации альдостерона. Т.е. кортизол сильнее связывает МР [26]. Кроме того, установлено, что кортикостерон имеет в 10 раз больший аффинитет к минералкортикоидным рецепторам, чем к глюкокортикоидным рецепторам, что позволяет даже минимальным концентрациям кортикостероидов практически полностью оккупировать МР. Логично предположить существование механизмов, определяющих селективность альдостерона по отношению к МР и обеспечивающих их связывание и специализированный ответ. И действительно, исследованиями установлено, что в альдостерон-чувствительных тканях имеет место высокая активность фермента 11-бета-гидроксикортикостероиддегидрогеназы 2 типа (11-βГСД 2). МР коэкспрессируются 11-βГСД 2 [24], метаболизирующей кортизол в кортизон, обладающий низкой активностью в отношении этих рецепторов. Т.о. 11-βГСД 2 защищает МР от связывания кортизолом и позволяет проявиться эффектам минералкортикоидов.

Неэпителиальные МР

Неэпителиальные МР подразделяются на два типа, первые из которых реализуют негеномные (быстрые) эффекты альдостерона [23]. Они ответственны за развитие эндотелиальной дисфункции и увеличение сопротивления резистивных сосудов коры почек [2].

Вторая группа рецепторов локализуется в цитоплазме и ядрах эндотелиальных клеток,

гладкомышечных и мезангиальных клетках почечных клубочков [17]. Стимуляция этих рецепторов опосредует геномные (медленные) эффекты альдостерона – гиперэкспрессию мРНК и повышенную продукцию провоспалительных и фиброзирующих факторов [14].

Активация МР при воздействии альдостерона имеет две фазы: первая – экспрессия сигнальных пептидов (ранняя фаза); вторая – экспрессия непосредственно ионных каналов (поздняя фаза). Продолжительность ранней фазы – 1-6 часов, поздней – 6-24 часов [5, 12].

Многочисленными экспериментальными исследованиями последнего десятилетия открыты МР и в неэпителиальных тканях миокарда, сосудов, гиппокампа, мозжечка, гипофиза и гипоталамуса [18]. Обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда. Помимо классических, выявлены эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сердце и сосуды [8].

Активация МР

В результате взаимодействия МР с альдостероном происходят сложные конформационные изменения с образованием стероид-рецепторного комплекса (СРК), который после активации способен индуцировать специфический гормональный эффект. Активация включает в себя перестройку структуры комплекса, после чего он приобретает способность транслоцироваться в ядро. В результате активации происходит диссоциация СРК, необходимая для придания рецепторной молекуле более высокого сродства к ядру [1].

Сравнительно недавно изучен ряд молекулярных механизмов, обеспечивающих этот процесс. Установлено, что в неактивном, свободном от лигандов состоянии стероидные рецепторы формируют в цитозоле большие протеиновые гетерокомплексы. В их состав, помимо рецепторов, входит ряд веществ, так называемых шэперонов, к которым относят некоторые heat shock протеины (hsp), иммунофиллины и др. белки. Heat shock протеины в зависимости от молекулярной массы (kDa) обозначают как hsp 90, hsp 70, hsp 40. Наиболее важную роль в процессе связывания рецепторов с гормонами играют hsp 90 и hsp 70, обеспечивая высокий аффинитет рецепторов к глюкокортикоидам, минералкортикоидам и половым гормонам [5, 10]. Введение вместо hsp 90 мутантных штаммов hsp 82 приводило к значительно меньшему связыванию стероидов. Более того, hsp 90 и hsp 70 осуществляют конформационные изменения СРК, облегчающие их трафик по направлению к ядру [6]. После связывания с лигандами и индукции соответствующих конформационных изменений heat shock протеины отсоединяются от СРК, облегчая таким образом транслокацию комплекса в ядро или способствуя образованию димеров с ДНК-связывающими партнерами в ядре клетки с последующей активацией соответствующих генов [11].

Эффекты стимуляции МР

К классическим эффектам стимуляции МР относится, в первую очередь, влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия. Эти эффекты опосредуются через ядерные МР. При связывании альдостерона с этим типом МР происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+-АТФазы [15]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных МР ранних регуляторных протеинов, к которым относят плазменную глюкокортикоид-индуцируемую киназу (Sgk) и протеин Кирстена-Раса (K-Ras) [30].

Хотя МР первично активируются как факторы транскрипции, исследования M.Wehling и соавт. показали, что они могут также активироваться «негеномной» (немолекулярной) активацией, вторичным путем. Т.е. получены доказательства того, что активация альдостерона может включать рецепторы, отличные от ядерных МР. Этот эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) рецепторов. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов осуществляется через стимуляцию фосфоинозитольного гидролиза, что приводит к активации «быстрых» кальцие-

вых каналов в качестве вторичного посредника и экспрессии протеин-киназы С [3]. Связывание этих мембранных МР опосредует действие альдостерона на кардиомиоциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, фибробласты, моноциты. С их стимуляцией связан ряд эффектов альдостерона, важных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний и процессов ремоделирования структуры органов.

Критическая роль в мембранных эффектах гормона принадлежит его активирующему влиянию на Na^+/H^+ обмен на апикальной мембране. На культуре почечных клеток собак при применении физиологических концентраций альдостерона наблюдался очень быстрый (в пределах 5-10 мин) рост концентрации цитозольного натрия, однако еще раньше (примерно на 2-4 мин) в условиях отсутствия внеклеточного натрия альдостерон индуцировал развитие цинк-чувствительной цитозольной ацидификации, обусловленной усилением протонной проводимости. Это индуцировало активацию Na^+/H^+ обмена с обеспечением секреции водорода и реабсорбцией натрия. Одновременная активация альдостероном ацидификации и Na^+/H^+ обмена обеспечивает быстрый вход Na^+ без значительного изменения цитозольного pH и, вероятно, является одним из механизмов регуляции объема клетки.

Стимуляция Na^+/H^+ обмена подавлялась селективным блокатором этилизопропиламилоридом, специфическим ингибитором протеинкиназы С кальфостином и коклюшным токсином, а активация протеинкиназы С форболовыми эфирами, наоборот, воспроизводила эффект альдостерона. Следовательно, негеномное усиление транспорта ионов натрия обусловлено независимой от МР протеин-зависимой стимуляцией протеинкиназы С, способствующей активации протонной проводимости цитоплазматической мембраны и Na^+/H^+ обмена [1]. Возможно, действие альдостерона реализуется через активацию чувствительных к коклюшному токсину протеинов [28].

Второй механизм стимуляции альдостероном секреции протонов заключается в активации Na^+/K^+-АТФазы вставочных клеток собирательных трубок. Вход натрия в клетку – энергозависимый процесс, который опосредован Na^+/K^+-АТФазой базолатеральной мембраны [20, 29]. На культуре клеток показано 4-кратное увеличение уровня α-субъединицы эпителиальных натриевых каналов (ENaC), 50-70% повышение максимальной эффективности Na^+, K^+ насоса и 30% увеличение базального уровня α_1-субъединицы Na^+/K^+-АТФазы при воздействии кортикостероидных гормонов [13].

Альдостерон через взаимодействие с МР на транскрипциональном уровне стимулирует экспрессию мРНК Na^+/K^+-АТФазы, что ведет к увеличению Na^+/K^+ насосов на базолатеральной мембране. На культуре клеток почки крысы альдостерон увеличивал экспрессию мРНК α_1, β_1 и γ - субъединиц Na^+/K^+-АТФазы, причем этот эффект отсутствовал в условиях инкубации с антагонистом МР RU 26752, что подтверждено исследованиями in vivo, когда 4-дневное введение RU 26752 снижало уровень этих субъединиц фермента [1].

Несмотря на то, что экспрессия всех трех субъединиц ENaC регулируется кортикостероидами тканеспецифическим образом, это не главный механизм управления альдостероном деятельностью амилорид-чувствительных эпителиальных натриевых каналов [21]. Первичный механизм альдостерон-зависимой регуляции заключается в увеличении числа ENaC плазматических мембран или повышении возможности их раскрытия.

«Текучесть» ENaC опосредована протеин-лигазой Need 4-2 [20, 29]. При синдроме Лиддла (псевдоальдостеронизм) или мутациях β- или γ-субъединиц ENaC нарушается их взаимодействие с Need 4-2 [7]. Однако альдостерон не регулирует ген Need 4-2, скорее активация Need 4-2 модулирована фосфорилированием Sgk 1. В то же время в экспериментах in vitro и in vivo показано, что альдостерон вызывает 5-кратное увеличение экспрессии мРНК Sgk в почке и ободочной кишке крысы. Причастность альдостерона к усилению экспрессии мРНК Sgk доказана ослаблением или полной блокадой этого эффекта при применении блокаторов МР [25]. В свою очередь, Sgk 1 может регулировать генную экспрессию субъединиц ENaC [4].

Таким образом, увеличение транспортируемого через базолатеральную мембрану натрия происходит как за счет повышения эффективности работы насосов, так и за счет увеличения их количества. По мнению S. Muto и соавт., именно первичное усиление работы Na^+, K^+ насоса на базолатеральной мембране обусловливает активацию апикальной катионной проводимости [22]. Очевидно, что транскрипционная активация генов α_1, β_1 и γ-субъединиц Na^+/K^+-АТФазы в клетках почек через вовлечение МР – один из главных эффектов альдостерона [16].

Эпителиальный ответ на воздействие альдостерона чувствителен к ингибиции фосфатидилинозитол 3-киназой (PI 3-kinase), это подтверждает необходимость фосфорилирования Sgk 1 для активации Need 4-2 [9]. Активация Sgk 1 через PI 3-киназный путь может служить звеном активированного альдостероном транспорта натрия другими модуляторами, например инсулином. Возможно, что альдостерон усиливает активность PI 3-киназы через усиление экспрессии мономерного G протеина K-Ras [27].

Кроме регуляции реабсорбции ионов Na, альдостерон также влияет на секрецию ионов К. Сравнительно недавно были идентифицированы апикальные низкопроводящие калиевые каналы (ROMK), являющиеся основным путем транспорта K^+ через апикальную мембрану. Согласно наблюдениям M.Lu и соавт., активность ROMK-каналов регулируется уровнем внутриклеточного pH (pHi). Авторы отмечают, что внутриклеточная ацидификация способствует закрытию каналов, сдвиг же pHi в щелочную сторону активирует их. Установлено, что pH чувствительность обусловлена четырьмя гистидиновыми остатками, которые локализованы в С-терминали ROMK-каналов, причем мутация каждого из них вызывает снижение pH чувствительности в пределах 20-50%. Возможно, что альдостерон, обусловливая увеличение протонной проводимости с активицией Na^+/H^+ обменника и стимуляцией секреции протонов, одновременно обеспечивает активацию калиевых каналов, т.е. оказывает воздействие на апикальную секрецию K^+ посредством внутриклеточной регуляции ROMK-каналов [1].

Кроме того, альдостерон также регулирует и базолатеральный вход K^+ в клетку через стимуляцию апикальной реабсорбции Na^+, поскольку идентифицированы ROMK-каналы апикальной мембраны, активация которых в значительной степени определяется апикальным транспортом Na^+.

Заключение

Вышеприведенные данные показывают, что альдостерон оказывает действие как на классические эпителиальные минералкортикоидные рецепторы, так и на неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы миокарда, сосудов, почек, центральной нервной системы. Это углубило понимание сложных патогенетических механизмов развития почечной и кардиоваскулярной патологии и позволяет обосновывать новые подходы в терапии хронической болезни почек, снизить риск развития и прогрессирования почечной и сердечной недостаточности, влиять на процессы ремоделирования миокарда и сосудов.

Литература

1. Зверев, Я. Ф. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов // Нефрология. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 9-16.
2. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation / S. Arima [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14, N 9. – P. 2255-2253.
3. Booth, E. Aldosterone / E. Booth, J.P. Johnson, J.D. Stockand // Adv. Physiol. Educ. – 2002. – Vol.26. – P. 8-20.
4. Boyd, C. Gene regulation of ENaC subunits by serum and glucocorticoid inducible kinase-1 (SGK1) / C. Boyd, A. Naray-Fejes-Toth // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. F505–F512
5. Cernila, B. Isolation, partial length sequence and expression of steroid inducible hps 70 gene from Rhizopus nigricans. Pflugers / B. Cernila, B. Cresnar, K. Breskvar // Arch. – 2000. – Bd. 439, N 3. – P. R 97-R 99.
6. Defranco, D. B. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptor / D. B. Defranco // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 1241-1249.

7. Diakov, A. Novel pathway of epithelial sodium channel activation involves a serum- and glucocorticoid-inducible kinase consensus motif in the C terminus of the channel's -subunit / A. Diakov, C. Korbmacher // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 38134–38142.
8. Aldosterone and vascular damage / D. Duprez [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2000. – Vol. 2. – P. 327-334.
9. Aldosterone-induced serum and glucocorticoid-induced kinase 1 expression is accompanied by Nedd4–2 phosphorylation and increased Na+ transport in cortical collecting duct cells / S. Y. Flores [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. 2279–2287
10. The p 23 molecular chaperones act at a late step in intracellular receptor action to differentially affect ligand efficacies / B. C. Freeman [et al.] // Genes. Dev. 2000. – Vol. 14, N 4. – P. 422-434.
11. Heid, S. E. Role of heat shock protein 90 dissociation in mediating agonist-induced activation of the aryl hydrocarbon receptor / S.E. Heid, R. S. Pollenz H. I. Swanson // Moll. Pharmacol. – 2000. – Vol. 57, N 1. – P. 89-92.
12. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia / S. I. Helman [et al.] / / Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 1998. – Vol. 274. – P. C 947-C 957.
13. Husted, R. F. Mechanisms of inactivation of the action of aldosterone on collecting duct by TGF-beta / R. F. Husted, R. D. Sigmund, J. B. Stokes // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2000. – Vol. 278, N 3. – Pt 1. – P. F 425-F 433.
14. I. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta / Jucknevicius [et al.] // Am. J. Physiol. – 2004. – 286, N 6. – P. F 1059-F 1062.
15. Karin, M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? / M. Karin // Cell. – 1998. – Vol. 93. – P. 487-490.
16. Kolla, V. Transcriptional regulation of the human Na/K ATPase via the human mineralocorticoid receptor / V. Kolla, G. Litwack // Mol. Cell Biol. – 2000. – Vol. 204, N 1-2. – P. 35-40
17. Komel, L. Colocalisation of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase and mineralocorticoid receptors in cultured vascular smooth muscle cells / L. Komel // Am. J. Hypertens. – 1994. – Vol. 7, N 2. – P. 100-103.
18. Transgenic mouse models to study human mineralocorticoid receptor function in vivo / D. Le Menuet // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 1299-1306.
19. Overview: The nuclear receptor superfamily: The second decade / D. J. Mangelsdorf [et al.] // Cell. – 1995. – Vol. 83. – P. 835-839.
20. SGK1: a rapid aldosterone-induced regulator of renal sodium reabsorption / J.A. McCormick [et al.] // Physiology. – 2004. – Vol. 20. – P. 134–139.
21. Mineralocorticoid effects in the kidney: correlation between ENaC, GILZ and Sgk-1 mRNA expression and urinary excretion of Na^+ and K^+ / O. G. Mullier [et al.] / / J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – Vol. 14. – P. 1107–1115.
22. Na^+ pump modulates apical Na^+ and K^+ conductances in rabbit cortical collecting ducts / S. Muto [et al.] // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, N 1. – Pt. 2. – P. F 143-F 158.
23. Human endothelium: target for aldosterone / H. Oberleithner [et al.] // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, N 5. – P. 952-957.
24. Odermatt, A. The intracellular localization of the mineralocorticoid receptor is regulated by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 / A. Odermatt, P. Arnold, F. J. Frey // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276. – P. 28484–28492.
25. Role of SGK in mineralocorticoid-regulated sodium transport / D. Pearce [et al.] // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 1283-1289.
26. Rogerson, F. M. Mineralocorticoid action / F. M. Rogerson, P. J. Fuller // Steroids. – 2000. – Vol. 65. – P. 61–73.
27. Rogerson, F. M. Mineralocorticoid receptor binding, structure and function / F. M. Rogerson, F. E. Brennan, P. J. Fuller // Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 217. – P. 203–212.
28. Sariban Sohrabi, S. Guanine nucleotide binding protein cultured renal epithelia: studies with pertussis toxin and aldosterone / S. Sariban Sohrabi, M. Svoboda, F. Mies // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, N 1. – Pt. 2 – P. F 10-F 17.
29. Role of sgk 1 in salt and potassium homeostasis / V. Vallon [et al.] // Am. J. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. R4–R10.
30. Pleiotropic action of aldosterone on epithelia mediated by transcription and posttranscription mechanisms / F. Verrey [et al.] // Kidney Int. – 2000. – Vol. 57, N 4. – P. 1277-1282.

Поступила 16.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© РЯБОВА Т.М., 2008

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ИХ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

РЯБОВА Т.М.

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

Резюме. Для разработки стратегии лечения, профилактики бронхолегочных заболеваний у детей раннего возраста большое значение имеет изучение определяющих факторов предболезни. Исследование посвящено определению взаимосвязи развития бронхолегочных заболеваний с наличием модифицирующих факторов риска у детей первого года жизни, значимости этих факторов в реализации повторных заболеваний. Определение детального прогноза необходимо также для дифференцированного применения современных иммуномодулирующих препаратов. Исследования эффективности проведенной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей первого года жизни подтверждают целесообразность оптимизации традиционной терапии. Итоги наблюдения за детьми, получавшими иммуномодулирующую терапию в комплексном лечении острых внегоспитальных пневмоний, выявили достоверное снижение риска развития повторных бронхитов и пневмоний при назначении виферона-1, кипферона, ликопида.

Ключевые слова: *пневмония, бронхит, виферон-1, кипферон, ликопид, дети.*

Abstract. The investigation of the determinative factors of the predisease is of great importance for the elaboration of treatment strategy and prophylaxis of bronchopulmonary diseases in infants. Our investigation is devoted to the estimation of correlation between the development of bronchopulmonary diseases and the presence of modifying risk factors in children of the first year, the importance of these factors in the realization of recurrent diseases. Making a detailed prognosis is also necessary for differential use of modern immunomodulating drugs. The investigations of the used immunomodulating therapy efficiency confirmed the expediency of traditional therapy optimization in complex treatment for bronchopulmonary diseases in infants. The results of the observation of children who received immunomodulating therapy in complex treatment for acute community-acquired pneumonia, revealed reliable decrease of the risk of recurring bronchitis and pneumonia development on administration of viferon-1, kipferon, licopid.

Высокий удельный вес респираторной патологии в общей заболеваемости детей, потенциальный риск развития серьезных осложнений [1, 11, 14] заставляют интенсифицировать разработку эффективных мер профилактики и лечения инфекций дыхательных путей [3, 7, 9, 12]. В связи с этим, разработка объективных методов формирования прогноза развития бронхолегочных заболеваний с учетом модифицирующих факторов риска оказывается весьма актуальной [2, 8, 13]. Определение детального прогноза необходимо также для дифференцированного применения современных иммуномодулирующих препаратов [4, 5, 6, 15].

Целью исследования было определение по данным клинико-анамнестического и катамнестического обследования факторов риска развития бронхолегочных заболеваний, а

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

также оценка эффективности проведенной иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении болезней органов дыхания у детей первого года жизни.

Методы

Обследовано 234 пациента с острой внегоспитальной пневмонией и острым бронхитом в возрасте от 1 до 6 месяцев. Средний возраст детей – 2,8±0,1 месяцев. Дети с бронхолегочной патологией были разделены на две группы. Первую группу составили дети с острой пневмонией – 121 человек (73 ребенка с типичным течением заболевания и 48 – с атипичным течением), вторую – дети с острым бронхитом – 113 человек (57 детей с острым бронхитом и 56 – с острым бронхитом с бронхоспазмом). Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам, уделяя особое внимание наличию модифицирующих факторов заболевания. К экзогенным факторам риска относили неблагоприятную микросоциальную среду, плохие квартирно-бытовые условия, пассивное курение, наличие хронической очаговой инфекции у членов семьи. Выявляли также наличие эндогенных факторов: осложненного течения беременности и родов, недоношенности, патологии перинатального периода, аномалий конституции, рахита. Дети наблюдались в течение 2,6±0,5 лет. Регистрировали число перенесенных повторных острых бронхитов и пневмоний.

Результаты обработаны с помощью пакета программ Статистика 6.0, с применением методов нелинейного корреляционного анализа (Спирмена), программы Classification trees, таблиц сопряженности [10].

Результаты и обсуждение

Клиническое динамическое наблюдение осуществлялось за 234 детьми с заболеваниями нижних дыхательных путей в возрасте от 1 до 6 месяцев, находившимися на лечении в детском инфекционном боксированном отделении УЗ «Витебская детская областная клиническая больница» в период 2000-2006 гг. Проводя клинико-анамнестическое обследование, уделяли особое внимание наличию модифицирующих экзогенных и эндогенных факторов заболеваний. После выписки из стационара группы больных детей наблюдали в течение 2,6±0,5 лет. Регистрировали число перенесенных острых бронхитов и острых пневмоний. Диагноз бронхита или пневмонии устанавливался на основании клинико-инструментального и лабораторного обследования в детских поликлиниках или УЗ «ВДОКБ». Основные результаты представлены в таблице 1.

Всего было зарегистрировано 182 события. По результатам наблюдения в группе детей, перенесших острую внегоспитальную пневмонию в грудном возрасте, было отмечено 123 события, а в группе детей, перенесших острый бронхит, – 59 событий. Статистически достоверное различие по количеству повторных бронхолегочных заболеваний подтверждает литературные данные. При сравнении результатов наблюдения в группах де-

Таблица 1

Результаты наблюдения за детьми, перенесшими острую пневмонию, острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев

Исходы	Всего	Острая пневмония (n=121)	Острый бронхит (n=113)	p
Бронхиты (амбулаторное лечение)	109	68	41	0,080
Бронхиты (стационарное лечение)	57	41	16	0,007
Пневмония	16	14	2	0,008
Всего	182	123	59	0,013

Примечание: p – отличие между группами больных острой пневмонией и острым бронхитом. Достоверность оценена методом кросстабуляции (2x2).

тей с различными клиническими вариантами пневмоний и бронхитов статистически значимых различий не было выявлено. Основные результаты представлены в таблицах 2 и 3.

При использовании корреляции Спирмена определили, что у детей, перенесших острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев, развитие повторных острых бронхитов, которые получали амбулаторное лечение, достоверно коррелирует с плохими квартирно-бытовыми условиями (r=0,45, p<0,001), неблагоприятной микросоциальной средой (r=0,42, p<0,001), пассивным курением (r=0,42, p<0,001). Отмечена невысокая, но достоверная корреляция развития повторных бронхитов с осложненным течением родов (r=0,32, p=0,001), патологией перинатального периода (r=0,27, p=0,004), недоношенностью (r=0,22, p=0,020), осложненным течением беременности (r=0,20, p=0,034), гипотрофией (r=0,19, p=0,049).

Развитие повторных острых бронхитов, которые потребовали стационарного лечения у детей, перенесших острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев, достоверно коррелирует с плохими квартирно-бытовыми условиями (r=0,70, p<0,001), неблагоприятной микросоциальной средой (r=0,65, p<0,001), пассивным курением (r=0,61, p<0,001). Отмечена невысокая, но достоверная корреляция развития повторных бронхитов с гипотрофией (r=0,26, p=0,006), осложненным течением родов (r=0,23, p=0,016), патологией перинатального периода (r=0,23, p=0,014), осложненным течением беременности (r=0,21, p=0,028).

Развитие острых внегоспитальных пневмоний у детей, перенесших острый бронхит в грудном возрасте, достоверно коррелирует с неблагоприятной микросоциальной средой (r=0,37, p<0,001), плохими квартирно-бытовыми условиями (r=0,30, p=0,001), пассивным курением (r=0,29, p=0,002). Отмечена невысокая, но достоверная корреляция развития острой пневмонии у детей этой группы с рахитом (r=0,26, p=0,006), гипотрофией (r=0,21, p=0,027).

При использовании корреляции Спирмена определили, что у детей, перенесших

Таблица 2

Результаты наблюдения за детьми, перенесшими острую внегоспитальную пневмонию в возрасте 1-6 месяцев

Исходы	Всего	Острая пневмония, 1 группа (n=73)	Острая Пневмония, 2 группа (n=48)	p
Бронхиты (амбулаторное лечение)	68	45	23	0,439
Бронхиты (стационарное лечение)	41	25	16	0,990
Пневмония	14	9	5	0,990
Всего	123	79	44	0,598

Примечание: p – отличие между группами больных острой внегоспитальной пневмонией с типичным и атипичным течением. Достоверность оценена методом кросстабуляции (2x2).

Таблица 3

Результаты наблюдения за детьми, перенесшими острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев

Исходы	Всего	Острые бронхиты (n=57)	Острые бронхиты с бронхоспазмом (n=56)	p
Бронхиты (амбулаторное лечение)	41	23	18	0,586
Бронхиты (стационарное лечение)	16	5	11	0,186
Пневмония	2	1	1	0,990
Всего	59	29	30	0,990

Примечание: p – отличие между группами больных острым бронхитом. Достоверность оценена методом кросстабуляции (2x2).

острую внегоспитальную пневмонию в грудном возрасте, развитие повторных острых бронхитов, которые получали амбулаторное лечение, достоверно коррелирует с неблагоприятной микросоциальной средой (r=0,49, p<0,001), плохими квартирно-бытовыми условиями (r=0,48, p<0,001), пассивным курением (r=0,42, p<0,001). Отмечена невысокая, но достоверная корреляция развития бронхитов у детей, перенесших острую пневмонию в возрасте 1-6 месяцев, с недоношенностью (r=0,38, p<0,001), рахитом (r=0,30, p<0,001), патологией перинатального периода (r=0,29, p=0,001), осложненным течением беременности (r=0,28, p=0,002), гипотрофией (r=0,27, p=0,003), перенесенными бронхолегочными заболеваниями в анамнезе (r=0,22, p=0,016), с осложненным течением родов (r=0,21, p=0,003).

Развитие острых бронхитов, которые потребовали госпитализации, у детей, перенесших острую внегоспитальную пневмонию в возрасте 1-6 месяцев, достоверно коррелирует с неблагоприятной микросоциальной средой (r=0,61, p<0,001), плохими квартирно-бытовыми условиями (r=0,54, p<0,001), пассивным курением (r=0,48, p<0,001). Отмечена невысокая, но достоверная корреляция развития бронхитов у детей этой группы с недоношенностью (r=0,31, p=0,001), гипотрофией (r=0,31, p<0,001), патологией перинатального периода (r=0,29, p=0,001).

При использовании корреляции Спирмена определили, что у детей, перенесших острую пневмонию в возрасте 1-6 месяцев, развитие повторных острых пневмоний достоверно коррелирует с плохими квартирно-бытовыми условиями (r=0,40, p<0,001), неблагоприятной микросоциальной средой (r=0,37, p<0,001), пассивным курением (r=0,36, p<0,001). Отмечена невысокая, но достоверная корреляция развития повторных пневмоний с гипотрофией (r=0,23, p=0,013), перенесенными бронхолегочными заболеваниями в анамнезе (r=0,19, p=0,039). Оценили значение

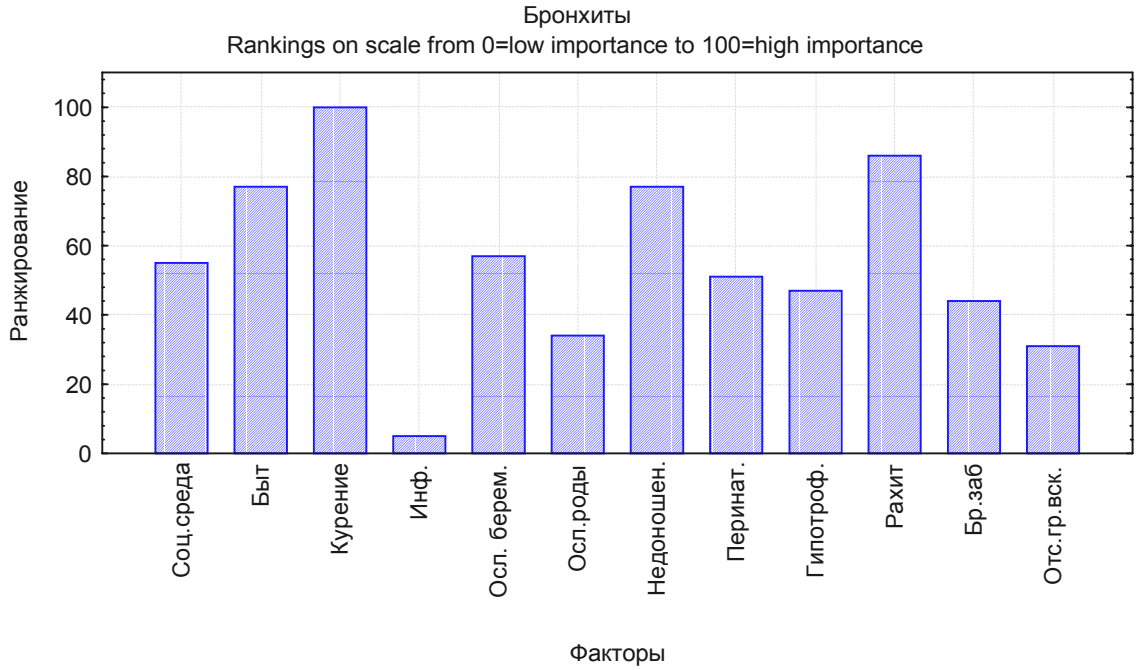


Рис. 1. Ранжирование различных показателей, ассоциированных с развитием острых бронхитов у детей, перенесших острую пневмонию в возрасте 1-6 месяцев,
где 0 – низкое значение, 100 – высокое значение.
Соц. среда – неблагоприятная микросоциальная среда; Быт – плохие квартирно-бытовые условия; Курение – пассивное курение; Инф. – наличие очагов хронической инфекции у членов семьи; Осл. берем. – осложненное течение беременности; Осл. роды – осложненное течение родов; Недоношен. – недоношенность; Перинат. – патология перинатального периода; Гипотроф. – гипотрофия; Рахит – рахит; Бр. заб. – бронхолегочные заболевания в анамнезе; отс. гр. вск. – отсутствие грудного вскармливания.

различных факторов в формировании различных событий у детей в группе бронхитов и пневмоний. Для этого использована программа Classification trees из пакета программ Статистика 6.0.

Согласно данным программы Classification trees, развитие острых бронхитов у детей, перенесших острую внегоспитальную пневмонию в грудном возрасте, ассоциировалось с плохими квартирно-бытовыми условиями, неблагоприятной микросоциальной средой, осложненным течением беременности, недоношенностью. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с повышением вероятности развития бронхитов, являлись пассивное курение и рахит (рисунок 1).

Развитие пневмоний у детей ассоциировалось с неблагоприятной микросоциальной средой, плохими квартирно-бытовыми условиями, рахитом. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с повышением вероятности развития пневмоний, являлись пассивное курение, осложненное течение беременности, бронхолегочные заболевания в анамнезе, гипотрофия (рисунок 2).

Согласно данным программы Classification trees, развитие острых бронхитов у детей, перенесших острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев, ассоциировалось с осложненным течением беременности и родов, патологией перинатального периода, неблагоприятной микросоциальной средой. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с повышением вероятности развития повторных бронхитов, являлись недоношенность, пассивное курение и наличие очагов хронической инфекции у членов семьи (рисунок 3).

Согласно данным программы Classification trees, развитие пневмоний у детей этой группы было взаимосвязано с осложненным течением родов, патологией перинатального периода. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с повышением вероятности развития пневмоний, яв-

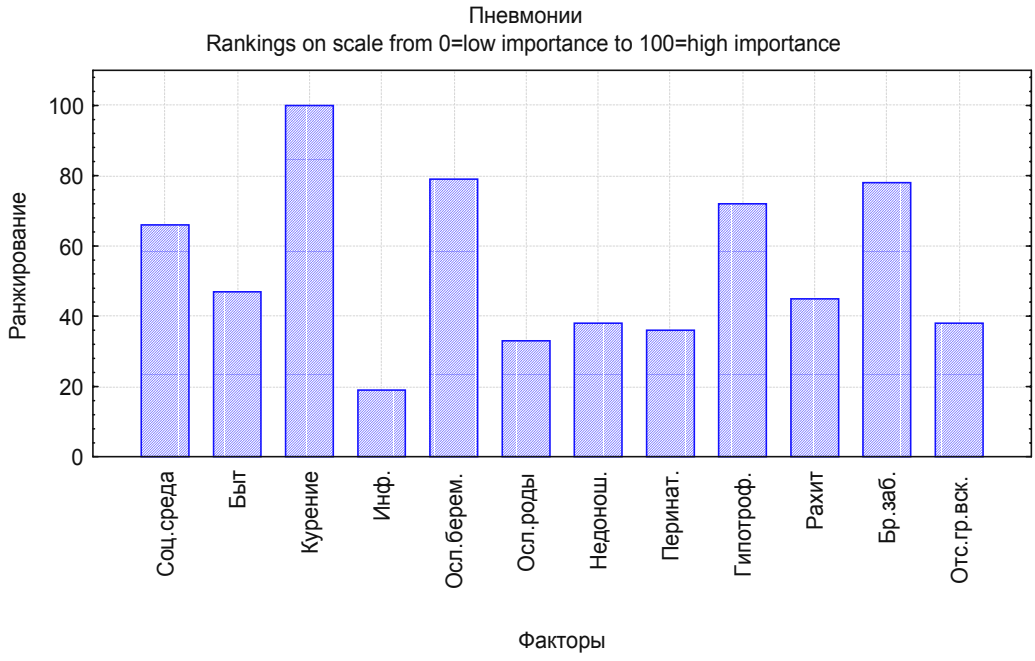


Рис.2. Ранжирование различных показателей, ассоциированных с развитием пневмоний у детей, перенесших острую пневмонию в возрасте 1-6 месяцев, где 0 – низкое значение, 100 – высокое значение.
Соц. среда – неблагоприятная микросоциальная среда; Быт – плохие квартирно-бытовые условия; Курение – пассивное курение; Инф. – наличие очагов хронической инфекции у членов семьи; Осл. берем. – осложненное течение беременности; Осл. роды – осложненное течение родов; Недоношен. – недоношенность; Перинат. – патология перинатального периода; Гипотроф. – гипотрофия; Рахит – рахит; Бр. заб. – бронхолегочные заболевания в анамнезе; отс. гр. вск. – отсутствие грудного вскармливания.

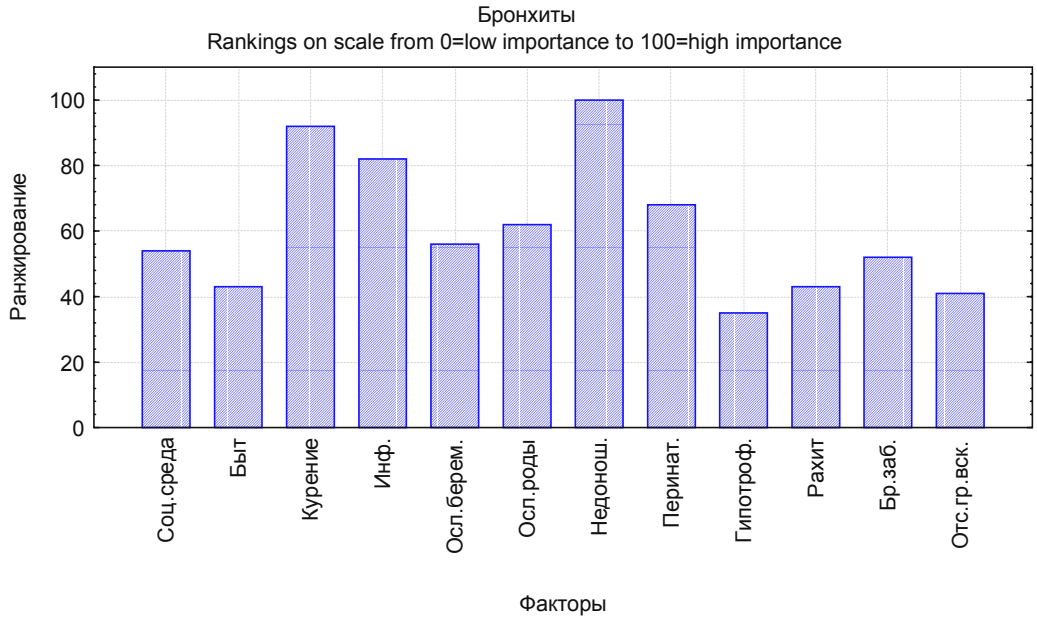


Рис.3. Ранжирование различных показателей, ассоциированных с развитием острых бронхитов у детей, перенесших острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев, где 0 – низкое значение, 100 – высокое значение. Соц. среда – неблагоприятная микросоциальная среда; Быт – плохие квартирно-бытовые условия; Курение – пассивное курение; Инф. – наличие очагов хронической инфекции у членов семьи; Осл. берем. – осложненное течение беременности; Осл. роды – осложненное течение родов; Недоношен. – недоношенность; Перинат. – патология перинатального периода; Гипотроф. – гипотрофия; Рахит – рахит; Бр. заб. – бронхолегочные заболевания в анамнезе; отс. гр. вск. – отсутствие грудного вскармливания.

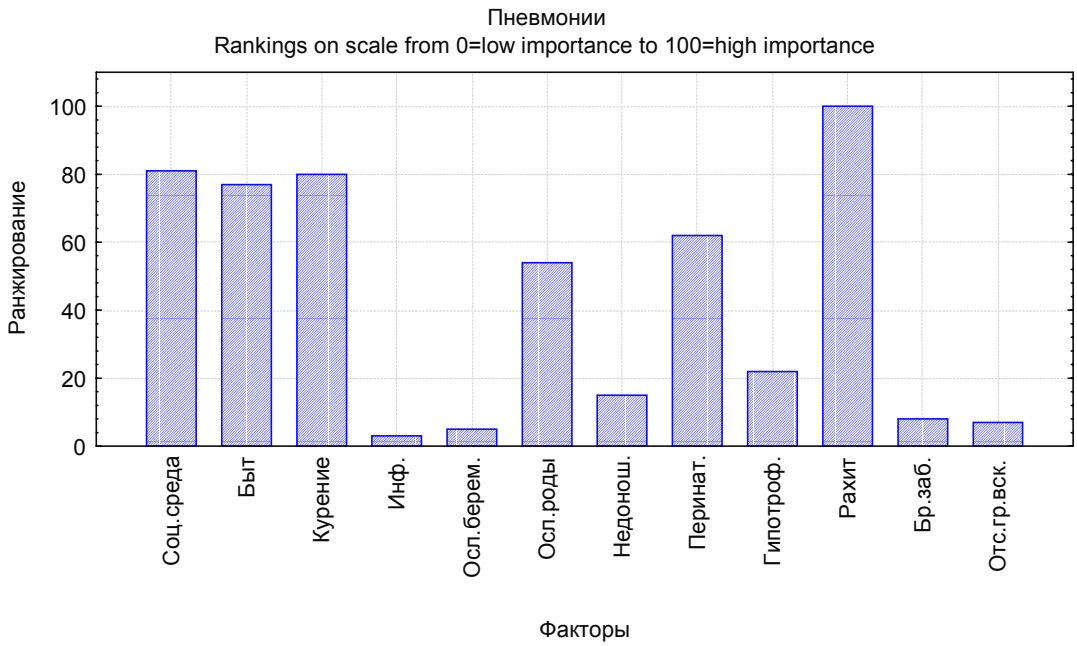


Рис.4. Ранжирование различных показателей, ассоциированных с развитием острых пневмоний у детей, перенесших острый бронхит в возрасте 1-6 месяцев, где 0 – низкое значение, 100 – высокое значение. Соц. среда – неблагоприятная микросоциальная среда; Быт – плохие квартирно-бытовые условия; Курение – пассивное курение; Инф. – наличие очагов хронической инфекции у членов семьи; Осл. берем. – осложненное течение беременности; Осл. роды – осложненное течение родов; Недоношен. – недоношенность; Перинат. – патология перинатального периода; Гипотроф. – гипотрофия; Рахит – рахит; Бр. заб. – бронхолегочные заболевания в анамнезе; отс. гр. вск. – отсутствие грудного вскармливания.

лялись рахит, неблагоприятная микросоциальная среда, плохие квартирно-бытовые условия, пассивное курение (рисунок 4).

Результаты наблюдения за группами детей, получавшими иммуномодулирующую терапию, представлены в таблице 4.

Полученные результаты подтверждают целесообразность оптимизации традиционной терапии путем включения иммуномодулирующих препаратов. Итоги наблюдения за детьми, получавшими иммуномодулирующую терапию в комплексном лечении острых внегоспитальных пневмоний, выявили достоверное снижение риска развития повторных бронхитов при назначении виферона-1 (p<0,001), кипферона (p=0,019), ликопида (p<0,001) по сравнению с детьми, получавшими только традиционную терапию согласно отраслевым стандартам лечения детей с заболеваниями органов дыхания в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях. Назначение виферона-1 (p=0,005) и ликопида (p=0,036) также достоверно снизило риск развития повторных пневмоний.

Кроме того, необходимо отметить, что широкое внедрение методов оптимизации традиционной терапии заболеваний органов дыхания у детей грудного возраста на базе детского инфекционного боксированного отделения УЗ «ВДОКБ» позволило добиться снижения средней длительности пребывания в стационаре детей в возрасте 1-6 месяцев с острым бронхитом с 11,4±0,8 в 2000 г. до 9,4±0,5 койко/дня в 2006 г. (p=0,044), с острой пневмонией – с 20,2±0,8 в 2000 г. до 17,1±0,8 койко/дня в 2006 г. (p=0,049).

Заключение

1. Для раннего распознавания патологии и разработки стратегии лечения, профилактики бронхолегочных заболеваний у детей ран-

Таблица 4

Итоги наблюдения за детьми, получавшими иммуномодулирующую терапию в комплексном лечении пневмоний

Препарат, события	Препарат не назначался (n)	Количество событий	Препарат назначался (n)	Количество событий	p
Виферон					
Бронхиты (амбулаторное лечение)	79	60	42	8	<0,001
Бронхиты (стационарное лечение)	79	38	42	3	<0,001
Пневмонии	79	14	42	0	0,005
Кипферон					
Бронхиты (амбулаторное лечение)	68	50	53	18	0,019
Бронхиты (стационарное лечение)	68	30	53	11	0,065
Пневмонии	68	11	53	3	0,153
Ликопид					
Бронхиты (амбулаторное лечение)	78	61	43	7	<0,001
Бронхиты (стационарное лечение)	78	40	43	1	<0,001
Пневмонии	78	13	43	1	0,036

Примечание: p – отличие между группами детей, получавших и неполучавших иммуномодулирующую терапию. Достоверность оценена методом кросстабуляции (2x2).

него возраста большое значение имеет изучение определяющих факторов предболезни, наиболее значимыми из которых являются неблагоприятная микросоциальная среда, пассивное курение, осложненное течение беременности, рахит, гипотрофия. Диагностика состояний, предшествующих возникновению бронхолегочной патологии, открывает пути предупреждения заболевания на ранних этапах его развития. Полученные данные подчеркивают необходимость более активного решения проблем неблагоприятной микросоциальной среды, курения родителей, а также профилактики и лечения рахита и гипотрофии.

2. Эффективность комплексной терапии с включением иммуномодулирующих препаратов позволяет рекомендовать их включение в протоколы лечения заболеваний нижних дыхательных путей у детей первого года жизни.

Литература

1. Артамонов, Р.Г. Бронхиты у детей / Р.Г. Артамонов // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 58–59.
2. Гавалов, С.М. Острые пневмонии у детей: избранные вопросы / С.М. Гавалов. – Новосибирск: изд-во Новосибирского университета, 1990. – 276 с.
3. Германенко, И.Г. Диагностика и лечение острых респираторных инфекций у детей: учеб.-метод. пособие / И.Г. Германенко. – Минск, 2007. – 40 с.
4. Жерносек, В.Ф. Роль и место кипферона среди современных иммуномодуляторов в практике врача-педиатра / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинские новости. – 2006. – № 6. – С. 75–82.
5. Клиническая эффективность препарата Виферон-1 в комплексной терапии у новорожденных детей различного гестационного возраста / И.Г. Солдатова [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 4. – С. 105–110.
6. Кондрашин, Ю.И. Перспективы использования нового отечественного иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории для ректального и вагинального применения» в терапии вирусных и бактериальных инфекций у детей / Ю.И. Кондрашин, А.К. Денисов // Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 83–86.
7. Коровина, Н.А. Острые респираторные инфекции у детей: современные возможности иммунопрофилактики и иммунотерапии / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – № 4. – С. 4–9.
8. Мачулина, Л.Н. Комплексная оценка состояния здоровья ребенка: учеб.-метод. пособие / Белорусская медицинская академия последипломного образования; авт.-сост. Л.Н. Мачулина. – Минск, 2004. – 120 с.
9. Практические подходы к лечению респираторных заболеваний у детей / О.В. Попова [и др.] // Медицинская панорама. – 2006. – №1. – С. 20–22.
10. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
11. Сапа, Ю.А. Острые бронхиты у детей / Ю.А. Сапа, В.А. Проскура // Справочник педиатра. – 2005. – №10. – С. 50–58.
12. Сенцов Т.Б. Возможности иммуномодулирующей терапии в практике педиатра / Т.Б. Сенцов // Справочник педиатра. – 2006. – № 6. – С. 30–45.
13. Симонова, О.И. Анализ состояния научных исследований по проблеме «Болезни органов дыхания у детей» и перспективы их развития / О.И. Симонова // Справочник педиатра. – 2007. – № 6. – С. 15–21.
14. Таточенко, В.К. Пневмония у детей / В.К. Таточенко // Справочник педиатра. – 2006. – № 7. – С. 5–29.
15. Этиопатогенетические подходы к лечению ОРВИ у детей / Ф.И. Ершов [и др.] // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 6. – С. 62–68.

Поступила 07.03.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© ЛЯРСКАЯ Н.В., 2008

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

ЛЯРСКАЯ Н.В.

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

Резюме. Заболеваемость гастроэзофагеальной болезнью (ГЭРБ) у детей различных возрастов варьирует от 8% до 74%. У детей первого года жизни выделяют физиологический и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР). Патологический ГЭР приводит к воспалению слизистой пищевода, является причиной пневмоний, апноэ, брадикардии и синдрома внезапной смерти. У детей старшего возраста развиваются изжога, болевой синдром, рецидивирующие пневмонии, бронхиальная астма, аритмии.

Основным механизмом является дисбаланс между факторами агрессии пищевода (соляная кислота, пепсин, повышение внутрибрюшного давления) и факторами защиты (антирефлюксный барьер слизистой пищевода, перистальтика пищевода, секрет слюнных желез). Определенное значение имеет патологическая реакция нижнего пищеводного сфинктера на повышение внутрибрюшного давления, снижение перистальтики пищевода в ответ на рефлюкс, изменения иммунологической защиты.

Согласно Международной классификации болезней -10 выделяют ГЭРБ с эзофагитом и без эзофагита. В 30% случае в обнаруживается эрозивный эзофагит. Отдельно рассматривается эндоскопически-негативный вариант ГЭРБ.

В клинике выделяют типичные (эзофагеальные), атипичные (внепищеводные) и редкие формы заболевания. Для детей раннего возраста чаще встречаются внепищеводные формы заболевания. У старших детей преобладают типичные симптомы болезни. Осложнения заболевания встречаются в 30-40% случаев.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети.*

Abstract. The frequency of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children of different age groups with diseases of the gastrointestinal tract varies from 8% to 74%. There are physiological and pathological gastroesophageal refluxes (GER) in infants. Pathological GER leads to esophageal mucosa inflammation, causes pneumonias, apnea, bradycardias, sudden infant death syndrome. In older children heartburn, pain syndrome, recurrent pneumonias, bronchial asthma, arrhythmias develop.

The main mechanism is disbalance between factors of aggression (hydrochloric acid, pepsin, the increase of intraperitoneal pressure) and protection (esophageal mucosal resistance, esophageal peristalsis, salivary glands secretion) in the esophagus. Certain role is played by the pathological reaction of lower esophageal sphincter due to the increase of intraperitoneal pressure, decrease of esophageal peristalsis in response to reflux, changes in the immunological status.

According to the International Classification of diseases-10 there is GERD with esophagitis and without it. In 30% cases erosive esophagitis is found. We also describe endoscopic-negative picture of GERD.

In the clinical picture typical (esophageal), atypical (nonesophageal) and rare forms of the disease are differentiated. In infants nonesophageal forms of the disease occur more often. In older children typical symptoms of the disease prevail. Complications of the disease are present in 30-40% cases.

Всемирная организация здравоохранения определяет гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторной и эвакуаторной функции органов гастро-эзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забрасыванием в пищевод желудочного или дуоденального содержимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода с развитием в нем

Адрес для корреспонденции: *г. Витебск, ул.Б.Хмельницкого, д. 31, кв. 56, тел. 8-029-347-14-19. - Лярская Н.В.*

эрозивно-язвенных, катаральных и/или функциональных нарушений.

Согласно II Римскому консенсусу 1999 года, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) отнесен к функциональным гастроинтестинальным расстройствам. Критериями его диагностики являются (ребенок должен быть 1-12 месяцев здоровым): срыгивание один или более раз в день в течение трех или более недель, отсутствие рвоты, гематемезиса, аспирации, апноэ, задержки физического развития, свидетельств метаболических, гастроинтестинальных заболеваний или патологии ЦНС, которые могли бы объяснить симптомы.

У 50% детей первого года жизни срыгивания часто определяют как ГЭР [1]. Это считается нормальным явлением в связи с анатомо-физиологическими особенностями детей этого возраста (незначительный объем желудка, его шарообразная форма, впадение пищевода в желудок под прямым углом, недостаточность нижнего пищеводного сфинктера (НПС), недостаточная длина брюшного отдела пищевода, замедление опорожнения желудка, ферментативная незрелость, незрелость нервно-гуморальной регуляции сфинктерного аппарата и моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)). У детей первых месяцев жизни физиологический ГЭР направлен на освобождение желудка от избытка газов после приема пищи, имеет редкий необильный характер и не приводит к развитию эзофагита, при этом ребенок хорошо прибавляет в весе и его самочувствие не страдает [2]. В 2-10% ГЭР имеет патологический характер [3]. Патологический ГЭР в этом возрасте наблюдается более 2 раз в сутки, носит обильный характер и приводит к поражению слизистой пищевода и вызывает повторные эпизоды пневмонии, стридор, случаи апноэ, сопровождающиеся приступами брадикардии, цианоза и угрожающие жизни (ALTE) [2]. Кроме того, при попадании несвойственной микрофлоры в пищевод развивается инфекционно-воспалительный процесс [4].

У недоношенных и детей с церебральной патологией срыгивания носят чаще всего патологический характер. В 3-10% случаев у недоношенных детей развиваются осложнения ГЭР, такие, как апноэ и брадикардия [5]. Это связано с тем, что активность моторной деятельности желудка у недоношенных детей выше, чем у родившихся в срок, а при церебральной патологии нарушается центральная регуляция моторики желудочно-кишечного тракта [6]. Кроме того, считается, что большое число пациентов с рефлюкс-эзофагитами (РЭ) связано с недиагностированным воспалительным процессом в пищеводе после рождения ребенка, с неадекватным консервативным лечением или с аллергией к белку коровьего молока [7].

Однако ГЭР может приводить к патологическому состоянию – ГЭРБ с развитием патологических симптомов, таких, как боль, задержка физического развития, респираторные симптомы.

Рост заболеваемости идет параллельно росту массы тела в популяции, в том числе вследствие менее подвижного образа жизни [8]. Другим объяснением увеличения частоты патологических рефлюксов является увеличение кислотопродуцирующей способности желудка в популяции, возможно, связанное с увеличением среднего роста населения и изменением характера питания. Кроме того, нельзя исключить ухудшение адаптации слизистой оболочки пищевода (СОП) к повреждающим факторам, к которым можно отнести и консерванты, все шире используемые в последние десятилетия [9].

По данным различных авторов, частота ГЭРБ варьирует от 8% до 21-74% новорожденных и детей старшего возраста с заболеваниями ЖКТ [10]. Кроме того, физиологический ГЭР имеет место в 85% случаев на 1 неделе жизни, в 10% – до 2 месяцев, у 60% детей срыгивания исчезают при отсутствии лечения до 2-летнего возраста [11]. Согласно данным эндоскопических и гистологических обследований, эндоскопически негативная ГЭРБ, подтвержденная морфологически, выявляется в 51% случаев [12]. Доля эрозивно-язвенных РЭ составляет 6,5% в структуре патологии верхних отделов пищеварительного тракта [13]. Частота рецидивов заболевания варьирует от 6 до 25%. Отдельные исследователи указывают на отсутствие зависимости

частоты эрозивных эзофагитов от возраста ребенка [14].

Цель обзора: понимание этиологии, патогенеза и клиники ГЭРБ детского возраста позволит диагностировать заболевание на ранних стадиях развития и предотвратить формирование хронической патологии желудочно-кишечного тракта.

Этиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭРБ – многофакторное полисимптомное заболевание. Пусковым механизмом является дисбаланс между факторами агрессии и защиты в пищеводе.

Из предрасполагающих факторов чаще всего имеют значение психоэмоциональный стресс, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, поражение пищевода при системной склеродермии, применение фармакопрепаратов, снижающих двигательную активность пищевода и тонус НПС [15]. У детей младшего возраста неблагоприятные факторы во время внутриутробного развития и патологическое течение родов являются факторами риска развития моторных нарушений. ГЭРБ отмечается у детей младшего возраста после оперативного лечения атрезии пищевода, врожденной кишечной непроходимости, гастрошизиса. В значительном количестве случаев заболевание наблюдается после химических ожогов пищевода, при патологии центральной нервной системы, муковисцидозе, наличии в анамнезе кишечных инфекций, отягощенном аллергоанамнезе [16].

В последние годы многочисленными исследованиями подтверждается наличие взаимосвязи между заболеваниями, ассоциированными с Helicobacter pylori (HP), и ГЭРБ. Было обращено внимание на то, что после успешной эрадикации HP-инфекции число больных ГЭРБ увеличивается в два раза. Одновременно отмечено и увеличение частоты осложнений ГЭРБ. Более того, присутствие цитотоксических штаммов HP-инфекции в антруме желудка препятствует развитию ГЭРБ и увеличивает продолжительность безрецидивных промежутков у больных с ГЭРБ. По данным других авторов, эрозивно-язвенные рефлюкс-эзофагиты развиваются на фоне Helicobacter pylori ассоциированных заболеваний с высокой степенью колонизации микроба [13, 17, 18]. По данным третьих авторов, наличие Helicobacter pylori не оказывает никакого влияния на развитие и течение ГЭРБ [14, 19, 20, 21].

Особый интерес представляют предположения о наличии у больных с ГЭРБ повышенной чувствительности пищевода к соляной кислоте [22, 23].

Современные аспекты патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ГЭРБ – мультифакторное и комплексное заболевание. Согласно современным представлениям, ГЭРБ развивается вследствие:

1) снижения функции антирефлюксного барьера, которое может происходить тремя путями: за счет первичного снижения давления в нижнем пищеводном сфинктере, в результате увеличения числа эпизодов его спонтанного расслабления, из-за полной или частичной его деструктуризации (при грыже пищеводного отверстия диафрагмы);

2) снижения клиренса пищевода: химического (вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи), объемного (из-за угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса грудного отдела пищевода);

3) повреждающих свойств рефлюктата (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты);

4) неспособности слизистой оболочки пищевода противостоять повреждающему действию забрасываемого содержимого, обусловленной дисфункцией предэпителиальных, эпителиальных и постэпителиальных механизмов ее защиты;

5) нарушения опорожнения желудка;

6) повышения внутрибрюшного давления [24].

По данным некоторых авторов, основное значение имеет не структурная патология НПС, а дефицит нейромышечного контроля

тонуса НПС, обусловливающий возможность возникновения и длительность эпизодов ГЭР [22, 25].

В настоящее время установлено, что у больных с ГЭРБ в ответ на ГЭР регистрируется снижение перистальтической активности пищевода, обусловленное угнетением пищеводного клиренса вследствие уменьшения нейтрализующего действия слюны и бикарбонатов пищеводной слизи, угнетения вторичной перистальтики и снижения тонуса стенки грудного отдела пищевода, и НПС остается открытым [26].

Недавно описан феномен наличия у больных ГЭРБ «кармана» в области дна желудка с более низким значением pH, чем у здоровых лиц. Содержимое данного резервуара входит в состав рефлюктата и приводит к большей степени повреждения желудочно-пищеводного перехода.

Приблизительно у 1/3 детей, имеющих ГЭРБ, удается обнаружить эрозивный эзофагит. У детей хиатальные грыжи встречаются редко (обнаруживаются только у 6% детей) и не всегда сопровождаются ГЭРБ. Большинство эпизодов ГЭР вызваны транзиторной релаксацией НПС, которая является проявлением вагусного рефлекса в ответ на растяжение дна желудка и коррелирует с объемом пищи. Кроме того, предполагается связь с «извращенной» реакцией НПС на повышение внутрибрюшного давления [4, 16].

Также ГЭРБ может быть проявлением пищевой аллергии, герпеса, цитомегаловирусной инфекции, грибковых поражений, непереносимости белка коровьего молока [2, 4]. Асфиксия и гипоксия в родах в сочетании с инфекционным фактором являются причиной нарушения иннервации пищевода, атонии сфинктеров, что приводит к развитию кардиоэзофагеальной недостаточности, способствующей забросу желудочного содержимого в пищевод и возникновению эзофагита, который еще в большей степени нарушает перистальтику пищевода, и возникает порочный круг [27].

Определенный интерес в понимании патогенеза представляют и изменения иммунологической защиты на иммунотоксическую [28].

Проводятся отделенные исследования в подтверждение генетической теории возникновения заболевания [29].

Установлено, что кислые эпизоды рефлюкса способствуют возникновению стриктуры пищевода, тогда как щелочной рефлюкс вызывает только эзофагит различной степени тяжести, без тенденции к стенозированию [5]. Данные ряда исследований показали, что у 50% больных с неэрозивной ГЭРБ и 80% больных с эрозивной ГЭРБ имел место комбинированный рефлюкс [22]. Диаметрально противоположные данные представлены в литературе об отсутствии или наличии корреляции между количеством забрасываемой в пищевод соляной кислоты и тяжестью эзофагита [30, 31]. Доказано, что наличие дуоденогастрального рефлюкса отрицательно влияет на развитие эзофагита [32, 33].

Одни авторы указывают на то, что у новорожденных рефлюкс имеет кислый характер, связан в большей степени с транзиторным расслаблением НПС, чем с замедлением опорожнения желудка [34]. Другие же считают, что чаще имеет место щелочной рефлюкс, чем и объясняется возникновение апноэ [35].

Классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Согласно Международной классификации болезней-10 пересмотра ГЭРБ относится к рубрике К21, разделяется на К21.0-ГЭРБ с эзофагитом, К21.1 – ГЭРБ без эзофагита.

Общепринятой классификации ГЭРБ не существует. В.Ф.Приворотский и Н.Е. Луппова(2005) предложили вариант рабочей классификации:

1. Степень выраженности ГЭРБ: без эзофагита (при достаточно выраженных пищеводных и внепищеводных клинических проявлениях, доказанном факте существования ГЭР и давности заболевания не менее 6 месяцев), с эзофагитом.

В основу эндоскопической характеристики положена система эндоскопических признаков ГЭРБ у детей по G. Tytgat в модификации В.Ф. Приворотского: 1 степень – катаральный эзофагит (очаговая эритема); 2 степень –

тотальная гиперемия абдоминального отдела пищевода с появлением эрозий; 3 степень – распространение воспаления на грудной отдел и множественные эрозии; 4 степень – язва пищевода, синдром Баррета, стеноз пищевода.

2. Степень нарушения моторики: А – умеренно выраженные моторные нарушения в области НПС (подъем Z-линии на высоту до 1см), кратковременное пролабирование одной из стенок на высоту до 2 см, снижение тонуса НПС; В – признаки недостаточности кардии, тотальное или субтотальное пролабирование более 3 см; С – присоединение выраженного спонтанного или провоцированного пролабирования выше ножек диафрагмы с возможной частичной фиксацией в пищеводе.

3. Степень выраженности клинических проявлений (легкая, средняя, тяжелая).

4. Внепищеводные проявления ГЭРБ.

5. Осложнения ГЭРБ.

В 2006 году В.Ф. Приворотским предложена клинико-морфологическая классификация ГЭРБ у детей, согласно которой выделяют: типичную форму, эндоскопически негативную форму, пищевод Баррета, бессимптомную форму РЭ, метапластическую форму РЭ.

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Клиническая картина может иметь типичные (ассоциированные с ГЭРБ), атипичные (внепищеводные) и редкие проявления. Также выделяют три основных синдрома – рвоты, эзофагита, респираторных осложнений.

У детей младшего возраста и больных с неврологической патологией преобладают внепищеводные проявления заболевания и синдром рвоты, тогда как у старших детей в основном имеют место типичные симптомы заболевания, связанные с эзофагитом [36]. К наиболее частым клиническим (типичным) проявлениям ГЭРБ относятся:

– изжога (встречается в 83% случаев), усиливающаяся при наклонах туловища, в горизонтальном положении больных. Утверждают, что наличие и выраженность изжоги одинаково при эндоскопически негативной и позитивной ГЭРБ [22, 37]. Существуют клинические данные, подтверждающие, что не менее 75% пациентов, у которых единственным симптомом является изжога, страдают ГЭРБ [22]. Считается, что главным в механизме данного симптома является воздействие на слизистую оболочку пищевода соляной кислоты и пепсина, причем решающим фактором являются частота, интенсивность и продолжительность кислотных забросов. Длительное воздействие ионов водорода вызывает снижение порога чувствительности рецепторов стенки пищевода, реагирующих в норме на изменение давления в органе, перерастяжение и другие воздействия.

– отрыжка (срыгивания) воздухом или содержимым желудка (встречается в 52% случаев), усиливающаяся после приема пищи и употребления газированных напитков.

– дисфагия (20% случаев). На ранних стадиях ГЭРБ дисфагия непостоянна и связана с гипермоторной дискинезией пищевода. Нарастание дисфагии возникает при появлении стриктуры пищевода.

– одинофагия, возникающая при эрозивно-язвенных поражениях пищевода.

– боли в эпигастрии, связанные с приемом пищи и вызывающие психогенную гипорексию. Причинами их возникновения являются раздражающее действие рефлюксата на слизистую оболочку пищевода и сопутствующий воспалительный процесс.

Одним из признаков начинающегося РЭ является привычка запивать пищу водой.

В 25% случаев ГЭРБ протекает только с «внепищеводными» симптомами, которые объединяют в группы [38, 39, 40]: бронхолегочные (обструктивные бронхиты, хронический кашель, рецидивирующие (аспирационные) пневмонии, бронхиальная астма), ларингофарингеальные (фарингит, ларингит, язвы и гранулемы голосовых связок, ринит), кардиальные (боли в левой половине грудной клетки, нарушения сердечного ритма), прочие (поражения зубов, globus sensation).

Согласно данным эндоскопических исследований и pH-метрии, в 72% причиной рецидивов бронхиальной обструкции является ГЭРБ [14]. Более того, как указывают от-

дельные авторы, чем ниже pH аспирата, тем тяжелее изменения в легких [41]. Рецидивирующие пневмонии и бронхиты отличаются затяжным течением и устойчивостью к антибактериальной терапии [16].

В современных исследованиях взаимосвязи бронхиальной астмы и ГЭРБ показано наличие ГЭРБ у 33-90% больных бронхиальной астмой [42]. Бессимптомная ГЭРБ выявлялась у 25-30% пациентов с бронхиальной астмой. Согласно современным представлениям, с одной стороны, развитие бронхиальной астмы на фоне ГЭР связано с индуцированием приступов удушья в результате стимуляции вагусных рецепторов дистальной части пищевода или с возникновением бронхоспазма вследствие заброса желудочного содержимого в просвет бронхиального дерева (микроаспирация) [43]. С другой стороны, сама бронхиальная астма может предрасполагать к развитию ГЭРБ вследствие увеличения градиента давления между брюшной и грудной полостью, высокой частоты грыж пищеводного отверстия диафрагмы у больных бронхиальной астмой, широкого применения бронходилататоров, снижающих тонус НПС [26, 27]. Обращает внимание, что именно эндоскопически негативная форма ГЭРБ преобладает среди больных с бронхиальной астмой [26, 42].

Другим возможным легочным проявлением ГЭРБ является хронический кашель. Есть данные, что ГЭРБ является причиной хронического кашля в 10-70% случаев [44]. Патогенетические механизмы возникновения кашля у больных ГЭРБ включают в себя микро – и макроаспирацию желудочного содержимого в бронхиальное дерево, раздражение слизистой оболочки гортани, а также вагус-опосредованные рефлекторные влияния [5, 44]. При респираторной симптоматике наиболее часто встречаются фибринозные и эрозивные РЭ [27].

Активизация рефлекторной дуги, проходящей через ядра вагуса, приводит к появлению ларингоспазма, бронхоспазма, возникновению приступов апноэ и синдрому внезапной смерти [16, 27].

К ГЭРБ-ассоциированным симптомам патологии гортани и глотки относят хроническую и преходящую дисфонию, срывы голоса, боли в горле, покашливание, приступы ларингоспазма, избыточное слизеобразование в гортани [45]. С одной стороны, частые обострения ларинготрахеитов у детей могут быть связаны с рефлюксом, а с другой – хронические заболевания ЛОР-органов ухудшают течение ГЭРБ [42, 46]. В 70% при ЛОР – симптоматике заболевания имеет место эндоскопически позитивная ГЭРБ [46].

Важное место среди «внепищеводных» проявлений ГЭРБ занимают боли в левой половине грудной клетки, или «некардиальные» боли (сандифер синдром), и нарушения сердечного ритма [47, 48]. Боли при ГЭРБ отличаются от коронарных болей отсутствием связи с физическим и эмоциональным напряжением, неэффективностью применения коронарорасширяющих средств, уменьшением болей после применения антацидов и ходьбы. Возникновение болей связывают с воздействием рефлюктанта на СОП и спазмом его гладкой мускулатуры, а также инициацией эзофагокардиального рефлекса. Часты жалобы цереброастенического характера и метеочувствительность, возможно, связанные с преобладанием гиперсимпатикотонии у таких больных [5, 38].

В настоящее время показано, что нет достоверной связи между болью и ее эквивалентами и макроскопическим и гистологическим эзофагитом [16]. Однако выраженность эзофагита определяет анемию, гематурию, гипопротеинемию, гематемезис [49].

Осложненное течение ГЭРБ встречается в 30-40% случаев заболевания. Наиболее частые осложнения ГЭРБ: пептический эрозивно-язвенный эзофагит (2-7%), стриктуры пищевода (4-20%), вторичный пищевод Баррета (8-20%), грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (50%) [50]. У детей раннего возраста стенозы пищевода носят воспалительный характер, а у больных старшего возраста – рубцовый [27].

Литература

1. Гастроэзофагеальный рефлюкс у детей: учебно-методическое пособие / под ред В. И. Аверина. – Минск, 2000. – 27 с.
2. Christian, F. Poets gastroesophageal reflux: a critical review of role in preterm infants / F. Christian // Pediatrics. – 2004. – Vol. 113. – P. 128-132.

3. Tolia, V. Gastroesophageal reflux disease: review of presenting symptoms, evaluation, management, and outcome in infants / V. Tolia, A. Wuerth, R. Thomas // Dig. Dis. Sci. – 2003. – Vol. 48, N 9. – P. 1723-1729.
4. Назаренко, О. Н. Физиологический и патологический гастроэзофагеальный рефлюкс и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в педиатрической практике / О. Н. Назаренко, В. В. Твардовский, С. Э. Загорский // Медицинская панорама. – 2006. – № 1(58). – С. 75-80.
5. Иванова, И.И. Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей / И.И. Иванова, С.Ф. Гнусаев, Ю.С. Апенченко // Российский вестник перинаталогии и педиатрии. - 2006. – Т. 51. - № 3. – С. 25-29.
6. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients / S.K. Gupta [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, N 5. – P. 858-863.
7. Greenwald, D. A. Aging the gastrointestinal tract and risk of acid disease / D. A. Greenwald // Am. J. Med. – 2004. – Vol. 117, N 5. – P. 8-13.
8. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms: an adult endoscopic population based study / P. Aro [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 10. – P. 1377-1383.
9. El-Serag, H. B. Dietary intake and the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers / H. B. El-Serag, J. A. Satia, L. Rabeneck // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 1. – P. 11-17.
10. Использование Фосфалюгеля при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей первого года жизни / М. В. - Чичко [и др.] // Медицинские новости. – 2002. – № 7. – С. 64-66.
11. Троян, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей грудного возраста / В. В. Троян // Медицинская панорама. – 2004. – № 5. – С. 57-58.
12. Дронова, О. Б. Пренеопластические осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / О. Б. Дронова, В. А. Кириллов // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 7.
13. Рефлюкс-эзофагиты у детей и подростков / Л. А. Семенюк [и др.] // Рос. педиатрический журнал. – 2006. – № 1. – С. 11-15.
14. Думова, Н. Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста: автореф. … дис. канд. мед. наук: 14.00.09.; 14.00.15 / Н. Б. Думова; С.Петербургский мед. ун.-т. - С-Петербург, 2003. – 26 с.
15. Vakil, N. The frontiers of reflux disease / N. Vakil // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, N 11. – P. 1887-1895.
16. Троян, В. В. Клиника и диагностика гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / В. В. Троян / / Медицина. – 2004. – № 1. – С. 18-22.
17. Изменения слизистой оболочки пищевода и частота встречаемости инфекции Helicobacter pylori при ГЭРБ у детей / Н. Л. Пахомовская [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 12.
18. Юрченко, И. Н. Особенности возникновения и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых / И. Н. Юрченко, М. А. Осадчук, А. М. Золотовицкая // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2004. – № 5. – С. 18.
19. Sharma, P. Gastro-esophageal reflux disease: symptoms erosions and Barrett's- what is the interplay? / P. Sharma // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 739-740.
20. Moayyedi, P. Gastroesophageal reflux disease / P. Moayyedi, N. J. Talley // Lancet. – 2006. – Vol. 367, N 9528. – P. 2086-2100.
21. Malfertheiner, P. Helicobacter pylori eradication does not exacerbate gastroesophageal reflux disease / P. Malfertheiner // Gut. – 2004. – Vol. 53, N 2. – P. 312-313.
22. Fass, R. Functional heartburn: the stimulus the pain and the drain / R. Fass, G. Tougas // Gut. – 2002. – Vol. 51. – P. 885-892.
23. Barlow, W. J. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis / W. J. Barlow, R. C. Orlando // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, N 3. – P. 771-778.
24. Троян, В. В. Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Троян // Белорусский мед. журнал. – 2004. – № 2(8). – С. 26-30.
25. Shafik, A. On the pathogenesis of gastroesophageal reflux: the concept of gastroesophageal dyssynergia / A. Shafik, I. Shafik, O. EI-Sibai // J. Thorac. Cardiovase. Surd. – 2005. – Vol. 133, N 2. – P. 401-407.
26. Палеев, Н. Р. Бронхиальная астма и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: случайна ли взаимосвязь? / Н. Р. Палеев, В. А. Исаков, О. В. Иванова // Клиническая медицина. - 2005. – № 1. – С. 9-14.
27. Респираторные нарушения при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей / Э. А. Степанов [и др.] // Детская хирургия. – 2000. – № 2. – С. 4-9.
28. Маремкулов, В. Х. Состояние системной резистентности организма и ее коррекция у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. Х. Маремкулов // Детская хирургия. – 2004. – № 6. – С. 25-27.
29. Genetic influences in gastroesophageal reflux disease / I. Mohammed [et al.] // Gut. – 2003. – Vol. 52, № 8. – P. 1085-1089.
30. Avidan, B. Acid reflux is a poor predictor for severity of erosive reflux esophagitis / B. Avidan, A. Sonnenberg, T. G. Schnell // Dig. Dis. Sci. – 2002. – Vol. 47, № 11. – P. 2565-2573.
31. Determinants of perception of heartburn and regurgitation / A. J. Brendenoord [et al.] // Gut. – 2006. – Vol. 55, № 3. – P. 313-318.
32. Fein, M. Importance of duodenogastric reflux in gastro-oesophageal reflux disease / M. Fein, J. Maroske, K. N. Fuchs // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, № 12. – P. 1475-1482.
33. Orlando, R. C. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease / R. C. Orlando // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326, № 5. – P. 274-278.
34. Omary, T. I. Mechanisms of reflux in preterm and term infants with reflux disease / T. I. Omary, C. P. Barnett, M. A. Benninga // Gut. – 2002. – Vol. 51, № 4. – P. 475-479.
35. Steffen, R. M. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with

the intraluminal impedance / R. M. Steffen // Clin. Pediatr. – 2002. – Vol. 41, N 6. – P. 447-448.
36. Hassall, E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children / E. Hassall // Pediatrics. – 2005. – Vol. 146, N 3. – P. 3-12.
37. Dent, J. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia / J. Dent // Gut. – 2002. – Vol. 50. – P. 17-20.
38. Prevalence of oesophagitis in patients with persistent upper respiratory symptoms / F. Catalano [et al.] // Laryngol. Otol. – 2004. – Vol. 118, N 11. – P. 857-861.
39. Poelmans, J. Extraoesophageal manifestations of gastroesophageal reflux / J. Poelmans, J. Tack // Gut. – 2005. – Vol. 54, N 10. – P. 1492-1499.
40. Rudolph, C. D. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment / C. D. Rudolph // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 150-156.
41. Woodley, F. M. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements / F. M. Woodley, H. Mousa // Dig. Dis. Sci. – 2006. - Vol. 51, N 11. – P. 1910-1916.
42. Kothe, C. Vocal cord dysfunction. An important differential diagnosis to bronchial asthma / C. Kothe, G. Schade, S. Fleischer // H.N.O. - 2004. – Vol. 52, N 3. - P. 261-264.
43. Use of methylene blue for detection of specialized intestinal metaplasia in GERD patients presenting for screening upper endoscopy / M. B. Duncan [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2005. – Vol. 50, N 2. – P. 389-393.
44. Шептулин, А. А. «Внепищеводные» проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. А. Шептулин, В. А. Киприанис // Рос. журнал гастроэнтерологии. – 2005. – № 5. – С. 10-14.
45. Pribuisiene, R. Multidimensional voice analysis of reflux laryngitis patients / R. Pribuisiene, V. Uloza, V. Saferis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 262, N 1. – P. 35-40.
46. Sereg-Bahar, M. Voice disorders and gastroesophageal reflux / M. Sereg-Bahar, R. Jansa, I. Hocevar-Boltezar // Logoped. Phoniatr. Vocol. – 2005. – Vol. 30, N 3/4. – P. 120-124.
47. Прахин, Е. И. Этиопатогенетические и клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Е. И. Прахин, Т. В. Поливанова // Педиатрия. – 2001. – № 2. – С. 81-83.
48. Napierkowski, J. Extraesophageal manifestation of GERD / J. Napierkowski, R. K. Wong // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326, N 5. – P. 285-299.
49. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients / S.K. Gupta [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 51, N 5. – P. 858-863.
50. Spechler, S. J. Clinical manifestations and esophageal complications of GERD / S. J. Spechler // Am. J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 326, N 5. – P. 279-284.

Поступила 19.11.2007 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© СЕМЁНОВА О.В., 2008

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПАТОГЕНЕЗ, ПОСЛЕДСТВИЯ, ЛЕЧЕНИЕ

СЕМЁНОВА О.В.

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

Резюме. Целью настоящей работы является изучение эпидемиологии, диагностики, механизмов формирования и последствий заболеваний желчевыводящей системы у детей для выбора оптимального алгоритма лечебных воздействий. В результате обзора литературы установлено, что заболевания желчевыводящей системы выявляются у 79% детей с патологией органов пищеварения, из них 92% детей имеют дисфункцию билиарного тракта. Отмечается тенденция к прогрессированию патологического процесса «дисфункция – холецистит – желчнокаменная болезнь», что определяется нейроиммуноэндокринным механизмом; клинические симптомы и структурные нарушения в желчевыводящей системе зависимы от концентрации цитокинов и их сочетания. Дисмоторика билиарного тракта с уменьшением фракции опорожнения желчного пузыря сохраняется при отсутствии клинических симптомов, поддерживает латентное прогрессирование патологического процесса, гиперчувствительность клеток, спонтанное формирование очагов воспаления при воздействии факторов низкой интенсивности в результате реализации повреждающего действия реакций гиперчувствительности замедленного и немедленного типа. Акустическая негомогенность в полости желчного пузыря формируется в начальном периоде острых проявлений холецистита клетками крови и эпителием, выпадением в осадок муцина, при наличии кристаллов в желчи возможен рост желчных камней. Диагностика дисфункции билиарного тракта и холецистита остаётся сложной. При оценке клинической симптоматики необходимо учитывать уровни замыкания вегетативных рефлекторных дуг. Дуоденальное зондирование по информативности имеет преимущества по сравнению с эхоскопией в оценке дисфункции билиарного тракта, однако применение зондирования ограничено инвазивностью. Лечебное питание необходимо для снижения гиперчувствительности клеток и регуляторных структур. Объём, интенсивность, длительность и сочетание лечебных воздействий осуществляются у каждого больного по индивидуальной программе, в соответствии с функциональным классом нарушений, клинико-реабилитационной группой, реабилитационным потенциалом, клинической симптоматикой и наиболее слабым звеном нейроиммуноэндокринного механизма. Предупреждение прогрессирования заболеваний желчевыводящей системы необходимо для предотвращения желчнокаменной болезни, формирования аллергической, аутоиммунной и онкопатологии, что характеризует социальный и экономический эффект.

Ключевые слова: желчевыводящая система, дети.

Abstract. The purpose of this work is to study epidemiology, diagnosing, mechanisms of the development and consequences of biliary system diseases in children for choosing the optimum treatment algorithm. As a result of literature review it has been determined that biliary system diseases are revealed in 79% children with digestive organs diseases, 92% children out of them have biliary tract dysfunction. It has been noted that there is a tendency towards pathological process progression: dysfunction – cholecystitis – cholelithiasis; clinical symptoms and structural disturbances in biliary system depend on concentration of cytokines and their combination. Dysmotility of biliary tract with gallbladder emptying fraction reduction is preserved in the absence of clinical symptoms and supports latent progression of the pathological process, hypersensitivity of cells, spontaneous formation of inflammation foci under the influence of low intensity factors as a result of realization of damaging effect of delayed and immediate type hypersensitivity reactions. Acoustic nonhomogeneity in gallbladder cavities is formed in the initial period of acute cholecystitis manifestations by the cells of blood and epithelium, mucin sedimentation, in the presence of crystals in bile the growth of gallstones is possible. The diagnosing of biliary tract dysfunction and cholecystitis remains complex. On assessment of clinical symptoms it is

necessary to take into account the levels of reflex arches closing. Duodenal probe with respect to informativeness has advantages over echoscopy in assessment of biliary tract dysmotility, however, its usage is limited by invasiveness. Diet treatment is required to reduce hypersensitivity of cells and regulator structures. The volume, intensity, duration and combination of medical manipulations are realized in each patient according to individual program, in compliance with functional class of the disturbances, clinical rehabilitation group, rehabilitation potential, clinical symptoms and the weakest link of neuroimmunoendocrinological mechanism. The prevention of biliary systems diseases progression is necessary to avert the development of cholelithiasis, allergic, autoimmune and oncological pathology that characterizes social and economic effect.

Проблема заболеваний желчевыводящей системы (ЖВС) у детей в действительности намного глубже и многограннее, чем это кажется на первый взгляд, учитывая функциональную роль ЖВС для продвижения и концентрации желчи, а также значение самой желчи для развития ребёнка, формирования иммунологической реактивности и толерантности. Последствия этих заболеваний пока окончательно не определены. По общему мнению, одним из них является желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Очевидно, что существует единый патологический процесс «дисфункция – холецистит – ЖКБ», механизмы патогенеза активно изучаются [1, 2, 3, 4]. ЖКБ «омолаживается», у детей желчные камни имеют не только холестериновый компонент, лечение урсосаном эффективно для уменьшения клинической симптоматики и неэффективно для растворения образовавшихся камней. При билиарном сладже через пять лет осадок исчезает у 75% детей, сохраняется у 1% детей, образуются камни у 22% детей [5]. Желчные камни хорошо выявляются методом эхоскопии, однако их визуализация означает необратимые последствия. До обнаружения камней обосновать клиническую симптоматику сложно, так как при дисфункции, холецистите и ЖКБ она неспецифична или заболевания протекают латентно, все инструментальные и лабораторные методы диагностики имеют свои недостатки. Промежуток времени длительный, в течение которого больные не знают о заболевании или обращаются к врачам различных специальностей для уточнения причины болевого синдрома, диспепсических явлений, интоксикации. Патология ЖВС остаётся диагнозом исключения, в период диагностики патологический процесс прогрессирует. Впервые выявленные желчные камни у 50% детей превышают 5 мм [4] при скорости роста 2-3 мм в год [1, 2]. Обоснование диагноза не снимает проблему, так как лечение индивидуальное, длительное и комплексное, алгоритмы не стандартизированы. Для эффективных лечебных воздействий необходимо понимание основных патогенетических механизмов, составляющих у данного больного главное звено патологического процесса.

Целью настоящей работы является изучение эпидемиологии, диагностики, механизмов формирования и последствий заболеваний ЖВС у детей для выбора оптимального алгоритма лечебных воздействий.

Эпидемиология

ЖКБ чаще обнаруживается в школьном возрасте, однако группу риска сегодня составляют дети первого года жизни [6] и подростки [7]. В общей группе пациентов в возрасте от 0 до 18 лет, обследованных методом эхоскопии, у 0,5% детей выявляются желчные камни размером 4-6 мм, у 30% детей выявляется осадок в желчном пузыре [8]. Число операций в связи с острым холециститом у взрослых больных опережает острый аппендицит [9]. Увеличивается количество детей с острым холециститом, но необходимость операции возникает редко [10]. Изменения в ЖВС при заболеваниях органов пищеварения отмечаются у 79% детей [11], при проведении эхоскопии в общей группе детей изменения в ЖВС визуализируются у 85% детей [8]. В структуре заболеваний ЖВС дисфункции билиарного тракта отводят 92%, ЖКБ и калькулёзному хо-

Адрес для корреспонденции: *210041, г.Витебск, ул. В.-Интернационалистов, д.5, кв.20, тел. 25-25-07. - Семенова О.В.*

лециститу 7%, опухолям 1% [12]. Частота воспалительных заболеваний и аномалий развития ЖВС точно не установлена. Обсуждается наличие первично хронического холецистита, однако техника взятия материала для биопсии стенки желчного пузыря до операции не разработана. Строение желчных протоков настолько разнообразно, что отличить норму от патологии при анатомических исследованиях часто невозможно. Деформации желчного пузыря по результатам эхоскопии в общей группе детей выявляют у 25% обследуемых [13]. Врожденные аномалии ЖВС среди других пороков внутренних органов по результатам анатомических исследований составляют 10% [14]. Различают пороки, аномалии и варианты развития ЖВС: пороки имеют серьёзные последствия, возможен летальный исход; аномалии нарушают отток желчи и способствуют дисфункции, холециститу и ЖКБ; варианты развития не имеют существенного клинического значения для ребенка [13]. Частота атрезий ЖВС составляет 1:10000 родившихся детей [1], атрезии занимают второе место среди причин смерти детей от врождённой патологии органов пищеварения после врождённых пороков кишечника [15], что характеризует их клиническое значение.

Определение дисфункции билиарного тракта

Учитывая структуру заболеваний ЖВС у детей, проблема дисфункции билиарного тракта в детском возрасте особенно актуальна. Под дисфункцией билиарного тракта, в соответствии с международным определением (Римские критерии I - III, 1988 - 2005) [16, 17], понимают клинический комплекс симптомов, связанный с нарушением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, протоков и сфинктера Одди, что сопровождается застоем желчи. Клинический комплекс симптомов и объективные критерии в Римском консенсусе разработаны только для взрослых. У детей, в связи со сложностью объективного подтверждения, клиническая симптоматика не определена. Общеприняты два варианта дисфункции билиарного тракта: дисфункция желчного пузыря и дисфункция сфинктера Одди. В действительности возможны 700 комбинаций дисмоторики [13].

Критерии дисфункции билиарного тракта у взрослых

В соответствии с международным консенсусом, при дисфункции желчного пузыря клинические симптомы включают: повторные эпизоды болей, умеренных или сильных, локализованных в эпигастрии или в правом подреберье, продолжительностью 30 минут, частоту болей более одного раза в течение года. Дополнительные признаки: боли нарушают физическую активность, заставляют обратиться к врачу, могут сопровождаться тошнотой и рвотой, иррадиировать в поясницу и правую лопатку, иметь связь с приемом пищи и прерывать ночной сон. Объективный критерий – результаты гепатобилисцинтиграфии (уменьшение фракции опорожнения желчного пузыря – ФО). Обязательным условием дисфункции является отсутствие повышения печеночных ферментов и амилазы, конкрементов и сладжа в желчном пузыре, органических изменений в желудке и 12-перстной кишке при ФГДС [16, 17, 19]. Это обозначает дисфункцию как основную причину клинических симптомов, но не исключают дисфункцию при других заболеваниях.

При дисфункции сфинктера Одди клинический комплекс симптомов включает: умеренные или сильные боли билиарного типа и/или панкреатического типа, локализованные в эпигастрии или в правом подреберье, продолжительностью 20 минут, боли нарушают физическую активность больного и заставляют обратиться к врачу. Дополнительные признаки: боли могут сопровождаться тошнотой и рвотой, иррадиировать в правую подлопаточную область (билиарного типа) или принимать опоясывающий характер (панкреатического типа), иметь связь с приемом пищи и прерывать ночной сон. Объективный критерий – результаты манометрии сфинктера, уменьшение ФО. Различают три типа дисфункции сфинктера Одди. Первый тип: билиарная боль, расширенный желчный проток бо-

лее 12 мм или увеличение времени выделения контраста при гепатобилисцинтиграфии более 45 минут, двукратное повышение щелочной фосфатазы, панкреатических ферментов или трансаминаз при более чем двух исследованиях. Второй тип: билиарная боль и один или два дополнительных признака, характерных для I типа. Третий тип: типичный приступ болей. Обязательное условие: отрицательные результаты эхоскопии органов брюшной полости и исследования пузырной желчи. Реально только третий тип относится к дисфункции, другие означают стеноз [18].

Таким образом, основным клиническим признаком дисфункции является билиарный тип боли (билиарная диспепсия), объективной характеристикой – уменьшение ФО. Понятие «билиарная диспепсия», разработанное для взрослых, включает: боли в правом подреберье с иррадиацией в спину, правую лопатку и плечо, провокацию болей жирной и жареной пищей, ощущение горечи во рту. Такие симптомы более специфичны и менее чувствительны, правосторонняя латерализация боли и горечь означают активацию нейронов сегментарного уровня вегетативной иннервации, выраженные изменения в ЖВС. Методы гепатобилисцинтиграфии и манометрии сфинктера Одди применяются только при необходимости хирургического вмешательства из-за высокой цены радиофармпрепарата и серьезных последствий заброса кишечного содержимого в ЖВС. Общепризнано, что предлагаемый алгоритм не может удовлетворить практикующих врачей и особенно педиатров. Международные критерии не включают результаты доступных методов обследования (эхоскопия и дуоденальное зондирование) [19].

Критерии дисфункции билиарного тракта у детей

На X съезде детских гастроэнтерологов в Москве, 2003 [20], в соответствии с международными рекомендациями, разработаны критерии дисфункции билиарного тракта у детей. Отмечено, что дисфункция – понятие клиническое, с длительностью нарушений не менее 4 месяцев, характерные симптомы включают боли в правом подреберье (острые или тупые), связанные с приемом пищи, физической нагрузкой, эмоциональным напряжением, тяжесть в правом подреберье, тошноту (редко – рвоту), горечь во рту. Учитывая возможные расстройства психоэмоциональной сферы, ребенку необходима консультация невропатолога. Объективные критерии – функциональные тесты во время эхоскопии или холецистографии. Нормальным сокращением желчного пузыря считают уменьшение его поперечника на 1/2, а объема на 35-65%. Основной метод диагностики – эхоскопия, холецистографию используют при решении вопроса о хирургическом лечении, учитывая облучение ребенка [21]. Дуоденальное зондирование в связи с инвазивностью и сложностью трактовки результатов исследования используют редко, метод относится к дополнительным и применяется для исследования желчи.

Таким образом, клинический комплекс симптомов у детей имеет те же особенности, что и у взрослых. Основным преимуществом объективных критериев является безвредность и безболезненность эхоскопии. Однако при сравнении частоты дисфункции у детей с заболеваниями органов пищеварения (79% [11]) и частоты выявления дисфункции методом динамической эхоскопии (2% [22]) в аналогичной группе детей, можно заметить, что критерии малочувствительны. Чувствительность 2,5%, специфичность 100%, прогностичность положительного результата 100%, прогностичность отрицательного результата 21%, точность 23%. Это означает, что при отрицательном результате эхоскопии около 80% детей остаются с неясным диагнозом. Для диагностики дисфункции предпочтительна высокая чувствительность. Недостаточную информативность динамической эхоскопии у детей отмечают многие авторы [4, 22, 60].

Низкая чувствительность желчегонной пробы у детей обусловлена, во-первых, использованием аппаратов двухмерного изображения, деформации желчного пузыря с изменением угла наклона к передней брюшной стенке у детей выявляются часто, искажают изображение, затрудняют измерение объёма и снижают точность замеров. Возрастные нор-

мы объёма желчного пузыря не разработаны, колебания составляют от 1-3 мл у новорожденных детей до 50-70 мл у подростков, отмечается вариабельность значений у детей одного возраста из-за различной массы тела и тонуса стенки желчного пузыря. Во-вторых, отсутствие критерия исходного объёма создаёт неопределённость процента сокращения желчного пузыря в оценке абсолютного количества концентрированной пузырной желчи, поступившей в кишечник, что затрудняет оценку состояния энтерогепатической циркуляции желчных кислот. В-третьих, функция желчного пузыря не должна оцениваться отдельно от функции сфинктера Одди, как это проводится методом эхоскопии. В-четвёртых, у детей нарушение опорожнения желчного пузыря наиболее часто обусловлено уменьшением времени его сокращения, фиксация времени минимального объёма желчного пузыря методом эхоскопии затруднена при отсутствии постоянного мониторинга и в связи с проблемой оценки объёма. Уменьшение скорости выделения пузырной желчи у детей выявляется редко. Такие изменения согласуются со снижением концентрации холецистокинина [23] (что означает заболевание 12-перстной кишки), существенным снижением холереза печенью (что означает нарушения печени). В-пятых, стимулятор при желчегонной пробе даётся per os, что затрудняет фиксацию момента его воздействия на ЖВС при нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Стимулятор должен дозироваться по массе тела для стандартизации коэффициента сокращения желчного пузыря, который представляет собой постоянную величину. Использование синкалида для внутривенной стимуляции недоступно для практического здравоохранения. Это затрудняет обоснование симптоматики дисфункции методом эхоскопии.

Таким образом, с одной стороны, признаётся, что дисфункция билиарного тракта – наиболее распространённая патология ЖВС у детей, а с другой стороны, предлагаемые методы диагностики (клиническая симптоматика, эхоскопия) неспецифичны или малочувствительны, что не позволяет обосновать большинство изменений. Между тем число последствий (ЖКБ и другие), несомненно, связанных с нарушением поступления концентрированной желчи в кишечник, неуклонно растёт. Необходима более чувствительная диагностика.

Формирование клинической симптоматики заболеваний ЖВС у детей

Известно, что клиническая симптоматика формируется в соответствии с доминирующим уровнем активности вегетативной регуляции, что при заболеваниях ЖВС исследовано у взрослых [24]. Патогенетическим обоснованием клинических портретов у детей может быть доминирующий уровень замыкания вегетативных рефлекторных дуг. Болевая импульсация составляет афферентную часть дуги, а дисморика гладкой мускулатуры (проявлениями которой являются диспепсические расстройства [25]) составляет эфферентную часть дуги. Практическим обоснованием клинических портретов у детей является база данных из 300 детей, обработанная согласно методам доказательной медицины [26, 27]. По нашим данным, клинические портреты заболеваний ЖВС у детей можно представить, как показано в таблице 1. Проводя диагностику, необходимо сопоставить болевой и диспепсический синдром, при их несоответствии выявить причину.

Клинические портреты наиболее характерны, хотя не исключают иную вариабельность симптомов. Например, рвота возникает при активации рвотного центра не только в результате болевой импульсации, но и при воздействии метаболитов или токсинов на хемотриггерную зону [25], поэтому возможна при дисфункции билиарного тракта, интоксикации любой этиологии или вследствие патологии центральной нервной системы. Симптом Образцова-Мерфи можно выявить не только при заболеваниях желчного пузыря, дно пузыря представляет собой немую зону. Положительный симптом означает чувствительность нервных окончаний в различных органах в проекции желчного пузыря (в регионе иннервации из абдоминальных симпати-

Таблица 1

Клинические портреты заболеваний ЖВС у детей

Уровни замыкания вегетативных рефлекторных дуг	Заболевания ЖВС и клиническая симптоматика.
Локальный уровень (энтеральная иннервация, симпатические абдоминальные ганглии).	**Дисфункция. Тошнота, умеренные боли, болезненность при пальпации в эпигастральной области, области пупка, симптом Образцова-Мерфи.**
Сегментарный (симпатический отдел вегетативной иннервации) и локальный уровни.	**Холецистит.** Тошнота и **горечь**, умеренные и **интенсивные** боли, **латерализация** болезненности при пальпации **в правое подреберье**, симптомы Образцова-Мерфи, **Грекова-Ортнера и Боаса.**
Церебральный, сегментарный и локальный уровни.	**Острый холецистит. Рвота, хирургические боли, затруднения при оценке локализации болезненности при пальпации, крик**, при стихании симптоматики - тошнота и горечь, латерализация болезненности при пальпации в правое подреберье, симптомы Образцова-Мерфи, Грекова-Ортнера, Боаса, Мюсси-Георгиевского.

Примечание: жирным шрифтом указан доминирующий уровень замыкания рефлекторных вегетативных дуг, заболевания и симптомы ему соответствующие.

ческих ганглиев) и при правосторонней латерализации означает активацию нейронов сегментарного уровня.

При ЖКБ у детей доминирующий уровень замыкания вегетативных рефлекторных дуг определяется активностью воспаления и выраженностью обструкции на момент обследования (от церебрального уровня при остром калькулёзном холецистите до отсутствия клинической симптоматики при латентном течении ЖКБ). При обструкции протоков камнем, через чувствительные волокна n.vagus тут же активируются нейроны церебрального уровня, минуя сегментарный отдел (информация о давлении), возникает гипертонус гладкой несфинктерной мускулатуры и спазм сфинктеров. Травмирование тканей и нарушение транзита желчи обязательно сопровождается воспалением. Болевая импульсация передаётся только в составе симпатических нервных волокон через сегментарный отдел [25]. При обструкции антиноцицептивные механизмы запаздывают в результате остро возникшей активации церебрального уровня, минуя сегментарный (через n.vagus), подключение антиноцицептивных структур способствует локализации и латерализации болевых ощущений, выявлению болевых билиарных симптомов.

У детей первых месяцев жизни антиноцицептивные механизмы не развиты [28], нервные вертикали не сформированы, поэтому болевые билиарные симптомы не выявляются. При остром холецистите крик и плач ребёнка могут отсутствовать в результате торможения нейронов церебрального уровня. Это не значит, что ребёнок не чувствует боль. Напряжённый взгляд, гипертонус сгибателей рук, сжатые кулачки в результате активации нейронов сегментарного уровня симпатической иннервации, снижение двигательной активности также характеризуют присутствие боли. Иммунные механизмы ещё не способны к ограничению очага воспаления, поэтому в клинической картине заболевания преобладает синдром системной воспалительной реакции без специфического билиарного комплекса симптомов. Основным методом диагностики является эхоскопия.

Фракция пузырной желчи

Объективным критерием дисфункции билиарного тракта, согласно международным рекомендациям, является уменьшение ФО. ФО можно измерить при дуоденальном зондировании в абсолютных единицах (миллилитрах),

что увеличивает точность оценки исходной точки отсчёта при диагностике дисфункции (не ёмкость желчного пузыря и процент от неё, как это оценивается при эхоскопии). Между ФО и массой тела в норме выявляется взаимосвязь, которая описывается методом линейной регрессии, в диапазоне массы тела от 20 кг до 80 кг норма ФО составляет 1 мл/кг [29], что фактически массу тела делает исходной точкой отсчёта. Единственным недостатком дуоденального зондирования является инвазивность, что затрудняет широкое использование метода в клинической практике для диагностики дисфункции билиарного тракта, однако в специализированных отделениях, при исследовании желчи, такой метод имеет право на существование, учитывая информативность, экономичность и предупреждение последствий дисфункции (лечебный метод). Дуоденальное зондирование не требует дорогостоящего оборудования, способствует удалению сладжа из желчного пузыря, оценивает дисмоторику желчного пузыря, протоков и сфинктера Одди одновременно (уточняет причину дисмоторики), в абсолютных единицах измеряется ФО. Обследование проводится утром, за ночь почти вся желчь скапливается в желчном пузыре, где концентрируется в 10 раз, что облегчает разделение порций желчи по цвету, применяется хроматическое дуоденальное зондирование. При ЖКБ (когда билирубин сорбируется камнем) зондирование не проводится из-за риска обструкции. Стимулятор во время зондирования вводится через зонд, непосредственно к месту назначения.

Объективные критерии дисмоторики

Упрощённый вариант оценки дисмоторики по результатам дуоденального зондирования не представляется сложным (таблица 2).

Дисмоторика сфинктера Одди, протоков и желчного пузыря сопровождается уменьшением ФО [32]. Диагностическая информативность критериев дисмоторики для нарушений ФО по нашим данным составляет: чувствительность 94%, специфичность 56%, прогностичность положительного результата 81%, прогностичность отрицательного результата 82%, точность 81%. Диагностическая информативность дуоденального зондирования для выявления дисфункции билиарного тракта составляет: чувствительность 84%, специфичность 100,0%, прогностичность положительного результата 100%, прогностичность отрицательного результата 62%, точность 87,0%, что существенно превышает информативность динамической эхоскопии. Дисмоторика били-

Таблица 2

Критерии дисфункции билиарного тракта по результатам дуоденального зондирования у детей

Параметры зондирования	Норма Me[95%ДИ] (min-max)	Критерии дисмоторики Me [95%ДИ] (min-max)	ФО (%) Me[95%ДИ] (min-max)
II фаза – время сфинктера Одди (минут)	5 [5 – 10] (2-10)	20[15-20] (12-90) дисфункция сфинктера	59[53-75] (53-90)
III фаза – время желчных протоков (минут)	5 [5 – 5] (2-10)	18[15-25] (12-35) дисфункция протоков	66[59-70] (55-97)
IV фаза – время желчного пузыря (минут)	25[20-25] (20-45)	15[15-15] (5-18) гиперкинезия пузыря	59[50-64] (55-73)
IV фаза – скорость выделения пузырной желчи (мл/мин)	1,7[1,3-1,8] (1,0-2,6)	0,7[0,4-0,9] (0,4-0,9) гипокинезия пузыря	35[28-45] (21-55)

Примечание: ФО – фракция опорожнения желчного пузыря в процентах от нормы, которая составляет 1мл/кг×m, где m – масса тела ребёнка (кг). При отсутствии заболеваний ЖВС, ФО=104[94-112] (85-150)%.

арного тракта сохраняется при стихании клинических симптомов (когда проводится зондирование), имеет стойкий характер, зондирование является провокационным тестом. Метод позволяет определить дисмоторные расстройства, функциональное состояние сфинктерного аппарата на протяжении всего билиарного тракта [30, 31].

Причины и последствия заболеваний ЖВС

Учитывая психосоматический механизм, детям с дисфункцией билиарного тракта рекомендуется консультация невропатолога [21]. В анамнезе детей с заболеваниями ЖВС психогенный фактор не является единственным. Наиболее часто обнаруживаются нарушения вскармливания, рецидивы инфекционных заболеваний, гипоксия при рождении, заболевания других органов пищеварения [33], что характеризует совокупность наследственных, врождённых и приобретённых особенностей ребёнка, взаимообусловленность иммунных механизмов и дисфункциональных билиарных расстройств. При дисфункции нарушается поступление желчи в кишечник, что изменяет важные физиологические процессы (энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот [1, 4] и формирование иммунного ответа [46]). Последствия таких нарушений выходят далеко за рамки ЖКБ, имеют значение для аллергических, аутоиммунных заболеваний и онкопатологии.

Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

В норме желчные кислоты синтезирует печень, вместе с желчью они попадают в желчный пузырь, при его сокращении желчь поступает в тонкую кишку, где участвует в пищеварении, формировании микрофлоры и регуляции моторики. Около 90% желчных кислот всасывается в конечном отделе тонкой кишки активным транспортом, в связанном с альбумином виде поступает в кровоток, по воротной вене доставляется в печень и захватывается гепатоцитами. Невсосавшиеся желчные кислоты в толстой кишке подвергаются деконьюгации и дегидроксилированию. При этом образуются токсичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая). Они частично всасываются в кровоток, остальные кислоты выводятся с калом. Всего с калом выделяется 5-10% общего количества желчных кислот, которые вновь синтезирует печень (400-500 мг в сутки). Общий пул желчных кислот остаётся постоянным (около 4г) [1]. Желчь поступает в кишечник плода уже в конце третьего месяца внутриутробного развития. Для новорожденных характерна незрелость всех этапов печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот: низкий процент захвата из крови гепатоцитами, замедленный ток по желчевыводящим протокам (низкая концентрация водорастворимого холестерина и высокая концентрация водонерастворимого билирубина), замедленная транспортировка внутри гепатоцита, низкая экскреция с желчью [34, 35]. Скорость продвижения желчи по желчевыводящим протокам у новорожденных в 6 раз ниже, чем у взрослых [36]. Любые факторы, нарушающие становление энтерогепатической циркуляции желчных кислот, создают эффекты на протяжении всей жизни [4, 34].

Иммунный ответ у детей с заболеваниями ЖВС

Иммунный ответ формируют различные механизмы [37, 38]. Сущность ответа GALT-системы состоит во взаимодействии между антигенпрезентирующими клетками и Т-лимфоцитами, что контролируется клетками иммунной памяти [39]. Состав и количество пищевых и бактериальных антигенов в кишечнике определяется адекватным количеством концентрированной желчи, которое при заболеваниях ЖВС снижено. Это увеличивает бактериальный рост и количество пищевых антигенов. Общая иннервация цекоилеального угла кишечника и билиарного тракта способствует цекоилеальному рефлюксу, контаминации микрофлоры тонкой и толстой кишки. Преждевременная (в тонкой кишке) трансформация желчных кислот под действием микрофлоры увеличивает долю токсичных желчных кислот в пуле, что изменяет биохимический состав желчи и иммунный ответ.

Эпителий взаимодействует с клетками иммунной системы через цитокины [37, 45]. У детей с дисфункцией билиарного тракта в сыворотке крови повышена концентрация ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 при нормальной концентрации ИЛ-1β (усиленный Тх1- и Тх2-ответ при низком сигнале макрофагов) [46]. Это означает гиперчувствительность иммунных клеток, эпителия ЖВС, сенсибилизацию лимфоцитов, аллергическую настроенность организма, увеличение титра антител, цитотоксической активности нормальных киллеров, поддерживающих органные супрессорные механизмы, γδТ-лимфоцитов, активацию фагоцитарной активности макрофагов и в целом чрезмерное влияние антигенов на формирование нормального иммунного ответа. При повышении концентрации цитокинов первоначально выявляется гиперчувствительность клеток (дисфункция билиарного тракта), а затем повреждающий эффект (холецистит). Равнозначная активация клеток альтернативного фенотипа (Тх1 и Тх2) при дисфункции затрудняет затухание иммунного ответа, увеличивает вероятность спонтанного формирования очагов воспаления при воздействии факторов низкой интенсивности и реализации повреждающего действия реакций ГЗТ и немедленного типа. Преимущественная активация клеток с Тх2-фенотипом в остром периоде холецистита подтверждает воспаление при стимуляции низкими дозами антигена, аллергический компонент воспаления. В соответствии с общепринятыми представлениями о хронической инфекции [37], особенности иммунного ответа характеризуют холецистит как аллергическое воспаление, не создающее иммунитет.

Особенности иммунного ответа у детей с заболеваниями ЖВС могут определять следующие механизмы. Во-первых, активация звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов (клетки Купфера или макрофаги печёночных синусоидов), которые являются антигенпредставляющими клетками. Во-вторых, сигнал от М-клеток в конечном отделе тонкой кишки (где всасываются желчные кислоты, пища задерживается, баугиниева заслонка отделяет содержимое тонкой и толстой кишки), который активирует лимфоциты пейеровых бляшек, сосредоточенных в этой области [40]. В-третьих, Toll-подобные рецепторы эпителиоцитов распознают антигены, что служит сигналом для иммунного ответа: клеточного (Тх1) и гуморального (Тх2) в соответствии с профилем цитокинов [37, 38, 44]. В норме микробы плотной плёнкой покрывают эпителиоциты и обмениваются с ними регуляторными молекулами, фрагментами структурных генов, приобретают рецепторы и антигены, присущие макроорганизму и наоборот (феномен молекулярной мимикрии), механизмы взаимодействий интенсивно изучаются [39, 41, 42, 43]. Грамотрицательные бактерии и грибы, условно-патогенная флора воздействуют на ядерный фактор и активируют транскрипцию генов-мишеней для синтеза цитокинов, лактобактерии и бифидобактерии подавляют такое влияние и способствуют нормальному созреванию эпителия. В-четвёртых, эпителиоциты имеют гены семейства Tim, кодирующие иммуноглобулиновый и муциновый домены мембран эпителиоцитов. Активация гена Tim1 способствует Тх2-ответу, гена Tim3 способствует Тх1-ответу, механизмы экспрессии генов изучаются [37].

Нейроиммуноэндокринный механизм дисморики ЖВС

Активация Тх1- и Тх2-ответа (как и активация симпатического отдела вегетативной иннервации, психосоматический механизм, увеличение концентрации адреналина, гистамина, гормонов щитовидной железы, снижение концентрации кортизола) позволяют представить патогенез дисморики билиарного тракта, как это показано на рисунке.

Изменение качественного и количественного состава микрофлоры кишечника активирует иммунный ответ, трансформирует состав желчи, увеличивает газообразование, затрудняет выделение желчи в кишечник. В детском возрасте формируются микрофлора и иммунный ответ, нарушения возникают при искусственном вскармливании, критических состояниях при рождении ребёнка (гибель иммунных, нервных, эндокринных клеток), оперативных родах, неадекватном возрасту

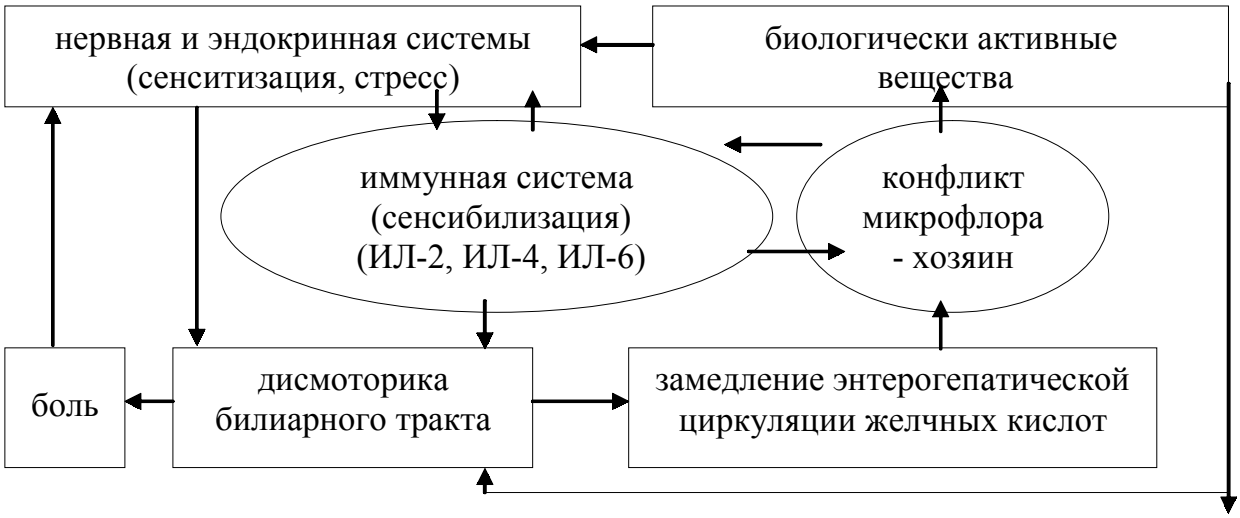


Рис. Нейроиммуноэндокринный механизм дисморики билиарного тракта.

питании, при множестве эндогенных и экзогенных причин, определяющих неадекватность иммунного ответа антигенной стимуляции. В кровоток и ткани проникают продукты жизнедеятельности микробов (гистамин, серотонин, норадреналин, аспарагиновая и глутаминовая аминокислоты, гормоны, цитокины, нейропептиды, окись азота) [42]. Формируется сенсибилизация иммунных клеток, сенситизация нейронов различных уровней вегетативной иннервации (локальных, сегментарных и центральных), нейроэндокринных клеток. Гиперчувствительность регуляторных структур обеспечивает стойкий характер дисморики, для нормализации состояния необходима стабилизация клеточных мембран и внутриклеточных обменных процессов.

Цитокины и симптомы заболеваний ЖВС

Цитокины обладают широким спектром функциональных свойств, повышение их концентрации имеет место при заболеваниях различных органов и систем, в том числе при заболеваниях органов системы пищеварения [45]. Структурные нарушения в ЖВС и клинические симптомы дозозависимы от концентрации цитокинов и их соотношения, что по нашим данным представлено в таблице 3.

Структурные нарушения на уровне органа определяются концентрацией ИЛ-4 и ИЛ-6 (усиленный Тх2-ответ). Для визуализации клеток в желчи и утолщения стенки желчного пузыря более 2,2 мм также имеет значение концентрация ИЛ-2 (усиленный Тх1-ответ). Для формирования акустической негомогенности и утолщения стенки более 2,5 мм, кроме этого, имеет значение концентрация ИЛ-1β (активация нейтрофилов и макрофагов в начальном периоде острых проявлений воспаления). Таким образом, возможным механизмом формирования негомогенности в полости желчного пузыря может быть склеивание клеток в сгустках слизи в периоде острых проявлений воспаления под действием молекул межклеточной адгезии, при участии гранулоцитов (нейтрофилов, базофилов, эозинофилов), тромбоцитов и макрофагов у детей с повышенной активностью лимфоцитов. ИЛ-6 реализует структурные нарушения на локальном уровне. ИЛ-1β воздействует на локальном (структурные нарушения) и церебральном уровне (центр рвоты и терморегуляции). ИЛ-2 и ИЛ-4 определяют изменения на локальном (структурные нарушения), сегментарном (болевые билиарные симптомы) и церебральном (центр терморегуляции) уровнях. Болевой симптом Образцова-Мерфи определяет концентрация ИЛ-4, симптомы Грекова-Ортнера и Боаса – ИЛ-4 и ИЛ-2. Центр терморегуляции активируется с участием ИЛ-1β, ИЛ-2 и ИЛ-4, рвотный центр с участием ИЛ-1β. Всё это ха-

Таблица 3

Эффекты цитокинов при заболеваниях ЖВС у детей (n=32)

Нарушения, клинические симптомы и заболевания ЖВС		Концентрация цитокинов в сыворотке крови, при которой изменения выявляются чаще, p< 0,05, чем при более низкой концентрации (пг/мл)			
		ИЛ-1β	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6
структурные нарушения	акустическая негомогенность в желчном пузыре	28-1700	-	155-680	80-200
	лейкоциты в желчи	-	170-390	155-680	80-200
	эпителий в желчи	-	170-390	155-680	80-200
	слизь в желчи	-	-	155-680	63-200
	стенка более 2,2 мм	-	170-390	95-680	80-200
	стенка более 2,5 мм	81-1700	260-390	145-680	80-200
клинические симптомы	1. Локальный уровень -Образцова-Мерфи	-	-	155-680	-
	2. Сегментарный уровень -Грекова-Ортнера	-	260-390	155-680	-
	-Боаса	-	260-390	170-680	-
	3. Церебральный уровень -активность центра рвоты	28-1700	-	-	-
	-температура	400-1700	230-390	185-680	-
заболевания		Концентрация цитокинов: Me [95%ДИ]			
	дисфункция (n=10)	30 [18-68]	180 [160-260]	89 [56-112]	80 [59-104]
	холецистит, период острых проявлений (n=22)	96 [28-800]	260 [220-330]	187 [163-251]	98 [88-150]

рактеризует иммунные механизмы структурных нарушений ЖВС и формирования клинической симптоматики.

Иммунные механизмы и образование желчных камней

Нарушения обменных процессов сопровождаются иммунными расстройствами. Урсосан при ЖКБ нормализует концентрацию цитокинов, клинические и иммунные показатели, растворяет холестериновые камни. В желчи взрослых больных ЖКБ повышена концентрация молекул межклеточной адгезии, что может способствовать склеиванию кристаллов [45]. Это подтверждает роль воспаления и иммунных механизмов в камнеобразовании. Акустическая негомогенность в полости желчного пузыря у детей до образования сладжа (пристеночная, диффузная, неоднородное содержимое со сгустками) представлена слизью и клетками (лейкоциты и эпителий), кристаллы в желчи детей выявляются редко, независимо от утолщения стенки желчного пузыря и визуализации негомогенности, литогенная желчь – это нарушение функций гепатоцитов, негомогенность – повреждение холангиоцитов [47]. У детей с дисфункцией билиарного тракта повышена концентрация ИЛ-6 [46], что означает раннюю перестройку обменных процессов в гепатоцитах (гомеостаз глюкозы и липогенез), внутрипечёночный холестаз [45] и может сопровождаться образованием кристаллов. Возможен механизм формирования сладжа при фагоцитозе кристаллов в сгустках слизи, склеивание кристаллов и клеток молекулами межклеточной адгезии в условиях повышения концентрации ИЛ-1β, увеличения закисления желчи в условиях воспаления.

Одним из основных факторов нуклеации при образовании желчных камней является муцин [2]. Его секретируют бокаловидные клетки, которые в норме в стенке желчного пузыря не выявляются, хотя тонкая полоска слизи покрывает эпителий, при воспалении в трансформированном эпителии желчного

пузыря появляются бокаловидные клетки [48]. Экспрессия мембраносвязанных муцинов в изменённом эпителии увеличивается в 10 раз. Экспрессия муциновых генов имеет тканевую и видовую специфичность. Секреция муцинов контролируется нейронами и гормонами. При секреции муцинов бокаловидными клетками из гранул освобождается много кальция, содержимое гранул «разбухает», увеличиваясь в 600 раз, и представляет собой слизь, покрывающую эпителий и напоминающую по свойствам гель. 95% массы слизи составляет вода, 1% – соли, 1% – свободные белки, нуклеиновые кислоты, липиды, 3% – муцины. В норме слизь является селективным барьером, через нее внутрь не проходят молекулы размером более 1 кДа, хотя из организма выходят IgA, альбумин и другие белки, значительно большего размера. Селективные функции слизи означают структурированное пространство, при снижении pH менее 5 структурность слизи не обнаруживается [49]. Закисление желчи при воспалении обеспечивает выпадение муцина в осадок, что может формировать негомогенность и затем сладж в присутствии кальция и других кристаллов, обеспечивая рост желчных камней.

Классификация заболеваний ЖВС, реабилитационный потенциал, клинико-реабилитационные группы

Международная шкала нарушений и ограничений жизнедеятельности по функциональному классу (ФК) включает: ФК-0 – нормальное состояние, ФК-1 – легкое нарушение (до 25%), ФК-2 – умеренное (25-50%), ФК-3 – значительное (51-75%), ФК-4 – резко выраженное нарушение (76-100%), которые классифицируют на уровне органа, организма и на социальном уровне [50]. На основании ФО и коллоидных свойств желчи, заболевания ЖВС классифицируют по ФК (таблица 4) [32, 51]. Классификация характеризует динамику патологического процесса нарушений ЖВС, эффективность реабилитации, реабилитационный потенциал (РП). РП будет высоким, если заболевание относится к ФК-1, 2, 3 и достаточны консервативные методы коррекции (изменения обратимы); средним, если заболевание относится к ФК-3,4 и необходимы хирургические методы коррекции (изменения частично обратимы); низким, если заболевание относится к ФК-4 и необходима трансплантация печени (изменения в ЖВС необратимы). Внутри ФК можно оценить динамику клини-

Таблица 4

Классификация заболеваний ЖВС по ФК нарушений на уровне органа

ФК	Заболевания ЖВС
ФК-0	Отсутствие клинических проявлений заболеваний ЖВС, отсутствие изменений по результатам эхоскопии.
ФК-1	1.Клинические проявления заболеваний ЖВС без изменений по результатам эхоскопии и дуоденального зондирования. 2.Деформации желчного пузыря, выявленные методом эхоскопии, при гомогенном изображении полости желчного пузыря, без признаков воспаления стенки. 3.Наличие кристаллов в желчи по результатам микроскопии.
ФК-2	1.Дисфункция сфинктера Одди, желчных протоков, гиперкинезия желчного пузыря. 2.Холецистит, период острых проявлений. 3.Билиарный сладж, микрокалькулез.
ФК-3	1.Гипокинезия желчного пузыря. 2.Острый холецистит. 3.Склерозированный желчный пузырь. 4.Постхолецистэктомический синдром. 5.Камни в желчном пузыре 5 мм и более.
ФК-4	1.Состояния, требующие экстренного хирургического вмешательства: «отключенный» желчный пузырь, обтурация камнем желчных протоков, врожденные аномалии (атрезия желчевыводящих путей, киста общего желчного протока) и другие.

ческой симптоматики, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования (ухудшение, улучшение, состояние без перемен). Клинико-реабилитационные группы при заболеваниях ЖВС включают: КРГ 1.1. – дети с дисфункцией билиарного тракта и холециститом, впервые выявленные, при отсутствии врожденных аномалий и сладжа. КРГ 1.2. – дети, имеющие рецидивы функциональных и воспалительных заболеваний ЖВС, билиарный сладж и микрокалькулез, врожденные аномалии, функционально компенсируемые. КРГ 2. – дети, имеющие желчные камни более 5 мм диаметром, состояния после операции на ЖВС.

Лечение заболеваний ЖВС

Современные подходы к лечению заболеваний ЖВС у детей обобщены в методических рекомендациях [14, 52]. Следует отметить, что методы устранения боли, восстановления желчевыделения, обменных и иммунных процессов многообразны, что характеризует сложность проблемы, которая продолжает разрабатываться. Учитывая гиперчувствительность клеток, регулярность приёма пищи и её умеренное количество (разгрузка больного органа, устранение питательной среды для микробов) – первостепенные принципы лечебного питания, так как они устраняют повышенную активность миоцитов и регуляторных структур. Стихание клинической симптоматики позволяет расширить пищевой рацион, это делают постепенно, чтобы не вызвать срыва адаптации. В соответствии с диетой (стол №5) разрешают каши и макароны, супы молочные и вегетарианские, некрепкие мясные и рыбные бульоны, отварное мясо и рыбу, творог, кефир, неострый сыр. Нельзя жирное мясо (баранину, свинину, утку), острые блюда, копченое и жареное. Исключают грибы, шпинат, лук, редис, редьку. Нельзя торты, мороженое, шоколад, сдобное тесто, алкоголь. Кислые продукты (клюква, лимон) и газированные напитки могут спровоцировать спазм сфинктера Одди. Аллергены исключают, они увеличивают чувствительность клеток – иммунных, гладкомышечных, нервных, эндокринных. При гипотонии гладкой мускулатуры рекомендуют продукты с растительной клетчаткой (овощи и фрукты), курагу, шиповник и отруби. Значение пищевых ингредиентов изучается [3, 39, 41, 43].

Интенсивно разрабатываются методы снятия спазма гладкой мускулатуры билиарного тракта [28, 53, 54]. Различают нейротропные и миотропные спазмолитики. Первые из них (м-холинолитики) блокируют действие ацетилхолина на м-холинорецепторы (передачу импульсов в вегетативных ганглиях и нервных окончаниях), этим устраняется действие вегетативных нейронов на гладкомышечные клетки. Вторые действуют непосредственно на гладкомышечные клетки: блокируют фосфодиэстеразу, что увеличивает количество цАМФ, или блокируют натриевые каналы, всё это в конечном итоге уменьшает концентрацию внутриклеточного кальция. На все м-холинорецепторы действуют атропин, платифиллин, препараты белладонны, избирательно на ЖКТ воздействуют м1-холинолитики (пирензепин – гастроцепин, риабал), м1- и м3-холинолитики (бускопан), м3-холинолитики (зарифенацин, дарифенацин). На все гладкомышечные клетки действуют ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин, но-шпа – дротаверин), их назначают коротким курсом на 3-5 дней, более длительное применение формирует гипотонию. Изолированный эффект на ЖКТ оказывает блокатор натриевых каналов дюспаталин – мебеверин и препараты комплексного воздействия (гепабене, одестон, галстена), их назначают длительно. Но-шпа в 5 раз активнее папаверина, действует более продолжительно. Дюспаталин, купируя спазм, не вызывает гипотонию, действует на сфинктер Одди в 20 раз сильнее папаверина.

В связи с нарушением энтерогепатической циркуляции желчных кислот и иммунного ответа, интерес представляют препараты с комплексным эффектом (спазмолитики, холекинетики и холеретики), которые целесообразны после применения нейротропных и миотропных спазмолитиков, учитывая стимуляцию холереза. Разрабатывается синтез аналогов холецистокинина и препаратов с аналогичным эффектом. Одестон, подобно холецистокинину, избирательно расслабляет сфинктеры

Одди и Люткенса, не влияет на гладкую мускулатуру сосудов и кишечника. Как холеретик, увеличивает митохондриальный метаболизм гепатоцитов, содержание в желчи желчных кислот и натрия, при этом не повышает давление в ЖВС, так как одновременно устраняет спазм сфинктеров [55]. Гепабене (содержит фумарию, силимарин, силибинин) увеличивает выработку эндогенного холецистокинина, снижает всасывание холестерина в кишечнике, его синтез в печени и секрецию в желчь, стимулирует синтез белков, фосфолипидов, уменьшает цитолиз, регенерирует гепатоциты, действует как антиоксидант, производит противовоспалительный и антифибротический эффект [56]. Галстена (гомеопатическое средство) уменьшает цитолиз, внутрипеченочный холестаз, стабилизирует мембраны, нормализует коллоидные свойства желчи, моторику билиарного тракта, биоценоз кишечника, повышает местную иммунную защиту – увеличивает образование лизоцима, секреторного IgA, уменьшает активность мезенхимально – воспалительной реакции [57]. Индивидуальный подбор препаратов позволяет усилить наиболее необходимый эффект.

Золотым стандартом лечения заболеваний ЖВС является урсосан, его используют при ЖКБ, холестазе и гипокинезии желчного пузыря, в любом возрасте [1, 2, 43, 58, 59]. Урсосан – третичная желчная кислота: гидрофильная, высокополярная, нетоксичная, действует комплексно. Во-первых, конкурирует с агрессивными липофильными желчными кислотами, замещая их в пуле (подавляет реабсорбцию дезоксихолевой и литохолевой кислот в тонкой кишке, их захват на мембране гепатоцита). Во-вторых, ингибирует микросомальный фермент ГМК-КоА-редуктазу, подавляя синтез холестерина в печени и его секрецию в желчь, образует с холестерином жидкие кристаллы и растворяет холестериновые камни, уменьшает всасывание холестерина в кишечнике. В-третьих, встраивается в мембраны гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов ЖКТ, стабилизирует их структуру и функцию, улучшает транспортные системы. В-четвёртых, устраняет дисфункцию митохондрий и выход цитохрома С из мембран в цитозоль клетки, уменьшает концентрацию цитокинов и киллерную активность Т-лимфоцитов в отношении гепатоцитов, что уменьшает апоптоз, некроз и улучшает регенерацию гепатоцитов. В-пятых, ингибирует пролиферацию фибробластов, синтез коллагена, прогрессирование фиброза. Всё это облегчает желчевыделение, нормализует моторику билиарного тракта и микрофлору кишечника, иммунный ответ. Побочных эффектов не выявлено, показания к применению расширяются.

При спазме сфинктера Одди противопоказаны холеретики (усиливают образование желчи) и морфин (способствует спазму). При дуоденогастральном и гастроэзофагеальном рефлюксе используют антациды (маалокс, фосфалюгель, альмагель). Для коррекции микрофлоры при необходимости быстрого эффекта назначают пробиотики (бифидо- и лактобактерии), для длительного эффекта назначают пребиотики (пищевые субстраты для бифидо- и лактобактерий). При гипокинезии желчного пузыря используют холекинетики (магния сульфат, сорбит, ксилит), при отсутствии спазма сфинктеров и ЖКБ – холеретики (хофитол, холензим, аллохол) и тюбажи с минеральной водой. Лечение проводят курсами, по 10-14 дней в месяце 3-6 месяцев, тюбажи делают 2-3 раза в неделю, всего №10 [13]. При отсутствии эффекта назначают урсосан [58]. Всем больным необходима эмоциональная разгрузка, иногда седативные препараты (валериана, бром), транквилизаторы (седуксен, сибазон, нозепам) и антидепрессанты (фенибут, амитриптилин). Для уменьшения гиперчувствительности клеток показаны антигистаминные препараты.

Объём, интенсивность и длительность лечебных воздействий соответствуют ФК, КРГ, РП и клинической симптоматике на момент обследования, сочетание препаратов определяется наиболее слабым звеном патогенетического механизма, что составляет индивидуальный алгоритм лечебных воздействий. Только при длительном и комплексном лечении возможна коррекция патологического процесса в ЖВС.

Заключение

Заболевания ЖВС имеют нейроиммуноэндокринный механизм формирования, что определяет стойкость нарушений и прогрессирование патологического процесса. В структуре заболеваний ЖВС у детей преобладает дисфункция билиарного тракта. Диагностика дисфункции и холецистита остаётся сложной, при оценке клинической симптоматики необходимо учитывать механизм её формирования по уровню рефлекторных дуг. Дисмоторика и уменьшение ФО сохраняются при отсутствии клинических симптомов и являются причиной латентного прогрессирования патологического процесса, изменяя иммунный ответ. Основу лечения заболеваний ЖВС составляет лечебное питание. Коррекция лечебных воздействий проводится у каждого больного по индивидуальной программе. Предупреждение прогрессирования заболеваний ЖВС предотвращает развитие ЖКБ, формирование аллергической, аутоиммунной и онкопатологии, что характеризует социальный и экономический эффект.

Литература

1. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – М.: ГЭОТАР – МЕД., 2001. – 264 с.
2. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
3. Мараховский, Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. - № 1. – С.81 – 92.
4. Хавкин, А. И. Семиотика болезней печени. Болезни желчевыводящих путей // Гастроэнтерология детского возраста / А. И. Хавкин, Л. А. Харитонова; под ред. С. В. Бельмера, А. И. Хавкина. – М.: ИД Медпрактика, 2003. – С.266 – 329.
5. Царькова, О. Н. Лечение и исходы билиарного сладжа у детей: материалы одиннадцатой российской гастроэнтерологической недели / О. Н. Царькова, А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т.XV, № 5. – С. 105.
6. Schweizer, P. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. A prospective study / P. Schweizer, M. P. Lenz, H. J. Kirschner // Dig. Surg. – 2000. – Vol. 17, N 5. – P. 459 – 467.
7. Стрижелецкий, В. В. Особенности лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной хроническим панкреатитом: методические рекомендации / В. В. Стрижелецкий, А. П. Михайлов, С. Н. Мехтиев. – СПб, 2004. – 36 с.
8. Эпидемиология желчнокаменной болезни и холестаза в детском возрасте / А.Л.Наумова [и др.]//Вопросы детской диетологии.–2004.–Т.2, №5.– С.83.
9. Ермолов, А. С. Острый холецистит: современные методы лечения / А. С. Ермолов, А. А. Гуляев // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 16 – 18.
10. Хирургические болезни детского возраста: учеб.: в 2 т. / Ю.Ф.Исаков [и др.]; под ред. Ю. Ф. Исакова. – М.:ГЭОТАР - МЕД, 2004. – Т. 1. – 632 с.
11. Заболевания желчевыводящей системы / А.А. Баранов [и др.] // Детские болезни: учебник / А.А.Баранов [и др.]; под ред. А. А. Баранова. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004. – С. 550 – 556.
12. Староверов, Ю. И. Заболевания гепатобилиарной системы / Ю. И. Староверов // Педиатрия: учебное пособие для медицинских вузов / под ред. В. П. Шабалова. – СПб: Спец. лит., 2002. – С. 721–732.
13. Запруднов, А. М. Заболевания билиарного тракта у детей: аномалии развития, дисфункциональные расстройства / А. М. Запруднов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – № 5. – С. 37– 42.
14. Коровина, Н. А. Холепатии у детей и подростков: руководство для врача / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова. – М: Медпрактика, 2006. – 67 с.
15. Диагностика врожденных пороков развития у новорожденных / Н. Ш. Эргашев [и др.] // Детская хирургия. – 1999. – № 4. – С. 12 – 15.
16. Corrazziari, E. Functional disorders of the biliary tract and the pancreas / E.Corrazziari, E. A.Shaffer, W. J.Hogan // Gut. – 1999. – Vol.45. – P.1148– 1154.
17. Drossman, D. A. The functional gastrointestinal disorders and Rome II process / D. A. Drossman // Gut. – 1999. – Vol. 45. – Suppl. 2. – P. 111–115.
18. Смит, М. Т. Нарушение= функции сфинктера Одди / М. Т. Смит // Секреты гастроэнтерологии: пер с англ. / МакНелли. – М.: СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 1998. – Гл.34. – С.357 – 372.
19. Шептулин, А. А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 3. – С. 70 – 74.
20. Итоги X конгресса детских гастроэнтерологов России // РМЖ. – 2003. – Т.11, № 13. – С. 757 – 767.
21. Эйберман, А. С. Проект стандартов диагностики и лечения функциональных нарушений органов пищеварения у детей / А. С. Эйберман // РМЖ. – 2003. – Т.11, № 3. – С. 46 – 51.
22. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии / М.И. Пыков [и др.]; под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватолина. – М.: Видар. – 1998. – 376 с.
23. Солодкова, И. В. Холецистокинин сыворотки крови больных хроническим некалькулезным холецисти-

том / И. В. Солодкова, А. П. Солодков // Заболевания органов брюшной полости: сб. науч. трудов. – Смоленск, 1992. – С.71 – 75.
24. Немцов, Л. М. Дисморика желчного пузыря при билиарной патологии / Л. М. Немцов. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 183 с.
25. Хендерсон, Дж. М. Патофизиология органов пищеварения: пер. с англ./ Дж. М. Хендерсон. – М.: ООО БИНОМ–Пресс, Харьков: ООО «МТК–Книга». – 3-е изд., непр., 2005. – 272 с.
26. Семенова, О. В. Диагностическая информативность болевых симптомов при заболеваниях желчевыводящей системы у детей / О. В. Семенова // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т.5, № 1. – С. 54 – 62.
27. Семенова О.В. Закономерности формирования клинической симптоматики при заболеваниях желчевыводящей системы у детей / О.В.Семенова // Вестник ВГМУ. – 2007. – № 1. – С.49 – 58.
28. Корниенко, Е. А. Боли в животе у детей. Дифференциальный диагноз и алгоритмы лечения / Е. А. Корниенко // РМЖ. – 2005. – Т.13, № 18. – С. 1197–1201.
29. Семенова, О. В. Обоснование нормы эвакуации пузырной желчи с позиции доказательной медицины / О. В. Семенова // Вестник ВГМУ. – 2005. –Т.4, № 4. – С. 49 – 54.
30. Минушкин, О. Н. Билиарно-печеночная дисфункция (понятие, классификация, диагностика, лечебные подходы и место одестона в лечении): методические рекомендации / О. Н. Минушкин. – М., 2006. – 28 с.
31. Максимов, В. А. Дуоденальное зондирование / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов. – М.: ЗАО «Медицинская газета», 1998. – Вып. 9: Интеллектуальные технологии. – 192 с.
32. Семенова О. В. Классификация заболеваний желчевыводящей системы у детей по функциональному классу нарушений / О. В. Семенова // Медицинская панорама. – 2006. – № 1. – С. 90 – 93.
33. Семенова, О. В. Факторы риска заболеваний желчевыводящей системы у детей / О. В. Семенова // Медицинская панорама.– 2007. – № 2 – 2. – С. 69-74.
34. Возрастные особенности системы пищеварения / Г. В. Римарчук [и др.]; // Детская гастроэнтерология / А.А.Баранов [и др.]; под ред. А. А. Баранова, Г. В. Климанской, Г. В. Римарчук – М.: РАМН, Научный центр здоровья детей, 2002. – С. 5 – 87.
35. Таболин, В. А.Особенности метаболизма и печеночно-кишечной циркуляции желчных кислот у плода и новорожденного / В. А. Таболин, А. В. Иванова, Н. Н.Володин // Педиатрия. – 1997, № 3. – С. 89 – 98.
36. Дахно, А. Н. Результаты ультразвукового исследования желчевыводящей системы здоровых детей первых дней жизни / А. Н. Дахно. – Деп. в ВИНИТИ 08.09.88, № 6902 – В 88. – 20 с.
37. Новиков, Д. К. Клиническая иммунология: учебное пособие / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
38. Зайчик, А. Ш. Иммунный ответ и его нарушения / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов, А. Г. Васильев // Общая патофизиология с основами иммунопатологии: учебник для студентов медицинских вузов / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. – С. 395 – 446.
39. Корниенко, Е. А. Актуальные вопросы коррекции кишечной микрофлоры у детей: учебное пособие / Е. А. Корниенко. – М: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. – С. 48.
40. Кешав, С. Наглядная гастроэнтерология: учебное пособие: пер. с англ. С.В. Демичева / С. Кешав; под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2005. – 136 с.
41. Мехтиев, С. Н. Дисбактериоз кишечника (вопросы и ответы): методичекие рекомендации / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, С. М. Захаренко. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СРРФ, 2006. – 63 с.
42. Противоречивая микроэкология / И. В. Доморадский [и др.] // Российский химический журнал. – 2002. – Т 46, № 3. – С. 80 – 89.
43. Урсова, Н. И. Нарушения микрофлоры и дисфункция билиарного тракта у детей: руководство для практикующих врачей / Н. И. Урсова; под ред. Г. В. Римарчук. – М.: «Прототип», 2005. – 224 с.
44. Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии: пер. с англ. / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М.: Мир, 2006. – 320 с.
45. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
46. Семёнова, О.В. Дисфункция билиарного тракта и холецистит у детей, особенности иммунного ответа / О. В. Семёнова, А. А. Медникова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 63 науч. сессии сотрудников ун-та. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С.334 – 337.
47. Семенова, О. В. Акустическая негомогенность полости желчного пузыря и микроскопия желчи у детей / О. В. Семенова // Медицинская панорама. – 2006. – № 1. – С. 87 – 90.
48. Дыбан, П. А. Реактивные изменения стенки желчного пузыря на введение инородного тела / П. А. Дыбан // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1970. – Т. LIX, № 9. – С. 27 – 35.
49. Железная, Л.А. Структура и функции гликопротеинов слизи // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998, №1. – С. 30-37.
50. Смычёк, В. Б.Медико-социальная экспертиза и реабилитация / В. Б. Смычёк, Г. Я. Хулуп, В. К. Милькаманович. – Мн.: Юнипак, 2005. – 420 с.
51. Семенова, О. В. Оценка функционального класса нарушений желчевыводящей системы у детей: инструкция на способ / О. В. Семенова. – Витебск, 2005. – 4 с.
52. Бовбель, И. Э. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний органов пищеварения у детей: учебно - методическое пособие / И.Э. Бовбель, В. Ю. Малюгин А.В. Сукало. – Мн.: БГМУ, 2006 – 64 с.
53. Шульпекова, Ю. О. Лекарственные средства, воздействующие на моторику билиарного тракта /

Ю. О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 25 – 30.
54. Баранская, Е. К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли / Е. К. Баранская // Фарматека. – 2005. – № 14. – С. 58 – 65.
55. Яковенко, Э. П. Одестон в терапии заболеваний билиарного тракта / Э. П. Яковенко // Практикующий врач. – 2001. – № 19. – С. 30 – 32.
56. Волынец Г.В. Дисфункции билиарного тракта у детей. Опыт применения гепабене в комплексном лечении билиарных дисфункций у детей / Г.В.Волынец, А.И.Хавкин // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 16. – С. 967 – 971.
57. Исследование эффективности препарата галстена у пациентов с дискинезией желчевыводящих путей, хроническим холециститом и желчнокаменной болезнью / И. Н. Григорьев [и др.] // Клиническая медицина. – 2001. – № 11. – С. 52 – 54.
58. Использование препарата урсосан в лечении больных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – № 1. – С. 41– 45.
59. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике: применение урсофалька / Ю.Г. Мухина [и др.] // Фарматека. – 2005. – № 1. – С. 10 – 16.
60. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей: рекомендации и комментарии / С.В.Бельмер [и др.]. – М.: ГОУ Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию, 2006. – 42 с.

Поступила 07.05.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© ЛУД Л.Н., ЛУД Н.Г., 2008

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И БЕРЕМЕННОСТЬ

ЛУД Л.Н., ЛУД Н.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра онкологии с курсом ФПК и ПК

Резюме. Статья содержит информацию о диагностике и лечении рака молочной железы у беременных. Описаны особенности лечебных мероприятий (хирургический метод, химио-, гормоно- и лучевая терапия) в зависимости от срока беременности. Уделено внимание вопросу возможности беременности после лечения по поводу рака молочной железы. Подчеркнуто, что план лечения определяется индивидуально, с учетом стадии заболевания, срока беременности, факторов прогноза, желания пациентки сохранить данную беременность.

Актуальность данной проблемы обусловлена ростом заболеваемости раком молочной железы, в том числе и у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: *беременность, рак молочной железы, лечение (хирургическое, комбинированное, комплексное).*

Abstract. The article contains the information about the diagnosing and treatment of breast cancer in pregnant women. The peculiarities of treatment (surgical method, chemotherapy, hormonal and radiation therapy) depending on the term of pregnancy are described.

Much attention is paid to the problem of pregnancy possibility after treatment for breast cancer.

The idea that the treatment plan is determined individually taking into consideration the stage of the disease, the term of pregnancy, prognostic factors, patient's desire to preserve this pregnancy is also emphasized in the present article.

The urgency of this problem is conditioned by the increase in the morbidity of breast cancer including that in reproductive age women.

Заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) ежегодно увеличивается как в нашей стране, так и во всем мире.

Несмотря на то, что пик заболеваемости РМЖ отмечается у женщин старше 50 лет, около одной четверти случаев болезни диагностируется у женщин в репродуктивном возрасте, что обусловливает возможность ее сочетания с беременностью. Вопросам, касающимся диагностики и лечения РМЖ у беременных, в последние годы уделяется большое внимание [1-6].

Под определением «рак молочной железы», ассоциированный с беременностью, понимают возникновение РМЖ во время беременности, на фоне лактации и в течение одного года после завершения беременности.

Рак молочной железы – наиболее частая форма опухолей, диагностируемых во время беременности [5], на это новообразование приходится 17,8% среди разнообразных сочетаний злокачественных опухолей и беременности [3].

По различным данным, рак молочной железы, ассоциированный с беременностью, встречается с частотой от 1 клинического случая на 1360 женщин до 1 на 3200.

До 7,3% женщин моложе 45 лет, страдающих раком молочной железы, являются беременными или кормящими [9].

По данным зарубежных ученых, на 3 000 беременностей приходится 1 случай заболевания раком молочной железы. По данным

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра онкологии. - Луд Л.Н.*

T. White, основанным на наблюдении за 45 881 женщиной, заболевание развивается на фоне беременности или вскоре после родов у 2,8% обследованных.

Особенности диагностики рака молочной железы у беременных

РМЖ на фоне беременности характеризуется высокой частотой предшествующих гиперпластических процессов в ткани железы, хронической гиперэстрогенией, поздними (после 30 лет) первыми родами и прерванными последними беременностями, либо большим числом родов, но отсутствием беременности в сроки не менее 5 лет до последней беременности, сочетающейся с опухолью.

Считается, что беременность усугубляет течение рака молочной железы и особенно у больных с гормоночувствительными формами опухоли.

Для выбора тактики лечения необходимо тщательное обследование пациентки и плода, уточнение степени распространенности опухолевого процесса. Сложность патологии обусловливает необходимость участия в лечении врачей различных специальностей.

Приблизительно 70-80% беременных женщин, страдающих раком молочной железы, имеют узловую форму новообразования.

Поздняя диагностика РМЖ в период беременности является типичной ситуацией. Трудность постановки диагноза рака молочной железы во время беременности обусловлена рядом клинических признаков и особенностей физиологических изменений молочной железы. Гипертрофия, набухание молочных желез, изменение консистенции, усиленная васкуляризация в ответ на гормональную стимуляцию, а также ряд возможных осложнений (мастит, галактоцеле) затрудняют осмотр и маскируют развивающуюся опухоль. Резкое увеличение массы молочной железы во время беременности и лактации не всегда принимается в расчет врачом, наблюдающим беременность, и может быть расценено как нормальное физиологическое явление.

Особенно много ошибок допускают врачи при ведении больных с диффузными формами РМЖ, которые могут симулировать острые и хронические маститы.

Л.Ю. Дымарский приводит следующие причины поздней диагностики:

1) ошибочное мнение врачей, что рак молочной железы характерен главным образом для женщин в пре- и постменопаузе, а не для беременных и кормящих;

2) физиологическая гиперплазия долек и увелечение железы во время беременности маскирует опухоль; железа у кормящих упруга и напряжена, а дифференциальный диагноз между галактостазом, маститом и опухолью не всегда прост. Он может быть уточнен при маммографии и пункционной биопсии, но к этим методам у кормящих женщин прибегают редко.

Приблизительно 50% опухолей и опухолевидных образований, выявляемых в молочной железе на фоне беременности и лактации, составляет рак молочной железы. Затем по частоте поражения диагностируются галактоцеле и хронический лактационный мастит. В последние годы чаще встречаются стертые формы воспалительных поражений молочной железы, характеризующиеся если не полным отсутствием, то, по крайней мере, слабой выраженностью типичных клинических проявлений. Безусловно, с увеличением подобных форм воспалительных заболеваний значительно усложняется дифференциальная диагностика между ними и злокачественным поражением молочной железы. Соответственно возрастает число случаев недостаточно обоснованного и неадекватного проведения лечебных мероприятий. Кроме того, нередко отмечается нежелание пациенток выполнять определенные диагностические процедуры, в частности биопсию опухоли молочной железы. Все это может приводить к тому, что у беременной женщины с момента появления первых симптомов до установления диагноза проходит гораздо больше времени, чем в обычной ситуации, а лечение таких пациенток начинается, в среднем, на несколько месяцев позже, чем в общей группе больных раком молочной железы.

Диагностика базируется на наличии пальпируемой опухоли и данных пункционной биопсии. Физикальное обследование дол-

жно быть тщательным, включать пальпацию лимфатических узлов, определение изменений в молочной железе.

С учетом нередко получаемой ложноположительной цитологической картины при раке данной локализации в период беременности и лактации, обусловленной гиперпластическими процессами молочной железы, достоверным методом диагностики остается морфологическое исследование биоптата, полученного в результате трепанбиопсии опухоли, либо эксцизионной биопсии, выполняемой под местной анестезией. Биопсия позволяет получить морфологическое подтверждение диагноза, а также дает информацию о прогностических факторах (рецепторный статус, плоидность опухоли, экспрессия HER-2/neu, факторов апоптоза, ангиогенеза и т.д.).

Определение уровней рецепторов к стероидным гормонам в опухоли на фоне беременности обычно дает отрицательный результат. Это обусловлено зачастую блокированием рецепторов эстрогенами, присутствующими в этот период в повышенных концентрациях.

Наиболее информативным методом оценки состояния молочных желез является ультразвуковое исследование, особенно с допплерографией. При необходимости выполняется маммография. С целью исключения отдаленных метастазов проводится обследование пациентки по органам и системам.

Диагностическое обследование беременных женщин, больных раком молочной железы, должно максимально ограничивать воздействие ионизирующего излучения. Необходимо выполнять процедуры, не подвергающие опасности плод.

Во время первого триместра беременности приемлемым является выполнение только необходимого рентгенологического исследования. Выполняется рентгенография органов грудной клетки с обязательным использованием свинцового передника. Для оценки состояния органов брюшной полости и малого таза выполняется ультразвуковое исследование. Изотопное и компьютерно-томографическое сканирование выполнять не рекомендуется. Магнитно-резонансное исследование также не является безопасным для плода.

Лечение больных раком молочной железы во время беременности

Сам по себе факт сочетания рака молочной железы и беременности не может служить противопоказанием к лечению. С середины 50-х годов прошлого столетия появились оптимистические прогнозы относительно течения и отдаленных исходов заболевания у больных данной группы.

Высказываемое рядом онкологов и гинекологов утверждение об обязательном и немедленном прерывании беременности при установлении диагноза рак на сегодняшний день не является абсолютным. Считается, что прогноз при сочетании РМЖ с беременностью в целом хуже, тем не менее, несмотря на чувствительность опухолевой ткани к гормональной стимуляции в период беременности и лактации, при сравнении равнозначных по возрасту и стадии заболевания групп больных, выживаемость среди беременных и небеременных женщин одинакова (Barnovan Y., 1990). Прерывание беременности с последующим проведением химиотерапии не улучшает прогноза (Bush H., 1986).

При ранних стадиях заболевания наиболее предпочтительным является хирургический метод лечения. Хирургическое вмешательство под общим обезболиванием возможно, начиная с конца I триместра. Оперативное вмешательство и наркоз к развитию выкидыша не приводят, ощутимого вреда больной и ребенку не приносят.

Прерывание беременности показано у женщин в I триместре беременности. Во II и III триместрах при желании больной допустимо сохранение беременности до естественного родоразрешения, после чего проводится химио- и гормонотерапия по индивидуальному плану, с учетом содержания в опухоли рецепторов эстрадиола и прогестерона. Кесарево сечение во II и III триместрах выполняется при значительном местно-региональном распространении процесса. Профилактическая

овариэктомия у больных РМЖ в сочетании с беременностью нецелесообразна.

При локализованном опухолевом процессе показано прерывание беременности, если речь идет о раннем сроке с последующим лечением РМЖ. Возможно применение модифицированной радикальной мастэктомии с сохранением обеих грудных мышц с отсроченной маммопластикой (после родов). Органосохранные операции, во всех случаях требующие адъювантного облучения, целесообразнее использовать в конце II – начале III триместра, когда начало лучевой терапии можно отсрочить. Адъювантная химиотерапия при благоприятных прогностических факторах не показана; при неблагоприятных критериях прогноза возможно использование адъювантной химиотерапии сразу после родов. Гормонотерапия при положительном рецепторном статусе опухоли – прерогатива послеродового периода.

При местнораспространенном раке молочной железы показано прерывание беременности и лечение рака молочной железы по стандартным протоколам в зависимости от критериев прогноза. При абсолютном желании женщины сохранить беременность возможно назначение химиотерапии с последующим хирургическим вмешательством (радикальная мастэктомия, радикальная резекция), лучевая и гормонотерапия в этом случае откладывается на послеродовый период.

Лучевая терапия, в силу своей опасности для плода, во время беременности не проводится. Если лучевая терапия все-таки проводилась в I триместре, следует рекомендовать пациентке искусственное прерывание беременности.

Побочные эффекты облучения определяются соотношением срока беременности и величиной повреждающей дозы:

– эмбрион (1-2 недели) более подвержен воздействиям лучевой терапии;

– на стадии органогенеза (2-8 недели) более всего выражено тератогенное действие облучения;

– пороговая повреждающая доза – 0,1 Грей (Гр);

– доза 0,1-0,15 Гр приводит к дефектам развития, нарушениям ЦНС плода;

– 0,5-2 Гр задерживает развитие;

– 0,25 и более Гр приводит к уродствам.

Приблизительно у 70% больных РМЖ определяются положительные рецепторы к эстрадиолу и прогестерону в клетках опухоли. Взаимодействие этих рецепторов со стероидными гормонами приводит к развитию пролиферативных процессов в патологически измененной ткани молочной железы. Более ста лет назад было доказано, что удаление яичников, являющихся основным источником эстрогенов у женщин в пременопаузе, оказывает противоопухолевый эффект у больных с распространенными формами заболевания. Выключение функции яичников хирургическим, лучевым либо лекарственным способом приводит к снижению уровней эстрадиола, эстрона сульфата практически в 10 раз по сравнению с нормой. При этом определенное количество эстрогенов и прогестерона синтезируется за счет функции коры надпочечников путем реакции ароматизации андрогенов. Биосинтез стероидных гормонов в этом случае происходит в жировой, мышечной, костной и других тканях. Этот путь синтеза является основным в период менопаузы. Таким образом, угнетение функции яичников не обеспечивает полностью прекращения синтеза стероидных гормонов, что приводит к необходимости дополнительного лекарственного воздействия с целью прекращения стимуляции роста опухоли. Эффективной стратегией лечения больных с гормоночувствительными опухолями молочной железы явилась блокада гормональных рецепторов. Для этого используются различные антигормональные препараты.

Тамоксифен, обладающий выраженной тератогенностью, при беременности не применяется. Он может быть использован при рецептор-положительных опухолях у больных раком молочной железы, ассоциированным с беременностью, после родов.

Анальгетики, нестероидные противоспалительные агенты безопасны для использования во время беременности при минимальном тератогенном риске.

Лекарственные средства группы бисфосфонатов не рекомендуется назначать больным раком молочной железы в период беременности, так как эти препараты могут вызывать различного рода отклонения в развитии костной системы у плода ввиду проникновения через плаценту. Описаны случаи обратимой неонатальной гипокальциемии при приеме памидроната.

Противорвотные препараты – ондал, метоклопрамид, применяемые во время беременности, не оказывают неблагоприятного воздействия на плод, что было подтверждено двумя международными рандомизированными исследованиями.

Спорными вопросами являются безопасность и возможные побочные реакции, возникающие вследствие проводимой полихимиотерапии в период беременности.

Установлено, что цитостатические воздействия вызывают генетические повреждения в соматических клетках, включая перестройки в хромосомах, транслокации, делеции, мутации генов, анеуплоидию и нарушения клеточного цикла. В эксперименте на животных показано, что полихимиотерапия дает мутагенные, тератогенные и канцерогенные эффекты, может повреждаться плацента. Доказано, что большинство химиотерапевтических препаратов имеют молекулярный вес менее 600 килодальтон, вследствие чего они проникают через плаценту и включаются в эмбриональный кровоток, не связываясь с белками плазмы.

У беременных женщин замедлена моторная функция желудочно-кишечного тракта, задерживается жидкость во внутриклеточных пространствах и сосудах, снижена концентрация альбумина в плазме и повышены уровни перекисного окисления липидов в печени, повышен клиренс креатинина почек. Эти физиологические изменения в организме беременной женщины осложняют фармакокинетическое действие лекарств. Увеличивается вероятность развития различных неблагоприятных эффектов.

Влияние химиотерапии на здоровье плода зависит от типа, длительности и дозы назначаемых лекарственных средств, а также от срока беременности.

Поскольку организм плода чрезвычайно чувствителен к повреждающим воздействиям цитостатиков, назначать этот вид лечения в начале беременности не рекомендуется. При необходимости начало проведения полихимиотерапии переносится на II-III триместры беременности, когда препараты не смогут оказать повреждающего действия на плод. В случае абсолютной необходимости незамедлительного начала лечения, но при раннем сроке беременности, необходимо убедить пациентку в неизбежности прерывания протекающей беременности.

Наименьшим повреждающим действием обладают винкаалколоиды (винкристин, винбластин), антрациклины (доксорубицин) и циклофосфамид. Химиотерапия комбинацией препаратов по схеме АС (адриамицин, циклофосфан) не приводит к аномалиям развития плода, если лечение проводится во II или III триместрах беременности.

Побочные эффекты таксанов в настоящее время изучаются. Антиметаболиты обладают высоким тератогенным потенциалом. Эпирубицин не рекомендуется назначать в связи с его возможностью проникать через плацентарный барьер. Препараты платины также следует назначать с большой осторожностью, поскольку описаны случаи потери слуха, развития сердечных и церебральных врожденных пороков у плода при введении этих лекарств.

После родов грудное вскармливание ребенка нежелательно из-за возможного проникновения химиопрепаратов в грудное молоко и риска токсического действия на ребенка.

Благодаря ранней диагностике у части больных молодого возраста лечение может быть ограничено только хирургическим вмешательством, что не отразится на фертильности женщины. У больных раком молочной железы ранних стадий с неблагоприятными прогностическими факторами, получающих адъювантную химиотерапию в сочетании или без лучевой терапии, возможно развитие временной или постоянной аменореи (преждевременной менопаузы). Развитие аменореи за-

висит от возраста женщины, получающей адъювантную химиотерапию. У женщин старше 40 лет аменорея развивается в течение 2-4 мес. от начала химиотерапии, у женщин в возрасте от 30 до 39 лет необходима большая кумулятивная доза препаратов для индукции овариальной дисфункции, а у женщин моложе 30 лет, несмотря на гонадотоксическое действие цитостатиков, менструальный цикл сохраняется.

По гонадотоксическому действию химиотерапевтические препараты могут быть подразделены на следующие группы:

– препараты с доказанной гонадотоксичностью (циклофосфамид, мелфалан, эмбихин);

– предположительно гонадотоксичные (доксорубицин, блеомицин, винкристин, винбластин, цисплатин, цитозин, таксаны);

– относительно гонадотоксичные (метотрексат, 5-фторурацил, 6-меркаптопурин).

Продолжительность химической кастрации зависит от режима химиотерапии и возраста пациентки. Стандартом адъювантного цитостатического воздействия является проведение 6 курсов полихимиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, 5-фторурацил, метотрексат). Данная схема лечения приводит к развитию аменореи у 20-75% больных раком молочной железы в пременопаузе. Применение только циклофосфамида в монорежиме и других алкилирующих агентов блокирует функцию яичников у 9% пациенток.

Цитостатические воздействия, в основе которых – антрациклин-содержащие производные, также назначаются для адъювантной химиотерапии. Так, схема CAF (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил) приводит к развитию искусственной менопаузы у 60% больных. Схема, включающая применение 6 курсов эпирубицина в сочетании с циклофосфамидом и 5-фторурацилом, вызывает аменорею в 51% случаев. Меньшее количество курсов (4) и более низкие дозы химиопрепаратов угнетают функцию яичников приблизительно у 34% пациенток [11, 12].

Таксан-содержащие режимы (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид) значительно сильнее (в 62% случаев) подавляют овариальную функцию в сравнении с антрациклин-содержащими режимами.

Частота индуцированной химической кастрации зависит от возраста пациентки. Установлено, что у больных моложе 40 лет она развивается в 22-61% случаев, у женщин старше 40 лет – в 61-97% случаев [13, 17].

Было проведено 2 клинических испытания III фазы [14, 15, 16], предполагавших изучение вероятности развития химической кастрации у больных раком молочной железы. В исследованиях приняли участие 423 пациентки пременопаузального возраста.

Лечение проводилось по схеме – 6 курсов полихимиотерапии по схеме: эпирубицин, циклофосфамид, 5-фторурацил. Уровень аменореи составлял: 24%, 38% и 67% у пациенток в возрасте моложе 35 лет, 35-40 лет и старше 40 лет соответственно (рис. 1). Хотя отмечается выраженная тенденция к росту частоты аменореи с увеличением возраста, существует небольшое количество пациенток, у которых развивается химическая кастрация вследствие проведения цитостатического лечения, несмотря на очень молодой возраст. Это свидетельствует о том, что существует много различных факторов, которые могут приводить к химической кастрации у больных раком молочной железы.

Адъювантная гормонотерапия тамоксифеном увеличивает частоту развития искусственной менопаузы у небольшого числа пациенток, преимущественно у женщин старше 40 лет. Риск возникновения менопаузы после приема тамоксифена возрастает на 10% в сравнении с применением только химиотерапии. Гонадотропные рилизинг-факторы приводят к обратимому угнетению функции яичников. Обратимость этого эффекта также зависит от возраста больных. Установлено, что у 90% пациенток моложе 40 лет после 2-летней фармакологической кастрации овариальная функция восстанавливается спустя 1 год после окончания лечения. У больных старше 40 лет функция яичников восстанавливается только в 70% случаев [18].

В результате проведенных исследований было установлено, что отсутствие ежемесяч-

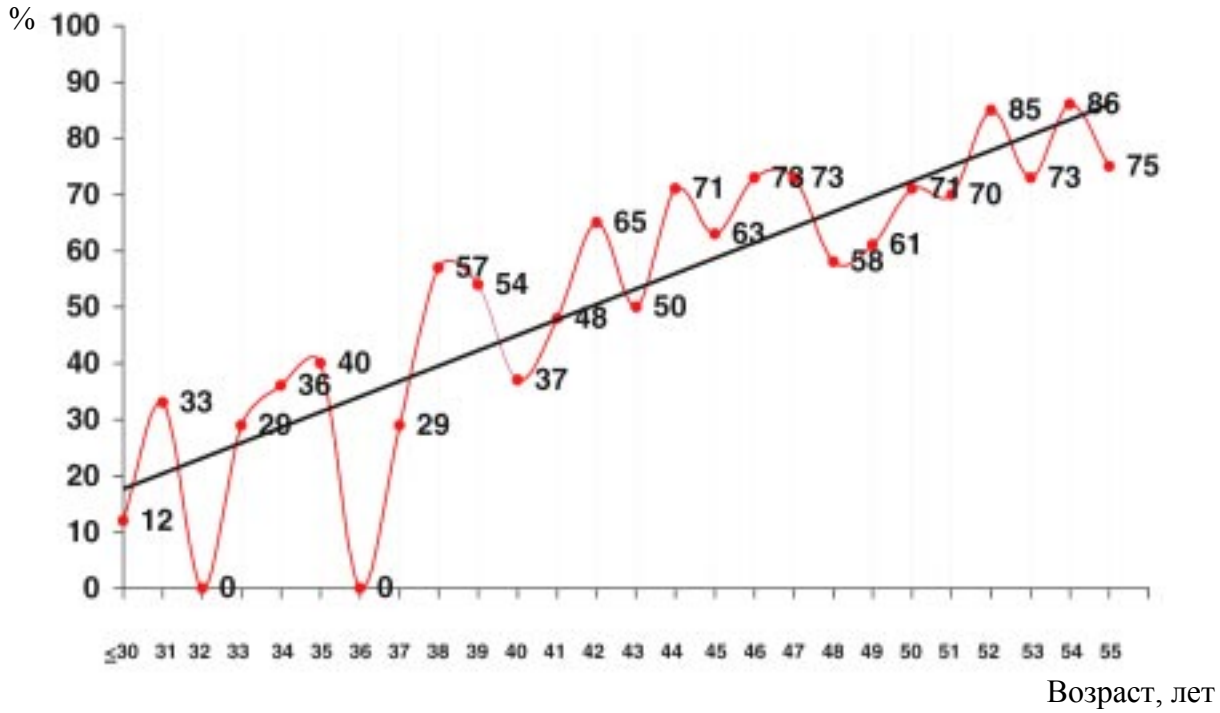


Рис. 1. Развитие химической кастрации у больных раком молочной железы в зависимости от возраста [10].

ной функции яичников не обязательно указывает на ее недостаточность. Предклимактерические уровни эстрадиола были обнаружены у больных с аменореей на фоне проводимой химиотерапии. Различные тесты: определение концентрации фолликулостимулирующего гормона, ультразвуковое исследование органов малого таза и др., могут помочь в диагностике недостаточности функции яичников и, соответственно, прогнозировать уменьшенную вероятность развития беременности.

В настоящее время пока нет никаких стандартных методов терапии, способных предотвратить блокаду яичниковой функции вследствие проводимого химиогормонального лечения по поводу рака молочной железы. В странах Западной Европы и Америки рассматриваются стратегии [20], предполагающие использование медикаментозных агентов с целью стимуляции овуляции. Эти методики применимы у больных с гормонозависимыми формами рака молочной железы. Для больных в пременопаузе, пролеченных по поводу рака молочной железы, наиболее приемлемым является оплодотворение in vitro и криосохранение эмбрионов после предшествующей гормональной стимуляции яичников. Многообещающими препаратами являются фолликулостимулирующий гормон и летрозол. Вместе с тем, недавно появились сообщения о патологии развития плода (со стороны сердечно-сосудистой, двигательной систем) при использовании летрозола с целью яичниковой стимуляции. Это ставит дополнительные вопросы о возможности использования данного препарата [7]. Другим потенциально важным подходом к тому, чтобы защитить функцию яичников от токсического действия цитостатической терапии, является применение аналогов гонадотропных рилизинг-гормонов до и во время проведения химиотерапии. Постоянное введение аналогов-рилизинг гормонов уменьшает выработку естественного фолликулостимулирующего гормона и блокирует функцию яичников, защищая их, таким образом, от токсического воздействия цитостатиков. Поскольку цитостатики оказывают наибольшее повреждающее действие на быстро делящиеся клетки, было сделано предположение о том, что состояние индуцированного инги-

бирования гонад во время введения химиопрепаратов может защитить яичники [8].

Этот подход был предложен как возможный метод защиты гонад [21] от повреждающего действия химиотерапии. Есть убедительные доказательства, полученные на самках крыс и резус макаках, что лечение аналогами гонадотропного рилизинг-фактора может снизить овариотоксичность химиотерапии, а также имеются предварительные клинические данные, предполагающие, что этот подход применим и у пациенток с лимфомой.

Различные клинические испытания II фазы оценили роль данного метода у молодых больных раком молочной железы. Возобновление функции яичников в основном оценивалось по менструальной функции или по уровням гормонов (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий, эстрадиол).

Отсутствие возможности оценки «резерва» яичников в этих исследованиях II фазы не позволяет предсказать ни длительность функции яичников, ни «родовый» потенциал женщин, у которых лечение аналогами гонадотропного рилизинг-фактора имело успех. Более того, отклонения от протокола при отборе могли приводить к включению очень молодых пациенток, у которых и так низкий риск развития химиоиндуцированной менопаузы. Анализ уровня успешных случаев использования метода с применением аналогов гонадотропного рилизинг-фактора в зависимости от возраста показал, что в 94-100% происходит возврат месячных у пациенток моложе 40 лет в сравнении с 42-56% у больных старше 40 лет. Это свидетельствует о том, что возраст не может быть единственным определяющим фактором восстановления функции яичников.

Учеными Юго-Западной онкологической группы (SWOG) [19] проводится два проспективных рандомизированных исследования III фазы. В протоколы включены пациентки с позитивным и негативным гормонорецепторным статусом опухоли в пременопаузе. После лечения по поводу рака молочной железы в соответствии с рандомизацией одной группе больных проводится адъювантная полихимиотерапия, другой группе – адъювантная полихимиотерапия и фармакологическая кастрация рилизинг-гормонами. Аналогичное по дизайну исследование проводится итальянскими учеными (PROMISE) [22]. Предполагается, что у больных с гормоночувствительными опухолями молочной железы аналоги гонадотропного рилизинг-фактора оказывают протективный эффект на яичники и не приводят к развитию химиоиндуцированной менопаузы.

Считается, что искусственная кастрация ассоциируется с улучшением общего прогноза при раке молочной железы. Но данный факт никак не свидетельствует о том, что восстановление функции яичников и последующая продукция эстрогенов могут оказывать обратный эффект на выживаемость больных с гормонопозитивным раком молочной железы.

Лечение аналогами рилизинг-гормонов в этих исследованиях проводится в течение 2-х лет, обеспечивая, таким образом, обычно принятое время терапевтического подавления функции яичников.

Тесты, позволяющие оценить резервы функции яичников вследствие проводимой полихимиотерапии, проводятся до и после цитостатического воздействия с целью лучшей оценки роли такой стратегии.

Возможность беременности у женщин, перенесших лечение по поводу рака молочной железы

У молодых пациенток, перенесших лечение по поводу рака молочной железы ранних стадий и сохранивших фертильность, может возникнуть желание родить ребенка.

Беременность крайне нежелательна в течение первых 6 мес. после окончания химиотерапии в связи с тератогенным эффектом цитостатиков, кроме того, в течение первых 3-5 лет после лечения из-за остающегося неясным прогноза для будущей матери. Беременность может способствовать рецидиву заболевания и проявлению скрытых метастазов [9]. Вместе с тем, после хирургического лечения значительному числу больных проводится адъювантное химиолучевое лечение, что

может неблагоприятно сказаться на развитии плода. При решении вопроса о беременности у молодой пациентки желательно провести обследование на наличие мутации генов BRCA-1 и BRCA-2 ввиду высокого риска передачи потомству наследственной формы рака молочной железы и яичников.

Вопрос о возможности беременности после лечения по поводу рака молочной железы до сих пор не решен. Наряду с мнением о необходимости категорического запрещения последующих беременностей, в литературе можно встретить данные о возможном минимальном безопасном интервале между окончанием лечения и развитием беременности от 6 мес. до 5 лет (Anderson, 1979; Schwepne, 1979). Вместе с тем, нельзя не считаться с нередкой возможностью поздних метастазов РМЖ. Поэтому, взвешивая медицинские и этические аспекты, врач не имеет оснований запрещать, но и не должен сам рекомендовать новую беременность после лечения по поводу РМЖ.

В связи с нежелательностью беременности в ближайшие годы после лечения злокачественных опухолей, в комплекс мер по реабилитации этих больных должна входить контрацепция. Стероидные препараты, содержащие эстрогены и прогестероны, онкологическим больным (за исключением хорионкарциномы матки) не рекомендуется. У женщин репродуктивного возраста оправдано применение внутриматочной контрацепции.

Идеальный интервал между окончанием лечения по поводу рака молочной железы и развитием беременности неизвестен. Пациенткам рекомендуют планировать беременность не ранее чем через два года после завершения терапии по поводу рака молочной железы, поскольку прогрессирование заболевания происходит чаще всего в течение этого периода времени. Такие советы могут быть даны женщинам с благоприятным прогнозом. Пациенткам более молодого возраста желательно отложить беременность по крайней мере на 3 года, а больным с III стадией заболевания отсрочка беременности должна планироваться как минимум на 5 лет.

Заключение

Таким образом, лечение больных раком молочной железы во время беременности представляет в настоящее время серьезную проблему для клинических онкологов.

План лечения беременных, у которых диагностирован РМЖ, определяется индивидуально, с учетом стадии заболевания, сроков беременности, факторов прогноза, желания пациентки сохранить данную беременность.

Сохранение беременности у больных РМЖ – это всегда трудное решение, базирующееся на оценке степени распространенности процесса, срока протекающей беременности и биологических особенностей опухоли в каждом конкретном случае.

Литература

1. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант». – 2002. – 542 с.
2. Вишневская, Е. Е. Рак и беременность / Е. Е. Вишневская. – Мн.: Выш. шк. – 2000. – 320 с.
3. Вишневская, Е. Е. Ошибки в онкогинекологической практике: справочное пособие / Е. Е. Вишневская, Я. В. Бохман. – Мн.: Выш.шк., 1994. – 228 с.
4. Дымарский, Л. Ю. Рак молочной железы и беременность / Л. Ю. Дымарский // Злокачественные опухоли и беременность. – Л., 1981. – С. 122-134.
5. Практическое руководство по клинической маммологии / под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. – М., 2004. – 128 с.
6. Редкие случаи злокачественных заболеваний молочных желез / Л. А. Путырский [и др.]. – Гомель: РНИУП «Институт радиологии», 2004. – 96 с.
7. Biljan, M. The outcome of 150 babies following the treatment with letrozole or letrozole and gonadotropins / M. Biljan, R. Hemming, N. Brassard // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84. – Suppl. 1. – P. S 95.
8. Bines, J. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer / J. Bines, D. M. Oleske, M. A. Cobleigh // J. Clin. Oncol. – 1996. – Vol. 14. – P. 1718–1729.
9. Blakely, L. J. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence / L. J. Blakely [et al.] // Cancer. – 2004. – Vol. 100. – P. 465–469.
10. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications / L. Del Mastro [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 1997. – Vol. 43. – P. 183–190.
11. Fornier, M. N. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma

age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane / M. N. Fornier // Cancer. – 2005. – Vol. 104, N 8. – P. 1575–1579.
12. Breast cancer in young women: reproductive and late health effects of treatment / P. A. Ganz [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 4184–4193.
13. Henderson, I. C. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxurubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer / I. C. Henderson // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 976–983.
14. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the Zoladex early breast cancer research association study / W. Jonat [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4628–4635.
15. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer / M. N. Levine [et al.] // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – P. 2651–2658.
16. Li, C. I. Incidence of invasive breast cancer by hormone receptor status from 1992 to 1998 / C. I. Li, J. R. Daling, K. E. Malone // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 28–34.
17. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer / M. Martin [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 2302–1313.
18. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young early breast cancer patients / L. Mastro [et al.] // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17. – P. 74–78.
19. Chilbearing and survival after breast carcinoma in young women / B. A. Mueller [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 98. – P. 1131–1140.
20. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function and improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma / F. Recchia [et al.] // Cancer. – 2006. – Vol. 106. – P. 514–523.
21. Ovarian function protection with goserelin during adjuvant chemotherapy in premenopausal women with early breast cancer / A. Urriticoechea [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. – 2004. – Vol. 88. – Suppl. 1. – Abst. 6028. – P. S 229.
22. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial / M. Venturini [et al.] // J. Natl. Cancer. Inst. – 2005. – Vol. 97. – P. 1724–1733.

Поступила 08.05.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

КЛИНИКО-СТАБИЛОМЕТРИЧЕСКОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕЕ ФОРМЫ И ТЯЖЕСТИ

ЛИХАЧЕВ С.А., БОРИСЕНКО А.В., КАЧИНСКИЙ А.Н.

ГУ РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г.Минск

Резюме. Авторы изучили динамику изменений параметров постуральной функции при болезни Паркинсона в зависимости от степени тяжести заболевания с использованием динамической стабилометрии. Были определены наиболее информативные из изучаемых параметров постуральной функции, позволяющие выявлять, объективизировать и количественно оценивать двигательные нарушения при болезни Паркинсона, в том числе и на ранних стадиях развития болезни. Было установлено, что стабилометрические показатели, характеризующие выраженность постуральной неустойчивости при болезни Паркинсона, резко ухудшаются по мере утяжеления заболевания и при наличии в клинической картине заболевания тремора, независимо от тяжести болезни.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, двигательные нарушения, постуральная функция, динамическая стабилометрия.*

Abstract. The dynamic changes of the postural function parameters in Parkinson's disease depending on its severity were studied by means of dynamic stabilometry. The most informative postural function parameters enabling the revealing, objectivizing and quantitative estimation of the movement disorders in Parkinson's disease even at the early stages of the disease development were determined. It was found out, that stabilometry indices characterizing postural instability degree in Parkinson's disease worsened sharply with disease progression and in the presence of tremor in its clinical picture, irrespective of the disease severity.

Традиционно, диагностика болезни Паркинсона (БП) основывается на наличии трех основных симптомов: тремора, ригидности и гипокинезии [3, 10]. Считается, что постуральные нарушения (ПН) возникают на развернутых стадиях болезни. Для их диагностики и клинической оценки исследуют постуральную неустойчивость и оценивают нарушения походки [3, 4]. В последние годы для диагностики нарушений постуральной функции (ПФ) у больных с различными заболеваниями нервной системы стала использоваться стабилометрия [1, 2, 5-7, 9, 11]. Исследование ПФ на динамической стабилометрической платформе с использование различных видов физиологической нагрузки с активизацией проприоцептивных, зрительных и акустических систем позволяет комплексно оценить состояние ПФ [7, 8].

Адрес для корреспонденции: *220114, г.Минск, ул. Ф.Скорины, 24, ГУ РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, р. тел. (017) 267-16-95, e-mail: ninhmz@gmail.com. - Лихачев С.А.*

Цель исследования – изучить изменение параметров ПФ при БП в зависимости от тяжести течения заболевания, определить наиболее информативные из изучаемых параметров, позволяющие выявлять, объективизировать и количественно оценивать двигательные нарушения при БП, в том числе и на ранних стадиях развития болезни.

Методы

Исследование ПФ проведено в группе здоровых лиц (группа 1) и больных БП (груп-

па 2). В первую группу вошли 24 человека в возрасте от 43 до 71 года, средний возраст 51,1±1,6 года, у которых при неврологическом обследовании не выявлялись вестибулярные, координаторные и двигательные нарушения; во вторую группу – 47 человек в возрасте от 38 до 68 лет, средний возраст 54,7±1,4 года. Длительность заболевания составляла от 1 до 10 лет. Акинетико-ригидная форма была определена у 21 (44,7%) больного, ригидно-дрожательная у 14 (29,8%), дрожательно-ригидная у 12 (25,5%).

Для выявления закономерностей изменений изучаемых параметров ПФ по данным динамической постурографии при БП согласно цели исследования, в зависимости от тяжести течения заболевания, группа 2 была разбита на 2 подгруппы – 2.1 и 2.2. В подгруппу 2.1 были включены больные, у которых тяжесть заболевания соответствовала 1,0 – 2,0 стадии по Хен и Яру, в подгруппу 2.2 с 2,5 – 4,0 стадией болезни. Анализ и сравнение полученных данных проведены между группой здоровых и подгруппами больных 2.1 и 2.2, а также между этими подгруппами.

Тяжесть проявлений паркинсонизма в группе больных оценивалась по классификации Хен и Яра [3] и представлена в таблице 1.

Исследования ПФ проводились в положении пациента стоя в вертикальной позе на динамической стабилометрической платформе в 6 режимах записи:

1. – с открытыми глазами без фиксации взора;

2. – с фиксацией взора на неподвижном объекте;

3. – с закрытыми глазами;

4. – с открытыми глазами, с предъявлением биологической обратной связи (БОС) в виде зрительной стимуляции, сообщающей о недопустимом отклонении общего центра масс (ОЦМ) и указывающей направление ошибки;

5. – с открытыми глазами, с предъявлением БОС в виде акустической стимуляции, сообщающей о недопустимом отклонении ОЦМ;

6. – с закрытыми глазами, с предъявлением БОС в виде акустической стимуляции, сообщающей о недопустимом отклонении ОЦМ [7, 8].

Амплитуда возможных колебаний верхнего листа платформы в горизонтальной плоскости в любом направлении обеспечивала активацию проприоцепторов нижних конечностей, в первую очередь области голеностопных суставов и вестибулярных рецепторов. При различных режимах исследования, в дополнение к данным потокам сенсорной проприоцептивной и вестибулярной афферентации, на пациента направляли потоки другой разномодальной афферентации:

1. – плюс зрительная с рассеянным взором (ориентировочное зрение);

2. – плюс зрительная с фиксацией взора на объекте (преимущественное влияние фиксационного рефлекса);

3. – без подачи дополнительной афферентации;

4. – плюс зрительная на принципах БОС;

5. – плюс зрительная с рассеянным зрением, дополненная акустической на принципах БОС;

Таблица 1

Тяжесть течения заболевания при различных клинических формах болезни Паркинсона

Клиническая форма болезни	Стадии паркинсонизма по Хен и Яру						
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0	5,0
Акинетико-ригидная	3 (6,4%)	9 (19,1%)	2 (4,3%)	3 (6,4%)	2 (4,3%)	2 (4,3%)	-
Ригидно-дрожательная		3 (6,4%)	3 (6,4%)	2 (4,3%)	5 (10,6%)	1 (2,1%)	-
Дрожательно-ригидная	1 (2,1%)	2 (4,3%)	1 (2,1%)	4 (8,5%)	3 (6,4%)	1 (2,1%)	-
Всего	4 (8,5%)	14 (29,8%)	6 (12,8%)	9 (19,1%)	10 (21,3%)	4 (8,5%)	-

6. – плюс акустическая на принципах БОС.

Состояние ПФ оценивали по следующим параметрам: 1. n (количество отклонений общего центра масс (ОЦМ) за пределы заданных параметров в горизонтальной плоскости), 2. tÏ (суммарное время отклонений за одну минуту исследования), 3. Эпвп (эффективность поддержания вертикальной позы, которое рассчитывали по формуле Эпвп = (t / T) x 100%, где t – суммарное время нахождения ОЦМ в заданных параметрах допустимого отклонения, T – время тестирования.), 4. Свпо (среднее время постурального ответа, которое рассчитывали по формуле Свпо = t¯/ n, где t¯ - суммарное время нахождения ОЦМ за пределами заданных параметров возможного отклонения, n - количество отклонений ОЦМ за пределы заданных параметров в горизонтальной плоскости).

При анализе результатов исследования ПФ во 2 группе было установлено, что у 13 (27,7%) больных в режимах записи 1 – 3 отсутствовали корригирующие постуральные реакции, при этом обследуемые постоянно пребывали в положении «ошибка», т.е. в положении с постоянно смещенным ОЦМ. Эти больные выделены в группу 3. Анализ данных клинического обследования больных данной группы проводился отдельно.

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при исследовании ПФ в группе 1 и подгруппах 2.1, 2.2, представлены в таблицах 2, 3.

Как видно из представленных данных (табл.2), значения параметра ПФ n в группе1 и подгруппе 2.1 в режимах записи 1 и 2 практически не отличались между собой и составили 52,7±.4,8 и 51,9±3,2 в режиме 1 и 52,4±.4,0 и 54,4±.3,9 в режиме 2 соответственно. В подгруппе больных 2.1 при исследовании ПФ с функциональными нагрузками с закрытыми глазами, при зрительной и акустической стимуляции отмечено уменьшение значений n по сравнению со здоровыми лицами. В режимах записи 3,4,5 отмечена тенденция уменьшения значений этого параметра с 78,4±.5,3, 52,7±.4,7, 57,6±.4,6 до 68,0±.3,2, 46,0±.3,6 и 46,2±.3,4 соответственно, в режиме записи 6 отличие значений достоверное (81,5±4,9 и 59,5±3,8 соответственно, P<0,01). Сравнение значений n, полученных при записи параметров ПФ в группе 1 и подгруппе 2.2, выявило достоверное уменьшение n в группе больных в режимах записи 1 – 3, 5 и тенденцию к уменьшению в режиме записи 4,6, что свидетельствует о том, что по мере прогрессирования БП количество колебаний ОЦМ на динамической платформе и их амплитуда достоверно уменьшаются. Подтверждением этого служат и данные анализа изменений этого параметра ПФ в различных по тяжести заболевания подгруппах больных 2.1 и 2.2, представленные в табл.3, из которых также следует, что прогрессирование болезни приводит к достоверному уменьшению значений n в режимах записи 1, 2, 3, 5 и к аналогичным тенденциям в режимах записи 4, 6. В режимах записи 1 – 3,5 значения n в сравниваемых группах составили 52,7±4,8, 52,4±4,0, 68,0±3,2, 46,2±3,4 и 25,3±2,5, 28,7±3,4, 33,9±3,5, 34,9±5,1, в режимах записи 4,6 – 46,0±3,6, 59,5±3,8 и 33,9±3,5, 46,2±6,8 соответственно.

Анализ полученных данных также показал, что в начальных стадиях БП (подгруппа 2.1) значения параметра ПФ t¯ (табл.2), в режиме записи 1, существенно не отличались от значений t¯ у здоровых лиц (группа 1) и составили 33,7±1,8, 33,5±1,9 соответственно. Достоверные отличия с увеличением значений этого параметра ПФ в подгруппе 2.1 по сравнению с группой 1 были выявлены только в режимах записи 2 - 4 и составили 37,1±1,5, 47,1±1,0, 34,5±2,0 и 31,7±1,5, 43,4±1,5, 27,4±1,9 соответственно. Выявлена тенденция увеличения значений t¯ в режимах записи 1,2 в подгруппе 2.2 при сравнении с подгруппой 2.1 (табл.3). Значения t¯ в подгруппах 2.2 и 2.1 в этих режимах записи составили 38,1±3,4, 43,1±3,5 и 33,7±1,8, 37,1±1,5 соответственно. Достоверных отличий значений t¯ в подгруппах больных 2.1 и 2.2 по сравнению с группой здоровых лиц (табл.2) в режимах записи 1,5,6 и при сравнении между собой подгрупп 2.1 и 2.2 (табл.3) при исследовании в режимах записи 1 – 6 не было выявлено.

Таблица 2

Сравнительная характеристика изменений параметров постуральной функции в группах здоровых лиц и с болезнью Паркинсона в группах 2.1 и 2.2

Показатели	Режим записи 1			Режим записи 2			Режим записи 3		
	Группа 1	Группа 2.1	Группа 2.2	Группа 1	Группа 2.1	Группа 2.2	Группа 1	Группа 2.1	Группа 2.2
n	51,9 ±3,2	52,7 ±4,8	25,3 ±2,5 ***	54,4 ±3,9	52,4 ±4,0	28,7 ±3,4***	78,4 ±5,3	68,0 ±3,2	33,9 ±3,5***
t^-	33,5 ±1,9	33,7 ±1,8	38,1 ±3,4	31,7 ±1,5	37,1 ±1,5 *	43,1 ±3,5**	43,4 ±1,5	47,1 ±1,0 *	47,9 ±1,5
Эпвп	44,0 ±3,1	45,2 ±2,8	36,6 ±5,7	47,2 ±2,5	38,1 ±2,5 *	32,3 ±4,6**	27,6 ±2,5	22,1 ±1,6	20,1 ±2,5
Свпо	0,70 ±0,07	0,69 ±0,04	1,58 ±0,15***	0,61 ±0,03	0,78 ±0,05**	1,65 ±0,17***	0,60 ±0,04	0,72 ±0,04*	2,12 ±0,65 *
n	52,7 ±4,7	46,0 ±3,6	40,0 ±5,0	57,6 ±4,6	46,2 ±3,4	34,9 ±5,1**	81,5 ±4,9	59,5 ±3,8**	46,2 ±6,8
t^-	27,4 ±1,9	34,5 ±2,0*	33,9 ±2,5	30,1 ±2,1	30,0 ±1,7	28,0 ±3,8	41,4 ±1,4	40,3 ±1,7	38,8 ±2,3
Эпвп	54,3 ±3,3	42,5 ±3,3 *	43,4 ±4,2	49,8 ±3,5	50,0 ±2,8	53,3 ±6,2	30,9 ±2,2	32,8 ±2,9	35,4 ±3,9
Свпо	0,53 ±0,02	0,80 ±0,06***	0,95 ±0,09***	0,54 ±0,03	0,69 ±0,04**	0,97 ±0,15*	0,53 ±0,02	0,72 ±0,05*	1,04 ±0,13**

Примечания.

1. Показатели: n – количество ошибок, t^- – суммарное время ошибок, Эпвп – эффективность поддержания вертикальной позы, Свпо – среднее время постурального ответа.
2. Режимы записи: 1 – глаза открыты без фиксации взора, 2 - глаза открыты с фиксацией взора, 3 – глаза закрыты, 4 – глаза открыты, зрительная стимуляция, акустическая стимуляция: 5 - глаза открыты, 6 - глаза закрыты.
3. Достоверность различий: * P< 0,05, ** P< 0,01, *** P< 0,001.

Таблица 3

Сравнительная характеристика изменений параметров постуральной функции в группах больных болезнью Паркинсона 2.1 и 2.2

Показатели	Режим записи 1		Режим записи 2		Режим записи 3	
	Группа 2.1	Группа 2.2	Группа 2.1	Группа 2.2	Группа 2.1	Группа 2.2
n	50,6±4,8	25,3±2,5***	52,4±4,0	28,7±3,4***	68,0±3,2	33,9±3,5***
t^-	33,7±1,8	38,1±3,4	37,1±1,5	43,1±3,5	47,1±1,0	47,9±1,5
Эпвп	45,2±2,8	36,6±5,7	38,1±2,5	32,3±4,6	22,1±1,6	20,1±2,5
Свпо	0,69±0,04	1,58±0,13***	0,78±0,05	1,65±0,17***	0,72±0,04	2,12±0,65*
n	46,0±3,6	40,0±5,0	46,2±3,4	34,9±5,1 *	59,5±3,8	46,2±6,8
t^-	34,5±2,0	33,9±2,5	30,0±1,7	28,0±3,8	40,3±1,7	38,8±2,3
Эпвп	42,5±3,3	43,4±4,2	50,0±2,8	53,3±6,2	32,8±2,9	35,4±3,9
Свпо	0,80±0,06	0,95±0,09 *	0,69±0,04	0,97±0,15	0,72±0,05	1,04±0,13 *

Примечания.

1. Показатели: n – количество ошибок, t^- – суммарное время ошибок, Эпвп – эффективность поддержания вертикальной позы, Свпо – среднее время постурального ответа.
2. Режимы записи: 1 – глаза открыты без фиксации взора, 2 – глаза открыты с фиксацией взора, 3 – глаза закрыты, 4 – глаза открыты, зрительная стимуляция, акустическая стимуляция: 5 – глаза открыты, 6 – глаза закрыты.
3. Достоверность различий: * P< 0,05, ** P< 0,01, *** P< 0,001.

Проведенный анализ изменений значений Эпвп в подгруппе 2.1 по сравнению с группой здоровых лиц показал, что у больных БП в режиме записи 1 (табл.2) Эпвп достоверно не отличались (45,2±2,8, 44,0±3,1 соответственно). В подгруппе 2.2 была отмечена тенденция к уменьшению значений этого показателя при регистрации в режиме записи 1 при сравнении со здоровыми лицами (36,6±5,7, 44,0±3,1 соответственно) и при сравнении подгрупп 2.2 и 2.1 (табл.3) (36,6±5,7, 45,2±2,8 соответственно). При фиксации взора (режим записи 2) выявлено достоверное уменьшение значений этого параметра ПФ у больных в подгруппе 2.1 по сравнению со здоровыми лицами (38,1±2,5, 47,2±2,5 соответственно, $P<0,05$). Выявленная тенденция сохранялась у больных в подгруппе 2.2 при сравнении значений Эпвп с группой 1 (32,3±4,6, 47,2±2,5 соответственно, $P<0,01$) (табл.2) и с подгруппой 2.1 (табл.3). Была отмечена тенденция уменьшения значений Эпвп в подгруппах 2.1 и 2.2 по сравнению со здоровыми лицами в режиме записи 3 (табл.2). В тоже время достоверных изменений значений Эпвп у больных подгруппы 2.2 по сравнению с подгруппой 2.1 в режимах записи 3, 4, 5, 6 (табл.3) не обнаружено.

Сравнительный анализ изменений Свпо показал, что у больных БП в подгруппе 2.1 по сравнению со здоровыми лицами в режиме записи 1 не выявил достоверных отличий значений этого показателя (0,69±0,04 и 0,70±0,07 соответственно) (табл. 2). Достоверные отличия выявлены в подгруппе 2.1 при использовании различных функциональных нагрузок. В режимах записи 2.3,4,5,6 (табл.2) значения Свпо в сравниваемых группах составили 0,78±0,05, 0,72±0,04, 0,80±0,06, 069±0,04, 0,72±0,05 и 0,61±0,03, 0,60±0,04, 0,53±0,02, 0,54±0,03, 0,53±0,02 соответственно. Представленные в табл. 2,3 данные свидетельствуют, что при прогрессировании болезни средняя скорость постурального ответа имеет тенденцию к уменьшению. Достоверные отличия значений Свпо отмечены как при сравнении подгруппы 2.2 и группы 1, так и подгрупп 2.2 и 2.1.

Как видно из представленных данных и проведенного анализа, наиболее информативными из изучаемых параметров, позволяющих выявлять, объективизировать и количественно оценивать двигательные нарушения характерные для БП, в том числе и на ранних стадиях развития болезни, являются n, Свпо. Анализ полученных результатов позволяет утверждать, что предлагаемые параметры отражают выраженность двигательных нарушений при БП и могут быть предложены как объективные и достоверные критерии оценки выраженности двигательных нарушений при БП.

При анализе клинических проявлений БП в группе 3 было установлено, что среди них преобладали больные (69,2%) с 3,0 – 4,0 стадией тяжести заболевания и те, у которых в клинической картине заболевания присутствовал тремор (76,9%). Распределение больных группы 3 по клиническим формам заболевания и тяжести проявлений паркинсонизма представлены в таблице 4.

Проанализированы выраженность проявлений постуральной неустойчивости в группе 3 по данным унифицированной рейтинговой шкалы проявлений паркинсонизма [3] (УРШ), пункты 13,14,29,30. Падения различной частоты наблюдались у 30,8% обследованных, застывания – редкие у 30,8%, периодические у 23,1%, замедленная ходьба короткими шагами без пропульсий у 46,2%, постуральная неустойчивость (реакция на внезапный толчок назад) выявлена у 100,0% больных (ретропульсия, с самостоятельным восстановлением у 30,8%, отсутствие постурального ответа у 69,2%. В среднем, проявления постуральной неустойчивости по данным УРШ в 3 группе составили 3,5 балла.

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что нарушения ПФ при БП выявляются уже на начальных стадиях развития болезни и проявляются в уменьшении количества и амплитуды колебаний ОЦМ, а также в уменьшении скорости постурального ответа по сравнению со здоровыми лицами. Прогрессирование БП сопровождается достоверным уменьшением количества и амплитуды колебаний ОЦМ,

Таблица 4

Тяжесть течения заболевания при различных клинических формах болезни Паркинсона в группе 3 (n = 13)

Клиническая форма болезни	Стадии паркинсонизма по Хен и Яру						
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0	5,0
Акинетико-ригидная	-	-	-	1 (7,7%)	-	2 (15,4%)	-
Ригидно-дрожательная	-	1 (7,7%)	1 (7,7%)	1 (7,7%)	3 (23,1%)	1 (7,7%)	-
Дрожательно-ригидная	-	-	-	-	2 (15,4%)	1 (7,7%)	-
Всего	-	1 (7,7%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	5 (38,5%)	4 30,8%	-

уменьшением среднего времени постурального ответа. Наиболее информативными параметрами ПФ, исследуемыми при динамической постурографии, позволяющими выявлять, объективизировать и количественно оценивать выраженность двигательных нарушений при БП, в том числе и на ранних стадиях развития болезни, являются показатели n (количество ошибок) и Свпо (среднее время постурального ответа). Стабилометрические показатели, характеризующие выраженность постуральной неустойчивости при БП, резко ухудшаются при наличии в клинической картине заболевания тремора (дрожательно-ригидная форма болезни), независимо от тяжести болезни.

Ниже приводятся истории болезни двух пациентов БП ригидно-дрожательной формой с 1,0 и 3,0 степенью тяжести болезни.

1) Больная Д., 50 лет, И/б № 1859/931, находилась на лечении в I неврологическом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом: Болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 1,0 степени тяжести по Хен и Яру.

При поступлении предъявляла жалобы на скованность, неловкость в левой руке, дрожь в левой кисти в покое, усиливающиеся при волнении. Считает себя больной около 10 месяцев, когда появились вышеописанные жалобы.

Неврологический статус: В сознании, ориентирована в пространстве, месте, времени. Легкая гипомимия. Патологии со стороны черепно-мозговых нервов не выявлено. Мышечный тонус в левых конечностях по экстрапирамидному типу, больше выражен в руке. Тремор покоя в левой руке. Толчковая проба нарушений устойчивости не выявляет. При ходьбе отсутствуют содружественные синкинезии в левой руке. Мышечная сила в руках и ногах достаточная. Расстройств чувствительности нет. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, равновеликие. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчива.

Проявления постуральной неустойчивости по данным УРШ составили по пунктам: 13. падения – 0 б, 14. застывания во время ходьбы – 0 б, 29. нарушения походки – 0 б, 30. постуральная неустойчивость – 1 б. Общая оценка постуральной неустойчивости – 1 б.

Обследование:

МРТ головного мозга: релаксационные характеристики вещества мозга обычные. Базальные цистерны, желудочки мозга, кортикальные борозды умеренно расширены. Срединные структуры не смещены. Очагового и объемного поражения мозга не выявлено.

Динамическая постурография: результаты представлены в таблице 5. Больная вошла в группу 2.1.

Из приведенных в табл. 5 данных и сравнении их со средними значениями параметров ПФ у здоровых лиц (табл. 2) следует, что у

Таблица 5

Данные параметров постуральной функции больных Д и С

Показатели	Режим 1		Режим 2		Режим 3		Режим 4		Режим 5		Режим 6	
	Д	С	Д	С	Д	С	Д	С	Д	С	Д	С
n	63	1	81	1	69	1	40	14	36	12	56	27
$\bar{t}$	48	60	48	60	45	60	40	34	44	19	50	42
Эпвп	20	0	20	0	25	0	33	43	27	68	17	30
Свпо	0,76	0	0,59	0	0,65	0	1,00	2,43	1,22	1,58	0,89	1,56

больной Д. отмечается увеличение n, $\bar{t}$, и уменьшение Эпвп в режимах записи 1-3, значительное уменьшение n, увеличение $\bar{t}$, соответственно снижение Эпвп, а также значительное уменьшение Свпо в режимах записи 4 – 6. Таким образом, из представленных данных видно, что уже на ранних стадиях БП, когда неврологическое обследование выявляет минимальные признаки постуральной неустойчтвости (1 б), при динамической постурографии выявляются нарушения ПФ, характерные для БП.

2) Больной С., 62 лет, И/б №202/103, находился на лечении в I неврологическом отделении РНПЦ неврологии и нейрохирургии с диагнозом: Болезнь Паркинсона, ригидно-дрожательная форма, 3,0 степени тяжести по Хен и Яру.

При поступлении предъявлял жалобы на постоянное дрожание рук и ног, более выраженное справа, скованность и неловкость, более выраженные в левых конечностях, затруднение и неуверенность, периодические застывания при ходьбе. Впервые дрожание правой руки отметил 3 года назад. Затем присоединилась скованность в конечностях, больше в левых. Двусторонняя симптоматика развилась около года назад.

Неврологический статус: В сознании, ориентирован в пространстве, месте, времени. Легкая гипомимия. Патологии со стороны черепно-мозговых нервов не выявлено. Мышечный тонус в верхних конечностях по типу «зубчатого колеса». Выраженный, постоянный тремор покоя рук, умеренный, периодический головы и подбородка, ног. Толчковая проба выявляет отсутствие постурального ответа. Легкая олиго-брадикинезия. Походка укороченным шагом с элементами пропульсий. При ходьбе отсутствуют содружественные синкинезии в левой руке. Мышечная сила в руках и ногах достаточная. Расстройств чувствительности нет. Сухожильно-периостальные рефлексы живые, равновеликие. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга устойчив.

Проявления постуральной неустойчивости по данным УРШ составили по пунктам: 13. падения – 0 б, 14. застывания во время ходьбы – 2 б, 29. нарушения походки – 2 б, 30. постуральная неустойчивость – 2 б. Общая оценка постуральной неустойчивости – 6 б.

МРТ головного мозга: желудочки мозга несколько расширены, без деформации. Цистерны и борозды основания мозга, латеральные щели, кортикальные борозды расширены в основном в лобных отделах. Плотностные характеристики вещества мозга не изменены.

Динамическая постурография: результаты представлены в таблице 5. Больной вошел в группу 3.

Из представленных в табл. 5 данных видно, что у больного С. отсутствуют корригирующие постуральные реакции в режимах записи 1 – 3 и его ОЦМ постоянно пребывает в положении «ошибка». При этом по данным динамической постурографии $n = 1$, $\bar{t} = 60$ сек, Эпвп = 0, Свпо = 0. При сравнении параметров ПФ у больных Д и С в режимах записи 4 – 6, полученные результаты свидетельствуют, что при более тяжелой стадии болезни n значительно уменьшается, Свпо снижается до значений больше 1,0 сек. Полученные стабилометрические данные коррелируют с оценкой постуральной неустойчивости по данным УРШ (6 б).

Заключение

1. Нарушения ПФ при БП выявляются с помощью динамической постурографии на ранних стадиях развития болезни, при тяжелых формах болезни они значительно нарастают.

2. Наиболее информативными параметрами, характеризующими ПФ при БП, являются n (количество ошибок) и Свпо (среднее время постурального ответа).

3. Значительное ухудшение показателей ПФ обнаружено при наличии следующих синдромов: а) постуральной неустойчивости; б) тремора. Худшие значения показателей ПФ обнаруживаются у больных с дрожательно-ригидной формой БП.

Литература

1. Абакян, Р. К. Применение биотренинга по стабилограмме в комплексном лечении больных паркинсонизмом: дис. … канд. мед. наук / Р. К. Абакян. – М., 2001.
2. Вялкова, А. Б. Нарушение позы и ее коррекция у больных ишемическим инсультом и идиопатическим паркинсонизмом: дис. … канд. мед. наук / А. Б. Вялкова. – М., 2003.
3. Голубев, В. Л. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма / В. Л. Голубев, Я. И. Левин, А. М. Вейн. – М.:Медпресс, 1999. – 416 с.
4. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона / Е. А. Карпова [и др.] // Неврол. журн. – 2003. – № 2. – С. 36-42.
5. Карпова, Е. А. Постуральные нарушения при болезни Паркинсона (клинико-стабилометрический анализ): дис. … канд. мед. наук / Е. А. Карпова. – М., 2003.
6. Клинико-стабилометрический анализ постуральных нарушений при болезни Паркинсона / Е. А. Карпова [и др.] // Неврол. журн. – 2004. – № 1. – С. 37-41.
7. Лихачев, С. А. Исследование функции равновесия в клинике нервных болезней / С. А. Лихачев, А. В. Борисенко, А. Н. Качинский // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сборник науч. трудов. – Минск, 2007. – С. 80-89.
8. Лихачев, С.А. Состояние постуральных функций при болезни Паркинсона по данным постурографии / С.А. Лихачев, А.В. Борисенко, А.Н. Качинский // Неврологический журнал. – 2008. – Т.13, № 1. – С. 23-26.
9. Сквоцов, Д.В. Клинический анализ движений. Стабилометрия / Д.В. Скворцов. – М.: «Антидор», 2000. – 344 с.
10. Bloem, B. Postural instability and falls in Parkinson'sdisease / B. Bloem, J. van Vugt, D. J. Beckey // Gait Disorders. Advances in Neurology. – 2001. – Vol. 87. – P. 209-223.
11. Balance and gait disturbances as predictor of falls in PD patients Rudzinska M. / J. Stzek [et al.] // European Journal of Neurology. – 2006. – Vol. 13. – P.203.

Поступила 10.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© БЕЛЯВСКИЙ Н.Н., 2008

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРИПОЛУШАРНОЙ ИНТЕГРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ

БЕЛЯВСКИЙ Н.Н.

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

Резюме. С целью оценки динамики изменений внутриполушарной интеграции с помощью когерентного спектрального анализа ЭЭГ обследовано 18 больных 49-66 лет с транзиторными ишемическими атаками (ТИА) в левом каротидном бассейне (КБ) и 24 практически здоровых добровольца сопоставимого возраста. На 2-4 день после перенесенных ТИА выявлено отсутствие изменений уровня интеграции или его повышение между отдельными областями полушарий в диапазоне дельта-колебаний и снижение между удаленными друг от друга областями полушарий в полосе тета-ритма. В диапазоне альфа-активности выявлено снижение уровня интеграции между затылочными и другими отделами полушарий без признаков, свойственных очаговым поражениям мозга; показано, что различие в величинах коэффициентов когерентности в межэлектродных парах F3-O1 или F4-O2 (со снижением на стороне пораженного КБ) может служить дополнительным диагностическим критерием перенесенной ТИА в соответствующем КБ. Дезинтеграция в диапазоне бета-1-колебаний была менее выраженной, чем в полосе альфа-активности, а в диапазоне бета-2-ритма имела противоречивый характер. Положительной клинической динамике на 10-14 день после перенесенной ТИА соответствовали положительные изменения интеграции в большинстве диапазонов ЭЭГ. Некоторое распространение дезинтеграции в диапазоне бета-1-колебаний, а также явления избыточной интеграции в передних отделах полушарий в полосе тета-активности, вероятно, являлись отражением качественно нового состояния пато- и саногенетических процессов в ЦНС больных на 10-14 день после перенесенной ТИА в КБ.

Ключевые слова: *внутриполушарная интеграция, транзиторные ишемические атаки, каротидный бассейн.*

Abstract. 18 patients with transient ischemic attacks (TIA) in region supplied by the left carotid artery (CA) aged 49-66 were examined by EEG coherence spectral analysis in order to determine the dynamics of changes of intrahemispheric integration. Control group included 24 age-matched practically healthy volunteers. An absence of changes or increase of level of integration between some of hemispheric regions in diapason of delta-rhythm and a decrease of level of integration between hemispheric regions located at some distance from each other in diapason of theta-rhythm were revealed on the 2-4th day after TIA. Decrease of level of integration in the diapason of alpha-activity was observed between occipital regions and other regions of hemispheres with the absence of signs attributed to focal cerebral lesions. It was estimated that the difference in values of coherence coefficients in pairs of electrodes F3-O1 or F4-O2 (with decrease at the affected side) may serve as an additional diagnostic criterion of suffered TIA in an accordant CA. Disintegration in the diapason of beta-1-rhythm was less severe than that of alpha-activity and had contradictory character in diapason of beta-2-rhythm. Positive dynamics of clinical signs in patients on the 10-14th day after TIA correlated with positive dynamics of changes of integration in the majority of EEG diapasons. A certain spreading of disintegration in the diapason of beta-1-rhythm with an increasing of level of integration in frontal regions of hemispheres in the diapason of theta-rhythm were likely to show a qualitatively new state of pathogenetic and sanogenetic processes in the CNS of patients on the 10-14th day after TIA.

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

Транзиторные ишемические атаки (ТИА) – грозный предвестник мозгового инсульта. Приблизительно у трети больных после перенесенной ТИА в течение ближайших пяти лет развивается инсульт. Более чем в 20% случаев он развивается в течение первого месяца и до 42% – в течение первого года после перенесенного ТИА. В соответствии с современными представлениями, ТИА характеризуются внезапным возникновением очаговых неврологических симптомов у больного с общим сосудистым заболеванием, которые сохраняются не более 24 часов, при отсутствии у больных объективных признаков острого инфаркта мозга по данным как неврологического, так и нейровизуализационного (КТ или МРТ) обследования [3, 7, 14]. В то же время, полный регресс очаговой неврологической симптоматики, по мнению многих исследователей, не означает полного выздоровления больного, а сопровождается комплексом субклинических нарушений функционального состояния ЦНС [10]. В настоящее время существенное значение в оценке функционального состояния ЦНС придается уровню функциональной интеграции между различными церебральными структурами, одним из адекватных методов оценки которой является исследование функции когерентности, осуществляемое с помощью когерентного спектрального анализа ЭЭГ [2, 4, 9, 11-13, 15]. Однако данные об изменении состояния внутриполушарной интеграции у больных после перенесенных ТИА в доступной нам литературе отсутствуют.

В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка динамики изменений состояния внутриполушарной интеграции у больных после перенесенных ТИА в каротидном бассейне с помощью когерентного спектрального анализа ЭЭГ.

Методы

Обследовано 18 больных с ТИА в левом каротидном бассейне 49-66 лет (средний возраст 53,8+1,6 лет) и 24 практически здоровых добровольца сопоставимого возраста (средний возраст 52,1+1,5 лет). Отбор пациентов с ТИА в одном бассейне кровообращения был произведен с целью выявления статистически значимых различий изменений интеграции в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения по сравнению с контралатеральным полушарием. Всем пациентам проведено нейровизуализационное исследование головного мозга (КТ или МРТ), ультразвуковая допплерография и дуплексное сканирование церебральных артерий. Больные с ТИА получали медикаментозную патогенетическую терапию, которая включала прием дезагрегантов, нейропротекторов, по показаниям проводилась гипотензивная терапия.

Исследование производили на компьютерном электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4/ВП фирмы Нейрософт (г. Иваново, Россия). Регистрацию ЭЭГ осуществляли в 21 монополярном отведении с расположением электродов в соответствии с международной схемой «10-20%», референтные электроды располагались на мочках ушей ипсилатерально, заземляющий электрод – в лобной области [2, 4, 11-13]. Постоянная времени составляла 0,32 с, верхняя граница полосы пропускания частот – 35 Гц. Пациенты находились в положении сидя. Регистрация ЭЭГ производилась в течение не менее 10 минут. Когерентный спектральный анализ ЭЭГ производился по специальной компьютерной программе электроэнцефалографа в соответствии с общепринятыми рекомендациями [2, 4, 11-13]. Выбирались безартефактные фрагменты ЭЭГ в виде эпох по 5,12 с (1024 такта). Анализировались 8-10 эпох общей продолжительностью 40-50 с. Расчет спектров когерентности и вычисление средних коэффициентов когерентности производились для каждого стандартного диапазона ЭЭГ: дельта (0,5-3,9 Гц), тета (4,0-7,9 Гц), альфа (8,0-12,9 Гц), бета-1 (13,0-19,9 Гц) и бета-2 (20,0-40,0 Гц). Для оценки состояния внутриполушарной интеграции, в соответствии с общепринятыми рекомендациями [2, 4, 11-13], использовались межэлектродные пары с длинными (Fpl-P3, Fp2-P4, Fpl-T5, Fp2-T6, F7-O1, F8-O2, F3-O1, F4-O2), средними (Fp1-C3, Fp2-C4, C3-O1, C4-O2, Fp1-T3, Fp2-T4, T3-O1, T4-O2) и короткими (Fp1-F3, Fp2-F4, F3-C3, F4-C4, C3-P3, C4-P4, P3-O1, P4-

O2, F7-T3, F8-T4, T3-T5, T4-T6) межэлектродными расстояниями. Исследования проводились утром, до приема медикаментозных препаратов, на 2-4 и 10-14 день после перенесенной ТИА. Расчет и анализ числовых характеристик полученных результатов проведен с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel, Statistica-6.0 и SPSS 12.0.

Результаты

У 11 больных причиной ТИА была изолированная артериальная гипертензия. У 5 пациентов ТИА имели место на фоне гемодинамически значимого поражения внутренних сонных артерий (ВСА) вследствие углового изгиба (кинкинга) одной из ВСА (у 2 больных), иногда в сочетании с кинкингом другой ВСА (у 1 пациента) или вследствие атеросклеротического поражения ВСА (у 2 обследованных). У 2 больных с мерцательной аритмией был определен кардиоэмболический патогенез ТИА. На 2-4 день после перенесенной ТИА у обследованных пациентов при отсутствии в неврологическом статусе очаговых неврологических симптомов, указывающих на перенесенный инсульт, имелись жалобы на: периодическую головную боль (у 72,2%), тяжесть в голове (у 38,9%), общую слабость (у 27,8%), шум в голове (у 22,2%), нарушение сна (у 22,2%). По окончании курса терапии, на 10-14 день после перенесенной ТИА у больных сохранялись жалобы на: периодическую головную боль (у 33,3%), тяжесть в голове (у 16,6%), шум в голове (у 15%), нарушение сна (у 5,6%). У 33,3% больных по данным нейровизуализационных исследований (КТ или МРТ головного мозга) имелись признаки церебральной микроангиопатии, свидетельствующие о наличии дисциркуляторной энцефалопатии. При этом ни у одного из обследованных нами пациентов при проведении нейровизуализации не было выявлено признаков инфаркта мозга.

Как видно из таблицы 1, у лиц контрольной группы средние величины коэффициентов когерентности в симметричных межэлектродных парах с длинными и средними межэлектродными расстояниями правого и левого полушарий имели лишь небольшие различия, не достигавшие статистически значимого уровня. Аналогичным образом, статистически значимые различия отсутствовали и в симметричных межэлектродных парах с короткими межэлектродными расстояниями. Средние величины коэффициентов когерент-

Таблица 1

Средние величины коэффициентов когерентности у лиц контрольной группы в парах с длинными и средними межэлектродными расстояниями, M±m

Межэлектродные пары	ОСНОВНЫЕ ДИАПАЗОНЫ ЭЭГ				
	дельта	тета	альфа	бета-1	бета-2
F8-O2	0,44±0,02	0,48±0,03	0,44±0,02	0,39±0,02	0,41±0,02
F7-O1	0,42±0,01	0,44±0,03	0,40±0,02	0,34±0,03	0,37±0,02
Fp2-T6	0,42±0,01	0,52±0,03	0,48±0,02	0,44±0,02	0,41±0,03
Fp1-T5	0,44±0,02	0,51±0,02	0,52±0,02	0,47±0,02	0,41±0,02
Fp2-P4	0,40±0,01	0,52±0,03	0,49±0,02	0,47±0,02	0,41±0,03
Fp1-P3	0,43±0,02	0,49±0,02	0,52±0,02	0,47±0,02	0,40±0,02
F4-O2	0,42±0,0	0,45±0,03	0,39±0,02	0,34±0,03	0,38±0,03
F3-O1	0,39±0,02	0,42±0,03	0,35±0,02	0,32±0,03	0,37±0,02
Fp1-C3	0,49±0,02	0,56±0,02	0,62±0,02	0,57±0,03	0,46±0,03
Fp2-C4	0,47±0,01	0,59±0,03	0,62±0,01	0,57±0,02	0,49±0,03
C3-O1	0,50±0,03	0,51±0,03	0,49±0,03	0,46±0,04	0,51±0,04
C4-O2	0,48±0,03	0,51±0,03	0,46±0,03	0,42±0,03	0,44±0,03
Fp1-T3	0,48±0,02	0,57±0,02	0,62±0,02	0,56±0,03	0,46±0,03
Fp2-T4	0,48±0,01	0,60±0,03	0,59±0,02	0,54±0,02	0,47±0,04
T3-O1	0,49±0,03	0,52±0,03	0,49±0,03	0,47±0,03	0,52±0,04
T4-O2	0,51±0,03	0,53±0,03	0,50±0,02	0,46±0,03	0,47±0,03

ности в парах электродов с короткими межэлектродными расстояниями были больше средних значений коэффициентов когерентности в парах электродов с длинными и средними межэлектродными расстояниями, что отмечается также и другими исследователями [4].

На 2-4 день после перенесенной ТИА в КБ в диапазоне дельта-волн достоверные различия (повышение) средних значений коэффициентов когерентности по сравнению с контролем имелись в двух межэлектродных парах со средними межэлектродными расстояниями – Fp1-T3 и Fp2-T4 (таблица 2). При этом изменения величин когерентности в указанных парах характеризовались некоторой межполушарной асимметрией: они были несколько более выражены на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения, однако это различие не достигало статистически значимого уровня. Средние значения коэффициента когерентности также оказались достоверно выше контрольных параметров в одной паре (F7-T3) с коротким межэлектродным расстоянием.

В диапазоне тета-колебаний достоверное снижение средних значений коэффициентов когерентности по сравнению с контролем наблюдалось в таких межэлектродных парах с длинными и средними межэлектродными расстояниями, где один из электродов находился в лобно-полюсной (Fp1 или Fp2), а второй – в теменной или височной области (P3, P4, T3, T5). При этом изменения когерентности в диапазоне тета-колебаний характеризовались большей распространенностью в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения. Необходимо отметить наличие статистически достоверного различия в величинах коэффициентов когерентности в симметричных межэлектодных парах – Fp1-T3 и Fp2-T4 ($p<0,05$) правого и левого полушарий со снижением уровня когерентности на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения. Снижение средних значений коэффициента когерентности по сравнению с контролем наблюдалось также в одной паре с коротким межэлектродным расстоянием левого полушария – T3-T5.

Изменения внутриполушарной интеграции в диапазоне альфа-активности оказались наиболее распространенными. Достоверное снижение средних значений коэффициентов

Таблица 2

Средние величины коэффициентов когерентности у больных на 2-4 день после перенесенных ТИА в парах с длинными и средними межэлектродными расстояниями, M±m

Межэлектродные пары	ОСНОВНЫЕ ДИАПАЗОНЫ ЭЭГ				
	дельта	тета	альфа	бета-1	бета-2
F8-O2	0,46±0,05	0,45±0,03	0,35±0,03*	0,37±0,03	0,42±0,03
F7-O1	0,40±0,04	0,40±0,03	0,31±0,04*	0,38±0,03	0,41±0,03
Fp2-T6	0,40±0,02	0,48±0,02	0,41±0,03*	0,42±0,03	0,35±0,03
Fp1-T5	0,40±0,04	0,44±0,03*	0,45±0,02**	0,39±0,03*	0,36±0,04
Fp2-P4	0,41±0,03	0,44±0,03*	0,42±0,04	0,41±0,03	0,38±0,04
Fp1-P3	0,40±0,04	0,43±0,02*	0,43±0,05*	0,44±0,04	0,37±0,05
F4-O2	0,43±0,05	0,42±0,02	0,33±0,02*	0,36±0,02	0,41±0,03
F3-O1	0,39±0,04	0,37±0,03	0,26±0,02**	0,34±0,03	0,40±0,03
Fp1-C3	0,44±0,05	0,54±0,03	0,56±0,03	0,48±0,03**	0,41±0,04
Fp2-C4	0,49±0,02	0,60±0,03	0,58±0,02	0,49±0,04*	0,43±0,04
C3-O1	0,47±0,04	0,44±0,03	0,38±0,03**	0,44±0,02	0,51±0,02
C4-O2	0,54±0,06	0,52±0,03	0,41±0,03	0,48±0,04	0,52±0,04
Fp1-T3	0,57±0,04*	0,51±0,02*	0,58±0,02	0,50±0,04	0,38±0,03*
Fp2-T4	0,51±0,02*	0,62±0,03	0,58±0,03	0,48±0,03	0,43±0,04
T3-O1	0,49±0,03	0,52±0,02	0,41±0,03*	0,48±0,03	0,54±0,03
T4-O2	0,54±0,06	0,54±0,04	0,44±0,04	0,49±0,04	0,54±0,04

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

когерентности наблюдалось в подавляющем большинстве межэлектродных пар с длинными межэлектродными расстояниями с акцентом в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения. При этом в симметричных межэлектродных парах левого и правого полушарий F3-O1 и F4-O2 имело место статистически достоверное различие в величинах коэффициентов когерентности ($p<0,01$) со снижением уровня когерентности на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения. С помощью метода характеристических кривых (receiver operating characteristic curve), рассчитываемых с использованием пакета статистических программ SPSS 12.0, были получены данные, что снижение величины коэффициента когерентности в диапазоне альфа-активности в межэлектродной паре F3-O1 или F4-O2 (в зависимости от бассейна нарушения мозгового кровообращения) до значения менее 0,275 может служить дополнительным диагностическим критерием перенесенной ТИА в одноименном каротидном бассейне (чувствительность 82%, специфичность 85%). Дополнительным диагностическим критерием перенесенной ТИА в КБ может служить также различие в величинах коэффициентов когерентности в диапазоне альфа-активности в межэлектродных парах F3-O1 и F4-O2, превышающее 0,035 (чувствительность 86%, специфичность 75%). Снижение средних значений коэффициентов когерентности имело место также в отдельных парах со средними межэлектродными расстояниями в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения (C3-O1, T3-O1). Кроме того, наблюдалось снижение средних значений коэффициентов когерентности в отдельных парах с короткими межэлектродными расстояниями (F3-C3, F4-C4, T3-T5).

Изменения внутриполушарной интеграции в диапазоне бета-1-колебаний на 2-4 день после перенесенной ТИА характеризовались снижением средних значений коэффициентов когерентности и межполушарной асимметрией в различных парах с длинными (C3-P3), средними (Fp1-C3, Fp2-C4) и короткими межэлектродными расстояниями (C3-P3, T3-T5, T4-T6).

Изменения внутриполушарной интеграции в диапазоне бета-2-колебаний оказались менее выраженными и распространенными,

Таблица 3

Средние величины коэффициентов когерентности у больных на 10-14 день после перенесенных ТИА в парах с длинными и средними межэлектродными расстояниями, M±m

Межэлектродные пары	ОСНОВНЫЕ ДИАПАЗОНЫ ЭЭГ				
	дельта	тета	альфа	бета-1	бета-2
F8-O2	0,44±±0,06	0,46±0,04	0,38±0,03	0,41±0,05	0,45±0,04
F7-O1	0,44±0,03	0,40±0,04	0,37±±0,03	0,37±0,05	0,41±0,04
Fp2-T6	0,44±0,03	0,52±0,03	0,51±0,03	0,39±0,05	0,43±0,04
Fp1-T5	0,46±0,03	0,55±0,02	0,55±0,03	0,40±0,04*	0,43±0,04
Fp2-P4	0,41±0,03	0,53±0,03	0,54±0,04	0,49±0,04	0,44±0,04
Fp1-P3	0,45±0,03	0,53±0,02*	0,56±0,03	0,50±0,02	0,43±0,04
F4-O2	0,39±0,05	0,44±0,04	0,33±0,03*	0,39±0,05	0,43±0,04
F3-O1	0,41±0,04	0,35±0,04	0,29±0,02*	0,36±0,05	0,40±0,04
Fp1-C3	0,54±0,03	0,60±0,02	0,66±0,03	0,46±0,06*	0,53±0,04
Fp2-C4	0,50±0,05	0,66±0,02	0,68±0,03	0,49±0,05*	0,51±0,05
C3-O1	0,51±0,04	0,45±0,04	0,40±0,04*	0,43±0,05	0,49±0,03
C4-O2	0,44±0,05	0,50±0,05	0,39±0,03	0,43±0,05	0,48±0,04
Fp1-T3	0,55±0,03*	0,63±0,02*	0,67±0,03	0,45±0,05*	0,52±0,03
Fp2-T4	0,52±0,04	0,65±0,02	0,64±0,04	0,55±0,04	0,50±0,05
T3-O1	0,53±0,04	0,46±0,04	0,42±0,04	0,44±0,05	0,50±0,04
T4-O2	0,48±0,06	0,52±0,05	0,44±0,03	0,45±0,05	0,50±0,04

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

но весьма противоречивыми. В то время как в одной паре левого полушария со средним межэлектродным расстоянием (Fp1-T3) наблюдалось снижение средних значений коэффициентов когерентности, в двух парах с короткими межэлектродными расстояниями обоих полушарий (P3-O1 и P4-O2), наоборот, средние значения коэффициентов когерентности превышали контрольные показатели.

На 10-14 день после перенесенной ТИА в КБ наблюдались существенные различия в величине средних значений коэффициентов когерентности по сравнению со 2-4 днем после перенесенной атаки (табл. 3). Так, в частотном диапазоне дельта-колебаний достоверное повышение средних значений коэффициентов когерентности по сравнению с контролем сохранялось только в одной межэлектродной паре со средним межэлектродным расстоянием – Fp1-T3. Существенные изменения имели место и в диапазоне тета-активности: во многих межэлектродных парах средние значения коэффициентов когерентности сравнивались с контрольными величинами, а в отдельных парах с длинными, средними (табл. 3) и короткими (F7-T3) межэлектродными расстояниями даже несколько превышали их уровень. Отчетливая положительная динамика имела место и в отношении альфа-активности: достоверное по сравнению с контролем снижение средних значений коэффициентов когерентности оставалось лишь в небольшом числе межэлектродных пар с длинными (F3-O1, F4-O2), средними (C3-O1) и короткими (F3-C3) межэлектродными расстояниями, в основном, в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения. Аналогичную направленность имели изменения внутриполушарной интеграции в диапазоне бета-2-активности: достоверные отличия средних значений коэффициентов когерентности по сравнению с контролем во всех межэлектродных парах на 10-14 день после перенесенной ТИА уже отсутствовали. В противоположность этому, в диапазоне бета-1-колебаний на 10-14 день после перенесенной ТИА достоверные отличия средних значений коэффициентов когерентности по сравнению с контролем наблюдались в несколько большем количестве пар с длинными, средними (табл. 3) и короткими (Fp1-F3, C3-P3, C4-P4, T3-T5, T4-T6) межэлектродными расстояниями, чем это имело место на 2-4 день после перенесенной атаки. При этом, по-прежнему сохранялась определенная межполушарная асимметрия значений коэффициентов когерентности с некоторым акцентом в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения.

Обсуждение

По мнению большинства исследователей, основным свойством когерентности ЭЭГ является отражение линейной связи двух электрических процессов, отведенных от двух точек мозга, оценка их сходства как по частоте, так и по протеканию во времени, т. е. определение единства или гетерогенности источника их происхождения [2, 4, 11-13]. Функциональная интеграция между отделами внутри полушарий осуществляется по кортико-кортикальным путям, в том числе и опосредованным через глубинные образования головного мозга разного уровня [2, 4]. Кроме того, было показано, что на формирование уровня когерентности оказывает влияние распространение электрического сигнала не только по волокнам проводящей системы, но и напрямую, по электролитной среде мозга, т.е. имеет место объемное проведение [4].

Полученные данные свидетельствовали об отсутствии различий в уровне интеграции в диапазоне дельта-колебаний в большинстве межэлектродных пар, наряду с повышенным уровнем интеграции в отдельных парах, в каждом из полушарий у больных на 2-4 день после перенесенных ТИА. Это указывало на наличие единого источника генерации колебаний данного частотного диапазона. При этом явления избыточной интеграции между отдельными областями коры были несколько более выражены в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения.

В частотной полосе тета-ритма снижение уровня интеграции у больных на 2-4 день после перенесенных ТИА в КБ наблюдалось

между достаточно удаленными друг от друга областями мозга (лобными полюсными, с одной стороны, и височными или теменными, с другой) и было более выражено в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения (статистически достоверно с межэлектодных парах Fp1-T3 и Fp2-T4). Полученные данные свидетельствовали об определенной независимости характера изменений тета-активности в передних и задних отделах полушарий и о наличии различных источников ее генерации.

В диапазоне альфа-колебаний имела место дезинтеграция между затылочными, а также некоторыми другими, наиболее близко прилегающими к ним отделами полушарий, связанными с функциональной деятельностью зрительного анализатора и генерацией физиологического альфа-ритма, и отделами полушарий, расположенными на некотором отдалении от затылочных долей и связанными с генерацией альфа-активности иного происхождения. По данным ряда исследований, альфа-колебания, регистрируемые вне затылочных отделов коры, чаще всего генерируются глубинными структурами мозга [4]. Выявленное различие в величинах коэффициентов когерентности в межэлектродных парах F3-O1 или F4-O2 (со снижением на стороне пораженного бассейна кровоснабжения) может служить дополнительным диагностическим критерием перенесенной ТИА в соответствующем каротидном бассейне. В то же время, даже в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения грубые локальные нарушения внутриполушарной интеграции в диапазоне альфа-колебаний, характерные для очагового поражения мозга [2, 4], обнаружены не были.

Изменения внутриполушарной интеграции в диапазоне бета-1-колебаний на 2-4 день после перенесенных ТИА, в некоторой степени, напоминали функциональную дезинтеграцию в частотном диапазоне альфа-активности, однако были менее выраженными.

Наиболее сложной представляется интерпретация изменений внутриполушарных взаимодействий в диапазоне бета-2-колебаний. Противоречивый характер выявленной функциональной внутриполушарной дезинтеграции в данной частотной полосе, вероятно, может быть обусловлен сложным дисбалансом десинхронизирующих влияний различных компонентов восходящей активирующей системы головного мозга.

Положительной динамике клинических симптомов заболевания на 10-14 день после перенесенной ТИА соответствовала положительная динамика изменений состояния внутриполушарной интеграции во всех анализируемых частотных диапазонах ЭЭГ, за исключением бета-1, и, в меньшей степени, тета-колебаний. Тенденция к некоторому распространению внутриполушарной дезинтеграции в диапазоне бета-1-колебаний к 10-14 дню после перенесенных атак, с небольшим акцентом в полушарии на стороне бассейна нарушения мозгового кровообращения, вероятно, являлась отражением качественно нового состояния патогенетических и компенсаторно-приспособительных процессов, наблюдающихся в ЦНС на 10-14 день после перенесенной ТИА. Об этом же свидетельствовали изменения внутриполушарной интеграции в частотной полосе тета-активности, характеризующиеся явлениями избыточной интеграции преимущественно в передних отделах полушарий к 10-14 дню после перенесенных атак. Стадийность протекания компенсаторно-приспособительных реакций в ЦНС больных отмечается и при ряде других заболеваний нервной системы [1, 5-6, 8]. При этом, избыточную интеграцию между различными функциональными образованиями головного мозга, наблюдаемую также и при ряде других патологических состояний, связывают не только с проявлениями патологического, но и компенсаторно-приспособительного, саногенетического характера [2, 4]. По данным О.М. Гриндель (1988), повышение уровня когерентных связей в передних отделах полушарий в тета- и альфа-диапазонах у больных с черепно-мозговой травмой зачастую предшествовало последующей нормализации состояния внутриполушарной интеграции [2].

Заключение

Таким образом, на 2-4 день после перенесенных ТИА в каротидном бассейне выявлено отсутствие изменений уровня интеграции или его повышение между отдельными областями полушарий в диапазоне дельта-колебаний и снижение уровня интеграции между удаленными друг от друга областями полушарий в полосе тета-ритма. В диапазоне альфа-активности наблюдалось снижение интеграции между затылочными и другими отделами полушарий без признаков, свойственных очаговым поражениям мозга. Выявленное различие в величинах коэффициентов когерентности в межэлектродных парах F3-O1 или F4-O2 (со снижением на стороне пораженного бассейна кровоснабжения) может служить дополнительным диагностическим критерием перенесенной ТИА в соответствующем каротидном бассейне. Дезинтеграция в диапазоне бета-1-колебаний была менее выраженной, чем в полосе альфа-активности, а в диапазоне бета-2-ритма имела противоречивый характер. Положительной динамике клинических симптомов на 10-14 день после перенесенной ТИА соответствовала положительная динамика изменений интеграции в большинстве диапазонов ЭЭГ. Некоторое распространение дезинтеграции в диапазоне бета-1-колебаний, а также явления избыточной интеграции в передних отделах полушарий в частотной полосе тета-активности, вероятно, являлись отражением качественно нового состояния патогенетических и компенсаторно-приспособительных процессов, наблюдающихся в ЦНС больных на 10-14 день после перенесенной ТИА. Выявленные изменения внутриполушарной интеграции свидетельствовали об обратимом, функциональном характере нарушений ЦНС у больных после перенесенных ТИА в каротидном бассейне.

Литература

1. Брагина, Н. Н. Функциональная асимметрия человека / Н. Н. Брагина, Т. А. Доброхотова. – М.: Медицина, 1981. – 287 с.
2. Гриндель, О. М. Электроэнцефалограмма человека при черепно-мозговой травме / О. М. Гриндель. – М.: Наука, 1988. – 200 с.
3. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
4. Иванов, Л. Б. Прикладная компьютерная электроэнцефалография / Л. Б. Иванов. – М.: Антидор, 2000. – 256 с.
5. Клиническая психология и психофизиология: учебное пособие / Г. М. Яковлев [и др.]; под. ред. Г. М. Яковлева. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 296 с.
6. Советов, А. Н. Восстановительные и компенсаторные процессы в центральной нервной системе / А. Н. Советов. – М.: Медицина, 1988. – 144 с.
7. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 256 с.
8. Bach-y-Rita, P. Brain plasticity as a basis for recovery of function in humans / P. Bach-y-Rita // Neuropsychologia. – 1990. – Vol. 28., N 6. – P. 547-560.
9. Chen, A. C. Brain and human pain: topographic EEG amplitude and coherence mapping / A. C. Chen, P. Rappelsberger // Brain Topog. – 1994.– Vol.7, N2. – P. 129-140.
10. Comparative study of nicardipine versus placebo in the prevention of cognitive deterioration in patients with transient ischemic attack / J. M. Molto [et al.] // Rev. Neurol. – 1995. – Vol. 23. – P. 54-58.
11. EEG coherence in Alzheimer disease / C. Besthorn [et al.] // Electroencephal. Clin. Neurophysiol. – 1994.– Vol.90, N3. – P.242-245.
12. Petsche, H. Approaches to verbal, visual and musical creativity by EEG coherence analysis / H. Petsche // Int. J. Psychophysiol. – 1996. – Vol.24, N1-2. – P. 145-159.
13. Reduced EEG coherence in dementia: state or trait marker? / J. J. Dunkin [et al.] // Biol. Psychiatry. – 1994. – Vol.35, N11. – P. 870-879.
14. Transient Ischemic Attack – Proposal for a New Definition / G. W. Albers [et al.] // N. Engl. J. Med.– 2002.– Vol. 347.– P. 1713-1716.
15. Wang, G. Directed coherence as a measure of interhemispheric correlation of EEG / G. Wang, M. Takigawa // Int. J. Psychophysiol. – 1992. – Vol. l3, N2. – P.119-128.

Поступила 18.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© ЖЕБЕНТЯЕВ А.А., 2008

МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

ЖЕБЕНТЯЕВ А.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра госпитальной хирургии

Резюме. Бесплодие – неспособность сексуально активной пары, не использующей контрацептивы, достичь беременности в течение 1 года [ВОЗ, 2000]. В этой статье представлен краткий обзор по стандартам лечения мужского бесплодия, разработанным ЕАУ (Европейская ассоциация урологов). Представлены современные исследования в области эпидемиологии, этиологии, прогностические факторы, анамнез и физикальное обследование, диагностика и дифференциальная диагностика обструктивной и необструктивной азооспермии, генетические нарушения при бесплодии, варикоцеле, гормональные исследования и заболевания, крипторхизм и опухоли яичек, воспалительные заболевания мужских половых органов и современные методы лечения бесплодия. Методы: анализ литературных источников и абстрактов из Internet. Выводы: Современная наука в настоящее время имеет определенные знания в этой области андрологии, которые представлены в Стандартах ЕАУ 2007 года. Всем андрологам, которые работают в этой области медицины, рекомендуется принять эти критерии диагностики и лечения мужского бесплодия.

Ключевые слова: *мужское бесплодие, стандарты Европейской ассоциации урологов 2007.*

Abstract. «Infertility is the inability of a sexually active, non-contracepting couple to achieve pregnancy in one year» [WHO, 2000]. A short review of the EAU (European Association of Urology) Guidelines on male infertility is given in this article. Current researches in the field of epidemiology, etiology, prognostic factors, medical history and physical examination, diagnostic investigations, differential diagnosis of obstructive and non-obstructive azoospermia, genetic disorders in infertility, varicocele, hormonal investigations and malfunctions, cryptorchidism and testicular tumors, inflammatory diseases of male genital organs and modern methods of treatment for infertility are presented. Such methods as literature search and analysis of abstracts from Internet are used. The conclusion is made that nowadays modern science provides definite knowledge in this field of andrology, which is presented in the EAU Guidelines 2007. It is recommended to all andrologists, who work in this field of medicine, to apply these criteria for diagnosis and treatment of male infertility.

Сексуально активная пара, не предохраняющаяся в течение года и не имеющая детей, расценивается, по данным ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), как бесплодная [2000]. В течение первого года около 25% супружеских пар не достигают беременности. Из них 15% обращаются за медицинской помощью, а менее 5% так и не добиваются успеха. В 50% случаев бесплодие пары обусловлено нарушением фертильности мужчины. Однако во многих случаях присутствуют факторы, способствующие как мужскому, так и женскому бесплодию. В случае наличия одного патологического фактора другой партнер может компенсировать этот недостаток своего менее фертильного партнера. Бесплодие обычно проявляется тогда, когда оба партнера субфертильны. Это объясняет тот факт, почему у бесплодной пары часто имеется сосуществование мужских и женских факторов. Причинами мужского бесплодия могут быть врождённые и приобретенные ано-

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной хирургии. - Жебентяев А.А.*

малии органов мочеполовой системы (МПС), инфекции мочевых и половых путей (ИМП), повышение температуры в мошонке (варикоцеле), эндокринные нарушения, генетические аномалии и иммунологические факторы. Однако в 40-60% случаев имеется единственная аномалия – патологическая спермограмма, а при объективном и лабораторном исследовании других аномалий не определяется. «Необъяснимые» формы мужского бесплодия могут быть вызваны такими факторами, как хронический стресс, эндокринные нарушения вследствие загрязнения окружающей среды, генетические аномалии [1].

Целью настоящей работы является обзор литературы по современным методам диагностики и лечения мужского бесплодия, которые обобщены в издании Стандартов Европейской ассоциации урологов 2007 года (Guidelines 2007).

Прогностические факторы

Установлены основные факторы, которые определяют прогноз при бесплодии: продолжительность бесплодия, возраст и фертильность женщины, первичное или вторичное бесплодие, результаты спермограммы. Если продолжительность бесплодия превышает 4 года (без применения контрацептивов), вероятность зачатия составляет только 1,5% в месяц. В настоящее время во многих западных странах женщины откладывают свою первую беременность до тех пор, пока они не окончат обучение и не начнут профессиональную карьеру. Однако фертильность женщин 35 лет составляет только 50% потенциальной фертильности женщин в 25 лет, в возрасте 38 лет снижается до 25%, а в 40 лет менее 5%. Возраст женщины является наиболее важным фактором, который помогает репродукции. В диагностике и лечении мужского бесплодия всегда важно учитывать уровень фертильности женщины, т.к. это часто определяет окончательный исход [2].

Анамнез и объективное исследование

Отсутствие беременности в течение года требует оценки мужской фертильности. Начало обследования предполагает сбор репродуктивного анамнеза и выполнение двух последовательных анализов спермограммы. Анамнез позволяет оценить наличие факторов риска, а также поведенческих особенностей, влияющих на развитие мужского бесплодия. Необходимо собрать полный медицинский и хирургический анамнез, отметить приём тех или иных лекарственных препаратов, наличие аллергических реакций. Большое значение имеет наследственный анамнез, указание на перенесенные инфекционные заболевания, особенно инфекции, передающиеся половым путем (ИППП). Объективное исследование проводится по стандартной схеме, опубликованной ВОЗ [1].

Спермограмма

Оценка спермограммы является основным диагностическим критерием мужского

Нормальные показатели спермограммы:

Объем	>2,0 мл.
pH	7,0-8,0
Концентрация сперматозоидов	>20 млн./мл. (<20 - олигозооспермия)
Общее количество сперматозоидов	>40 млн. в эякуляте
Подвижность сперматозоидов	>50% с поступательным движением и 25% с быстрым движением в течение 60 мин. с момента эякуляции (<50% – астенозооспермия)
Морфология	>14% нормальных сперматозоидов (<14% - тератозооспермия)
Количество «живых» сперматозоидов	>50%
Лейкоциты	<1 млн./мл.
Иммунологический тест агглютинации	<50% сперматозоидов
MAR-тест (смеш. антиглобул. реакция)	<50% сперматозоидов

бесплодия. При нормальных показателях для выводов достаточно одного анализа. При наличии патологии, выявленной не менее чем в двух анализах спермограммы, показано полное андрологическое обследование. Спермограмма должна выполняться с учётом стандартов лабораторных исследований ВОЗ [3]. Задачей уролога является инструктирование пациента относительно стандартов сбора эякулята.

При сочетании всех трех форм (олиго (О) – астено (А) – терато (Т)) патология носит название ОАТ – синдром. Крайняя степень ОАТ – синдрома, при которой выявляется < 1 млн. сперматозоидов в 1 мл., требует исключения обструкции семявыносящих протоков или генетических аномалий.

Некоторые факторы повседневной жизни могут быть ответственными за плохое качество спермы, например ожирение, злоупотребление алкоголем и курение, использование анаболических стероидов, экстремальный спорт (марафон, значительные физические нагрузки), повышение температуры в мошонке из-за тёплого нижнего белья, частый приём сауны или горячих ванн, перегревание как профессиональная вредность, перенесенные инфекционные заболевания с высокой лихорадкой. Многие лекарственные препараты могут воздействовать на сперматогенез, что должно учитываться при лечении бесплодия [1].

Гормональные исследования

Эндокринные нарушения редко являются первичными причинами мужского бесплодия. Показаниями для оценки гормонального статуса являются изменения спермограммы (<10 млн./мл.), нарушение сексуальной функции, выявление других симптомов эндокринного заболевания и недоразвитие вторичных половых признаков. Исследуются уровни фолликул - стимулирующего гормона (норма ФСГ 0,8-13,0 мед/л) и общего тестостерона (норма 10,4-35,0 нмоль/л). Уровень лютеинизирующего гормона (норма ЛГ 1,5-9,0 мед/л), расчет общего и свободного тестостерона нужен при наличии симптомов гипогонадизма. При подозрении на опухоль гипофиза исследуется пролактин (норма 60-560 мед/л). У многих пациентов при наличии нарушений сперматогенеза выявляется нормальный уровень ФСГ. Однако выраженное повышение значений ФСГ всегда свидетельствует о нарушении сперматогенеза. У мужчин с азооспермией или очень выраженным ОАТ – синдромом гормональные исследования позволяют дифференцировать случаи обструктивной и необструктивной азооспермии. При обструктивной азооспермии имеется нормальный уровень ФСГ и нормальный объем яичек.

Микробиологические исследования

Показания: патологические анализы мочи (бактериурия, лейкоцитурия), ИМП и инфекция эякулята, ИППП. Истинная пиоспермия (количество лейкоцитов >1 млн./мл.) требует лечения инфекционного или воспалительного процесса в половых путях. Воспалительные изменения в эякуляте ухудшают показатели жизнеспособности сперматозоидов. В сочетании с небольшим объемом эякулята это может свидетельствовать о частичной обструкции эякуляторных протоков, вызванной хронической инфекцией простаты или семенных пузырьков. ИППП могут провоцировать продукцию токсичных свободных радикалов, агглютинацию сперматозоидов и вызывать обструкцию придатка и vas deferens [4].

Уретрит и простатит, орхит и эпидидимит рассматриваются ВОЗ как инфекции добавочных мужских половых желез и являются потенциально излечимыми причинами мужского бесплодия [4,17]. Однако отсутствуют конкретные данные, подтверждающие негативное влияние этих заболеваний на качество спермы, т.к. в большинстве случаев исследование эякулята не выявляет связи между инфекцией половых желез и патологической спермограммой. Хотя антибиотики при инфекциях добавочных половых желез у мужчин могут улучшать качество спермы, антибиотикотерапия не всегда увеличивает вероятность зачатия. Антибиотики устраняют только микроорганизмы, но не влияют на повреждения анатомического и функционального состояния органов МПС, вызванных воспалением [4].

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

УЗИ мошонки оценивает размеры яичек, наличие признаков обструкции (расширение протоков яичка и придатка, увеличение придатка с кистами при отсутствии vas deferens), структуру яичек, рефлюкс крови в яичковую вену у мужчин с варикоцеле. Трансректальное УЗИ (ТРУЗИ) выполняется у пациентов, у которых подозревается дистальная обструкция. Увеличение семенных пузырьков (переднее – задний диаметр >15 мм.) и кистоподобные образования могут указывать на обструкцию эякуляторного протока, особенно если объем спермы <1,5 мл. Причинами обструктивной азооспермии могут быть кисты простаты и рубцевание эякуляторного протока [5].

Биопсия яичка

Диагностическая биопсия может быть выполнена амбулаторно под местным обезболиванием – для дифференцировки между обструктивной и необструктивной азооспермией у больных с нормальными ФСГ и объемом эякулята. Выполняют открытую, чрезкожную и аспирационную биопсию. Чаще биопсию яичка выполняют у пациентов с установленной необструктивной азооспермией. В 50-60% имеются семенные канальцы со сперматозоидами, которые могут быть использованы для лечения бесплодия, в частности ICSI (Intracytoplasmatic Sperm Injection) [6].

По показаниям могут использоваться специальные и дополнительные методы исследования, что зависит от конкретной клинической ситуации.

Азооспермия

Диагноз азооспермии устанавливается при отсутствии сперматозоидов не менее чем в двух спермограммах. В зависимости от этиологии выделяют претестикулярную, тестикулярную и посттестикулярную формы.

Первая (претестикулярная) форма обусловлена гормональными нарушениями и проявляется вторичной недостаточностью яичек. При гипогонадотропном гипогонадизме используются ударные дозы гонадотропного релизинг – гормона, в/в или подкожно, обычная стартовая доза 5 мг, которая повышается, если необходимо, до 10-20 мг каждые 90 мин. Альтернативно используется хорионический гонадотропин (ХГ) 1500 IE и ФСГ 150 IE в/м, два раза в неделю. При гиперпролактинэмии применяются агонисты допамина. При низком уровне тестостерона показана заместительная терапия. Если превышаются нормальные физиологические уровни тестостерона, имеется негативный эффект на сперматогенез. У пациентов с антиспермальными антителами (АСА), кортикостероиды не рекомендуются по причине серьёзных побочных эффектов и недостаточной эффективности, в этом случае выполняется экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [7].

Вторая форма (первичная дисфункция яичек) связана непосредственно с патологией самих яичек.

Третья (посттестикулярная) форма может быть обусловлена нарушением эякуляции или обструкцией семявыводящих протоков.

Первая и третья формы, как правило, излечимы. Тестикулярные формы обычно являются необратимыми (за исключением варикоцеле).

Дифференциальная диагностика азооспермии

Типичные признаки объективного исследования пациента с первичной дисфункцией яичка: недоразвитие вторичных половых признаков, гинекомастия, малый объем яичка (<15 $см^3$), плотная консистенция или отсутствие яичек. Уровень ФСГ может быть повышен (гипергонадотропный гипогонадизм) или нормальный [1].

Для обструктивной азооспермии характерно: нормальный объем яичка (>15$см^3$ одно яичко), увеличенный, бугристый и плотный придаток, узелки в придатках или vas deferens, операции стерилизации или удаления кист придатков в анамнезе, отсутствие или частичная атрезия vas deferens, признаки уретропростатита, аномалии простаты и расширение семенных пузырьков при ректальном исследовании и ТРУЗИ, отсутствие эндокринных нарушений [1].

Гипогонадотропный гипогонадизм

Первичный гипогонадотропный гипогонадизм вызывается либо гипоталамическими, либо гипофизарными заболеваниями. Гормональные нарушения могут быть легко диагностированы. Эндокринная недостаточность ведёт к нарушению сперматогенеза и сниженной секреции тестостерона вследствие сниженной секреции ЛГ и ФСГ. Стандартное лечение – применение ХГ (см. выше). Если гипогонадотропный гипогонадизм является гипоталамическим, эффективен 1 год лечения гонадотропин-релизинг-гормоном (GnRH), так как гонадотропины участвуют в стимуляции сперматогенеза. После достижения беременности пациенты могут возвратиться к заместительной терапии тестостероном. Вторичный гипогонадотропный гипогонадизм может быть вызван ожирением, некоторыми лекарственными препаратами, гормонами, анаболическими стероидами и др… [8].

Первичная дисфункция яичек (необструктивная азооспермия)

– повреждение сперматогенеза, не связанное с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, которое проявляется как необструктивная азооспермия [1].

Врожденные факторы: анорхия, дисгенез яичка/крипторхизм, генетические аномалии (синдром Клайнфельтера, делеция Y-хромосомы), аплазия клеток Лейдига.

Приобретенные факторы: посттравматическая, постишемическая (перекрут семенного канатика) или поствоспалительная (орхит) атрофия яичек; экзогенные факторы (лекарства, цитотоксические препараты, радиация, тепло); системные заболевания (цирроз печени, почечная недостаточность); опухоли яичек, варикоцеле, операции, которые могли повредить кровоснабжение яичка. Могут выявляться идиопатические формы, что известно как ОАТ – синдром.

Степень нарушения сперматогенеза может варьировать от гипофункции до полной склеротизации семенных канальцев и аплазии ростковых клеток. Для оценки степени (по 10 баллам) принята шкала Johnsen [3].

Полученные при биопсии свежие или замороженные аутосперматозоиды используются для ICSI, которая является единственным методом лечения мужского бесплодия при необструктивной азооспермии [6]. До выполнения ICSI необходимо провести генетические исследования и кариотипирование для оценки риска возникновения врожденных заболеваний у будущего ребенка.

Крипторхизм

Крипторхизм (неопущение яичка в мошонку) выявляется в 2-5% случаев при рождении и является признаком незрелости плода. В возрасте 3 месяцев частота снижается спонтанно до 1-2%. Приблизительно в 20% случаев встречаются тяжелые формы крипторхизма, когда яички расположены в брюшной полости. Этиология крипторхизма многофакторная: нарушения в гипоталамо – гипофизарно – тестикулярной системе у беременной, дисгенез яичка и нарушение развития яичек вследствие влияний факторов внешней среды.

Вероятность отцовства у мужчин с односторонним крипторхизмом почти одинаковая (89,7%) с таковой у мужчин без крипторхизма (93,7%), при отсутствии АСА. Предполагается, что хирургическое лечение, выполненное до 3-х лет, будет иметь положительное значение на качество спермы, но выполняется оно преимущественно из-за онкологической настороженности. В одном исследовании показано, что при одностороннем крипторхизме вероятность отцовства не зависела от возраста, в котором выполнена орхопексия, расположении и размеров яичка до операции [9]. У мужчин с двухсторонним крипторхизмом в 31% случаев имеется олигоспермия и в 42% – азооспермия. В случаях двухстороннего крипторхизма вероятность отцовства составляет только 35-53% [10].

Крипторхизм приводит к микрокальцификации яичка и Tis, является фактором риска развития рака яичка. Приблизительно в 5-10% опухоль возникает в патологически расположенном яичке. При дисгенезии яичек имеется повышенный риск развития рака яичек в период полового созревания. Риск развития опу-

холей яичек определить затруднительно, но при выявлении микрокальцификации яичка рекомендуется дальнейший УЗИ мониторинг. Необходимо также обучать пациентов самообследованию, т.к. это способствует раннему обнаружению опухолей яичек. Рутинное использование биохимических опухолевых маркеров, компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и таза или биопсии яичек у пациентов с изолированной микрокальцификацией не рекомендуется.

Генетические аномалии при бесплодии

Знание генетических аномалий, выявляемых при бесплодии, важно для каждого уролога, работающего в области андрологии [11].

Частота аномалий половых хромосом и аутосом составляет 0,38-5,8%. Возможность выявления аномалий повышается при тяжелых повреждениях сперматогенеза. Синдром Клайнфельтера наиболее частая аномалия половых хромосом. Фенотипически такой мужчина имеет маленькие твердые яички, которые не имеют герминогенных клеток, признаки андрогенной недостаточности, включая оволосение по женскому типу, длинные руки и ноги по причине позднего закрытия эпифизов. Уровни тестостерона могут быть нормальными или низкими, уровни эстрадиола нормальные или повышенные, а уровни ФСГ повышаются. Либидо часто нормальное, несмотря на низкие уровни тестостерона. Заместительная терапия андрогенами может понадобиться с возрастом.

При микроделеции Y – хромосомы нет фенотипических аномалий, а имеется патологический сперматогенез, приводящий к бесплодию.

Кистозный фиброз – смертельное аутосомно-рецессивное заболевание, при котором мужчины страдают азооспермией вследствие врожденного двухстороннего отсутствия vas deferens, придатка, эякуляторного протока, семенных пузырьков.

Генетическое консультирование необходимо парам с генетическими аномалиями, определенными при клинических или генетических исследованиях, а также и у партнеров, у которых имеются потенциальные наследственные заболевания.

Варикоцеле

– это распространенное заболевание со следующими признаками: нарушение роста и развития яичка на фоне расширения вен семенного канатика чаще слева, боль и дискомфорт в яичке, снижение фертильности.

Классификация варикоцеле по ВОЗ [1]:

Субклиническое варикоцеле: не пальпируется или невидимо в покое или при пробе Вальсальвы (натуживание), но определяется венозный рефлюкс при УЗИ и цветном допплеровском исследовании яичковой вены (ширина вены >3 мм.);

1 степень: расширение вен пальпируется только при натуживании;

2 степень: пальпируется в покое, но не видно;

3 степень: определяется при осмотре и пальпируется, возможно уменьшение яичка (атрофия).

Варикоцеле присутствует у 2-22% популяции взрослых мужчин. Оно наиболее распространено у мужчин с бесплодным браком. Точная связь между варикоцеле и бесплодием неизвестна, но в 25-40% варикоцеле ассоциируется с патологической спермограммой, снижением объема яичка и ухудшением функции клеток Лейдига [1]. В настоящее время для лечения варикоцеле используются разнообразные хирургические и рентгенологические методики. Одни авторы говорят о пользе лечения, другие отрицают её [12], поэтому лечение варикоцеле с целью достижения беременности в бесплодной паре дискутируется. Устранение варикоцеле ведет к значительному улучшению качества спермы, по-крайней мере, у 44% мужчин. Как правило, это те мужчины, у которых не определяются АСА. Современные представления соответствуют гипотезе, что у некоторых мужчин с бесплодием варикоцеле вызывает прогрессивное повреждение яичка с последующим снижением фертильности. Однако в таких парах бесплодие проявляется только тогда, когда снижена также и женская фертильность. Наряду с тем, что лечение варикоцеле в юнос-

ти может быть эффективным, часто выполняется много «ненужных» операций. Требуются дальнейшие исследования.

Обструктивная азооспермия

– отсутствие сперматозоидов и клеток сперматогенеза в сперме и/или в анализе мочи, собранной после эякуляции, вследствие двухсторонней обструкции семенных протоков на разных уровнях.

Различают врожденные и приобретенные формы. Обструкция на уровне яичек имеется в 15%, на уровне придатков в 30-67% случаев. Приобретенные формы – это постинфекционные, вследствие острого (гонорея) и субклинического (хламидиоз) эпидидимита, посттравматические или после оперативного удаления кист придатков [13]. При обструкции на уровне яичек показано выполнение экстракции спермы из яичка (TESE) или аспирационной биопсии яичек с целью получения сперматозоидов для ICSI. При обструкции придатков и нормальном сперматогенезе может выполняться микрохирургическая эпидидимовазостомия, которая не часто приводит к возникновению беременности (вероятность 20-35%). Учитывая данное обстоятельство, рекомендуется комбинировать эпидидимовазостомию с микрохирургической аспирацией спермы из придатка (MESA) и криоконсервацией сперматозоидов для последующей ICSI.

Приобретенная обструкция на уровне семявыносящих протоков неизбежно возникает после операции стерилизации. Около 2-6% таких мужчин по разным причинам обращаются повторно для восстановления проходимости протоков. Лучшие результаты в отношении возникновения беременности получены при выполнении вазовазостомии и/или эпидидимовазостомии микрохирургическим путем [14]. Вероятность возникновения беременности обратно пропорциональна длительности периода после вазорезекции и составляет <50% после 8 лет. Важные прогностические факторы – возникновение АСА, качество спермы и возраст партнера. Перед наложением анастомоза аспирируют сперматозоиды из придатка (MESA) для замораживания и последующего использования в ICSI в случае неэффективности оперативного лечения. Реканализация протоков наступает в 60-87% случаев, беременность только в 10-43% случаев.

Пересечение протоков при операции грыжесечения или орхопексии в детстве необратимо и не поддается оперативной коррекции, в этом случае выполняется MESA и TESE с последующей ICSI. Альтернатива – это перкутанная аспирация спермы из головки придатка (PESA).

Врождённым видом обструкции семявыносящих протоков, придатков и семенных пузырьков является их двухсторонняя аплазия при пузырном фиброзе [15]. В этом случае показано выполнение MESA.

Обструкция эякуляторных протоков кистозной и постинфекционной этиологии определяется приблизительно в 1-3% случаев [16]. В этих случаях имеется небольшой объем эякулята, в нем снижено количество или отсутствует фруктоза и имеется кислая pH, имеются типичные признаки при ТРУЗИ, такие, как расширение семенных пузырьков. При уменьшении количества спермы должен быть выполнен анализ мочи после эякуляции. Такой постэякуляторный анализ мочи может выявить ретроградную эякуляцию. При обструкции эякуляторных протоков с целью восстановления их проходимости выполняют трансуретральную резекцию кистозных образований и задней уретры, что может вести к повышению качества спермы и, вероятно, спонтанной беременности [18].

Заключение

Современная наука в настоящее время имеет определенные знания по мужскому бесплодию, которые представлены в Стандартах ЕАУ 2007 года. Всем андрологам, которые работают в этой области медицины, рекомендуется принять вышеуказанные критерии для диагностики и лечения мужского бесплодия.

Литература

1. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 353 p.

2. The role of maternal age in assisted reproduction / Z. Rosenwaks [et al.] // Hum Reprod. – 1995. – Vol. 10. – Suppl.1. – P. 165-173.
3. WHO Laboratory Manual for the Exam of Human Semen and Sperm-cervical Mucus Interaction. 4th- edn. Cambridge: Cambridge University Press, 1999. – 450 p.
4. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis / W. Weidner [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 1999. – Vol. 5. – P. 421-432.
5. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? / G.M. Colpi [et al.] // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12. – P. 2186-2191.
6. Testiculat sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection for nonobstructive azoospermia / P.N. Schlegel [et al.] // Urology – 1997. – Vol. 49. – P.435-440.
7. The present and future state of hormonal treatment for male infertility / P.Y. Liu [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2003. – Vol. 9. – P.9-23.
8. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism – a treatable form of male infertility / L.B. Nachtigall [et al.] // New Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P.410-415.
9. Fertility after unilateral Cryptorchidism. Paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters / K.D. Miller [et al.] // Horm. Res. – 2001. – Vol. 55. – P. 249-253.
10. Fertility after bilateral Cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone and semen data / P.A. Lee [et al.] / / Horm. Res. – 2001. – Vol. 55. – P. 28-32.
11. Cytogenetics of infertile men / E.V. Van Assche [et al.] / / Hum. Reprod. – 1996. – Vol. 11. – Suppl. 4. – P. 1-24.
12. Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic rewiew / J.L. Evers [et al.] // Lancet. – 2003. – Vol. 31. – P. 1849-1852.
13. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients / A.M. Jequier // Clin. Reprod. Fertil. – 1985. – Vol. 3. – P.21-36.
14. Results of 1469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group / A.M. Belker [et al.] // J. Urol. – 1991. – Vol. 145. – P. 505-511.
15. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis / R.D. Oates [et al.] // J.Androl. – 1994. – Vol. 15. – P.1-8.
16. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male / R.B. Meacham [et al.] // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59. – P.393-397.
17. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility / A. Purvis [et al.] // Int. J. Androl. – 1993. – Vol. 16. – P. 1-13.
18. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach / I. Schroeder [et al.] // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15. – P. 1364-1368.

Поступила 07.03.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ЖИРНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проанализированы изменения биохимических показателей сыворотки крови 99 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) I (35 чел.), II (40 чел.) и III (24 чел.) стадиями до и после консервативного и оперативного лечения, контролем служила группа 33 мужчин без доброкачественной гиперплазии одинаковых возрастных групп. Эффективность лечения оценивали методом дискриминантного анализа.

Метаболический статус больных I стадии ДГПЖ на фоне лечения доксазозином и финастеридом наиболее близок по показателям первой дискриминантной функции к контрольной группе, отличия отмечаются по показателям второй дискриминантной функции.

Метаболический статус больных II стадии ДГПЖ через 6 месяцев после оперативного лечения соответствует таковому больных I стадии ДГПЖ принимающих доксазозин.

Оперативное лечение больных с III стадией ДГПЖ не сопровождается нормализацией метаболического статуса по биохимическим показателям: ПОЛ, жирнокислотный состав крови, холестериновый профиль крови, активность трансаминаз, концентрация глюкозы в крови.

У больных ДГПЖ, вне зависимости от стадии заболевания и лечения, отмечается усиление активности ПОЛ, дефицит эссенциальных жирных кислот и рост продукции эндогенных насыщенных жирных кислот.

Ключевые слова: *гиперплазия простаты, перекисное окисление липидов, жирные кислоты.*

Abstract. Changes in biochemical indices of blood serum were analyzed in 99 patients with benign hyperplasia of prostate of I (35 people), II (40 people) and III (24 people) stages before and after conservative and surgical treatment. The control group included 33 men at the same age without benign hyperplasia. The efficacy of treatment was assessed by the method of discriminant analysis.

The metabolic status of patients of I stage benign hyperplasia after treatment with doxazozin and finasterid is the closest by the indices of the first discriminant function to the control group, differences being noticed by the indices of the second discriminant function.

The metabolic status of patients of II stage benign hyperplasia in 6 months after surgical treatment corresponds to that of patients of I stage benign hyperplasia taking doxazozin.

Surgical treatment of patients with III stage benign hyperplasia is not accompanied by normalization of the metabolic status by biochemical indices: the peroxide oxidation of lipids, blood fatty acids composition, cholesterin profile of blood, transaminases activity, glucose concentration in blood.

In patients with benign hyperplasia of prostate independent of disease stage and treatment, intensification of activity of lipids peroxide oxidation, deficiency of essential fatty acids and increase in the production of endogenous saturated fatty acids are observed.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет. - Самара Мухаммад Али Ибрагим.*

Проблема доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в настоящее время не утратила своей актуальности. Эпидемиологические исследования указывают на постепенное возрастание частоты патологии предстательной железы среди мужского населения с возрастом. Немногочисленны и неоднозначны данные о причинах, вызывающих заболевание и способствующих его развитию.

Связь заболевания ДГПЖ с антропометрическими и метаболическими факторами неясна. Многие исследования были с противоречивыми результатами. Например, ряд исследователей в Швеции нашли существенную зависимость между факторами метаболического синдрома и развитием ДГПЖ. При исследовании 158 пациентов с ДГПЖ, которым было назначено хирургическое лечение, были диагностированы диабет II типа, гипертония, ожирение и высокий уровень инсулина. Однако другие исследования не подтвердили эту связь [1]. Показана связь между развитием ДГПЖ, ожирением и гиперхолестеринемией, т. е. потребление липидов увеличивает риск развития ДГПЖ [4].

Несколько исследований подтверждают значение полиненасыщенных жирных кислот в развитии ДГПЖ. Было обнаружено, что у пациентов с ДГПЖ по сравнению с контрольной группой мужчин значительно уменьшена концентрация ω3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Была найдена прямая зависимость между образованием ДГПЖ и потреблением крахмала и обратная зависимость между образованием ДГПЖ и потреблением ПНЖК, холестерина и жиров. В то время как другие исследования говорят о прямой зависимости между уровнем ПНЖК и развитием ДГПЖ или вообще не обнаруживают зависимости между этими компонентами [2]. Возможно, несоответствия между результатами этих исследований были из-за различного влияния на развитие гиперплазии ПНЖК, принадлежащих к семействам ω3 и ω6, потребляемых в различных регионах. Роль жирных кислот в развитии ДГПЖ нуждается в дальнейшем исследовании и разъяснении. Сообщение о прямой зависимости между образованием ДГПЖ и потреблением крахмала может вызвать специфический интерес в нашей стране, т.к. рацион белоруса на достаточно большую часть состоит из крахмалосодержащих продуктов. Крахмал может быть причиной гипергликемии, которая повышает уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста в сыворотке крови, последний, в свою очередь, является канцерогеном для простаты [3].

Suzuki S. et al. (2002) показали, что потребление полиненасыщенных жиров связано с увеличением простаты, симптомами заболеваний нижних мочевых путей и ДГПЖ.

Жирные кислоты, включая линолевую, арахидоновую, эйкозапентаеновую и докозагексаеновую, связаны с риском развития ДГПЖ. Исследованы возрастные изменения в составе жирных кислот простатического эпителия и стромы у мужчин с ДГПЖ (Weisser H, 2002).

Большое потребление ненасыщенных жирных кислот вносит свой вклад в перекисное окисление липидов (ПОЛ) мембраны клетки и влияет на ее текучесть. Липидные пероксиды вызывают внутриклеточные биохимические изменения, которые увеличивают концентрацию 5-альфа-редуктазы и простатического дигидротестостерона, и, таким образом, увеличивают эпителиальный и стромальный рост предстательной железы (Meigs J.B, 1998).

Степень ненасыщенности жирных кислот в мембране клетки также, возможно, влияет на активность 5-альфа-редуктазы (Weisser H, 2002). Эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты – источники пероксидов липидов, которые могут влиять на ДГПЖ через негормональные механизмы (Jonas A, 1998).

С увеличением веса жировые клетки увеличиваются, увеличивается продукция эстрона, который действует на клетки простаты, в результате чего они синтезируют больше дигидротестостерона. Только потребление пальмитиновой кислоты, как было показано, не связано с развитием ДГПЖ (Suzuki S, 2002).

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 меж-

клеточного взаимодействия в самой ткани предстательной железы и нарушениях локальных механизмов регуляции ее нормального роста [5].

Информация по холестериновому профилю у больных ДГПЖ противоречива: одни авторы отмечают наличие гиперлипидемии с пониженным уровнем ХС-ЛПВП, в то время как по другим данным на первое место выходит повышение уровня ХС-ЛПНП [6].

Получаемое пациентами лечение влияет на липидный профиль. Было показано, что альфа-адреноблокатор теразозин улучшает липидный обмен и может быть разумным выбором для пациентов с ДГПЖ и дислипидемией [7].

Приведенный обзор литературы свидетельствует о наличии недостаточно изученных звеньев патогенеза развития ДГПЖ. Учитывая актуальность данного заболевания, целью нашей работы явилось исследование показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), жирнокислотного состава сыворотки крови у больных в зависимости от стадии ДГПЖ, а также проведение сравнительной характеристики эффективности лечения ДГПЖ с помощью дискриминантного анализа.

Методы

Было обследовано 99 больных с I (35 чел.), II (40 чел.) и III (24 чел.) стадиями ДГПЖ до и после консервативного и оперативного лечения. Контролем служила группа 33 мужчин без ДГПЖ, лечившихся в урологической клинике Витебского государственного медицинского университета на базе областной клинической больницы в период с 2005 по 2008 гг. 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.

Накопление диеновых конъюгатов (ДК) определяли по методу, описанному Гавриловым В.Б. и соавт., малонового диальдегида (МДА) по методу, описанному Андреевой Л.И. и соавт.

Определение суммарной антиоксидантной активности плазмы крови (АОА, %) проводили по методу, описанному Клебановым Г.И. и соавт.

Спектр жирных кислот (ЖК) определяли на газовом хроматографе ЦВЕТ 500М. Соотношение детектированных жирных кислот рассчитывали по площади пиков и выражали в процентах.

Уровень глюкозы и мочевой кислоты определяли ферментативными методами. Кинетическим методом определяли активность аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглютамилтрансферазы (ГГТ) с использованием диагностических наборов и спектрофотометра фирмы «Солар» (Минск) и креатинин с пикриновой кислотой по-Ендрашеку.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Statistica 6.0., применялись описательная статистика и пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение

Изменения активности перекисного окисления липидов у больных ДГПЖ

У больных с 1 стадией ДГПЖ до лечения в крови было увеличено содержание малонового диальдегида по сравнению с лицами без ДГПЖ (медиана 6,15 нмоль/г, нижняя квартиль 5,21 и верхняя 7,69 нмоль/г, у лиц без ДГПЖ медиана 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя 5,30 нмоль/г, $p<0,001$).

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ I стадии до лечения была ниже, чем у лиц контрольной группы (медиана – 20,52%, нижняя квартиль 15,01 и верхняя 26,04%, без ДГПЖ – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

Известно, что альдегиды, в том числе и образующиеся в ходе перекисного окисления липидов, обладают сильными электрофильными свойствами, что определяет в конечном итоге их высокую цитотоксичность. В отли-

чие от свободных радикалов альдегиды являются достаточно стабильными метаболитами, что может обеспечивать их дистантное действие на молекулы-мишени и взаимодействие со свободными аминогруппами белков, аминокислот, пептидов, а также сульфгидрильными группами аминокислотных радикалов, остатками гистидина [8]. В результате взаимодействия альдегидов с аминогруппами лизина возникают соединения, подобные шиффовым основаниям [9], обладающие крайне низкой метаболической активностью и способные накапливаться в тканях [10]. Модификация белков сопровождается изменением их свойств и функциональной активности. Вследствие взаимодействия эндогенных альдегидов с нуклеиновыми кислотами могут возникать хромосомные аберрации и точечные мутации [11], что, в свою очередь, может привести к нарушению, в том числе клеточного цикла и, возможно, способствовать еще большей пролиферации тканей предстательной железы.

У больных с II стадией ДГПЖ до оперативного лечения в крови было увеличено содержание малонового диальдегида и снижено содержание диеновых коньюгатов по сравнению с группой больных без ДГПЖ (медиана МДА до оперативного лечения 7,26 нмоль/г, нижняя квартиль 6,07 и верхняя 8,29 нмоль/г, у лиц без ДГПЖ медиана 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя 5,30 нмоль/г, $p<0,001$; медиана ДК до оперативного лечения 0,67 нмоль/г, нижняя квартиль 0,28 и верхняя 1,07 нмоль/г, у лиц без ДГПЖ медиана 1,07 нмоль/г, нижняя квартиль 0,69 и верхняя 1,46 нмоль/г, $p<0,01$).

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ II стадии до оперативного лечения была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 29,55%, нижняя квартиль 16,51 и верхняя 31,89%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

У больных с III стадией ДГПЖ до оперативного лечения в крови было увеличено содержание малонового диальдегида и снижено содержание диеновых коньюгатов по сравнению с лицами без ДГПЖ (медиана МДА до оперативного лечения 7,69 нмоль/г, нижняя квартиль 5,13 и верхняя 8,80 нмоль/г, у лиц без ДГПЖ медиана 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя 5,30 нмоль/г, $p<0,001$; медиана ДК до оперативного лечения 0,54 нмоль/г, нижняя квартиль 0,32 и верхняя 0,93 нмоль/г, у здоровых лиц медиана 1,07 нмоль/г, нижняя квартиль 0,69 и верхняя 1,46 нмоль/г, $p<0,01$).

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ III стадии до оперативного лечения была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 36,07%, нижняя квартиль 24,79 и верхняя 40,26%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,05$).

Таким образом, независимо от стадии ДГПЖ, отмечается достоверное увеличение активности ПОЛ, продукты которого способны модифицировать органические молекулы клеточных структур и привести к существенному изменению их функциональной активности.

Влияние лечения ДГПЖ доксазозином и финастеридом на показатели перекисного окисления липидов

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ I стадии после лечения доксазозином (1 месяц) была также ниже, чем у лиц контрольной группы (медиана – 27,38%, нижняя квартиль 19,25 и верхняя 32,56%, без ДГПЖ – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

Лечение не оказало влияния на показатели перекисного окисления липидов (диеновые коньюгаты и малоновый диальдегид) и антиоксидантную активность сыворотки крови.

Поскольку уменьшение количества эндогенных альдегидов может обеспечить, в том числе и снижение активности модификации биологически активных молекул клетки, полученные изменения могут быть расценены как положительные. Вероятно, снижение количества МДА обусловливается ускорением утилизации эндогенно образующихся альдегидов.

По сравнению с контрольной группой у больных ДГПЖ I стадии после лечения доксазозином (6 месяцев) обнаружено достоверное увеличение содержания малонового диальдегида: медиана МДА у больных 5,21 нмоль/г, нижняя квартиль 3,76 и верхняя – 6,67 нмоль/г, в контрольной группе медиана – 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 5,30 нмоль/г, $p<0,05$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ I стадии после лечения доксазозином в течение 6 месяцев была ниже, чем у лиц без ДГПЖ (медиана – 26,16%, нижняя квартиль 22,22 и верхняя 28,94%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

Следовательно, применение доксазозина в течение 6 месяцев не приводило к каким-либо изменениям в показателях, характеризующих активность ПОЛ и состояние антиоксидантной защиты.

Таким образом, «краткосрочное» применение доксазозина имело некоторое положительное воздействие на процессы накопления продуктов перекисного окисления (МДА), доводя их содержание до нормальных значений. Длительное применение препарата не оказало какого-либо положительного эффекта.

По сравнению с контрольной группой у больных ДГПЖ I стадии после лечения доксазозином и финастеридом (1 месяц) обнаружено снижение содержания диеновых коньюгатов и увеличение содержания малонового диальдегида. Медиана ДК у больных 0,43 нмоль/г, нижняя квартиль 0,31 и верхняя – 0,92 нмоль/г, у больных без ДГПЖ медиана – 1,07 нмоль/г, нижняя квартиль 0,69 и верхняя – 1,46 нмоль/г, $p<0,01$. Медиана МДА у больных 6,92 нмоль/г, нижняя квартиль 6,45 и верхняя – 8,03 нмоль/г, у больных без ДГПЖ медиана – 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 5,30 нмоль/г, $p<0,001$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ I стадии после лечения доксазозином и финастеридом была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 31,88%, нижняя квартиль 25,88 и верхняя 38,62%, без ДГПЖ – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,01$) и выше, чем у больных до лечения (медиана – 20,52%, нижняя квартиль 15,01 и верхняя 26,04%, $p<0,05$).

Можно предположить, что совместное применение препаратов доксазозина и финастерида оказало положительное действие на состояние ПОЛ у больных ДГПЖ I стадии, обеспечив некоторое снижение активности ПОЛ, не приведя, однако, исследуемые показатели к контрольным значениям. Интересно отметить, что снижение содержания ДК может свидетельствовать об увеличении активности редуктазных систем, способствующих восстановлению ненасыщенных связей, однако не приведшей к снижению образования МДА.

Таким образом, несмотря на увеличение антиоксидантной активности и снижение количества ДК, применение доксазозина и финастерида не снизило вероятность модификации белков эндогенно образующимися альдегидами, а, следовательно, не привело к разрыву патологического круга событий и не остановило патологической модификации биологических молекул эндогенно-образующимися альдегидами.

Влияние оперативного вмешательства на состояние перекисного окисления липидов у больных ДГПЖ II и III стадии

По сравнению с показателями контрольной группы у больных ДГПЖ II стадии через месяц после оперативного лечения обнаружено увеличение содержания малонового диальдегида. Медиана МДА у больных 5,47 нмоль/г, нижняя квартиль 5,30 и верхняя – 7,09 нмоль/г, у лиц без ДГПЖ медиана – 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 5,30 нмоль/г, $p<0,05$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ II стадии через месяц после оперативного лечения была также ниже, чем у лиц без ДГПЖ (медиана – 27,32%, нижняя квартиль 23,44 и верхняя 28,94%, у лиц без ДГПЖ – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

Следовательно, исследование активности перекисного окисления через месяц пос-

ле оперативного вмешательства по поводу ДГПЖ II стадии не выявило положительной динамики исследуемых показателей.

По сравнению с больными до оперативного лечения у больных через 6 месяцев после оперативного лечения обнаружено снижение содержания малонового диальдегида: медиана МДА у больных после оперативного лечения 5,51 нмоль/г, нижняя квартиль 2,91 и верхняя – 6,58 нмоль/г, у больных до лечения медиана – 7,26 нмоль/г, нижняя квартиль 6,07 и верхняя – 8,29 нмоль/г, $p<0,05$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ II стадии через 6 месяцев после оперативного лечения была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 26,16%, нижняя квартиль 23,44 и верхняя 29,67%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

Через 6 месяцев после операции отмечено снижение содержания МДА, что может быть расценено как положительный признак, свидетельствующий о снижении активности цитотоксического действия продуктов ПОЛ на клетки предстательной железы. Однако суммарная антиоксидантная активность была снижена, что позволяет говорить не о снижении активности ПОЛ, а об ускорении утилизации образующихся в ходе этого процесса продуктов.

По сравнению с больными ДГПЖ II стадии до оперативного лечения у больных через 11 месяцев после оперативного лечения обнаружено снижение содержания малонового диальдегида: медиана МДА у больных после оперативного лечения 4,02 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 7,78 нмоль/г, у больных до лечения медиана – 7,26 нмоль/г, нижняя квартиль 6,07 и верхняя – 8,29 нмоль/г, $p<0,05$.

По сравнению с контрольной группой у больных ДГПЖ II стадии через 11 месяцев после оперативного лечения обнаружено снижение содержания диеновых коньюгатов. Медиана ДК у больных 0,53 нмоль/г, нижняя квартиль 0,48 и верхняя – 0,90 нмоль/г, у лиц без ДГПЖ медиана – 1,07 нмоль/г, нижняя квартиль 0,69 и верхняя – 1,46 нмоль/г, $p<0,05$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ II стадии через 11 месяцев после оперативного лечения была ниже, чем у контрольной группы (медиана – 26,19%, нижняя квартиль 21,33 и верхняя 30,75%, у контрольной группы – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

Таким образом, через 6 месяцев после оперативного вмешательства отмечаются признаки ускорения утилизации продуктов ПОЛ на фоне сохранения низкой суммарной антиоксидантной активности, хотя через 11 месяцев после оперативного вмешательства активность процессов ПОЛ остается существенно повышенной.

По сравнению с контрольной группой у больных ДГПЖ III стадии после оперативного лечения обнаружено увеличение содержания малонового диальдегида. Медиана МДА у больных 6,79 нмоль/г, нижняя квартиль 5,73 и верхняя – 7,69 нмоль/г, в контрольной группе медиана – 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 5,30 нмоль/г, $p<0,001$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ III стадии после оперативного лечения была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 34,98%, нижняя квартиль 22,60 и верхняя 37,60%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

По сравнению с контрольной группой у больных ДГПЖ III стадии после оперативного лечения обнаружено увеличение содержания малонового диальдегида. Медиана МДА у больных 7,14 нмоль/г, нижняя квартиль 6,15 и верхняя – 7,69 нмоль/г, в контрольной группе медиана – 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 5,30 нмоль/г, $p<0,001$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ III стадии после оперативного лечения была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 38,93%, нижняя квартиль 31,42 и верхняя 40,91%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

По сравнению с контрольной группой у больных ДГПЖ III стадии через 11 месяцев после оперативного лечения обнаружено

снижение содержания диеновых коньюгатов и увеличение малонового диальдегида. Медиана ДК у больных 0,49 нмоль/г, нижняя квартиль 0,40 и верхняя – 0,85 нмоль/г, в контрольной группе медиана – 1,07 нмоль/г, нижняя квартиль 0,69 и верхняя – 1,46 нмоль/г, $p<0,05$. Медиана МДА у больных 5,51 нмоль/г, нижняя квартиль 4,44 и верхняя – 6,32 нмоль/г, в контрольной группе медиана – 4,10 нмоль/г, нижняя квартиль 2,82 и верхняя – 5,30 нмоль/г, $p<0,05$.

Антиоксидантная активность сыворотки крови больных ДГПЖ III стадии через 11 месяцев после оперативного лечения была ниже, чем в контрольной группе (медиана – 23,33%, нижняя квартиль 14,67 и верхняя 26,16%, в контрольной группе – 45,74%, нижняя квартиль 42,83 и верхняя 48,66%, $p<0,001$).

У больных III стадии после оперативного лечения на протяжении 6 месяцев отмечается увеличение ПОЛ на фоне снижения АОА, через 11 месяцев после операции показатели ПОЛ и АОА крови были снижены.

Таким образом, оперативное вмешательство, вне зависимости от стадии ДГПЖ, не привело к нормализации исследуемых параметров ПОЛ, а, следовательно, не прекратило патологических процессов, вызванных усилением его активности. Возможно, обнаруженное увеличение содержания МДА является одной из основных причин снижения антиоксидантной активности крови, поскольку до 60% всех эндогенно синтезирующихся альдегидов утилизируется в ходе конъюгации с восстановленным глутатионом в ходе ферментативной реакции катализируемой глутатионтрансферазой или неферментативного (более медленного) процесса [12], а глутатион, в свою очередь, является одним из основных компонентов ферментативной антиоксидантной системы, препятствующей накоплению свободных радикалов [13].

Изменение содержания жирных кислот в сыворотке крови больных ДГПЖ

Исследование спектра жирных кислот в сыворотке крови больных ДГПЖ I стадии показало достоверное увеличение суммы насыщенных жирных кислот (НЖК) (77,35±4,06; $p<0,0003$) и снижение суммы полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (4,67±4,4; $p<0,0001$). Рост суммы НЖК обусловливался увеличением процентного содержания миристиновой (С 14:0) и стеариновой (С18:0) кислот (4,15±3,0; $p<0,05$ и 32,65±32,85; $p<0,0001$ соответственно). Снижение суммы ПНЖК было обусловлено уменьшением процентного содержания линолевой (С 18:2), линоленовой (С 18:3) и их производной арахидоновой (С 20:4) кислот (0,05±0,11; $p=0,0007$, 0,82±0,4; $p=0,016$, и 2,76±4,3; $p=0,005$ соответственно). Несмотря на снижение процентного содержания эссенциальных жирных кислот, не отмечено достоверного снижения индекса Холмана, свидетельствующего о дефиците эссенциальных жирных кислот [14]. По данным В.Н.Титова и соавторов [15], интенсивность перекисного окисления арахидоновой (С 20:4) кислоты на порядок выше интенсивности перекисного окисления линолевой (С 18:2) кислоты. Учитывая эту особенность, можно предположить, что значительное снижение содержания линолевой (С 18:2) и линоленовой (С18:3) кислот обусловлено в большей степени их расходованием на биосинтез дигомо-γ-линоленовой (С 20:3) и арахидоновой (С 20:4) кислот в ходе реакций десатурации катализируемых Δ^6 и Δ^5 десатуразами. Вместе с тем, снижение процентного содержания арахидоновой (С 20:4) кислоты, вероятно, обусловливается описанной нами ранее высокой активностью ПОЛ. В свою очередь, увеличение процента насыщенных жирных кислот может отражать нарастающие нарушения состава клеточных мембран.

Таким образом, изменения жирнокислотного состава сыворотки крови больных ДГПЖ I стадии свидетельствуют об активации ПОЛ, возможном нарушении жирнокислотного спектра клеточных мембран и могут быть расценены как негативные.

У больных ДГПЖ II стадии изменения спектра жирных кислот сыворотки крови не отличались от таковых у больных ДГПЖ I стадии. По сравнению со здоровыми людьми, как и на предыдущей стадии ДГПЖ, отмечено достоверное увеличение суммы НЖК (84,48±14,7; $p<0,0001$) и снижение суммы

ПНЖК (3,81±2,33; p<0,0001). Однако, в отличие от предыдущей стадии, увеличение суммы НЖК обусловливалось ростом процентного содержания пальмитиновой (С 16:0) и стеариновой (С 18:0) кислот (60,22±22,6; p=0,004 и 21,85±20,8; p=0,00001 соответственно). Такая картина может обусловливаться увеличением активности продукции насыщенных жирных кислот в печени. Изменения спектра ПНЖК, так же, как и на предыдущей стадии, может обусловливаться высокой активностью ПОЛ. Обращает на себя внимание достоверное по сравнению со здоровыми людьми увеличение индекса Холмана. Это изменение позволяет сделать вывод о нарастающем дефиците эссенциальных жирных кислот.

Таким образом, несмотря на отсутствие достоверных отличий между I и II стадиями ДГПЖ, изменения спектра жирных кислот сыворотки крови больных ДГПЖ II стадии, по сравнению с контрольной группой позволяют сделать вывод об увеличении интенсивности продукции насыщенных жирных кислот и нарастании дефицита эссенциальных жирных кислот.

Спектр жирных кислот больных ДГПЖ III стадии не имел достоверных отличий от такового у больных ДГПЖ I и II стадий, однако нарастание процентного содержания НЖК (74,76±23,2; p=0,0005) обусловливалось лишь ростом содержания стеариновой (С 18:0) кислоты (19,95±13,4; p<0,0001). Вероятно, с увеличением стадии ДГПЖ увеличивается активность элонгирования синтезирующихся эндогенно насыщенных жирных кислот. Как и на предыдущих стадиях отмечается снижение суммы ПНЖК (4,49±4,8; p<0,0001) за счет эссенциальных жирных кислот. Отмечено сохранение достоверного роста индекса Холмана (2,76±2,6; p<0,05), свидетельствующего о наличии дефицита эссенциальных жирных кислот [14].

Таким образом, у больных ДГПЖ всех стадий отмечается картина нарастающего дефицита эссенциальных жирных кислот и роста продукции эндогенных насыщенных жирных кислот, что является неблагоприятным фактором в прогнозе течения заболевания.

Сравнительная характеристика эффективности лечения ДГПЖ

Для сравнительной характеристики эффективности лечения ДГПЖ мы использовали дискриминантный анализ. После проведения пошагового дискриминантного анализа были исключены статистически незначимые (p>0,05) для дискриминантного уравнения предикторы и были выделены две статистически значимые дискриминантные функции.

df_1=4,68–1,49 ХС-ЛПВП–5,83 креатинин+1,86 ХС-ЛПОНП–0,03 АЛАТ–1,70 мочевая кислота;

df_2= –2,27+0,05 АСАТ+0,67 ОХС–0,04 АЛАТ–0,31 глюкоза

На рисунке показано разделение исследуемых групп по данным дискриминантным функциям. Анализ показывает, что по выбранным предикторам возможно разделение всех исследуемых групп, за исключением групп 5 и 12, 6 и 11, образующих единую группу.

На основании полученных результатов можно предположить, что после оперативного лечения II стадии ДГПЖ (группы 5, 6) метаболический статус больных соответствует метаболическому статусу больных I стадии на фоне консервативного лечения α-адреноблокаторами (группы 11, 12) и отличается от лиц контрольной группы по двум дискриминантным функциям.

Показатели больных с III стадией ДГПЖ после оперативного лечения формируют обособленные группы, имеющие наибольшие отличия от лиц без ДГПЖ по второй дискриминантной функции.

Наиболее близки к контрольной группе по метаболическому статусу оказались больные I стадии ДГПЖ на фоне лечения α–адреноблокаторами (доксазозином) и ингибитором фермента 5- α-редуктазы – финастеридом (группа 4), показатели которых по первой дискриминантной функции практически не отличались.

Заключение

1. Метаболический статус больных I стадии ДГПЖ на фоне лечения α-адреноблокатором доксазозином и ингибитором фермен-

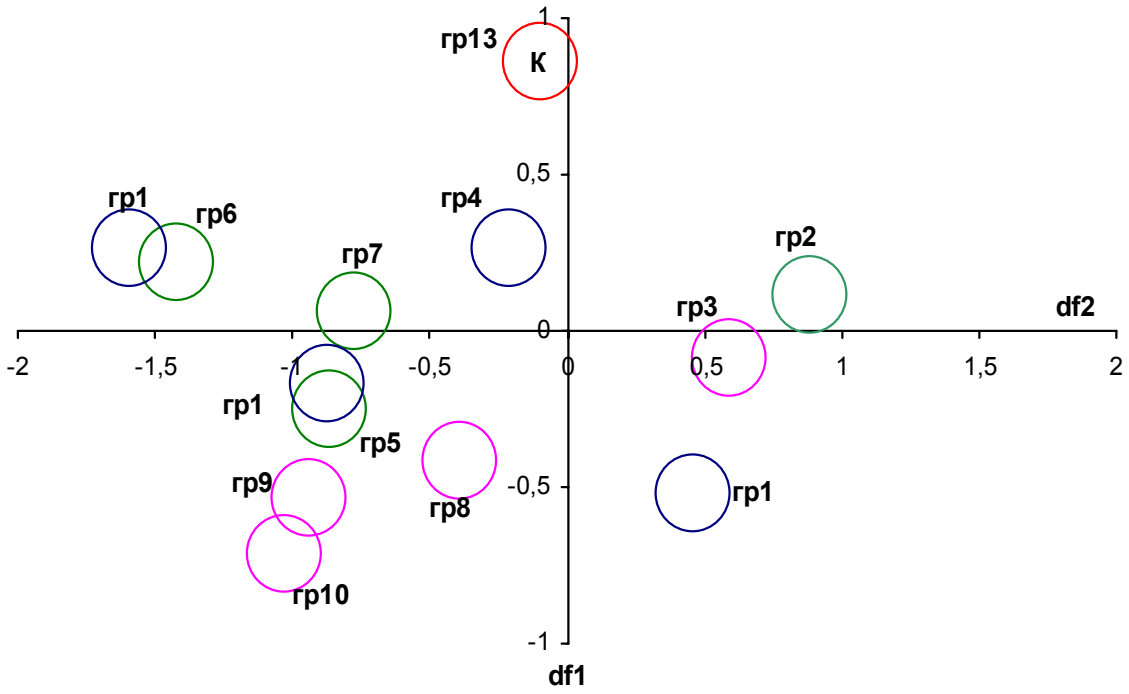


Рис. Дискриминантный анализ результатов лечения больных ДГПЖ (1 гр. – I стадия до лечения; гр. – I стадия 30 дней после лечения доксазозином; 12 гр. – I стадия 6 мес. после лечения доксазозином; 4 гр. – I стадия 30 дней после лечения доксазозином и финастеридом; 2 гр. – II стадия до оперативного лечения; 5 гр. – II стадия 30 дней после оперативного лечения; 6 гр. – II стадия 6 мес. после оперативного лечения; 7 гр. – II стадия 11 мес. после оперативного лечения; 3 гр. – III стадия до оперативного лечения; 8 гр. – III стадия 30 дней после оперативного лечения; 9 гр. – 6 мес. после оперативного лечения; 10 гр. – 11 мес. после оперативного лечения и 13 гр. – контрольная).

та 5- α-редуктазы – финастеридом наиболее близок по показателям первой дискриминантной функции (ХС-ЛПВП, креатинин, ХС-ЛПОНП, активность АЛАТ, мочевая кислота) к контрольной группе; отличия отмечаются по показателям второй дискриминантной функции: общий холестерин, активность АСАТ, концентрация глюкозы.

2. Метаболический статус больных II стадии ДГПЖ через 6 месяцев после оперативного лечения соответствует таковому больных I стадии ДГПЖ, принимающих α-адреноблокаторы (доксазозин).

3. Оперативное лечение больных с III стадией ДГПЖ не сопровождается нормализацией метаболического статуса по следующим биохимическим показателям: ПОЛ, жирнокислотный состав крови, холестериновый профиль крови, активность трансаминаз, концентрация глюкозы в крови.

4. У больных ДГПЖ, вне зависимости от стадии заболевания и лечения, отмечается усиление активности ПОЛ, дефицит эссенциальных жирных кислот и рост продукции эндогенных насыщенных жирных кислот.

Литература

1. Anthropometric and metabolic factors and risk of benign prostatic hyperplasia / G. Amit [et al.] // Urology. – 2006. – Vol. 68. – P. 1198-1205.
2. Vermeulen, A. Testosteron secretion and metabolism in male senescence / A. Vermeulen, R. Rubens, L. Verdonk // J. Clinical Endocrinol. Metabolism. – 1972. – Vol. 34. – P. 730-735.
3. Diet and benign prostatic hyperplasia: a study in Greece / P. Lagiou [el al.] // Urology. – 1999. – Vol. 54. – P. 284-290.
4. Piyadarshi, R. Diet and benign prostatic hyperplasia: implications for prevension / R. Piyadarshi, D. Diwakar, N. Satya // Urology. – 2006. – Vol. 68, N3. – P. 473.
5. McNeal, J. E. Normal histology of the prostate / J. E. McNeal // Am. J. Surg. Pathol. – 1988. – Vol. 12. – P. 619–633.

6. Lekili, M. Serum lipid levels in benign prostatic hyperplasia / M. Lekili, B. S. Uyanik, C. Büyüksu // World J. Urol. – 2006. – Vol. 24, N2. – P.:210-213.
7. Insulin-like growth factors and risk of benign prostatic hyperplasia / A. P. Chokkalingam [et al.] // Prostate. – 2002. – Vol. 52. – P. 98-105.
8. Uchida, K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular diseases / K. Uchida // Free Radical. Biol. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 1 685-1696.
9. Nair. V. The chemistry of lipid peroxidation metabolites: crosslinking reactions of malondialdehyde / V. Nair, C. Cooper // Lipids – 1986. – Vol. 21. – P. 6-10.
10. Давыдов, В. В. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализацииповреждающего действия оксидативного стресса и его возрастныеаспекты / В. В. Давыдов, А. И. Бщжков // Биомедицинская химия. – 2003. – Т. 49, №4. – С. 374-387.
11. Uchida, K. Modification of histidine residues in proteins by reaction with 4-hydroxynonenal / K. Uchida, E. Stadtman // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89. – P. 4544-4548.
12. Esterbauer H, Zolner H. // Biochemistry J. – 1985. – Vol. 28. – P. 363-373.
13. Владимиров, Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – М: «Наука», 1972. – 252 с.
14. Mohrhauer, H. The effect of dose level of essential fatty acids upon fatty acid composition of the rat liver / H. Mohrhauer, Rt. Holman // J. Lipid Res. – 1963. – Vol. 4. – P. 151-159.
15. Титов, В. Н. Методические вопросы и диагностическое значение определения перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности, олеиновая жирная кислота как биологический антиоксидант (обзор литературы) / В. Н. Титов, Д. М. Лисицин, С. Д. Разумовский // Клин. Лаб. Диагностика. – 2005. – №4. – С. 3-10.

Поступила 29.05.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© ДЕВЯТЫХ С.Ю., 2008

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ ПО ВОПРОСАМ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И СЕКСУАЛЬНОСТИ В СТАРШЕМ ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ И ИХ ТИПОЛОГИЯ

ДЕВЯТЫХ С.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра психологии и педагогики

Резюме. В статье представлены результаты эмпирического исследования источников информации по вопросам сохранения репродуктивного здоровья и сексуальности в старшем юношеском возрасте. Установлено, что наиболее значимыми источниками информации для юношей и девушек являются средства массовой информации. Выявлены различия в источниках формирования сексологических знаний юношей и девушек, которые (различия) связаны с гендерными особенностями протекания процесса половой социализации. Дана типология источников сексологической информации, которая включает в себя следующие группы: социальное окружение, компетентный значимый, опыт, средства массовой информации.

Ключевые слова: *репродуктивное здоровье, сексуальность, старший юношеский возраст.*

Abstract. The article focuses on the problem of ascertaining the interconnection between the age of pubescence and the age of entering into sexual intercourse. On the basis of the questionnaire results (sample – 1000 people) it has been determined that early pubescent youths enter into sexual intercourse earlier and lead a more active sexual life at their late juvenile age. It is shown that the age of pubescence affects the dynamics of teen-agers' entering into sexual intercourse, as well as the intensity of their sexual life at the late juvenile age, but this influence is mediated by various extrabiological (social) factors.

В современных психологических науках сексуальное поведение рассматривается как специфически человеческий тип социального поведения. А это предполагает, что оно в своих социально приемлемых и принимаемых формах усваивается индивидом в процессе онтогенетической социализации.

Как процесс трансляции, усвоения и воспроизводства социального опыта социализация предполагает, с одной стороны, источники этого опыта (институты и агенты социализации), а с другой – реципиентов (ими становится каждое новое поколение), которые этот опыт перенимают, а затем претворяют в системе социально значимых связей.

Одним из структурных элементов процесса социализации является половая социализация, под которой обычно понимают процесс передачи обществом норм, связанных с сексуальностью, восприятие этих норм индивидом и последующую реализацию в ролевом поведении в качестве участника сексуальных отношений.

Исследователи процесса половой социализации (С. Голод, И. Кон, Б. Шапиро) полагают, что в современных социокультурных условиях процесс половой социализации приобретает особенные черты, отличающие его

Адрес для корреспонденции: *210015, г.Витебск, Московский пр-т, д.11, к.2, кв.29, тел. дом. 21-21-82. – Девятых С.Ю.*

от такового в обществах традиционного типа.

Исходя из теории социализации И.С. Кона [1], можно выделить ряд таких особенных черт:

– снижение значимости взрослых в качестве ролевых моделей для подражания, копирования и дальнейшего претворения в реальном поведении;

– усиление социализирующего влияния сверстников;

– расширение возможностей сексуальной самосоциализации (за счет упрощения доступа и расширения числа источников сексологической информации) и сексуального экспериментирования (за счет ослабления антисексуальных добрачных норм и смягчения социальных санкций за их нарушение).

Полагаем, что указанные особенности процесса сексуальной социализации, проявляющиеся в современных социокультурных условиях, особым образом выстраивают тот набор источников, из которых молодые люди формируют свои знания о сохранении репродуктивного здоровья и сексуальности.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось выявление наиболее значимых источников формирования сексологических знаний юношей и девушек и построение их типологической классификации на основании сходства и объема социализирующего воздействия в процессе половой социализации.

Методы

Изучение источников информации по вопросам сохранения репродуктивного здоровья и сексуальности в старшем юношеском возрасте было осуществлено нами в сентябре 2006 – мае 2007 гг. на выборке юношей и девушек в возрасте 17-21 года, студентов вузов и ссузов г. Витебска. Выборка пропорционально-квотная по полу и по возрасту; шаг возрастной квоты – один год; общий объем выборки – 1000 человек.

В качестве инструмента исследования мы использовали анкетный бланковый опрос в режиме самозаполнения.

На первом этапе исследования респондентам было предложено ответить на вопрос: «Выбери из списка те источники (но не больше четырех), которые, по твоему мнению, в большей степени сформировали твои представления о репродуктивном здоровье и сексуальности и подчеркни их».

Обработка эмпирического материала и уровень достоверности различий между подвыборками юношей и девушек (он определялся при помощи критерия Манна – Уитни) осуществлялись при помощи статистического пакета SPSS.

На втором этапе исследования мы ставили перед собой цель построения типологической классификации источников сексологической информации на основе процедуры упорядочивания их в сравнительно однородные классы. Для достижения поставленной цели полученные данные были подвергнуты процедуре кластерного анализа (при помощи статистического пакета SPSS) методом средней связи (Average Linkage).

Результаты и обсуждение

Ответы респондентов на вопрос анкеты и результаты оценки различий между подвыборками юношей и девушек представлены в таблице 1.

Из представленных данных видно, что средства массовой информации являются основным источником сексологической информации для юношей: так, две трети из них отметили телевидение, а более половины в качестве таковых назвали разнообразную печатную продукцию. Для каждого второго юноши источником информации стали ближайшие друзья-сверстники. Примечательно и то, что почти каждый второй юноша в качестве фактора, определившего его сексуальную компетентность, назвал сексуальное экспериментирование (собственный опыт).

Среди менее значимых источников юноши отметили тех людей, которые составляют их социальное окружение: родителей, других взрослых родственников и компетентных специалистов (медицинских работников и педагогов). Обратим внимание на то, что отец и мать фактически на равных являются информаторами юношей по вопросам репродуктив-

Таблица 1

Источники информации для юношей и девушек по вопросам сексуальности и репродуктивного здоровья, %

Наименование источника	Юноши	Девушки	Достоверность различий, p <
Телевидение	60,0	57,0	0,336
Книги, журналы	50,8	67,0	0,000
Собственный опыт	46,8	27,2	0,000
Ближайший друг	45,4	32,0	0,000
Старший товарищ	24,0	15,0	0,000
Сексуальный партнер	22,4	29,0	0,000
Интернет	18,4	4,4	0,000
Брат	11,0	3,8	0,000
Отец	10,1	6,4	0,013
Мать	9,2	32,6	0,000
Учитель, воспитатель	7,8	8,6	0,645
Другой родственник	7,6	6,4	0,457
Знакомый взрослый	7,2	7,2	1,000
Медицинский работник	6,0	15,4	0,000
Сестра	3,4	13,2	0,000

ного здоровья и сексуальности. В качестве таковых их назвали каждый десятый юноша, из числа принявших участие в опросе.

Девушки, так же, как и юноши, к основным источникам, посредством которых они получили сексологическую информацию, относят книги и журналы (две трети) и телевидение (чуть более половины из числа опрошенных девушек).

Каждая третья девушка получала информацию такого рода из уст матери или ближайшей подруги-сверстницы.

Среди наименее значимых источников девушки назвали, так же, как и юноши, учителей, других взрослых родственников или знакомых взрослых.

Остановимся на некоторых выявленных различиях между юношами и девушками.

Почти половина юношей в своих ответах указали на то, что их сексуальный опыт определил их информированность в вопросах отношения полов, в то время как среди девушек на это указала только треть из числа опрошенных. Это, на наш взгляд, не столько свидетельствует о несколько большей сексуальной активности юношей (хотя и об этом тоже), сколько о том, что их сексуальное экспериментирование началось еще до того, как сексологические знания ими были обретены. В связи с этим можно говорить о том, что сексологические знания девушек в большей степени, чем юношей, носят «упредительный» характер.

Может быть принято и такое объяснение: для юношей сексуальное экспериментирование (и, прежде всего, гетеросексуальный дебют) продолжают оставаться фактом большего, чем для девушек, социального смысла; именно в сексуальном дебюте значительная часть юношей формирует не только своеобразное «самопризнание» своей мужественности, но и сексуальной адекватности. Предложенное толкование вполне согласуется с данными о том, что именно первый половой акт для мужчины является ключевой точкой в формировании его гендерной идентичности [2], тогда как для женщины такой точкой становится рождение первенца [3]. Впрочем, это положение все же требует дополнительной эмпирической проверки.

Полученные данные также показывают, что юноши в своей сексологической информированности в большей степени зависят от тех лиц, которые составляют микросреду их неформального общения. Как уже указывалось выше, почти половина из опрошенных в ка-

честве основного источника сексологической информации указали на друзей-сверстников (среди девушек – только каждая третья) или на приятелей старшего возраста (каждый четвертый юноша против каждой шестой девушки).

Девушки, в отличие от юношей, в большей степени формируют свою сексологическую компетентность в общении со взрослыми: так, каждая третья девушка указала на мать (и только каждый десятый юноша), а каждая шестая в качестве источника информации соответствующей тематики назвала медицинских работников (среди юношей таковых оказалась только десятая часть от числа всех, принявших участие в опросе). И это понятно: мать для дочери-девушки традиционно является одним из основных (а иногда и единственным) источников сексологической информации, а специальные медицинские обследования для девушек-школьниц уже давно стали обязательными и регулярными.

Примерно каждый десятый от числа опрошенных юношей и девушек отметил в качестве информаторов сиблинга одного с ними пола: юноши – братьев, а девушки – сестер.

Оценивая полученные данные во всей их совокупности, следует отметить, что средства массовой информации являются основным источником сексологической информации и для юношей, и для девушек, а компетентные взрослые – родители, медицинские работники и педагоги – в целом оказываются в числе менее значимых источников. А это значит, учитывая массовый, шаблонный характер информации, предоставляемой СМИ, что юноши и девушки усваивают не ту информацию, в которой фактически нуждаются, а ту, которая им предоставляется без учета их реальных индивидуальных потребностей.

Следующим шагом настоящего исследования было построение типологической классификации источников сексологической информации с использованием процедуры кластерного анализа. Результаты анализа представлены на рисунках 1 и 2.

Здесь следует отметить, что результаты кластерного анализа выступали в качестве предварительного шага для распределения объектов по содержательно однородным группам. Решение же относительно включения

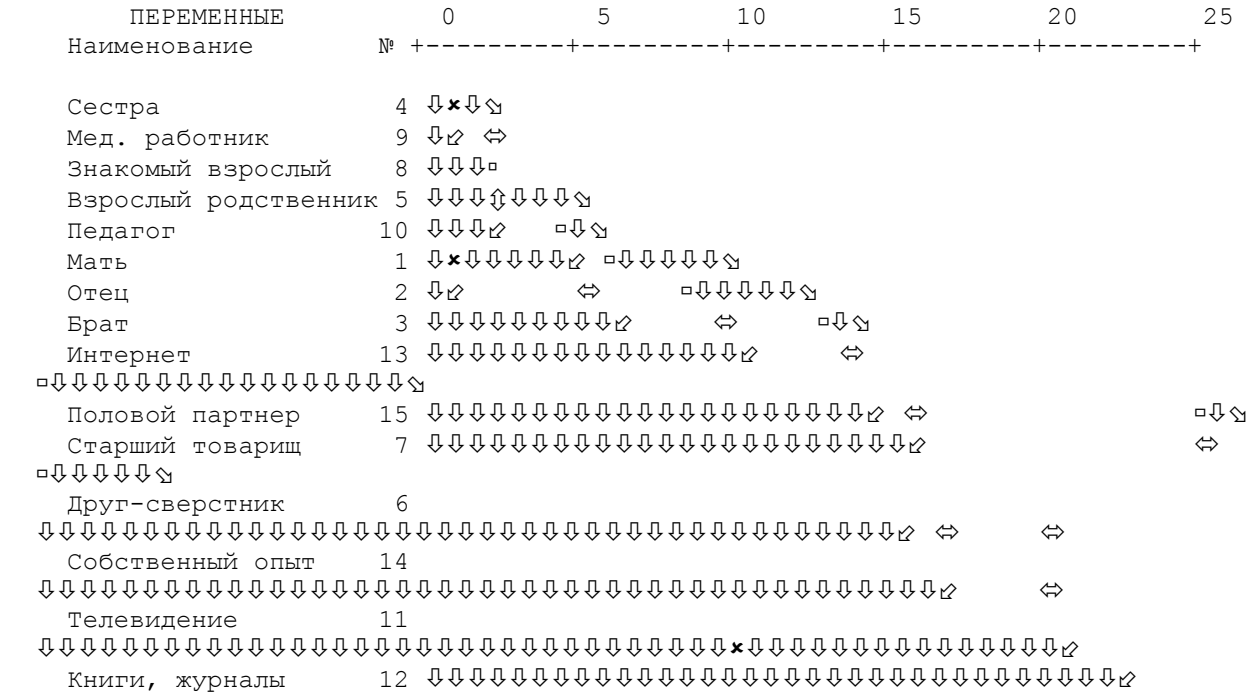


Рис. 1. Результаты кластер-анализа методом средней связи (Average Linkage) ответов юношей.

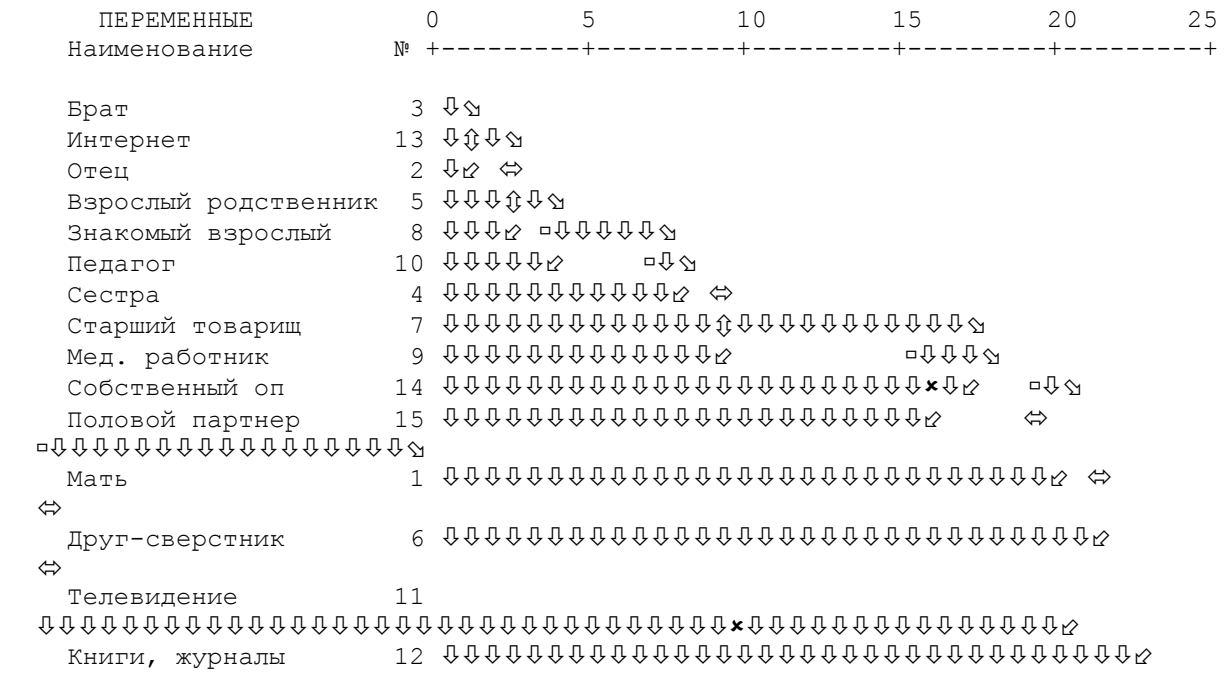


Рис. 2. Результаты кластер-анализа методом средней связи (Average Linkage) ответов девушек.

того или иного источника в ту или иную группу источников принималось с учетом некоторых социальных и социально-психологических параметров протекания процесса половой социализации. Среди таковых можно отметить способ передачи информации от адресанта к адресату (непосредственный и опосредованный), степень формализации отношений (ролевые или неформальные), а также характер неформальных отношений (приятельские / несексуальные или партнерские / сексуально окрашенные). Целесообразно, как нам думается, выделить четыре группы относительно независимых источников и в подвыборке юношей, и в подвыборке девушек: 1) социальное окружение, 2) компетентный значимый, 3) опыт, 4) средства массовой информации.

Рассмотрим качественное содержание выделенных групп.

Так, в выборке юношей (рис. 1) в группу «социальное окружение», помимо родителей (матери и отца), можно включить и других взрослых (взрослые родственники и знакомые, педагоги, медицинские работники), а также сиблингов (брат и сестра). К этой группе возможно отнесение и Интернета. Хотя Интернет и является одной из разновидностей массмедиа, однако особенности его использования значительно отличаются от других средств массовой информации. Во-первых, в Интернете можно получить информацию по запросу, а во-вторых, Интернет может стать посредником непосредственного межличностного общения, общения с обратной связью [4].

Как видно из рисунка 1, эта группа источников достаточно неоднородна; здесь возможно выделить в качестве относительно автономных подгрупп родителей (мать и отец), однополого сиблинга и, собственно, Интернет.

Во вторую группу источников, которую мы обозначили как «компетентный значимый» следует включить полового партнера и старшего по возрасту товарища.

В третью группу («опыт») – соответственно друга-сверстника и собственный сексуальный опыт. Объединение этих двух источников вполне оправдано, если учесть, что юноши, как правило, делятся с друзьями своими сексуальными победами, в отличие от девушек, которые нередко скрывают их от подруг [5].

Здесь заметим, что источники, сформировавшие и группу «компетентный значи-

мый», и группу «опыт», занимают относительно автономные позиции относительно друг друга и структурируются в общности только логически. Так, основанием для выделения этих двух групп могут стать следующие соображения: во-первых, сходство социализирующих функций в процессе половой социализации таких ее агентов, как «старший товарищ» и «половой партнер» (и тот, и другой выступают в качестве обучающих агентов), и, во-вторых, по сходству функционирования психологических механизмов половой социализации (переживание собственного опыта и сопереживание опыту другого в процессе межличностного общения). Таким образом, в первом случае мы объединяем в единую группу такие источники, как «старший товарищ» и «половой партнер», а во втором случае, соответственно, «друг-сверстник» и «собственный опыт».

И, наконец, четвертая группа источников объединяет в себе средства массовой коммуникации (телевидение и разнообразная печатная продукция). Из дендрограммы, представленной на рис. 1, можно заключить, что эта группа источников относительно автономна от всех других групп.

Теперь обратимся к содержательной стороне типологии источников сексологической информации, составленной на основании ответов девушек.

Как видно на рис. 2, в группу источников «социальное окружение» входят почти те же компоненты, что и у юношей. Вместе с тем, в отличие от юношей, в число источников этой группы не входит мать, и, опять же, в отличие от юношей, не входит компонент, обозначенный как «старший товарищ».

Источники «брат», «отец» и «Интернет» можно рассматривать как относительно автономную подгруппу в рамках одной общей группы «социальное окружение». Относительно автономными в рамках этого же класса выглядят компоненты «старший товарищ» и «медицинский работник».

Группу источников «опыт» у девушек составили как «собственный опыт», так и «половой партнер». Они выступают достаточно тесной группой, что может согласовываться с данными других исследований [5, 6, 7], которые говорят о том, что значительная часть девушек начинает сексуальную жизнь с половым партнером, более старшим по возрасту и более опытным сексуально.

Группа «компетентные значимые» у девушек включает в себя таких агентов, как «мать» и «подруга-сверстница». Объединение их в общность оправдано тем, что межличностным отношениям по оси «мать – взрослеющая дочь» и «девушка – девушка» присущи некоторые общие коммуникативные черты. И в том, и в другом случае эти отношения, как правило, доверительные, эмоционально насыщенные, поддерживающие, если речь идет о социально-здоровых и психологически-полноценных отношениях этого типа [8, 9, 10].

Как и в случае юношей, у девушек группа «средства массовой информации» включает в себя телевидение и прессу. Так же, как и у юношей, эта группа источников относительно автономна от всех других.

В результате исследования было установлено, что между юношами и девушками есть общие и особенные черты в структуре и социализирующем воздействии источников сексологической информации (и стоящих за ними агентов процесса половой социализации), формирующем их сексологическую компетентность, которые (черты) обуславливаются как различиями, так и сходством в половой социализации современной молодежи.

К таким особенным чертам, как нам думается, следует отнести следующие:

– эмоциональную близость девушки-дочери к матери и большую автономию сыновей-юношей от семьи [11];

– различия в характере отношений, которые складываются в гомогенных неформальных группах юношей и девушек. Так, в сообществах юношей отношения строятся по инструментальному, ориентированному на задачу и достижения, типу, а в группах девушек – по экспрессивному, нацеленному на интимность, коммуникацию и эмоциональную вовлеченность [12];

– особенность включения юношей и девушек в образовательные институты, прояв-

ляющаяся более ярко в период школьного детства. К таковым особенностям мы отнесли: характер отношений с педагогами, особенности восприятия педагогами учащихся в связи с их половой принадлежностью, гендерными особенностями включения и взаимодействия мальчиков / юношей и девочек / девушек в учебном коллективе [13].

Среди общих черт следует указать на следующие:

– возможность доступа женщин и мужчин к образованию и возможностям карьерного роста, и, как следствие, нивелировка различий в общей направленности воспитания мальчиков и девочек [4, 14];

– сглаживание «двойного стандарта» половой морали, изменения в характере женской сексуальности, вызванные ослаблением в ней репродуктивного компонента [15];

– всеобъемлющий характер воздействия средств массовой информации; унификация, нивелировка и минимализация различий в информации по вопросам сексуальности, предоставляемой потребителям разного пола [16];

– и, что особенно характерно для нашей страны и славянских стран бывшего СССР, низкий уровень сексологической компетентности самых широких слоев населения, относительная закрытость темы отношения полов для публичного обсуждения [17].

Источники информации по вопросам сохранения репродуктивного здоровья и сексуальности являются (точнее, стоящие за ними агенты и социальные институты) начальным звеном целостного процесса половой социализации юношей и девушек, поэтому их знание позволит более эффективно направлять и корректировать этот процесс.

Литература

1. Кон, И. С. НТР и проблемы социализации молодежи / И. С. Кон. – М.: Знание, 1987. – 64 с.
2. Клейн, Л. С. Другая любовь / Л. С. Клейн. – СПб.: Фолио-пресс, 2000. – 864 с.
3. Пайз, Д. Бессознательное использование женщиной своего тела / Д. Пайз. – СПб.: Б.С.К., 1997. – 198 с.
4. Мудрик, А. В. Социализация человека / А. В. Мудрик. – М.: Академия, 2006. – 304 с.
5. Кон, И. С. Подростковая сексуальность на пороге XXI века / И. С. Кон. – Дубна: Феникс +, 2001. – 208 с.
6. Голод, С. И. Что было пороками, стало нравами. Лекции по психологии сексуальности / С. И. Голод. – М.: Ладомир, 2005. – 234 с.
7. Девятых, С. Ю. Социология юношеской сексуальности: сексуальное поведение и установки студенческой молодежи / С. Ю. Девятых. – Витебск.: ВГУ, 2005. – 54 с.
8. Борисов, С. Б. Мир русского девичества / С. Б. Борисов. – М.: Ладомир, 2005. – 234 с.
9. Клецина, И. С. Психология гендерных отношений / И. С. Клецина. – СПб.: Алетейя, 2004. – 404 с.
10. Ильин, Е. П. Дифференциальная психофизиология мужчины и женщины / Е. П. Ильин. – СПб.: Питер, 2002. – 544 с.
11. Девятых, С. Ю. Юность детей и их взаимоотношения с родителями (Опыт эмпирического исследования) / С. Ю. Девятых // Современные психологические технологии влияния на личность. – Витебск, 2005. – С. 159 – 166.
12. Кон, И. С. Дружба / И. С. Кон. – СПб.: Питер, 2005. – 329 с.
13. Реан, А. А. Социальная педагогическая психология / А. А. Реан, Я. Л. Коломинский. – СПб.: Питер, 2000. – 413 с.
14. Кон, И. С. Ребенок и общество / И. С. Кон. – М.: Владос, 2003. – 269 с.
15. Гидденс, Э. Трансформация интимности. Сексуальность, любовь и эротизм в современных обществах / Э. Гидденс. – ПСб.: Питер, 2004. – 208 с.
16. Келли, Г. Основы современной сексологии / Г. Келли. – СПб.: Питер, 2000. – 891 с.
17. Кон, И. С. Сексуальная культура в России. Клубничка на березке / И. С. Кон. – М.: О.Г.И., 1997. – 464 с.

Поступила 29.01.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

ABC- И VEN-АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

КОНАХОВИЧ И.И., САЧЕК М.М., ГОЛУБЕВ С.А., РОДИОНОВ В.Я., ДЫБАЛЬ А.Б., ЛОСЬ Л.А.

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

Резюме. Целью исследования было установление соответствия стационарного лечения больных с острыми отравлениями веществами разъедающего действия (ООВРД) принципам доказательной медицины, изучение концентрации финансовых расходов на лекарственные средства. Исследуемую группу составили 162 больных. При формальном и экспертном VEN-анализе основную часть назначений составили средства групп «V» и «E». При ABC- и формальном VEN-анализе лечения ООВРД 80% расходов приходилось на ЛС, которые входили в протоколы лечения, 6,2% ЛС в протоколах не значились. При ABC- и экспертном VEN-анализе ЛС выявлено, что основная часть расходов приходилась на ЛС, относящиеся только к категориям «V» и «E». ABC- и экспертный VEN-анализ позволяет дополнительно оценить применение ЛС и финансовые затраты на них в зависимости от тяжести и стадии заболевания. Установлено наличие потенциала для оптимизации фармакотерапии ООВРД за счет совершенствования протоколов лечения на основании принципов доказательной медицины.

***Ключевые слова*:** острые отравления веществами разъедающего действия, фармакотерапия, ABC-анализ, VEN-анализ.

Abstract: The aim of our investigation was to assess the adequacy of stationary treatment of patients with acute poisoning by corrosive substances (APCS) and prove it by the principles of medical methods as well as to study the concentration of financial expenses on medicinal preparations. The investigated group consisted of 162 patients. The main part of the administered medicinal preparations was from the group-V and group-E.

During ABC- and VEN-analysis of APCS treatment 80% of expenditures fell on drugs, which were included into the treatment protocols, 6,2% of drugs were not mentioned in the protocols. According to ABC- and expert VEN-analysis it was found, that the main part of expenditures fell on the drugs, belonging to «V» and «E» categories only. ABC- and expert VEN-analysis enables the additional estimation of the drugs usage and financial expenses on them in accordance with the severity and stage of the disease. It was determined that there was a potential for optimization of pharmacotherapy for APCS due to perfection of treatment protocols based on the principles of demonstrative medicine.

В настоящее время в системе здравоохранения Республики Беларусь уделяется большое внимание оптимизации фармакотерапии различных заболеваний и финансовых затрат на лекарственные средства (ЛС). Анализ частоты и структуры острых отравлений свидетельствует о сохраняющейся тенденции к увеличению числа отравлений веществами разъедающего действия (ООВРД) [1]. В соответствии с протоколами лечения больных с острыми экзогенными отравлениями, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и данными международных клинических рекомендаций целями эффективного лечения ООВРД должны быть: быстрое удаление веществ разъедающего действия (ВРД) из желудочно-кишечного тракта, стабилизация состояния больного, местное

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической фармакологии. - Конахович И.И.*

лечение химического ожога и коррекция нарушений функций систем и органов [1-5].

Данные, получаемые в процессе фармакоэпидемиологического исследования назначения ЛС, позволяют проводить мероприятия по оптимизации фармакотерапии [6, 7]. Подобного рода исследования при ООВРД ранее не проводились. VEN-анализ использования ЛС в соответствии с принципами доказательной медицины позволяет оценить качество лекарственной терапии заболевания, а АВС-анализ дает возможность оценить структуру потребления ЛС, получить представление о ЛС, имеющих наибольший удельный вес в структуре затрат, с целью разработки возможных направлений коррекции их использования для снижения затратности терапии [6, 7].

Цель – установить пути оптимизации фармакотерапии больных с ООВРД посредством проведения АВС- и VEN-анализа лекарственных назначений.

Методы

Исследуемую группу составили 162 больных (97 мужчин и 65 женщин), проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница» с 2005 по 2007 г. Средний возраст больных составил 46,4±1,4 лет (от 14 до 90 лет), из них 118 пациентов (72,8%) – лица трудоспособного возраста. Этиологическими факторами отравлений у 59 больных явились кислоты, у 33 пациентов – щелочи, у 13 – растворители, у 13 – окислители, у 44 – неуточненные ВРД. Основанием для включения больного в исследование было наличие в графе «диагноз клинический» медицинской карты стационарного больного (форма 003/у) записи «острое отравление разъедающей жидкостью». Исключались больные с диагнозами: «острое отравление раздражающими жидкостями», «острое отравление суррогатами алкоголя». Сопутствующие заболевания были зафиксированы у 38 человек (23,5% больных). Ведущее место среди сопутствующей патологии занимали сердечно-сосудистые заболевания (36,8% пациентов, имевших сопутствующую патологию), заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 34,2% пациентов, болезни дыхательной системы – у 21,1% пациентов, болезни нервной системы отмечались у 25,3 % больных, кожные заболевания имели место у 15,3% пациентов.

Данные о фармакотерапии выкопировывались из медицинских карт стационарного больного (форма 003/у) и обрабатывались с помощью компьютерной программы Micrsoft Exel для Windows XP. Фиксировались все назначаемые ЛС (наименования, лекарственные формы и режимы применения).

При анализе назначений ЛС учитывались степень ожога слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта ВРД (легкая, средняя, тяжелая), стадии ожога, клиническая картина острого отравления и наличие сопутствующих заболеваний [2]. Так, эндоскопически ожог проходит следующие стадии: альтеративно-деструктивную и репаративную. При легкой степени ожога первая стадия развивается в течение первых 5 дней, вторая – в период от 6 до 15 дня заживления. При ожоге средней степени альтеративно-деструктивная стадия наблюдается на протяжении 1-10-го дня, стадия регенерации обычно завершается к 21-30-му дню. При тяжелом ожоге на 1-10-е сутки выявляют участки некроза и обширных кровоизлияний на резко отечной и гиперимированной, покрытой большим количеством слизи, фибрина слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. К 7-10-му дню начинается отторжение некротических масс, оставляющее множественные язвы разной величины. Большинство язв к исходу первого месяца покрываются соединительной тканью [2].

Проведение VEN-анализа формальным способом предполагает присвоение всем ЛС следующих категорий: «V» – ЛС, входящее в нормативный документ, «N» – ЛС в нормативных документах не значится [6]. Данный вид VEN-анализа проводился с учетом формулярного списка лекарственных средств УЗ «Витебская областная клиническая больница», на основе протоколов обследования и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями в палатах интенсивной терапии и

реанимации центральных районных больниц, городских, областных больницах и центрах по лечению острых отравлений; клинических протоколов диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями органов дыхания, системы кровообращения, органов пищеварения, нервной системы, мочеполовой системы, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Экспертный способ проведения VEN-анализа предполагает присвоение ЛС следующих категорий: «V» – лекарственные средства, имеющие достоверные данные об эффективности при ООВРД, т.е. доказательства положительного влияния на течение заболевания (длительность) и его клинические исходы; «E» – средства, обоснованно назначаемые для профилактики и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, способные влиять на качество жизни и симптомы основного заболевания; «N» – ЛС с недоказанной эффективностью, устаревшие ЛС [6, 7]. Основаниями для градации ЛС по группам «V», «E», «N» послужили результаты поиска рандомизированных клинических исследований по лечению ООВРД из баз данных Cochrane Collaboration, Pubmed, Medline [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17], а также иные публикации по лечению химических ожогов желудочно-кишечного тракта [18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27]. Экспертами при VEN-анализе выступали: д.м.н., заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК; к.м.н., доцент, главный клинический фармаколог Управления здравоохранения Витебского облисполкома; к.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии; главный внештатный токсиколог Управления здравоохранения Витебского облисполкома, заведующий отделением острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница», аспирант кафедры общей и клинической фармакологии. Экспертный способ проведения VEN-анализа позволил провести оценку значимости ЛС в зависимости от стадии и степени поражения ВРД.

В соответствии с принципами ABC-анализа ЛС были разделены на группы: «A» – наиболее затратная (80% всех расходов), «B» – среднезатратная (15% расходов), «C» – малозатратная (5% затрат) [6, 7]. ABC-анализ затрат на ЛС, применяемых при лечении больных с ООВРД различной степени тяжести, проводился с использованием экспертного VEN-анализа. В качестве цен на ЛС использованы закупочные цены аптеки УЗ «Витебская областная клиническая больница» в период с 01.01.2008 по 01.04.2008. Все применяемые ЛС были выстроены в таблице в порядке от наиболее ресурсоемких к наименее ресурсоемким, при этом рассчитывался накопительный процент [6].

Результаты

В период лечения 162 пациентов с ООВРД в стационаре было выполнено 2903 курсовых назначений.

Распределение ЛС по категориям «V», «E», «N» представлены в таблице 1. По результатам формального VEN-анализа ЛС категории «V» составили 95,7% всей номенклатуры назначений, средства категории «N» – 4,3%.

Распределение ЛС категорий «V», «E», «N» в зависимости от степени ожога представлено на рисунке. При анализе экспертного VEN-анализа в зависимости от степени ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта установлено, что при различной тяжести ожога основную часть составляли ЛС категории «E». Удельный вес ЛС категории «V» – жизненно необходимых – увеличивался при более тяжелых ожогах. ЛС категории «N» имели место при ожогах различных степеней тяжести, пик назначений отмечался при ожоге легкой степени.

По данным экспертного VEN-анализа при легкой степени ожога в альтеративно-деструктивную стадию средства категории «V» составили в структуре назначений 27,9%, «E» – 59%, «N» – 13,1%; в репаративную стадию ЛС категории «V» составили в структуре назначений 23,9 %, «E» – 67,4%, «N» – 8,7%. Анализ ЛС, назначаемых при ожоге средней степени в альтеративно-деструктивную стадию, показал, что средства категории «V» составили в структуре назначений 24,7%, «E» – 63,6%, «N» – 11,7%; в репаративную стадию ЛС категории «V» составили в структуре на-

Таблица 1

VEN-анализ лекарственных средств, применяемых для лечения ООВРД

Лекарственное средство	Формальный анализ	Экспертный анализ						Лекарственное средство	Формальный анализ	Экспертный анализ					
		А			В					А			В		
		1	2	3	1	2	3			1	2	3	1	2	3
гефал	V	E	E	E	-	E	E	флуконазол	V	-	E	E	E	E	E
вентер	V	E	E	E	E	E	E	нистатин	V	-	-	E	-	E	E
альмагель	V	E	E	E	E	E	E	новокаин	V	-	E	E	-	-	-
паналба	V	V	V	V	V	V	V	трамадол	V	E	E	E	E	E	E
квамател	V	V	V	V	V	V	V	анальгин	V	E	E	E	E	E	E
омепразол	V	V	V	V	V	V	V	димедрол	V	E	E	E	E	E	E
папаверина гидрохлорид	V	E	E	E	E	E	E	супрастин	V	E	-	-	-	-	-
дротаверина гидрохлорид	V	E	E	E	-	E	-	тавегил	V	E	E	-	-	-	-
атропина сульфат	V	-	E	E	-	-	-	метоклопрамид	V	E	E	E	-	-	-
лоперамид	V	-	E	E	-	E	E	эссенциале Н	V	-	N	N	-	-	-
аминокапроновая кислота	V	E	E	E	-	E	-	биофлор	V	-	E	E	-	E	E
этамзилат натрия	V	E	E	E	-	E	E	мезим	V	-	E	-	E	E	-
викасол	V	E	E	E	-	E	E	инсулин (human)	V	E	E	E	E	E	E
альбумин человеческий	V	-	-	E	-	-	-	тиамин (вит B_1)	V	E	E	E	E	E	E
полиглюкин	V	-	E	E	-	E	-	цианокобаламин (вит. B_{12})	N	N	N	N	N	N	N
реополиглюкин	V	E	E	E	-	E	E	пиридоксин (вит.B_6)	V	N	N	N	-	N	N
глюкоза 5%	V	V	V	V	E	V	V	аскорбиновая к-та	V	E	E	E	-	E	E
глюкоза 10%	V	V	V	V	E	V	V	дигоксин	V	-	E	E	-	E	-
Дисоль	V	-	V	V	-	-	-	кордарон	V	E	E	E	E	-	-
трисоль	V	-	V	V	E	-	-	нитроглицерин	V	-	E	E	-	E	-
натрия хлорид	V	V	V	V	E	V	V	рибоксин	V	N	N	N	N	N	N
рингер	V	V	V	V	E	V	V	милдронат	V	N	N	N	N	N	N
липовеноз	V	-	-	E	-	-	E	пентоксифиллин	V	N	N	N	N	N	N
инфузол	V	-	-	E	-	-	E	эмоксипин	V	N	N	N	-	-	N
натрия гидрокарбонат	V	V	V	V	-	-	-	атенолол	V	-	-	E	-	-	E
калия хлорид	V	E	E	E	E	E	E	анаприлин	V	E	E	-	-	-	E
магния сульфат	V	E	E	E	E	E	E	метопролол	V	-	E	-	-	-	-
реамберин	V	-	E	E	-	-	-	дилтиазем	V	-	E	-	-	E	-
эпинефрин	V	-	-	E	-	-	-	каптоприл	V	E	E	E	E	E	E
допамин	V	-	-	E	-	-	-	эналаприл	V	E	E	E	E	E	E
фенилэфрин	V	-	-	E	-	-	-	лизиноприл	V	E	-	E	-	E	E
фуросемид	V	V	V	V	E	V	V	фурацилин	N	N	N	N	-	-	-
верошпирон	N	-	E	E	-	E	E	диклофенак	V	E	-	-	E	E	-
облепиховое масло	V	E	E	E	E	E	E	дроперидол	V	E	E	E	-	-	-
преднизолон	V	V	V	V	V	V	V	карбамазепин	V	E	E	-	E	E	-
ампициллина тригидрат	V	V	V	V	V	-	V	фенобарбитал	V	-	E	-	-	E	-
амоксициллин	V	V	V	V	V	V	V	сибазон	V	E	E	E	E	-	E
цефазолин	V	V	V	V	V	V	V	эуфиллин	V	E	E	E	E	E	-
цефатаксим	V	V	V	V	V	V	V	амброксол	V	E	-	E	E	E	E
цефтазидим	V	V	-	V	V	V	-	натрия тиосульфат	V	N	N	-	-	N	-
цефепим	V	-	-	V	-	-	-	клопиксол	V	E	E	E	E	-	-
кларитромицин	V	-	V	V	V	V	V	амитриптилин	V	-	E	E	-	-	E
офлоксацин	V	-	V	V	-	V	-	пирацетам	V	E	E	E	E	-	E
ципрофлоксацин	V	-	-	V	-	-	-	луцетам	V	E	E	-	E	E	E
метронидазол	V	V	V	V	V	V	V	циннаризин	V	-	E	E	-	-	-
нитроксолин	V	-	-	E	-	E	E	актовегин	V	-	E	E	E	E	E
амикацин	V	V	-	V	-	-	V	деринат	N	E	E	E	E	E	E

Стадии ожога: А – альтеративно-деструктивная стадия; В – репаративная стадия;
Степени тяжести ожога: 1 – ожог легкой степени; 2 – ожог средней степени; 3 - ожог тяжелой степени; " - " - ЛС не назначались.

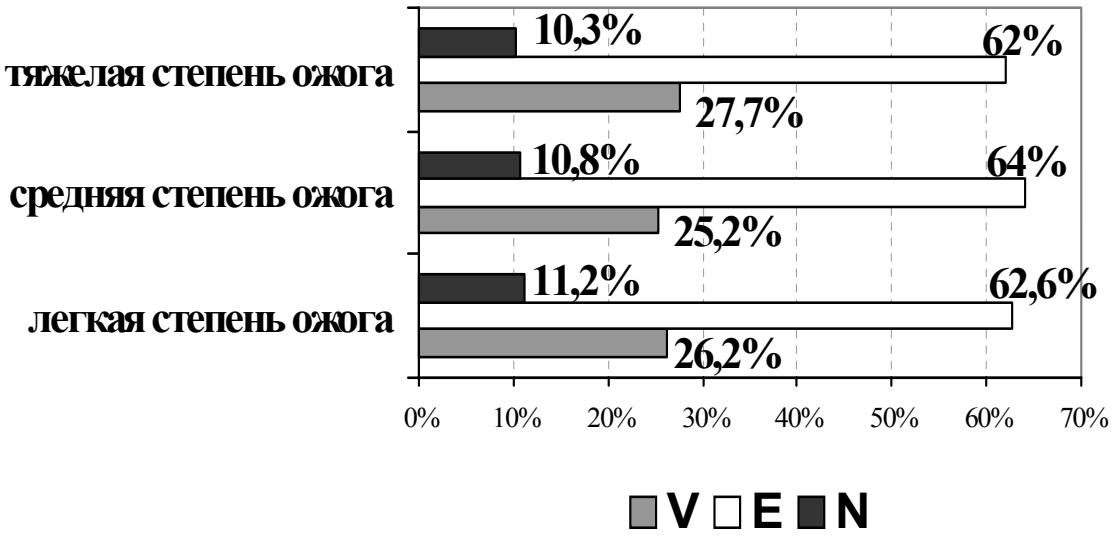


Рис. Экспертный VEN-анализ ЛС в зависимости от степени ожога желудочно-кишечного тракта.

значений 25,8%, «E» – 64,5%, «N» – 9,7%. При анализе ЛС, используемых при ожоге тяжелой степени в альтеративно-деструктивную стадию, средства категории «V» составили в структуре назначений 27,7 %, средства категории «E» – 62,7%, «N» – 9,6%; в стадию репарации ЛС категории «V» в структуре назначений составили 27,8%, «E» – 61,1%, «N» – 11,1%. Суммарно по исследуемой группе ЛС категории «V» составили 26,4% в структуре назначений всех ЛС в стационаре, «E» – 62,9% в структуре, средства категории «N» составили 10,7% в структуре назначений.

При фармакоэкономической оценке реальной практики лечения ожогов ВРД были получены следующие результаты: 80% расходов (группа «А») приходилось на 16 наименований ЛС, что составляло всего лишь 17% от всего списка применявшихся средств (таблица 2). Среди них оказались как относительно недорогие, но часто используемые средства (преднизолон, 5% и 10% растворы глюкозы, калия хлорид, облепиховое масло), так и средства с высокой стоимостью, назначавшиеся небольшому числу больных (деринат, актовегин, цефазолин). Максимальная доля расходов 14,1% приходилась на квамател.

В группе «А» с учетом формального VEN-анализа 93,8% составляли ЛС, входящие в нормативный документ «лечение ООВРД, осложнений и сопутствующих заболеваний» («V»), 6,2% – ЛС, которые не входили в нормативную документацию (деринат). По результатам экспертного VEN-анализа на ЛС категории «V» приходилось 56,3%, на средства категории «E» – 43,7%, при этом ЛС категории «N» не отмечалось.

Среди ЛС группы «В», на которые приходилось 20,2% всех используемых ЛС (19 наименований), при формальном анализе все ЛС входили в нормативные документы. В соответствии с экспертным анализом 27,8% ЛС относились к категории «V», 61,1% ЛС – «E», 11,1% ЛС – «N».

Среди ЛС группы «С», на которые приходилось 62,8% всех назначаемых ЛС (59 наименований), по формальному VEN-анализу 96,6% ЛС имели место в нормативных документах («V»), 3,4% – в протоколах не отмечались («N»). Согласно проведенной экспертизе, 10,2% ЛС группы «С» относились к категории «V», 81,3% ЛС – к «E», 8,5% – к ЛС категории «N».

При лечении ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта легкой и средней степени среди ЛС группы «А» отмечалось по 13 наименований ЛС в каждой группе соответственно, из них в обеих группах по фи-

Таблица 2

ABC- и VEN-анализ затрат на лекарственные средства групп «А» и «В» у больных с ООВРД

Лекарственное средство (торговое название)	VEN-анализ (формальная оценка)	VEN- анализ (экспертная оценка)	Затраты (на 162 больных)		Накопительный, %	ABC-анализ
			абс., бел.руб	% к итогу		
квамател	V	V	6142565	14,10	14	A
цефатаксим	V	V	6036426	13,85	28	
деринат	N	E	5558212	12,76	41	
преднизолон	V	V	2939669	6,75	47	
реополиглюкин	V	E	2422575	5,56	53	
глюкоза 5 %	V	V	2177750	5,00	58	
глюкоза 10%	V	V	1319700	3,03	61	
облепиховое масло	V	E	1188480	2,73	64	
калия хлорид	V	E	1156511	2,65	66	
этамзилат натрия	V	E	1131859	2,60	69	
цефазолин	V	V	1052813	2,42	71	
актовегин	V	E	760088	1,74	73	
флуконазол	V	E	749277	1,72	75	
амикацин	V	V	729333	1,67	76	
метронидазол	V	V	609900	1,40	78	
кларикар	V	V	568764	1,31	79	
милдронат	V	N	538814	1,24	80	B
цефтазидим	V	V	532521	1,22	82	
кларитромицин	V	V	466400	1,07	83	
амоксикар	V	V	454360	1,04	84	
трамадол	V	E	445716	1,02	85	
ципрофлоксацин	V	V	426536	0,98	86	
альмол	V	E	416878	0,96	87	
эналаприл	V	E	385836	0,89	88	
липовеноз	V	E	360496	0,83	88	
аскорбиновая кислота	V	E	343620	0,79	89	
тиамин (витамин B_1)	V	E	275064	0,63	91	
цефепим	V	V	250668	0,58	91	
аминокапроновая кислота	V	E	228760	0,53	92	
инфузол	V	E	224238	0,51	92	
реамберин	V	E	212024	0,49	93	
вентер	V	E	208590	0,48	93	
эссенциале Н	V	N	197962	0,45	94	
нитроксолин	V	E	175037	0,40	94	
пиридоксин (витамин B_6)	V	N	159138	0,37	94	

нансовой затратности лидировали цефотаксим и квамател (таблица 3). При лечении ожога легкой степени ЛС категории «V» в структуре составили 61,5%, ЛС категории «E» – 38,5%. Среди ЛС, используемых для лечения ожога средней степени, средства категории «V» в структуре составили 46,2%, ЛС группы «E» – 46,2%, средства категории «N» – 7,7%. В ряду ЛС группы «А», применяемых для лечения ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта тяжелой степени, ЛС категории «V» составили 30,8%, ЛС категории «E» – 69,2%. При этом по своей затратности лидировали деринат и квамател.

Таблица 3

АВС- и экспертный VEN-анализы затрат на лекарственные средства группы «А» у больных с ООВРД при ожоге верхних отделов желудочно-кишечного тракта легкой, средней и тяжелой степени

Лекарственное средство	VEN- анализ (экспертная оценка)	Затраты (на 162 больных)		Накопительный, %	АВС-анализ
		абс., бел. руб.	% к итогу		
ОЖОГ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ					
цефатаксим	V	876942	20,6	20,6	
квамател	V	534820	12,6	33,2	
глюкоза 5%	V	370450	8,7	41,8	
преднизолон	V	250430	5,9	47,7	
цефазолин	V	222710	5,2	52,9	
глюкоза 10%	V	219420	5,2	58,1	
облепиховое масло	E	192000	4,5	62,6	A
калия хлорид	E	145564	3,4	66,0	
реополиглюкин	E	141525	3,3	69,3	
деринат	E	122608	2,9	72,2	
цефтазидим	V	112959	2,7	74,9	
амикацин	V	110505	2,6	77,5	
трамадол	E	78413	1,8	79,3	
ОЖОГ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ					
цефатаксим	V	2843676	19,3	19,3	
квамател	V	2037035	13,8	33,1	
деринат	E	1430422	9,7	42,8	
преднизолон	V	1154743	7,8	50,7	
глюкоза 5 %	V	756400	5,1	55,8	
реополиглюкин	E	690975	4,7	60,5	
облепиховое масло	E	505920	3,4	63,9	A
цефазолин	V	496037	3,4	67,3	
глюкоза 10%	V	470640	3,2	70,5	
актовегин	E	394005	2,7	73,1	
калия хлорид	E	366308	2,5	75,6	
флуконазол	E	316596	2,2	77,8	
милдронат	N	256995	1,7	79,5	
ОЖОГ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ					
деринат	E	4005182	16,4	16,4	
квамател	V	3570710	14,6	30,9	
цефатаксим	V	2315808	9,5	40,4	
реополиглюкин	E	1590075	6,5	46,9	
преднизолон	V	1534496	6,3	53,2	
глюкоза 5 %	V	1050900	4,3	57,5	
этамзилат натрия	E	927120	3,8	61,3	A
калия хлорид	E	644639	2,6	63,9	
глюкоза 10%	V	629640	2,6	66,5	
амикацин	V	618828	2,5	69,0	
облепиховое масло	E	490560	2,0	71,0	
ципрофлоксацин	V	426536	1,7	72,8	
флуконазол	E	366724	1,5	74,3	

Обсужение

В результате исследования выявлен спектр реальных назначений ЛС при лечении ООВРД в условиях отделения острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница» за период с 2005 по 2007 г. Результаты формального VEN-анализа свидетельствовали о том, что в стационаре основную часть назначений ЛС составили средства, входящие в нормативные документы, в то время как экспертный VEN-анализ показал преобладание ЛС групп «V» и «E». Формальный анализ лекарственных назначений при ООВРД выявил меньше ЛС группы «N», к которым относились средства, не входящие в нормативные документы, по сравнению с результатами экспертного анализа, где к средствам группы «N» относились ЛС, не имеющие доказанного влияния на течение основного заболевания, осложнений и сопутствующих заболеваний.

Анализ удельного веса ЛС, относящихся к категориям «V», «E», «N», в зависимости от степени ожога, выявил преобладание ЛС категории «E», т.е. средства для профилактики и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний. Параллельно с увеличением тяжести ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта отмечался рост значимости ЛС категории «E», что являлось закономерным в связи с возрастающей частотой развития осложнений при более тяжелых поражениях ВРД, а также необходимостью поддержания функций других систем и органов. При этом удельный вес ЛС категории «N» становился тем меньше, чем больше был ожог верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Оценка доли ЛС категорий «V», «E», «N» в зависимости от стадии заболевания также показала превалирование ЛС категории «E» в альтеративно-деструктивную стадию с последующим увеличением их удельного веса в структуре назначений в репаративную стадию, кроме периода репарации тяжелой степени ожога, где доля ЛС категории «E» несколько снизилась. Анализ назначений ЛС категории «V», т.е. жизненно необходимых, показал, что в альтеративно-деструктивную стадию значимость средств данной группы была больше по сравнению с репаративной стадией, что являлось вполне логичным. Исключение составил период репарации ожога тяжелой степени, где доля ЛС категории «V» увеличилась по сравнению с первой стадией, что было связано с наличием обширной площади повреждения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта, периодическим обострением воспалительного процесса, отторжением некротических масс и высокой вероятностью развития осложнений. Подробный анализ назначений ЛС в зависимости от степени и стадии ожога показал, что в каждой из групп ЛС, независимо от степени и стадий ожога, имели место ЛС категории «N».

Проведенный двухкомпонентный анализ исследования по двум видам анализа (ABC и VEN) позволил дать клинико-экономическую оценку лечения больных с ООВРД. При этом отмечались определенные расхождения в оценках затратности ЛС с позиций формального и экспертного ABC- и VEN-анализа в связи с тем, что, по мнению экспертов, в группе «B» и «C» имели место ЛС категории «N», эффективность которых не доказана при лечении ООВРД, осложнений и сопутствующей патологии. 80% затрат приходилось на ЛС, относящиеся в основном к категориям «V» и «E» в соответствии с экспертным анализом, и «V», согласно формальному анализу. Однако по результатам формального VEN-анализа среди ЛС, на которые приходится основная финансовая нагрузка, имели место средства, не входящие в протоколы лечения ООВРД, осложнений и сопутствующей патологии. Группу «B», согласно мнению экспертов, составили не только ЛС категорий «V» и «E», но и ЛС, эффективность которых в лечении ООВРД не доказана, несмотря на то, что они могли быть представлены в нормативных документах. Полученные данные демонстрируют наличие существенного потенциала для оптимизации фармакотерапии ООВРД с позиции доказательной медицины.

ABC- и экспертный VEN- анализ назначений ЛС группы «A» у больных с ожогами верхних отделов желудочно-кишечного тракта ВРД легкой, средней и тяжелой степени

выявил, что существенную финансовую нагрузку составляют ЛС, применяемые для профилактики и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний, удельный вес которых возрастал при ожогах средней и тяжелой степени, а удельный вес ЛС категории «V», наоборот, становился меньше при более тяжелой степени ожога. ЛС категории «N» отмечались лишь при ожоге средней степени, что свидетельствует, с точки зрения экспертов, о достаточно рациональном применении ЛС у исследуемой группы больных.

Заключение

1. Формальный VEN-анализ лечения ООВРД в условиях отделения острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница» за период с 2005 по 2007 г. показал преобладание в структуре назначений ЛС, входящих в нормативные документы, 4,3% применяемых ЛС в нормативной документации не значатся. При экспертном VEN-анализе основная часть назначений приходилась на ЛС категорий «V» (имеются достоверные данные об эффективности) и «E» (средства, обоснованно назначаемые для профилактики и лечения осложнений, сопутствующих заболеваний), ЛС категории «N» (не являвшиеся достаточно обоснованными при данной патологии) составили 10,7%. Выявлены расхождения в оценках значимости ЛС с позиций формального и экспертного VEN-анализа.

2. При АВС- и формальном VEN-анализе лечения ООВРД 80% расходов приходилось на ЛС, которые входили в протоколы лечения, 6,2% ЛС в протоколах не значились. При АВС- и экспертном VEN-анализе ЛС выявлено, что основная часть расходов приходилась на ЛС, относящиеся только к категориям «V» и «E». По результатам АВС- и формального VEN-анализа 15% средств расходовалось на ЛС, все из которых значились в нормативных документах. При АВС- и экспертном VEN-анализе из 15% расходуемых средств 11,1% приходилось на ЛС категории «N».

3. АВС- и экспертный VEN-анализ позволяет дополнительно оценить применение ЛС и финансовые затраты на них в зависимости от тяжести и стадии заболевания. Данный вид анализа выявил, что значительную финансовую нагрузку при различной степени и стадии ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта несут ЛС категории «E» и «V», лишь 7,7% ЛС приходилось на средства категории «N» при ожоге средней степени.

4. Установлено наличие потенциала для оптимизации фармакотерапии ООВРД за счет совершенствования протоколов лечения на основании принципов доказательной медицины.

Литература

1. Буянова, А.Н. Структурный анализ острых отравлений / А.Н. Буянова, И.И. Канус и соавт. // Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний: тезисы докладов V съезда анестезиологов-реаниматологов, Минск, 2004 г.
2. Лужников, Е.А. Острые отравления: Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. - Москва: Медицина, - 2000. - 308 с.
3. Протоколы обследования и лечения больных с острыми экзогенными отравлениями в палатах интенсивной терапии и реанимации ЦРБ, городских, областных больницах и в центрах по лечению отравлений: утв. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 12.08.2004 № 200.
4. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями органов дыхания;клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями системы кровообращения; клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения; клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы; клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией мочеполовой системы: утв. Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь 19.05.2005 № 274.
5. Winchester, J.F. Clinical management of poisoning and drug overdose / J.F. Winchester, L.M. Haddad, M.W. Shannon. – 3 rd ed. – Philadelphia, - 1998. – P. 817 – 830.
6. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев [и др.]; под общ.ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
7. Голубев, С.А. Основы практической фармакоэкономики. – Минск: УП «Минсктиппроект», 2004. – С. 184 – 194.
8. Allakhverdian, A.S. Antisecretory therapy for prevention of stenoses of bougienage after-burn of esophageal strictures / A.S.Allakhverdian, V.S.Mazurin, S.V. Morozov, V.A.Isakov // Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – J.Experimental & clinical gastroenterology, 2003. – Mode of access: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/398/CN-00559398/frame.html/ - Date of access: 5.02.2008.

9. Camargo, M.A. Use of corticosteroids after esophageal dilations on patients with corrosive stenosis: prospective, randomized and double-blind study / M.A. Camargo, L.R. Lopes, T.A. Grangeia, N.A. Andreollo, N.A. Brandalise // Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – J. Revista da Associasgo Medica Brasileira, 1992. – Mode of access: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/944/CN-00472944/frame.html/ – Date of access: 5.02.2008.
10. Casselbrant, A. Sources of intra-oesophageal nitric oxide production following intraluminal acid exposure/ A. Casselbrant, A. Pettersson, M. Ruth, M. Bove, L. Lundell, L. Fandriks // Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – Scandinavian J. of Gastroenterology, 2002. – Mode of access: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/494/CN-00443319/frame.html/ – Date of access: 5.02.2008.
11. Dogan, Y. The effect of steroid therapy on severe corrosive oesophageal burns in children; a multicentric prospective study / Y. Dogan, M. Gulcan, N. Urganti, Z. Onal, T. Erkan, F.C. CoKugras, T. Kutlu // Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2005. – Mode of access: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/494/CN-00593494/frame.html/ – Date of access: 5.02.2008.
12. Kovrizhnykh, N.A. Diffuse sympathetic block in intensive therapy of pharyngeal and esophageal chemical burns / N.A. Kovrizhnykh, E.I. Korovin, E.G. Abdulaev // Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – J. Vestnik otorinolaringologii, 1994. – Mode of access: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/163/CN-00111163/frame.html/ – Date of access: 5.02.2008.
13. Tuncer, R. Does steroid treatment prevent caustic esophageal stricture? A prospective study / R. Tuncer, S. Soyupak, N. Sen, H. Okur, E. Keskin, U. Zorludemir, I. Olcay // Cochrane Collaboration [Electronic resource]. – J. Annals of Medical Sciens, 2000. - Mode of access: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clcentral/articles/141/CN-00424141/frame.html/ – Date of access: 5.02.2008.
14. Corrosive Ingestion in Adults / K. Ramasamy, V.V. Gumaste // J. Clin. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 37. – № 2. – P. 119 – 124.
15. Goldfrank, L.R. Toxicologic Emergencies / L.R. Goldfrank – Norwalk: Appleton &Lange, 1998. – P. 1399 – 1428.
16. Ingestion of corrosive substances by adults / V.V. Gumaste, P.B. Dave // J. Gastroenterol. – 1992. – Vol. 37. – P. 1 – 5.
17. Treatment of caustic ingestion: an analysis of 239 cases / R.C.M. Mamede, F.V. De Mello Filho // J. Diseases of the Esophagus. – 2002. – № 15. – P. 210-213.
18. 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.
19. Boukthir, S. High doses of steroids in the management of caustic esophageal burns in children / S. Boukthir, I. Fetni, S.M. Mrad, M.A. Mongalgi, A. Debbabi, S. Barsaoui // PubMed [Electronic resource]. – Arch. Pediatr., 2004. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14700754?ordinalpos=15&itool=Entrez System2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsP anel.Pubmed_RVDocSum – Date of access: 5.04.2008.
20. Massive Upper Gastrointestinal Bleeding after Acid-corrosive Injury / Yau-LinTseng, Ming-HoWu, Mu-YenLin, Wu-WeiLai // World J. Surg.. – 2004. – Vol.28. – № 1. – P. 50-54.
21. Аллахвердян, А.С. Роль антисекреторной терапии в профилактике рестенозов после бужирования послеожоговых стриктур пищевода / А.С. Аллахвердян, В.С. Мазурин, В.А. Исаков // Consilium medicum. – 2007. – Том 9. - № 7
22. Gьn, F. Early and late term management in caustic ingestion in children: a 16-year experience / F. Gьn, L. Abbasoplu, A. Celik, E.T. Salman // Acta Chir Belg. – 2007. – Vol.107. - № 1. – P. 49 – 52.
23. Орлов, Ю.П. Клиническая эффективность 1,5 % раствора реамберина при лечении больных с тяжелыми отравлениями уксусной кислотой / Ю.П. Орлов, В.Г. Тонконог, С.И. Блауман, Э.Я. Гизатулин // Вестник С.-Петербургской гос. мед. академии им. И.И. Сеченова. – 2004. - № 2. – С.113 – 116.
24. Оболенский, С.В. Реамберин – новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний: методические рекомендации / С.В. Оболенский; Комитет по здравоохр. Администр. С.-Петербурга, С.-Петербург. мед. акдемия последипломн. Образования. – С.-Петербург, 2003. – 22 с.
25. Реамберин (пострегистрационные клинические исследования 1999 – 2005 г.): рефераты опубликованных в периодической печати научных статей / ред.-сост. А.Д. Лавлинский. – С.-Петербург. – 2005. – С.90 – 92.
26. Каплина, Э.Н. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых / Э.Н. Каплина, Ю.П. Вайнберг. – изд. 2-е, испр. и доп. – Москва: «Научная книга», 2005. – с. 214.
27. Буринская, Н.В. Раннее применение препаратов, блокирующих желудочную секрецию, при химических ожогах желудочно-кишечного тракта, вызванных кислотами / Н.В. Буринская, А.Б. Дыбаль, Л.С. Александрова, А.В. Концевой // Тезисы докладов / V съезд анестезиологов-реаниматологов. – Минск, 2004. – Вып. 4: Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия критических состояний. – С. 14 – 15.
28. Ellenhorn, M.J. Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning / M.J. Ellenhorn. – second ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1997. – P. 2047.

Поступила 30.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© ТЕТЮЕВ А.М., ФАДЕЕВ В.И., 2008

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ РАЗДРАЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ CS И CN В СЛЕДАХ ВЫСТРЕЛА ИЗ ГАЗОВОГО ОРУЖИЯ

ТЕТЮЕВ А.М., ФАДЕЕВ В.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Цель работы – разработка методики определения веществ раздражающего действия CN и CS на коже человека и фрагментах одежды в следах выстрела из газового ствольного оружия. Предложена методика идентификации CS и CN методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Сорбфил ПТСХ-П-А», методики количественного определения CS и CN методами газовой хроматографии (ГХ) на капиллярной колонке с детектором электронного захвата и методом хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС). В качестве методики предварительного определения CS и CN на долабораторном этапе предложено использовать капельные реакции. Предел обнаружения CS и CN для методики ГХ составил 0,07 мкг/мл и 0,02 мкг/мл; для методики ГХ-МС – 0,1 мкг/мл; для методики ТСХ – 1 мкг/мл.

Ключевые слова: *газовое оружие, CS, CN, газовая хроматография, хроматомасс-спектрометрия.*

Abstract. The objective of this work was to elaborate the procedure of CS and CN irritants determination on human skin and fragments of clothing after gas barrel weapon shot. The techniques of the CN and CS identification were proposed including layer chromatography (LCh) on the "Sorbfil" plates, the techniques of the CN and CS quantitative analysis using gas chromatography (GCh) on the capillary column with electron capture detector, and chromatomass-spectrometry. Spot reactions were proposed as CS and CN preliminary identification techniques for the prelaboratory identification. Thresholds of CS and CN detectability were 0.07 μ/ml for the GCh technique, 0.02 μ/ml for the ChM technique and 1 μ/ml for the LCh technique.

Идентификация и количественное определение веществ раздражающего действия в следах выстрела из газового оружия служит одним из важных доказательств факта выстрела, позволяет установить вид примененных боеприпасов, высказать мнение о расстоянии, с которого был произведен выстрел.

Для снаряжения газовых патронов в настоящее время широко применяются такие вещества раздражающего действия (ирританты), как динитрил-о-хлорбензилиденмалоновой кислоты (CS) и хлорацетофенон (CN).

Адрес для корреспонденции: *210029, г. Витебск, ул. Правды, 58-3-25; тел. 368-18-01. – Тетюев А.М.*

Обнаружение веществ CS и CN производят путем тонкослойной хроматографии, спектрофотометрии, газовой хроматографии [1-8].

Качественное обнаружение веществ CS и CN методом тонкослойной хроматографии основано на их способности изменять окраску при смешивании с раствором м-динитробензола с последующим нагреванием. При высоких концентрациях ирританта появляется красно-коричневое окрашивание, при низких – вначале красно-фиолетовое, переходящее затем в оранжевое [6].

Вещество CS можно идентифицировать по спектрам в ультрафиолетовой области [7].

Высокочувствительным методом определения CS и CN является газохроматографический анализ. Р.В. Бабаханян и соавт. [4] показали принципиальную возможность использования для обнаружения ирритантов газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектором (ПИД) и детектором теплопроводности (ДПР). Для идентификации CN и CS авторы предлагали использовать хромато-масс-спектрометрию.

А.А. Иванов [5] предложил методику газохроматографического определения CS в тканях животных, смывах с кожи и образцах одежды с использованием пламенно-ионизационного детектора и насадочной колонки в режиме программирования температуры. Предел обнаружения CS составил 6 мкг на 1 г высушенного образца.

Е.С. Бушуев и соавт. [1, 2] предложили методику спектрофотометрического определения CS и CN в 95% этаноле, растворах 0,1 моль/л соляной кислоты и в 0,1 моль/л едкого натра.

Цель работы – разработка относительно простой чувствительной и высокоселективной методики определения веществ раздражающего действия CN и CS на коже человека и фрагментах одежды в случаях применения газового ствольного оружия.

Методы

Были произведены экспериментальные выстрелы из газового револьвера «ME-38 COMPACT» калибра 9 мм по однослойным мишеням из белой хлопчатобумажной ткани и биоманекенам (трупам людей) с различных расстояний (в упор, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200 см).

Отбор проб производили следующим образом:

а) С имитаторов одежды вырезали отдельные фрагменты площадью 1 $см^2$ из зоны отложения дополнительных факторов выстрела (пороха, копоти). Каждый фрагмент помещали в отдельный флакон из стеклодрота, который укупоривали и маркировали. При выстреле с расстояния более 50 см изымали по 20–30 фрагментов по 1 $см^2$ из различных участков мишени. Изъятые фрагменты помещали в один флакон из стеклодрота, который закрывали пластиковой пробкой и маркировали.

б) Отбор образцов с кожи производили влажной марлевой салфеткой, смоченной этиловым спиртом (95-97%). Вес тампона составлял 400-500 мг при расходе спирта до 1,5 мл. Двумя тампонами последовательно и тщательно протирали участки кожи. Отбор проб проводили в хирургических перчатках, которые обрабатывали этиловым спиртом после забора каждого образца (во избежание взаимопереноса исследуемых веществ). Салфетки не высушивали, а раздельно для каждого образца помещали во флаконы из стеклодрота, укупоривали пластиковой пробкой и маркировали.

Исследуемые объекты заливали гексаном до зеркала, экстрагировали в ультразвуковой ванне в течение 15 минут либо при постоянном перемешивании в течение 30 минут. Объем экстракта доводили до 5 мл. Определение веществ CS и CN проводили методами тонкослойной хроматографии, газовой хроматографии, хроматомасс-спектрометрии.

Тонкослойная хроматография. 4 мл экстракта упаривали в токе холодного воздуха до сухого остатка, который затем растворяли в минимальном объеме гексана и количественно переносили на хроматографическую пластину для тонкослойной хроматографии «Сорбфил ПТСХ-П-А», размерами 10х10 см ТУ 26-11-17-89. Пластину помещали в хроматографическую камеру, насыщенную парами подвижной фазы, в качестве которой использовали смесь циклогексана и толуола в соотношении 1:9. После хроматографирования пластину высушивали и обрабатывали последовательно 1% спиртовым раствором м-динитробензола и 30% водным раствором гидроксида натрия. Пятно CN давало вишневую окраску, пятно CS – коричневую. В качестве образцов сравнения на пластинку в разные зоны наносили по 20 мкл стандартных растворов CS и CN в гексане 100 мкг/мл.

Газовая хроматография. 1 мл экстракта упаривали в токе холодного воздуха до сухого остатка, который растворяли в 100 мкл раствора линдана в гексане 1 мкг/мл. 1 мкл

раствора вводили в испаритель газового хроматографа «Кристалл 2000 М» с детектором электронного захвата, капиллярной колонкой SE-30 25 м х 0,32 мм х 0,5 мкм, температурой термостата колонки 180°С, температурой испарителя 250°С, температурой детектора 310°С; газ-носитель – азот, расход газа-носителя через колонку – 1,0 $см^3$/мин.

Регистрировали и интегрировали хроматограмму, определяли площади пиков, времена удерживания компонентов. По временам удерживания и результатам анализа модельной смеси ирритантов идентифицировали пики с допуском (окном поиска) не более 5%. Количество ирритантов рассчитывали с помощью программного обеспечения «Хроматек Аналитик» версии 1.24 по методу внутреннего стандарта, для чего предварительно выполняли градуировку прибора с использованием для расчета отношения площадей пиков CS и CN к площади пика линдана (внутренний стандарт). Для определения градуировочной зависимости использовали растворы с содержанием CS и CN 0,1 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл, 5 мкг/мл, 10 мкг/мл, линдана – 1 мкг/мл. Для каждой концентрации проводили не менее 3-х измерений.

Хроматомасс-спектрометрия. 2,5 мл экстракта упаривали в токе холодного воздуха до сухого остатка, который растворяли в 100 мкл гексана. 1 мкл раствора вводили в испаритель газового хроматографа Varian Star 3800 CX; колонка капиллярная VF5MS30 м + 10 м EZ Guard, внутренний диаметр колонки 0,25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0,25 мкм. Температуру колонки программировали от 80°С до 200°С со скоростью 10°С в мин с изотермическим участком при 100°С 4 мин и при 200°С 4 мин соответственно. Газ-носитель – гелий, расход – 1 мл/мин., инжектор – 1177 split 1:20 с температурой 250°С, работа в режиме splitless с 0,01 по 0,7 мин, split с 0,7 по 1.5 мин 1:50 и далее split 1:20. Условия детектирования: детектор масс-селективный Saturn 2000, тип – электронная ловушка, интервал сканируемых масс 40–300 m/z, скорость сканирования 1 скан/сек, температура ловушки 150°С, режим ионизации EI AGC (Max ioniz time 25000 мкс, Target TIC 15000 counts, RF dump value 400 m/z, Background Mass 39 m/z, Prescan ioniz time 100 ms). В качестве образца сравнения использовали калибровочный раствор с концентрацией CS и CN 10 мкг/мл

Определяли степень извлечения CS и CN с тканей одежды (использовали белую хлопчатобумажную ткань, цветную полиэфирную, цветную полушерстяную ткани) с содержанием определяемых веществ соответственно 0,22 и 1,3 мкг в объекте. Для этого на 1 $см^2$ текстильной ткани микрошприцем наносили необходимое количество ирританта. Объекты подвергали экстракции бензолом в ультразвуковой ванне, концентрировали в токе азота, затем экстракты исследовали на газовом хроматографе «Кристалл 2000М».

Результаты

В использованной нами методике тонкослойной хроматографии значение Rf для CS и CN составило соответственно 0,58 и 0,48. Чувствительность методики – 1 мкг/мл.

При газохроматографическом исследовании CS и CN в указанном режиме время удерживания вещества CS составило 2 мин 50 сек, CN – 1 мин 30 сек, линдана – 5 мин 55 сек (рис.1). Расчетный предел определения динитрил-о-хлорбензилиденмалоновой кислоты составил 0,07 мкг/мл; хлорацетофенона – 0,02 мкг/мл.

При хроматомасс-спектрометрии ирританты CS и CN идентифицировали по временам удерживания (CN – 11,00 мин, CS – 14,45 мин) и характеристическим ионам (CN – m/z 105, 77, 51; CS – m/z 153, 188, 126). Расчетный предел обнаружения CS и CN составил 0,1 мкг/мл (рис.2).

На хроматограммах экстрактов различных текстильных материалов пиков с временами удерживания, характерными для веществ CS и CN, не получено, т.е. компоненты тканей не влияли на определение ирритантов.

Определение следовых количеств веществ CS и CN на фрагментах различных тканей показало, что степень извлечения ирританта не зависела от вида ткани и составила для вещества CS 95,1±4,2%, для вещества CN – 75,9±1,8%.

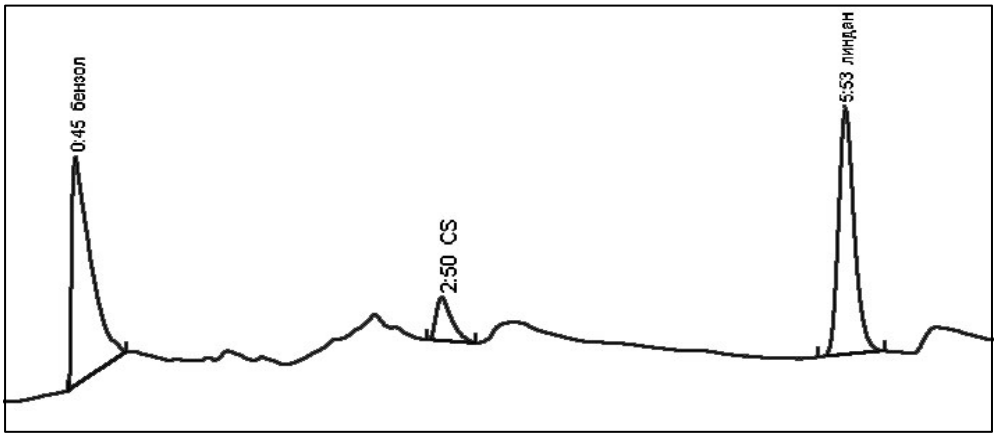


Рис.1. Вид хроматограммы смеси раздражающих веществ CS и CN.

При исследовании фрагментов ткани установлено, что при выстрелах с расстояний в пределах 50 см на 1 см^2 ткани мишени в зоне отложения копоти выстрела количество CS составляло от 0,00291 до 19,636 мкг. Количество ирританта на фрагменте мишени зависело от расстояния выстрела и степени удаления фрагмента от центра мишени.

При выстрелах с расстояний 75, 100, 150 см среднее количество CS на 1 см^2 составило от 38,9±16,66 нг до 1,1±0,358 нг.

При выстрелах с расстояния более 2 метров ирритант на мишени не обнаруживали.

Обсуждение

На основании результатов нашего исследования для идентификации и количественного определения ирритантов мы предлагаем следующие схемы судебно-химического исследования:

1. Тонкослойная хроматография + газожидкостная хроматография;

2. Газожидкостная хроматография + хроматомасс-спектрометрия.

В качестве предварительной пробы на наличие ирритантов CS и CN на долабораторном этапе, в условиях районных и межрайонных судебно-химических отделений предлагаем применять цветную капельную реакцию с м-динитробензолом. При этом 1 мл спиртового раствора исследуемого вещества смешивают с 0,1 мл 1% спиртового раствора м-динитробензола, добавляют 0,2 мл 30% водного раствора КОН и полученную смесь нагревают. При наличии CS в высоких концентрациях появляется красно-коричневое, а при низких – красно-фиолетовое окрашивание, переходящее в оранжевое. При наличии CN появляется красно-фиолетовое окрашивание. Чувствительность реакции – 1 мкг/мл. Следует помнить, что реакция не специфична, ее дают многие соединения с активной метиленовой группой, хлорацетон, бромбензилцианид.

Таким образом, задача повышения чувствительности и селективности определения ирританта была достигнута за счет оптимизации условий работы детектора электронного захвата хроматографа «Кристалл 2000М» и использования масс-селективного детектора в режиме SIM для особо загрязненных проб. В случаях проведения исследования в недостаточно оснащенных лабораториях методом выбора может служить предложенная нами методика тонкослойной хроматографии.

Заключение

Предлагаемые методики определения веществ раздражающего действия CN и CS являются селективными и чувствительными, рассчитаны на использование в лабораториях с различным уровнем оснащенности при исследовании следов выстрела из газового оружия. Методики позволяют давать качественную и количественную оценку применения газового оружия при выстрелах на расстоянии до 2-х метров.

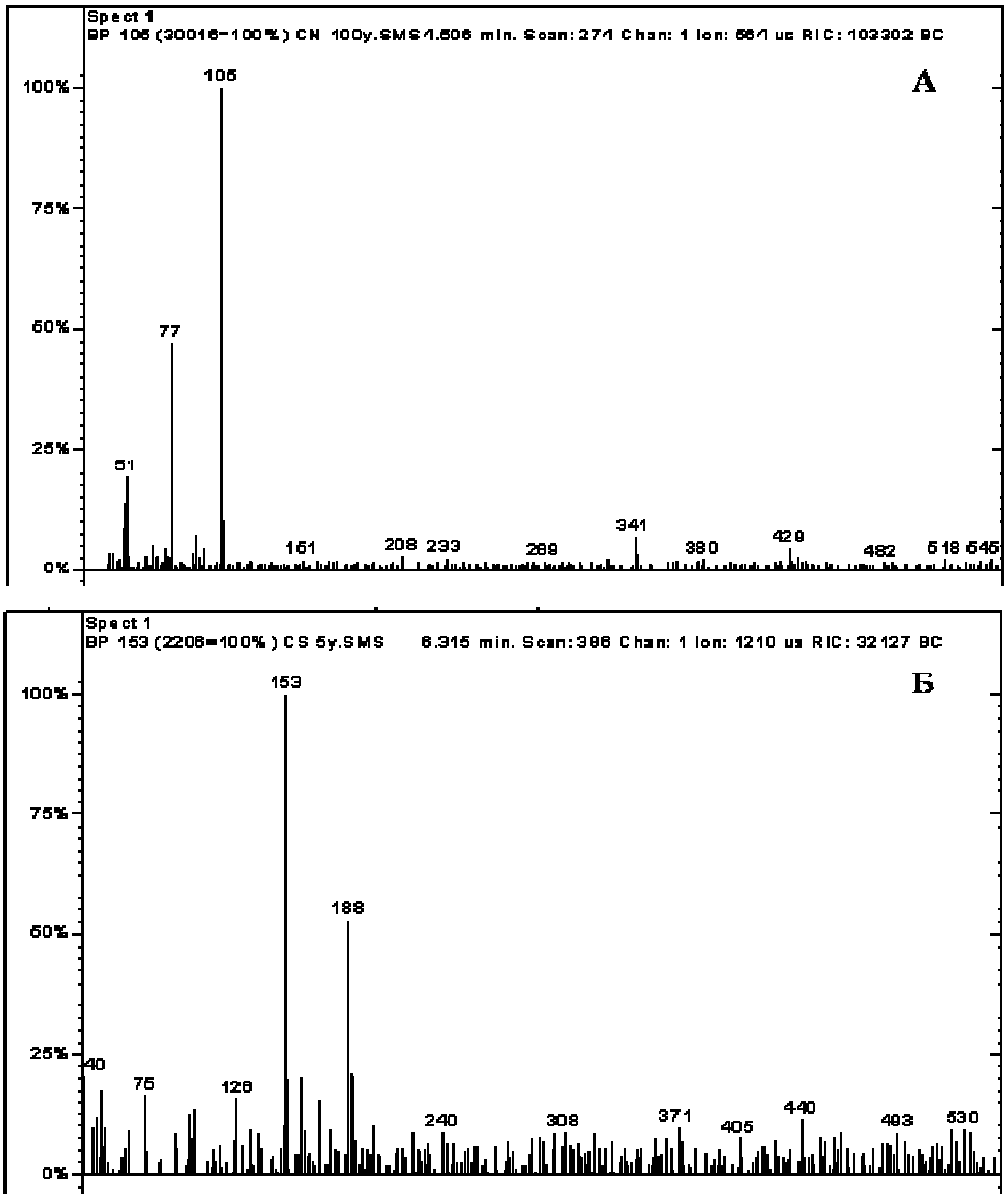


Рис.2. Масс-спектры хлорацетофенона (CN) (А) и динитрил–о–хлорбензилиденмалоновой кислоты (CS) (Б).

Литература

1. Бушуев, Е. С. Определение динитрил-о-хлорбензилиденмалоновой кислоты в вещественных доказательствах: методические рекомендации / Е. С. Бушуев, Р. В. Бабаханян, Ю. А. Игнатьев. – СПб., 1994. – 9 с.

2. Бушуев, Е. С. Определение ирритантов при химико-токсикологическом анализе / Е. С. Бушуев, Р. В. Бабаханян, И. Л. Белешников // Материалы межобластного совещания судебно-медицинских экспертов. – СПб., 1994. – С. 22-23.

3. Высокоэффективная жидкостная хроматография раздражающих веществ / Р. В. Бабаханян [и др.] // Теория и практика судебной медицины:. труды Петербургского общества судебных медиков. – СПб., 1999. – С. 73–74.

4. Газохроматографический анализ раздражающих веществ / Р. В. Бабаханян [и др.] // Суд.-мед. эксперт. – 1996. – № 1. – С. 28-29.

5. Иванов, А. А. Газохроматографическое определение динитрил-о-хлорбензальмалоновой кислоты (газа CS) в тканях животных, смывах с пораженных участков кожи и образцах одежды / А. А. Иванов // Суд.-мед. эксперт. – 1998. – № 3. – С. 27–28.

6. Франке, З. Химия отравляющих веществ: пер. с нем. / З. Франке, П. Франц, В. Варнке. – М., 1973. – Т. 2. – 404 с.

7. Ferslew, K. E. Spectral differentiation and gas chromatographic/mass spectrometric analysis of the lacrimators 2-chloroacetophenone and o-chlorobenzylidene malononitrile / K. E. Ferslew, R. H. Orcutt, A. N. Hagardorn // J. Forensic Sci. – 1986. – Vol. 31, N 2. – P. 658–665.

8. Jane, I. Chromatographic characterization of lachrymatory agents in tear gas aerosols / I. Jane, B. B. Wheals // J. Chromatogr. – 1972. – Vol. 70, N 1. – P. 151-153.

Поступила 17.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХОЛОДОВОЙ СМЕРТИ

СТЕФАНЕНКО Е.В., МЯДЕЛЕЦ О.Д., КУХНОВЕЦ О.А., МЯДЕЛЕЦ В.О.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. С целью установления морфологических признаков смерти от общего охлаждения организма исследована кожа от 50 трупов лиц обоего пола, погибших в результате переохлаждения и вскрытых в Управлении ГС МСЭ по Витебской области. В качестве контроля использовали кожу от 10 трупов людей, погибших в результате ДТП и от других причин, не связанных с действием холода, а также кожу 10 здоровых людей-добровольцев. С помощью окраски суданом III изучали распределение липидов, связанных с кожным покровом (липиды жировой ткани, секрета сальных желез, эпидермиса). Клетки Лангерганса эпидермиса и эпителия волосяных фолликулов изучали с помощью реакции на АТФазу. Установлено, что при холодовой смерти в адипоцитах жировой ткани снижалось содержание липидов до полного их отсутствия в отдельных клетках. В концевых отделах сальных желез уменьшалась суданофилия с увеличением ее в выводных протоках. В волосяных воронках нарастало количество липидов с уменьшением их содержания на поверхности межфолликулярного эпидермиса. В эпидермисе и в эпителии волосяных фолликулов резко уменьшалось количество клеток Лангерганса с появлением в них выраженных дегенеративных изменений.

Ключевые слова*: холодовая смерть, кожа, клетки Лангерганса, липиды кожи.*

Abstract. To determine morphologic criteria of death caused by general cooling of an organism the skin of 50 corpses of both sexes died of general cooling and examined post mortem at Vitebsk department of Criminal Medicine was studied. The skin of 10 people died in car accidents and by other reasons as well as that of healthy persons was used for control. By means of sudan III staining the distribution of lipids connected with the skin (lipids of hypoderm, secretion of sebaceous glands, epidermis) was studied. Langerhans cells of the epidermis and epithelium of the hair follicles were investigated using reaction to ATP enzyme. It was found that in case of general cooling the quantity of lipids was lower and even completely absent in some cells. In the upper parts of sebaceous glands sudanophilia was observed. In the hair follicles the quantity of lipids was higher and their content decreased on the surface of interfollicular epidermis. In epidermis and epithelium of hair follicles the number of Langerhans cells sharply decreased and marked degenerative changes were observed in them.

Смерть от холодового воздействия – достаточно частое явление в наших широтах. Однако ее точная диагностика до сих пор затруднительна. Как указывают Г.А. Акимов и соавт. [2], общее охлаждение организма (замерзание) встречается часто в виде самостоятельного заболевания или сопутствующего патологического процесса, и анализ протоколов судебно-медицинских вскрытий погибших от глубокого охлаждения показывает, что оно, к сожалению, часто не диагностируется вследствие недостаточной осведомленности врачей.

Адрес для корреспонденции: *210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д.59, кв.71, тел. 24-32-65. - Стефаненко Е.В.*

Смерть от охлаждения наблюдается не только во время наибольшего понижения температуры воздуха. По данным цитируемых авторов, 16% случаев смерти от охлаждения приходится на осенние, более 19% – на весенние месяцы. Кроме того, они встречаются даже в летнее время года – в июле и августе [2].

Общее охлаждение организма протекает различно в зависимости от его состояния. Оно определяется имеющимися патологическими состояниями, оказывающими суще-

ственное влияние на процесс охлаждения и его исход. Кроме того, те или иные патологические состояния могут присоединяться в процессе охлаждения. К таковым относятся холодовой шок, ушибы, контузия, кровопотери, асфиксия от попадания в воздухоносные пути воды, пищевых масс и др.

Патологоанатомические данные об изменениях в организме при охлаждении являлись долгое время основными в установлении диагноза. Вместе с тем, они не всегда были безупречными по ряду причин [2, 9]. Это связано с тем, что условия охлаждения и его сроки известны далеко не всегда. Время, проходящее между моментом смерти, обнаружением трупа и вскрытием, может варьировать в широких пределах. Может наблюдаться сочетание посмертных изменений от действия холода и признаков трупного разложения, связанного с оттаиванием, что существенно искажает картину прижизненных изменений. Кроме того, как указывалось выше, смертельное охлаждение может протекать на фоне различных патологических процессов. Все это является причиной противоречивости данных, полученных при гистологическом исследовании.

Несмотря на то, что изучение влияния низких температур на организм человека и животных осуществляется на протяжении более 100 лет, морфологические изменения в коже при охлаждении организма изучены недостаточно [2, 4, 5, 8]. Вместе с тем, кожный покров представляет собой систему экзоорганов, которые в качестве одной из наиболее важных с позиций жизнеобеспечения функций имеют функцию поддержания температурного гомеостаза, в том числе и при понижении температуры окружающей среды. Следовательно, при реализации этой функции в условиях холодового воздействия в структурах кожи должны запечатлеться изменения, возникающие как результат напряжения терморегуляционной функции, как проявление холодового стресса. Работ, посвященных детальному изучению изменений структур кожи при смертельной гипотермии, мало, и выполнены они были достаточно давно. Поэтому сложилась ситуация, когда объект, который должен был бы испытывать на себе наиболее пристальное внимание при изучении морфологических критериев смерти от гипотермии, оказался наименее изученным. Полученные немногочисленные критерии, которые можно было бы отнести к специфическим для холодовой смерти, не изучаются всесторонне, используются недостаточно широко, и, кроме того, не являются постоянными. Так, В.И. Кадакас [4, 5] после кратковременного холодового воздействия на кожу крыс и морских свинок (аппликация твердой углекислоты) обнаружил появление в базальном слое эпидермиса и концевых отделов сальных желез двух- и многоядерных клеток. Количество ядер в клетках достигало больших значений (до 100), причем эти клетки появлялись спустя определенное время после холодового воздействия. Дальнейшее изучение данного феномена не проводилось, поэтому неизвестно, появляются ли эти клетки в более ранние сроки, в частности в момент непосредственного действия холодового фактора.

М.И. Касьянов [7] показал, что в коже погибших от холода людей образуются пенистые белковые структуры между клетками базального слоя и в протоках сальных и потовых желез. Он считает этот признак специфичным для охлаждения организма. В клетках эпидермиса автор отмечал очаги некроза, между которыми и дермой формировались полости с серозной жидкостью и единичными лейкоцитами. В дерме также наблюдался отек и значительные изменения кровеносных сосудов с распадом форменных элементов крови и повреждением внутренних оболочек стенок артериол. Г.Н. Клинцевич [8] находил у погибших от общего охлаждения отслоение эпидермиса.

Других работ, посвященных морфологическим изменениям в коже людей, погибших от глубокого охлаждения, обнаружить не удалось. Вместе с тем, представляется интересным изучение такой интересной популяции клеток эпидермиса, как клетки Лангерганса. Как показано в собственных исследованиях [11, 13, 14, 15], при общей глубокой гипотермии крыс в эпидермисе происходят существенное снижение количества клеток Лангерганса

и изменение их морфологии, сохранявшиеся длительное время (до 15 сут) в постгипотермическом периоде. Эти изменения, будучи скрупулезно изученными при холодовой смерти людей, возможно, могли бы стать одним из значимых критериев таковой, однако до сих пор детально не изучались.

Хорошо известно значение жировой ткани и содержащегося в ней жира для поддержания температурного гомеостаза организма. В коже жир находится, во-первых, в жировой ткани дермы и гиподермы, во-вторых, является секретом сальных желез (кожное сало). В-третьих, жироподобные вещества образуются в результате кератинизации клеток эпидермиса и накапливаются в роговом слое. Если жир жировой ткани играет в терморегуляции двойную роль (термоизоляционную и теплопродуктивную), то кожное сало, растекаясь после секреции по поверхности кожи, а также липиды рогового слоя осуществляют достаточно эффективную термоизоляцию. Мы не нашли в доступной литературе сведений об изменениях со стороны белой жировой ткани, сальных желез и кожного сала при холодовой смерти.

Целью данной работы явилось изучение изменений популяции жиросодержащих и жиропродуцирующих структур кожи (жировая ткань, сальные железы, жиры рогового слоя эпидермиса) клеток Лангерганса (КЛ) эпидермиса и эпителия волосяных фолликулов при холодовой смерти.

Методы

Исследована кожа от 50 трупов лиц обоего пола, погибших в результате переохлаждения и вскрытых в Управлении ГС МСЭ по Витебской области. В качестве контроля использовали кожу от 10 трупов людей, погибших в результате ДТП и от других причин, не связанных с действием холода, а также кожу 10 здоровых людей-добровольцев. От трупов кусочки кожи получали при вскрытии из межлопаточной и эпигастральной областей. У добровольцев кожу забирали путем трепанобиопсии под местной анестезией. Местом взятия служила область левого предплечья. Материал фиксировали в 10% формалине и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Для исследования содержания в структурах кожи липидов использовали нефиксированный материал, готовили криостатные срезы и окрашивали их суданом III. На криостатных срезах выявляли клетки Лангерганса эпидермиса (КЛЭ) и эпителия волосяных фолликулов (КЛВФ) по методу Вакстейн-Мейзель-Робинс-Брендон в прописи О.Д. Мядельца [12]. С помощью морфометрической сетки Автандилова подсчитывали количество КЛ в эпидермисе и эпителии наружного корневого влагалища волосяных фолликулов.

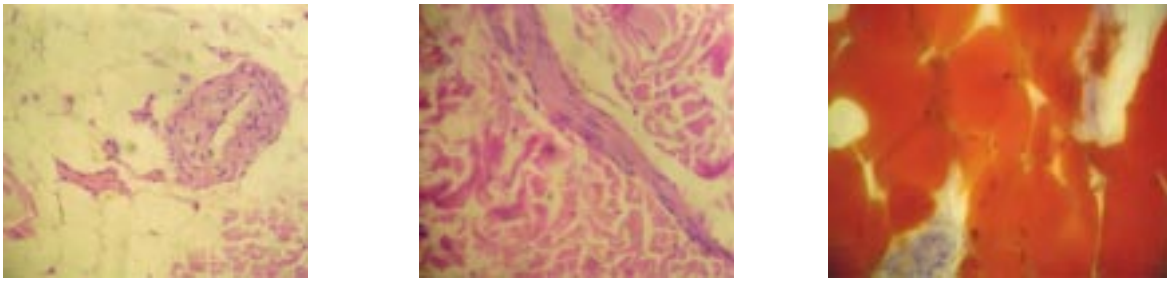
Результаты и обсуждение

В контроле поверхность кожи была относительно ровной, лишь в отдельных участках формировались небольшие возвышения и впадины. В дерме отмечалось умеренное полнокровие артерий. Сосуды микроциркуляторного русла были более выражено полнокровными (Рис. 1, а). Встречающиеся артериоловенулярные анастомозы были закрытыми. В мышцах, поднимающих волосы, отсутствовали признаки сокращения: они были удлинены, гладкие миоциты имели веретеновидную форму (Рис. 1,б). Отмечалось полнокровие капиллярного русла вокруг концевых отделов сальных и потовых желез.

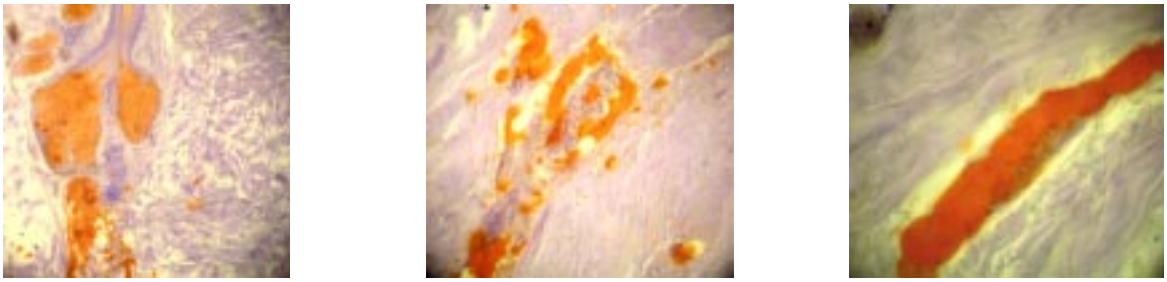
Жировая ткань выявлялась в виде долек в гиподерме (Рис. 1, в), а также в виде небольших муфт вокруг концевых отделов сальных (Рис. 1, г) и потовых (Рис. 1, д) желез, волосяных фолликулов, сосудов глубокого и подсосочкового поверхностного сосудистых сплетений (Рис. 1, е). Интенсивность окраски жировых клеток суданом во всех случаях была максимальной.

В сальных железах окраска появлялась на уровне супрабазальных рядов эпителия концевых отделов и быстро нарастала до достижения максимальных значений при удалении от базального слоя (Рис. 2, а). В выводных протоках интенсивность окрашивания была ниже (Рис. 2, б).

В волосяных воронках выявлялось умеренное количество липидов с максимальным

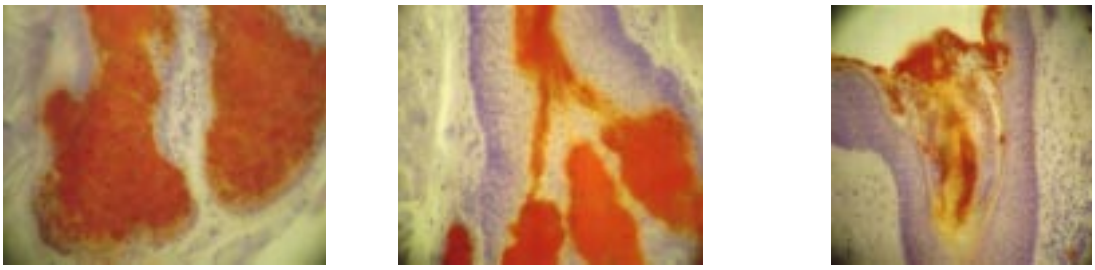


а) б) в)

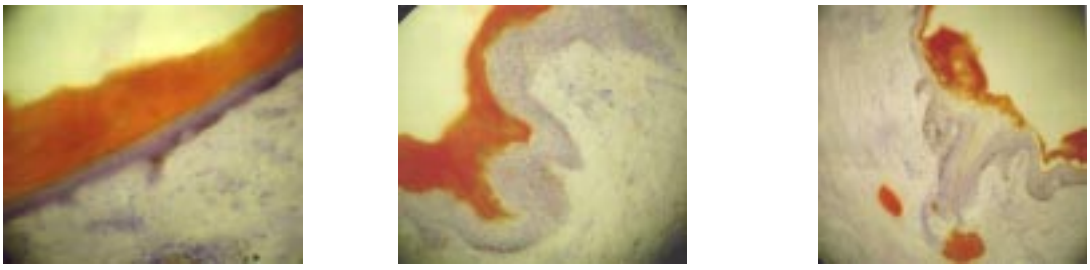


г) д) е)

Рис. 1. а – полнокровие сосудов микроциркуляторного русла в контроле; б – контроль: мышца, поднимающая волос, в расслабленном состоянии: гладкие миоциты удлинены, имеют веретеновидную форму; в – контроль: практически все адипоциты подкожной жировой ткани содержат большое количество жира; г – дольки жировой ткани вокруг фолликулярно-железистого комплекса, контроль; д – жировая ткань в виде небольших муфт вокруг концевых отделов потовых желез, контроль; е) жировая ткань вокруг сосудов подсосочкового поверхностного сосудистого сплетения, контроль. Окраска суданом III. Увел.: а, б, г, д – х100, в, е – х400.



а) б) в)



г) д) е)

Рис. 2. а – липиды в концевых отделах сальных железах в контроле: окрашивание появляется на уровне супрабазальных рядов эпителия концевых отделов и быстро нарастает до достижения максимальных значений при удалении от базального слоя; б – содержание липидов в выводных протоках в контроле ниже, чем в концевых отделах; в – в волосяных воронках в контроле определяется умеренное количество липидов с максимальным окрашиванием; г – выраженная пленка жира со значительной интенсивностью окраски на поверхности эпидермиса и в роговом слое в контроле; д – поверхностные липиды кожи спины; е – поверхностные липиды кожи живота. Окраска суданом III и гематоксилином. Увел.: а-д – х400, е – х200.

окрашиванием (Рис. 2, в). При этом жир располагался и в роговой пробке, закрывающей вход в воронку, и на ее поверхности. На поверхности эпидермиса обнаруживалась выраженная пленка жира со значительной интенсивностью окраски. Жир пропитывал расслоенный на пластины роговой слой на всю толщину, а также находился на его поверхности (Рис. 2, г). В коже спины все эти явления были выражены в меньшей степени, чем в коже живота (Рис. 2, д, е).

При исследовании образцов кожи, полученных от трупов людей, погибших в результате переохлаждения организма, было установлено следующее. В результате холодовой контракции кожи ее поверхность становилась более рельефной, чем в контроле. В эпидермисе появлялись небольшие округлые полости (пузыри), расположенные выше базального слоя (Рис. 3, а). Эти пузыри были различных размеров и иногда множественными. Во всех случаях они имели различную форму и лучше выявлялись на свежезамороженных срезах. Обычно дном пузыря являлся базальный слой эпидермиса, но в отдельных случаях они возникали и внутри шиповатого слоя. В эпидермисе кожи живота пузырей было больше, чем в коже спины, что может быть объяснено более прочными межкератиноцитарными связями в эпидермисе кожи спины [10]. Обнаруживались также и субэпидермальные пузыри, которые чаще имели большие размеры, чем внутриэпидермальные пузыри (Рис. 3, б). Так же, как и внутриэпидермальные, субэпидермальные пузыри чаще встречались в коже живота. Причиной этого может быть более прочное дермоэпидермальное соединение в указанной зоне [10, 15]. В дерме пузыри выявлялись вокруг выводных протоков и концевых отделов сальных желез (Рис. 3, в). Таким образом, собственные исследования подтверждают данные, полученные М.И. Касьяновым [7].

Большинство сосудов поверхностной и глубокой дермальных сетей было спавшееся

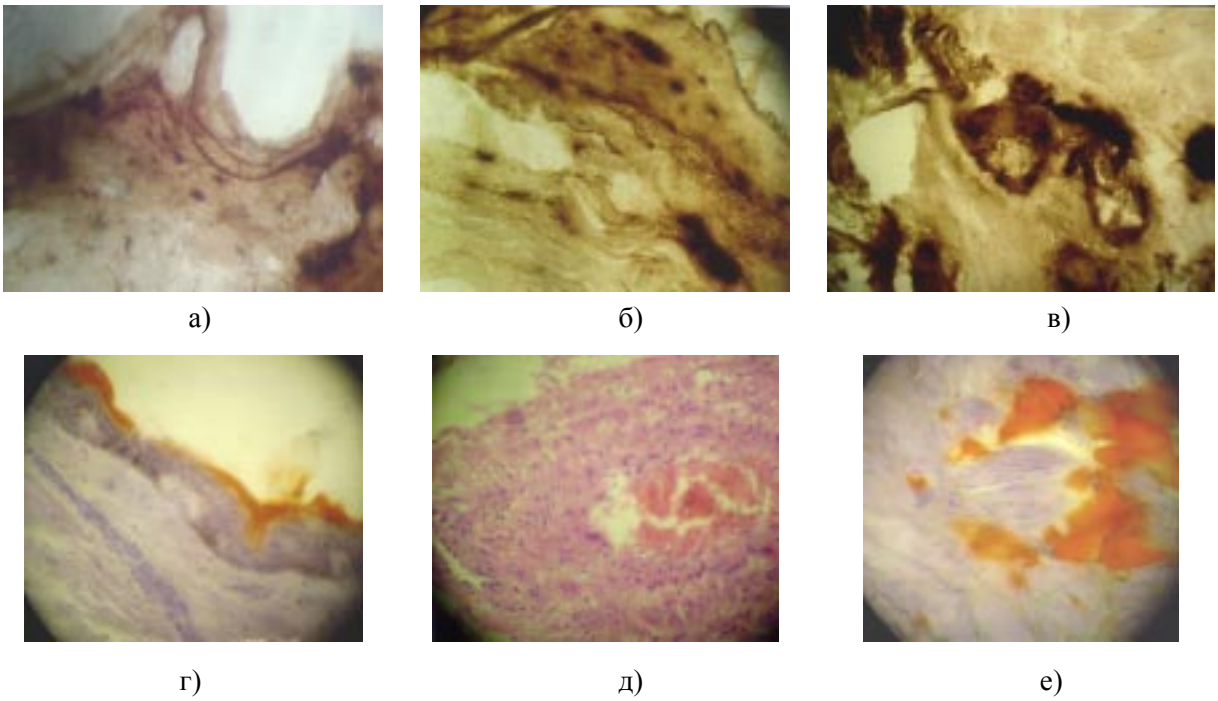


Рис. 3. а – внутриэпидермальный пузырь в коже человека, погибшего от общего охлаждения; б – субэпидермальный пузырь в коже человека, погибшего от общего охлаждения; в – дермальные пузыри вблизи концевых отделов сальных желез в коже человека, погибшего от общего охлаждения; г – спазм сосудов поверхностной сосудистой сети в коже человека, погибшего от общего охлаждения; д – полнокровие артериолы артериоло-венулярного анастомоза: справа артериола, слева – венула; е – спазм мышцы, поднимающей волос, в коже человека, погибшего от общего охлаждения. Реакция на АТФазу. Увел. Х400.

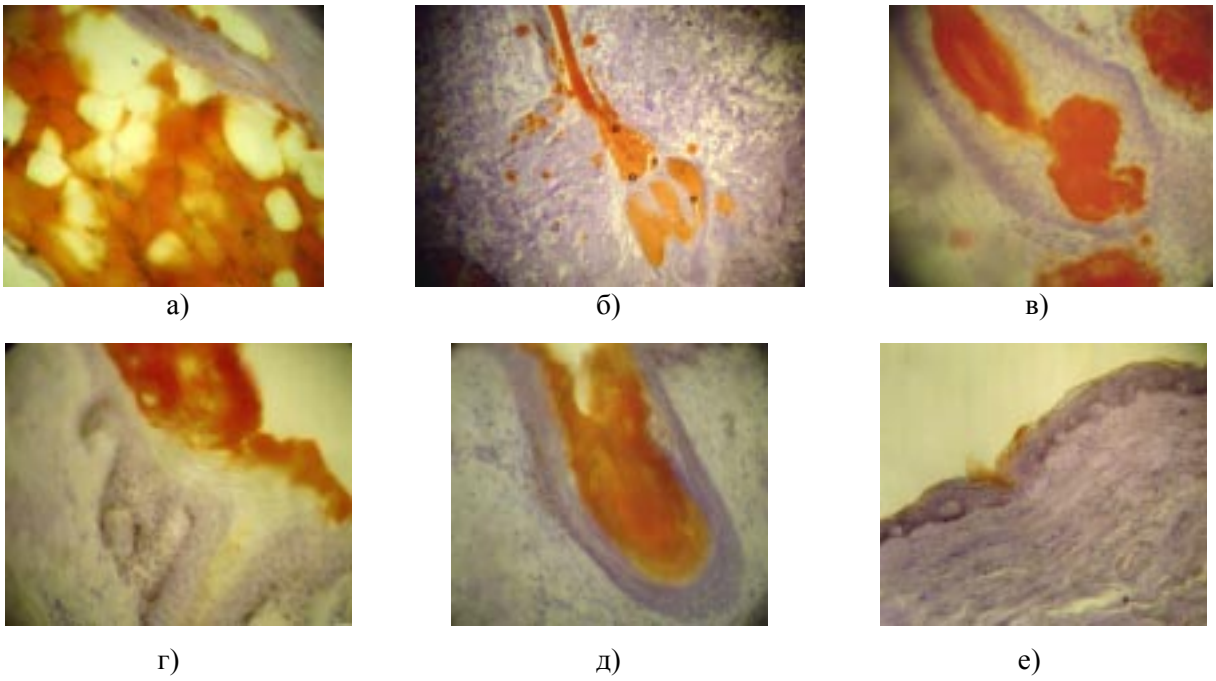


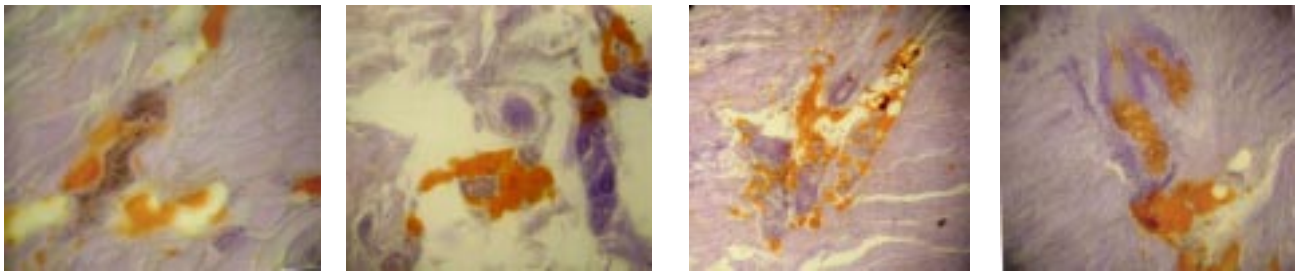
Рис. 4. а – появление в жировой дольке большого количества адипоцитов, не содержащих жировых включений при холодовой смерти; б – уменьшение интенсивности окрашивания на жир в концевых отделах сальных желез при холодовой смерти; в – увеличение окрашивания на жир в выводном протоке сальной железы при холодовой смерти; г – увеличение содержания липидов на поверхности роговой пробки в волосяной воронке при холодовой смерти; д - липиды, связанные с роговой пробкой, закрывающей волосяную воронку, при холодовой смерти; е – крайне незначительное содержание липидов на поверхности рогового слоя межфолликулярного эпидермиса при холодовой смерти. Окраска суданом III и гематоксилином. Увел.: а, в, г – х400; б – х100; е – х200.

(Рис. 3, г), малокровно, тогда как встречающиеся артериоло-венулярные анастомозы, наоборот, были умеренно полнокровными (Рис. 3, д). Встречались спазмированные мышцы, поднимающие волос (Рис. 3, е).

При окраске суданом обнаружено, что в островках и дольках жировой ткани появлялись группы неокрашенных или слабоокрашенных адипоцитов (Рис. 4, а). В концевых отделах сальных желез уменьшалась окраска на жиры, тогда как в выводных протоках она несколько увеличивалась (Рис. 4, б, в). Обращало на себя внимание то обстоятельство, что в волосяных воронках резко увеличивалось содержание интенсивно окрашенных липидов, причем увеличение было связано с липидами, свободно располагающимися на поверхности роговой пробки, тогда как объем связанных с роговой пробкой липидов не изменялся (Рис. 4, г,д). В то же время жировая пленка на поверхности рогового слоя межфолликулярного эпидермиса и в нем была существенно меньшей толщины, а чаще полностью отсутствовала на значительных пространствах (Рис. 4, е). Эти изменения были выражены как в коже спины, так и в коже живота.

Уменьшалось количество жира в жировой ткани, окружающей производные кожи и сосудистые сплетения. Вокруг сосудов поверхностной дермальной сети появлялось значительное количество адипоцитов, лишенных жировых включений (Рис. 5, а). Аналогичная картина наблюдалась и вокруг концевых отделов желез. Отдельные концевые отделы этих желез практически полностью лишались жировых муфт. Вокруг других концевых отделов эти муфты существенно уменьшались (Рис. 5, б).

Аналогичная картина наблюдалась вокруг встречавшихся фолликулярно-железистых комплексов. В эти комплексы входят волосяные фолликулы, сальные и потовые железы. В норме вокруг таких комплексов скопления жировых клеток особенно значительное. В



а) б) в) г)

Рис. 5. а – появление адипоцитов, не содержащих жировых включений, вокруг сосудов поверхностной дермальной сети в коже больных, погибших в результате общего охлаждения организма;
б – существенное увеличение адипоцитов, не содержащих жировых включений, вокруг концевых отделов потовых желез в коже больных, погибших в результате общего охлаждения организма;
в – существенное увеличение адипоцитов, не содержащих жировых включений, вокруг фолликулярно-железистых комплексов в коже больных, погибших в результате общего охлаждения организма;
г – существенное увеличение адипоцитов, не содержащих жировых включений, вокруг волосяных фолликулов в коже больных, погибших в результате общего охлаждения организма.
Окраска суданом III и гематоксилином. Увел.: а – х400; б-г – х200.

коже людей, погибших от общего охлаждения, наблюдалось существенное уменьшение количества жира из-за потери его многими адипоцитами (Рис. 5, в, г).

Таким образом, липиды, содержащиеся в структурах кожи, играют важную метаболическую и термоизоляционную роль. В связи с этим компоненты жировой ткани локализованы прежде всего вокруг важнейших структур: концевых отделов желез, сосудистых сетей, волосяных фолликулов и фолликулярно-железистых комплексов, участвующих не только в росте и регенерации волос, но и в посттравматической регенерации эпидермиса. Синтезируемый сальными железами жир периодически поступает в выводные протоки, а затем в =силу своей текучести распространяется по поверхности эпидермиса, покрывая и, очевидно, частично пропитывая роговой слой, что способствует удержанию жировой пленки на поверхности кожи. Эта пленка существенно уменьшает теплопотери организма [15].

Холодовой фактор вызывает в коже замерзающих людей важные адаптационные перестройки: перераспределение кровотока таким образом, что поверхностные участки лишаются притока крови из-за спазма сосудов и направления кровопотока через шунты – артериоло-венулярные анастомозы. Это позволяет уменьшить теплопотери «ядра», т.е. внутренних органов, и замерзание организма. Вместе с тем, в результате анемии поверхностных отделов кожи они (в первую очередь на открытых ее участках) могут подвергаться отморожениям. Одновременно с перераспределением кровотока усиливается липолиз жира в жировой ткани, что ведет к выделению энергии, препятствующей быстрому охлаждению организма. В результате усиленного липолиза появляются адипоциты, не содержащие жира. Одновременно усиливается секреция жира сальными железами. Он поступает в протоки желез, фолликулярный канал и далее в волосяную воронку, чему содействует сокращение мышц, поднимающих волос. Интенсификация липолиза и секреции сальных желез имеет место, надо полагать, на начальных этапах действия холодового фактора. Со все большим снижением температуры тела, как известно, происходит холодовая ингибиция ферментов, в том числе ферментов липолиза и ферментов, осуществляющих деградацию себоцитов сальных желез и превращение их в кожное сало. Отсюда следует ожидать постепенное угасание интенсивности липолиза и секреции сальных желез, параллельное снижению температуры тела замерзающих людей. Кроме того, как известно, текучесть жира под действием холодового фактора снижается, и он скапливается в области волосяных воронок, тогда как основная площадь поверхности эпи-

дермиса оказывается лишенной термоизоляционной жировой пленки. Это в определенной степени должно, хоть и незначительно, способствовать замерзанию.

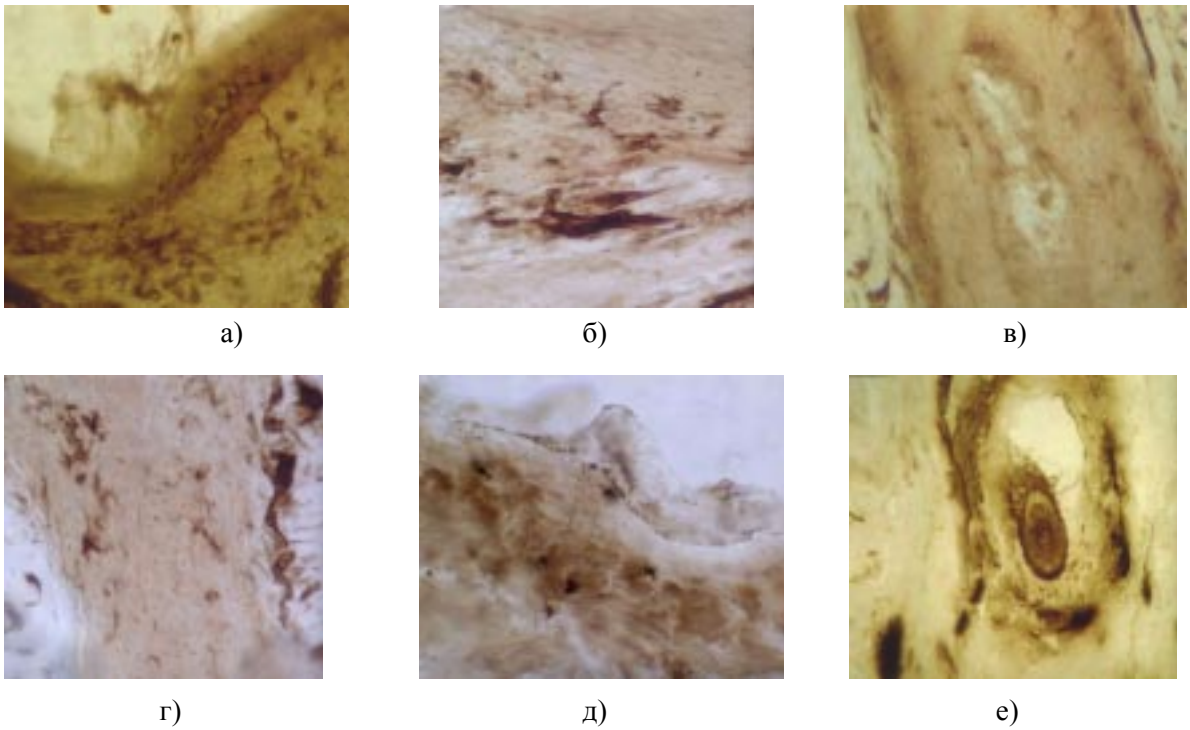
Как известно, помимо двух основных источников жиров они могут продуцироваться и эпидермисом в процессе его ороговения [15,16], но их объем зависит от того, имеются или отсутствуют в данном участке кожи сальные железы. При их наличии доля липидов, продуцируемых эпидермисом, весьма мала, но может быть существенной при отсутствии желез. У. Нобл [16] приводит следующую цифру: на коже лба количество эпидермальных липидов варьирует от 5 до 10 мкг, т.е. является ничтожно малым. По данным К.А. Калантаевской [6], кожа лба относится к области, содержащей большое количество сальных желез (от 72 до 162 на 1 кв. см). В коже спины, груди и живота плотность указанных желез ниже, в среднем около 40-60 на 1 кв. см. Следовательно, в этих областях можно ожидать наличие большей фракции эпидермальных липидов, чем в коже лба. Эти липиды пропитывают роговой слой эпидермиса, входя в его состав, тогда как липиды, находящиеся на поверхности, являются продуктом сальных желез.

Процессы ороговения эпидермиса являются достаточно протяженными во времени. Следовательно, можно предположить, что при охлаждении кожи и организма в целом в первую очередь происходит усиление отделения из сальных желез кожного сала, синтезированного до этого и депонированного в них, а процессы биосинтеза новых порций секрета и рогового слоя требуют большого времени и, очевидно, не имеют ощутимого значения. Кроме того, при охлаждении интенсивность биосинтетических процессов существенно замедляется или полностью прекращается. Как указывает У.К. Нобл [16], локальные изменения температуры на 1 градус изменяет продуктивность сальных желез на 10%.

КЛЭ в коже людей-добровольцев располагались чаще в нижних рядах шиповатого слоя, но отдельные клетки лежали и в базальном слое. Они имели выраженную отростчатую форму и при помощи отростков часто контактировали между собой. У многих клеток отростки имели вертикальное направление, достигали зернистого слоя, где заканчивались пуговчатыми утолщениями. Некоторые клетки посылали свои отростки к базальному слою, а также в подлежащую дерму, где формировали связи с гемокапиллярами сосочкового слоя. Характерным являлось невыраженность ярусности расположения клеток, т.е. локализации их на разных уровнях. Клетки располагались преимущественно в один ряд и лишь в отдельных случаях могли формировать два неотчетливых ряда. Количество КЛЭ составляло в среднем 675,9 кл/кв.мм. Активность АТФазы в КЛЭ была высокой, иногда максимальной (5 усл. ед.), причем в большинстве случаев клетки окрашивались полностью (Рис. 6, а, б).

Клетки Лангерганса волосяных фолликулов (КЛВФ) в условиях нормы располагались и в базальном, и в супрабазальных слоях наружного корневого влагалища. Таким образом, сохранялась ситуация, обнаруживаемая в интерфолликулярном эпидермисе. Клетки имели строение, аналогичное таковому КЛ эпидермиса (Рис. 6, в, г). Активность фермента в перикарионах клеток была высокой, однако при удалении клеток от базальной мембраны в некоторых случаях была значительно ниже, чем в клетках, расположенных базально и супрабазально. В КЛВФ часто отчетливо контурировало ядро из-за более низкой интенсивности АТФазы. В некоторых случаях клетки располагались в базальном слое очень плотно, давая сплошную линию. Отростки клеток иногда проникали в дерму и вступали в контакт с капиллярным руслом. В то же время, с клетками контактировали проникающие в наружное корневое влагалище нервные волокна.

Особенно высокая плотность клеток Лангерганса наблюдалась в эпидермисе волосяной воронки (Рис. 6, г). Здесь они формировали небольшие скопления. Как известно, клетки Лангерганса являются производными стволовой кроветворной клетки. Их непосредственными предшественниками являются моноциты крови. Поскольку волосяная воронка является входными воротами для антигенов, в том числе и микроорганизмов [15, 16],



а) б) в)

г) д) е)

Рис. 6. а – клетки Лангерганса в коже здоровых людей-добровольцев; б – клетки Лангерганса в коже трупов людей, погибших от причин, не связанных с действием холодового фактора; в – клетки Лангерганса в эпителии наружного корневого влагалища в коже здоровых людей-добровольцев; г – клетки Лангерганса в области волосяной воронки кожи здоровых людей-добровольцев; г – существенное, иногда до полного отсутствия, уменьшение клеток Лангерганса в коже людей, погибших от общего охлаждения; е – существенное уменьшение количества клеток Лангерганса при увеличении их размеров, уменьшении количества отростков и увеличении активности АТФазы в коже людей, погибших от общего охлаждения организма. Реакция на АТФазу. Увел.: а – х100, б-е – х400.

то увеличение количества антигенпредставляющих клеток в выстилающем ее эпителии может иметь большое значение для реализации иммунных процессов.

Нам не удалось получить срезы на уровне припухлости наружных волосяных влагалищ, которая является его иммунологически привилегированной зоной, однако показано, что количество клеток Лангерганса снижается по направлению к более глубоким его отделам.

КЛЭ кожи трупов людей, погибших от общей гипотермии, претерпевали выраженные изменения. Происходило резкое уменьшение их числа, клетки теряли отростки, округлялись, иногда существенно увеличивались в размерах и давали максимальную активность АТФазы в перикарионе (Рис. 6, д). Отмечалось прокрашивание продуктом реакции всего тела клетки вместе с ядром. Увеличение размеров клеток и повышение в них активности фермента может быть связано с сокращением и исчезновением отростков и перемещением АТФазы в перикарион. Это приводило к образованию большого количества продукта реакции (нитрата свинца), который маскировал клеточное ядро.

На значительных участках эпидермиса клетки Лангерганса отсутствовали полностью. Вместо них выявлялась мелкая зернистость коричневого или черного цвета. Эта картина может свидетельствовать о распаде клеток под действием холода. В тех участках эпидермиса, где обнаруживались пузыри, КЛ также отсутствовали (рис. 3, а). Подсчет КЛ показал, что в коже живота их число составляло 67,3 кл/мм^2, а в коже спины – 59,9 кл/мм^2. При этом различия между показателями числа клеток в эпидермисе кожи контрольных лиц и людей, погибших от охлаждения, были достоверными ($P<0,001$), тогда как различия между коли-

чеством их в эпидермисе кожи живота и спины у людей, погибших от общей гипотермии, были недостоверными (P>0,05).

КЛ волосяных фолликулов кожи людей, погибших от общей гипотермии, претерпевали похожие изменения. Происходило существенное уменьшение их количества вплоть до полного исчезновения и образования мелкозернистого темноокрашенного материала (Рис. 6, е). Сохранившиеся клетки практически полностью теряли отростки, увеличивались в размерах и приобретали интенсивную гомогенную окраску перикариона без просветления на месте ядра. Степень выраженности изменений КЛ в коже живота и спины была недостоверной.

Таким образом, холодовой фактор приводит к существенным изменениям в популяции клеток Лангерганса кожи. Эти изменения носят как качественный, так и количественный характер. Это подтверждает установленный ранее факт высокой чувствительности данных клеток к холоду [11]. Как известно, КЛ имеют костномозговое (моноцитарное) происхождение и являются антигенпредставляющими клетками [15]. При этом в эпидермисе находятся так называемые незрелые КЛ. Их окончательное созревание происходит в регионарных лимфоузлах. Эти клетки обладают повышенной способностью к миграционным процессам, в ходе которых у них постоянно формируются и исчезают многочисленные отростки. И КЛЭ, и КЛВФ при помощи отростков могут связываться с кровеносным микроциркуляторным руслом дермы. Возможно, данное обстоятельство отражает факт происходящих в данный момент миграционных процессов. Исчезновение отростков КЛЭ и КЛВФ может свидетельствовать о проявлении их высокой реактивности, т.е. являться закономерной реакцией на экстремальный фактор, имеющей место и в условиях нормы. В литературе описано исчезновение отростков клеток Лангерганса и при действии ряда других внешних факторов [15].

Заслуживает внимания и вопрос сохранности КЛ в посмертном периоде. Этот вопрос недостаточно обсужден в литературе. Имеется лишь одна работа, посвященная данному вопросу [14]. В работе была исследована кожа живых людей различного пола и возраста и 85 трупов с различным временем от момента смерти до вскрытия (получения материала): от нескольких часов до 45 сут после смерти. Кожа от живых лиц получена во время оперативных вмешательств, причинами которых являлись: рак легкого, вентральная грыжа, гамартома легкого, острый холецистит, язвенная болезнь 12-перстной кишки, меланома кожи, генерализованная форма лимфосаркомы, рак молочной железы. Возраст больных составлял от 44 до 77 лет. Взятие материала во всех этих случаях производилось из места операционного разреза. Трупная кожа забиралась во время вскрытий в морге Витебского бюро судебно-медицинской экспертизы. Причины смерти были следующие: внезапная смерть от сердечно-сосудистой недостаточности, механическая асфиксия, отравление этиловым алкоголем и суррогатами алкоголя, общее охлаждение организма и др. Условия, в которых находились трупы до вскрытия, также различались: комнатная температура, в ледяной воде, при различной температуре воздуха, а также в замерзшем состоянии. Взятие кожи от каждого трупа производилось в межлопаточной области.

Исследования показали, что эпидермис обладает высокой устойчивостью к процессам аутолиза и гниения. При изучении кожи живых людей и трупов людей, страдавших перед смертью тяжелыми заболеваниями, приведшими к дистрофии, отмечалось снижение количества КЛ, их отростков и активности в них АТФ-азы. В коже трупов лиц с высоким содержанием алкоголя в крови отмечались повышение активности АТФ-азы и высокая сохранность КЛ. Привлекает внимание увеличение активности АТФ-азы и количества отростков КЛ на 3-и сутки посмертного периода. В целом с 1-х по 5-е сут посмертного периода прослеживалась следующая динамика: количество КЛ и их отростков резко снижалось с 1-х по 2-е сут, а затем увеличивалось со 2-х по 3-и, не достигая первоначальных значений, с 3-х по 4-е сут количество КЛ снижалось медленно, при этом количество их отростков продолжало увеличиваться, а позже, на 5-е сут, оба показателя резко падали. Актив-

ность АТФ-азы в посмертном периоде снижалась очень медленно, снижение это не отличалось последовательностью, т.к. с 3-их по 4-е сут активность АТФ-азы даже возрастала. КЛ являются удобным объектом для количественной оценки состояния кожи в посмертном периоде.

Следовательно, являясь высокореактивными в отношении тяжелых соматических заболеваний, клетки Лангерганса в посмертном периоде отличаются достаточно высокой устойчивостью к аутолитическим процессам. Это обстоятельство особенно важно, поскольку позволяет исследовать данные клетки для диагностики смерти от общего охлаждения в достаточно широких временных пределах после наступления смерти без опасения наложения посмертных изменений клеток на изменения от действия гипотермического фактора.

Заключение

Наряду с существующими специфическими признаками смерти от общего переохлаждения организма имеются сопутствующие морфологические признаки, которые при сопоставлении с обстоятельствами дела, места обнаружения трупа и др. могут помочь судебно-медицинским экспертам наиболее точно установить причину смерти. Таковыми признаками являются: 1) формирование внутриэпидермальных, субэпидермальных и дермальных микропузырей; 2) шунтирование в коже кровотока; 3) активация липолиза и исчезновение жира в адипоцитах жировой ткани подкожной клетчатки, а также жировой ткани, окружающей производные кожи и сосудистые сплетения; 4) нарушение процесса формирования термозащитной жировой пленки на поверхности кожи; деструктивные изменения со стороны клеток Лангерганса.

Клетки Лангерганса являются достаточно устойчивыми к аутолитическим процессам, что позволяет использовать изменения в их популяции для диагностики смерти, в том числе и от общего охлаждения, в достаточно широких временных пределах после наступления смерти.

Литература

1. Авдеев, М.И. Судебная медицина / М.И. Авдеев. – Москва, 1960. – С. 195-199.
2. Акимов, Г.А. Общее охлаждение организма / Г.А. Акимов, Н.В. Алишев, В А. Бернштейн. – М.: Медицина, 1977. – 184 с.
3. Десятов, В.П. Смерть от переохлаждения организма / В.П. Десятов. – Издательство Томского университета, 1977. – С. 3-128.
4. Кадакас, В.И. Изменения клеток кожного эпителия крыс после кратковременного замораживания / В.И. Кадакас // Архив анат. – 1968. – Т. 54, № 3. – С. 53-58.
5. Кадакас, В.И. О содержании ДНК в двуядерных и многоядерных клетках, образующихся после кратковременного охлаждения кожи / В.И. Кадакас / Цитология. – 1969. – Т. 11, № 5. – С. 636-641.
6. Калантаевская, К.А. Морфология и физиология кожи человека / К.А. Калантаевская. – Киев: Здоровье, 1982. – 267 с.
7. Касьянов, М.И. Очерки судебно-медицинской гистологии / М.И. Касьянов. – Медгиз, 1954. 210 с.
8. Клинцевич, Г.Н. Поражения холодом / Г.Н. Клинцевич. – Л.: Медицина, 1973. – 214 с.
9. Лушников, Н.А. Аутолиз / Н.А. Лушников, Е.Ф. Шапиро. – М.: Медицина, 1974. – С. 198-200.
10. Михайлов, И.Н. Структура и функция эпидермиса / И.Н. Михайлов. – М.: Медицина, 1979. – С.239-245.
11. Мяделец, О.Д. Морфофункциональные изменения в коже в норме и при общей глубокой гипотермии у белых крыс разных возрастов / О.Д. Мяделец: дисс. … канд. мед. наук. – Витебск, 1985. – 245 с.
12. Мяделец, О.Д. Выявление клеток Лангерганса и определение их функциональной активности / О.Д. Мяделец // Материалы Белорусского съезда физиологов. – Минск, 1987. – С. 164-165.
13. Мяделец, О.Д. Структурные взаимоотношения внутриэпидермальных макрофагов (клеток Лангерганса) с другими компонентами кожи в норме и при измененной реактивности организма / О.Д. Мяделец // Арх. патология. – 1993. – Т.55, № 1. – С. 49-52.
14. Мяделец, О.Д. Количественная динамика клеток Лангерганса эпидермиса в постмортальном периоде / О.Д. Мяделец, В.В. Полчанинова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 1997. – Т.2, №4. – С.32-37.
15. Мяделец О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М.: Медицинская литература, 2006. – 734 с.
16. Нобл, У.К. Микробиология кожи человека / У.К. Нобл. – М.: Медицина, 1986. – 493 с.
17. Шигеев, В.Б. Холодовая смерть / В.Б. Шигеев, С.В. Шигеев, Е.М. Колударова. – М.: Медицина, 2004. – 214 с.

Поступила 01.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© ЧЕРКАСОВА О.А., 2008

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИЗНЫХ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫХ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ В ПЛАВАТЕЛЬНЫХ БАССЕЙНАХ

ЧЕРКАСОВА О.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра общей гигиены и экологии

Резюме. Перспективными для санитарной обработки плавательных бассейнов являются электролизные и электрохимически активированные растворы, обладающие универсальным спектром действия, являющиеся экономически выгодными и экологически безопасными. Целью настоящей работы было изучение экономической эффективности применения электролизных растворов гипохлорита натрия и электрохимически активированных растворов анолита нейтрального в плавательных бассейнах г. Витебска: ДЮСШ №4, СК ВГТУ, УО «ВГПТК», СК «Локомотив», СШ №17, СШ №31, ФОЦ РУП «Витебскэнерго». В указанных бассейнах методом санитарно-гигиенического обследования и математическими методами подсчитывали объем воды и площади поверхностей помещений и оборудования, подлежащие санитарной обработке, а также необходимый расход дезинфицирующих средств и их стоимость. Полученные результаты показали, что стоимость 1 дм^3 раствора химического гипохлорита кальция составляет 68 руб., а стоимость 1 дм^3 рабочих растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального – 9,3 и 3,1 руб. соответственно. Использование гипохлорита натрия вместо гипохлорита кальция ежегодно позволит сократить расходы на дезинфекцию воды и поверхностей помещения и оборудования в среднем в 7,3 раза, а использование анолита нейтрального – в 22 раза в каждом бассейне. Во всех бассейнах г. Витебска внедрение в практику данных растворов дает возможность ежегодно экономить на проведении дезинфекционных мероприятий в среднем 60-65 миллионов рублей по сравнению с традиционно используемым химическим гипохлоритом кальция. Проведенные расчеты позволяют сделать заключение о целесообразности применения растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального для проведения дезинфекционных мероприятий и оптимизации условий оздоровления в плавательных бассейнах.

Ключевые слова: *экономическая эффективность, плавательный бассейн, гипохлорит натрия, анолит нейтральный, гипохлорит кальция.*

Abstract. The electrolysis and electrochemically activated solutions are promising solutions for sanitary processing of swimming pools. They possess a universal spectrum of action, being economically and ecologically safe. The aim of this investigation was to study the economic efficiency of application of electrolysis sodium hypochlorite and electrochemically activated neutral anolyte in the swimming pools of Vitebsk: CJSS №4, SC VSTU, EE «VSPTC», SC «Locomotive», CS №17, CS №31, FHIC RUE «Vitebskenergo». In these pools we counted up the volume of water and the area of surfaces of premises and equipment subject to sanitary processing, as well as the necessary disinfectants expenditure and their price by the method of hygienic inspection and mathematical methods. The received results of the investigation showed, that the price of 1 dm^3 of chemical calcium hypochlorite solution made up 68 Bel. rbl., and the price of 1 dm^3 of working solutions of sodium hypochlorite and neutral anolyte – 9,3 and 3,1 Bel. rbl. accordingly. The application of sodium hypochlorite instead of calcium hypochlorite will help to cut down expenses for disinfection of water and premises and equipment surfaces 7,3 times on an average, and the application of neutral anolyte – 22 times annually in each pool. In all Vitebsk pools the introduction of these solutions in practice opens up the possibility to save 60-65 million rbl. for disinfection on an average annually in comparison with traditionally used chemical calcium hypochlorite. The given calculations enable the conclusion that the application of sodium hypochlorite and neutral anolyte solutions for disinfection and optimization of health-improvement conditions in swimming pools is expedient.

Адрес для корреспонденции: *210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии. - Черкасова О.А.*

Важной задачей в плавательных бассейнах является обеспечение санитарно-гигиенического режима [1]. С этой целью используются различные дезинфицирующие средства. Для обеззараживания воды плавательных бассейнов применяются: газообразный хлор, хлорная известь, двутретьосновная соль гипохлорита кальция (ДГСГК), натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты (ДХЦК), гипохлорит кальция нейтральный марки А, гипохлорит натрия технический марки А и некоторые другие. Для профилактической дезинфекции помещений и инвентаря применяются: хлорная известь (0,2-0,3%), хлорамин (0,5%), ниртан (3,0%), гипохлорит натрия технический марки А и Б (0,1- 0,2%). Для дезинфекции ванн бассейна после слива воды используются: хлорная известь (осветленная 1%), хлордезин (5,0%), ниртан (3,0%) [1 - 4]. Необходимо подчеркнуть, что указанные дезинфицирующие средства характеризуются высокой стоимостью и имеют ряд недостатков [5 - 8].

На сегодняшний день дезинфицирующие средства должны обладать не только высокой дезинфицирующей способностью, но и экологической и гигиенической безопасностью, а также экономической дешевизной [9, 10]. Перспективными для санитарной обработки плавательных бассейнов являются электролизные и электрохимически активированные растворы, обладающие универсальным спектром действия, являющиеся экономически выгодными и экологически безопасными [2, 5 - 9, 11]. Экономический эффект при применении электрохимически активированных растворов в дезинфицирующей практике лечебно-профилактических, аптечных организаций, транспорта в сравнении с традиционно используемыми дезинфектантами выше в 7 - 200 раз [5 - 7, 11]. Это связано с возможностью получения данных растворов из воды и поваренной соли в нужном количестве на месте потребления, что значительно сокращает расходы на приобретение, хранение и транспортировку [5, 12].

Для очистки и обеззараживания воды в Российской Федерации применяются электролизные установки типа «Стэл», «Изумруд», «Эха-30», «ЭН-5», «Элма», совершенствуются технологические схемы типа «Сапфир», «Кристалл», «Рубин», «Агат», «Аметист» и т.д. [10, 11, 13, 14]. В Республике Беларусь на сегодняшний день используются электрохимические установки первого поколения типа «Бавр» (УП «Бавр», г.Минск) и «Аквамед» (УП «Аквaприбор», г.Гомель) [10, 11, 15, 16], а также установки типа «ГПХН» (ЗАО «Белстройтехнологии», г.Минск) [17]. Следует подчеркнуть, что отечественные установки на порядок дешевле импортных и имеют некоторые преимущества перед российскими аналогами. Дезинфицирующие растворы гипохлорита натрия и анолита нейтрального, вырабатываемые на данных отечественных установках, зарегистрированы Министерством здравоохранения Республики Беларусь, и имеются утвержденные инструкции по их применению [18, 19].

Целью настоящей работы было изучение экономической эффективности применения электролизных и электрохимически активированных растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального в плавательных бассейнах г. Витебска.

Методы

Экономическая эффективность применения электролизных растворов гипохлорита натрия и электрохимически активированных растворов анолита нейтрального изучали в 7 плавательных бассейнах г. Витебска: ДЮСШ №4, СК ВГТУ, УО «ВГПТК», СК «Локомотив», СШ №17, СШ №31, ФОЦ РУП «Витебскэнерго».

Электролизные и электрохимически активированные растворы получали на разработанных нами установках. Гипохлорит натрия получали на установке типа «ГПХН» производительностью 10 дм^3/ч. Время работы составило 7 часов, количество натрия хлорида – 30 г/дм^3, воды водопроводной – 1 дм^3 на 1 дм^3, потребляемая мощность – 2 Вт/1 дм^3 /1 ч. Гипохлорит имел pH = 8,95, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) + 871 мВ, концентрацию активного хлора (C_{ax}) 8067 мг/дм^3.

Анолит нейтральный получали на установке типа «Аквамед» производительностью 40 дм^3/ч. Время работы составило 7 часов, количество натрия хлорида – 3 г/дм^3, воды во-

допроводной – 1 дм^3 на 1 дм^3, потребляемая мощность – 4 Вт/1 дм^3/1 ч. Анолит имел pH = 6,2, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) + 880 мВ, концентрацию активного хлора (C_{ax}) 200 мг/дм^3.

Рабочий раствор химического гипохлорита кальция получали путем разведения химического гипохлорита кальция с содержанием активного хлора 45% [20]. Для подсчета экономической эффективности были выбраны рабочие 0,5% растворы химического и электролизного гипохлоритов, т.к. для дезинфекции используются 0,125-0,5% рабочие растворы электролизного гипохлорита натрия и 0,1-1% растворы химического гипохлорита кальция [18 - 20], а также 0,02% рабочие растворы электрохимически активированного анолита нейтрального.

В указанных бассейнах методом санитарно-гигиенического обследования и математическими методами выясняли конкретные поверхности и оборудование, объем воды и площади поверхностей помещений и оборудования, подлежащие санитарной обработке, а также необходимый расход дезинфицирующих средств [1, 20]. Площади поверхностей как объекта обеззараживания, определялись на основании поэтажных планов зданий бассейнов.

При расчете необходимого количества рабочих растворов дезинфектантов исходили из расхода гипохлорита натрия с C_{ax} = 5000 мг/дм^3 200 см^3 / 1 м^2 площади и 0,25 см^3 с C_{ax} = 8000 мг/дм^3 / 1 дм^3 воды и анолита нейтрального с C_{ax} = 200 мг/дм^3 200 см^3 / 1 м^2 площади и 7 см^3 / 1 дм^3 воды [18, 19]. Необходимое количество рабочего раствора химического гипохлорита кальция рассчитывали исходя из расхода раствора с C_{ax} = 5000 мг/дм^3 200 см^3 / 1 м^2 площади и 0,4 см^3 / 1 дм^3 воды [20].

Расход рабочего раствора дезинфектантов для профилактической дезинфекции поверхностей во время текущей уборки в месяц определяли по формуле 1: $X_1 = N \times S_1 \times Q \times K$ (1), где X_1 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для текущей уборки; Q – количество дней текущих уборок в месяц; K – кратность проведения обработок в день; N – норма расхода рабочего дезраствора / 1 м^2 (дм^3); S_1 – площадь поверхностей, подлежащая дезинфекции (м^2). Для расчета годовой потребности в дезинфектантах для проведения текущих уборок месячную потребность умножали на 9 (количество рабочих месяцев в году).

Расчет потребности в дезинфекционных средствах в месяц для проведения генеральных уборок определяли по формуле 2: $X_2 = N \times S_2 \times Q_1$ (2), где X_2 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для генеральной уборки; Q_1 – количество генеральных уборок в месяц; N – норма расхода рабочего дезраствора / 1 м^2 (дм^3); S_2 – площадь поверхностей, подлежащая дезинфекции во время генеральных уборок (м^2). Потребность в дезинфекционных средствах в год для проведения генеральных уборок определяли как произведение месячной потребности на 9 (количество рабочих месяцев в году).

Расход рабочего раствора дезинфектантов для дезинфекции воды бассейна в месяц определяли по формуле 3: $X_3 = Nx\ V_1 + K_1$ (3), где X_3 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для воды; N – норма расхода рабочего дезраствора / 1 м^3 (дм^3); V_1 – объем воды, подлежащей дезинфекции (м^3); K_1 – суточная норма, добавляемая к общему объему дезраствора (15%).

Для расчета потребности дезраствора для дезинфекции чаши бассейна использовали формулу 4: $X_4 = N \times S_3$ (4), где X_4 – однократная потребность в дезсредствах (дм^3) для дезинфекции чаши; N – норма расхода рабочего дезраствора / 1 м^2 (дм^3); S_3 – площадь поверхности чаши, подлежащая дезинфекции (м^2). Для расчета годовой потребности в дезинфекционных растворах для воды месячную потребность умножали на 9 (количество рабочих месяцев в году), а для дезинфекции чаши – на 9 (1 раз в 1 месяц).

Общая потребность бассейна в средствах дезинфекции на месяц определялась как сумма месячных потребностей для текущих и генеральных уборок и для дезинфекции воды и чаши, а на год – как сумма указанных годовых потребностей (формула 5): $X_5 = X_1 + X_2 + X_3 + X_4$ (5), где X_5 – общая месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для дезинфекции бассейна; X_1 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для текущей уборки; X_2 – месячная потребность в

дезсредствах (дм^3) для генеральной уборки; X_3 – месячная потребность в дезсредствах (дм^3) для воды; X_4 –однократная потребность в дезсредствах (дм^3) для дезинфекции чаши.

Стоимость 1 дм^3 0,5 % рабочего раствора химического гипохлорита кальция, полученного из 1 кг химического гипохлорита кальция с содержанием активного хлора 45% путем его разведения, рассчитывали по формуле 6: $Ц_x = C_x : V$ (6), где $Ц_x$ – стоимость 1 дм^3 рабочего раствора гипохлорита кальция, руб.; C_x – стоимость 1 кг гипохлорита кальция, руб.; V – количество получаемого рабочего раствора, дм^3. Стоимость рабочего раствора для обработки 1 дм^3 воды бассейна рассчитывалась опытным путем.

Текущие производственные издержки для получения гипохлорита и анолита на установке за смену (7 часов) рассчитывали по формуле 7: $C = Ц_1 \times P_1 + Ц_2 \times P_2$ (7), где С – стоимость гипохлорита или анолита, произведенного установкой за 7 часов; $Ц_1$ – цена натрия хлорида; $Ц_2$ – цена 1 кВт/ч электроэнергии; P_1 – количество расходуемой соли; P_2 – расход электроэнергии (за 7 часов работы).

Амортизационные расходы на производство 1 дм^3 гипохлорита и анолита, получаемых на установке (фондоёмкость продукции), вычисляли по формуле 8: $A = Б \times К_1 / (К_2 + К_3) \times 100$ (8), где А - амортизационные расходы на производство 1 дм^3, Б – стоимость установки; $К_1$ – годовая норма амортизационных отчислений в процентах к перечисленной стоимости (20%); $К_2$ – годовой фонд работы оборудования в одну смену (275); $К_3$ – количество раствора, получаемого в смену.

С учетом амортизационных расходов цена 1 дм^3 раствора определялась как сумма производственных издержек и фондоёмкости продукции по формуле 9: Ц = С + А (9), где Ц – стоимость 1 дм^3 раствора; С – производственные издержки на получение 1 дм^3 раствора; А – амортизационные расходы на производство 1 дм^3 раствора.

Относительная экономия за обработку 1 дм^3 воды бассейна рассчитывалась как разница между стоимостью обработки 1 дм^3 воды химическим гипохлоритом кальция и гипохлоритом натрия или анолитом нейтральным. Относительная экономия за 1 дм^3 рабочего раствора рассчитывалась как разница между стоимостью 1 дм^3 раствора химического гипохлорита кальция и гипохлорита натрия или анолита нейтрального. Экономию за месяц определяли как произведение относительной экономии на количество раствора, используемого за месяц, а годовую – как произведение относительной экономии на количество раствора, используемого за год [7, 11, 20, 21].

Результаты обрабатывались статистически, определялось среднее арифметическое значение экономического эффекта, среднее квадратичное отклонение и ошибка средней арифметической.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что в плавательных бассейнах санитарной обработке подлежали помещения санузлов (стены, пол, потолок, унитазы, раковины, писсуары), душевых (стены, пол, потолок, душевые поддоны, коврики), раздевален (стены, пол, шкафчики для хранения одежды), залов ванн бассейна (коридор ножной ванны, обходные дорожки, бортики, стены до 2 м высотой, чаши), помещения сауны (комната отдыха, душевые, коридор с ножной ванной, парилка), скамейки, дверные ручки и поручни, уборочный инвентарь.

Установлено, что текущая уборка с применением дезсредств в бассейнах проводилась 2 раза в день (в начале и конце рабочего дня), а в перерывах между сеансами без применения дезсредств с мыльно-содовым раствором. Дезинфекции при текущей уборке подвергались помещения санузлов (стены, пол, унитазы, раковины, писсуары), душевых (стены, пол, душевые поддоны, коврики), раздевален (стены, пол, шкафчики для хранения одежды), залов ванн бассейна (коридор ножной ванны, обходные дорожки, бортики, стены до 2 м высотой), помещения сауны, скамейки, дверные ручки и поручни, уборочный инвентарь. Генеральная уборка проводилась в бассейнах 1 раз в неделю и включала дезинфекцию вышеперечисленных объектов, а также потолков в санузлах и душевых. Санитарная обработка

ванны, включающая полный слив воды, механическую чистку и дезинфекцию, проводилась во время генеральной уборки в среднем 1 раз в месяц.

Результаты учета объема воды и площадей помещений и оборудования, подлежащих санитарной обработке, представлены в таблице 1.

Коврики дезинфицировались путем замачивания в ножной ванне. Поручни, ручки, уборочный инвентарь протирались ветошью, смоченной в дезрастворе.

Расчет потребности в рабочих дезинфицирующих растворах гипохлорита натрия и анолита нейтрального в месяц и за год для обработки воды, чаши бассейна, проведения текущей и генеральной обработок приведен в таблице 2.

Расчет общей месячной и годовой потребности в рабочих дезинфицирующих ра-

Таблица 1

Объем воды и площади поверхностей и оборудования, подвергающихся профилактической дезинфекции

Объект дезинфекции	Плавательный бассейн						
	ДЮСШ №4	СК ВГТУ	УО «ВГПТК»	СК «Локомотив»	СШ №17	СШ №31	ФОЦ РУП «Витебскэнерго»
Вода, $м^3$	710	563	420	440	250	850	175
Чаша, $м^2$	372,25	478,6	448	383	195	545	188
Пол, $м^2$	432,89	401,15	345,48	270,58	128,78	200,75	182,26
Потолок, $м^2$	75,25	63,64	58,73	47,29	12,48	49,82	12,87
Стены, $м^2$	630,74	548,64	860,91	424,26	307,58	386,2	278,73
Бортики, $м^2$	103	32	30	-	48	78	45
Шкафы, $м^2$	582,7	203,62	300	547,5	80	180	204,8
Сантехника*, $м^2$	22	24,5	25	16	6	24	5
Скамейки, $м^2$	19,5	27,2	15,6	10,56	5,82	13,2	3
Сауна, $м^2$	377,39	72,49	-	-	90,1	-	91,93

* - унитаз, писсуар, раковина, душевой поддон.

Таблица 2

Потребность в рабочем растворе дезинфектантов для профилактической обработки в бассейнах, $дм^3$

Плавательный бассейн	Объект дезинфекции				
	Текущая уборка	Генеральная уборка	Вода		Чаша
			гипохлорит	анолит	
ДЮСШ №4 месяц / год	26018,6 / 234167,8	1794,8 / 16153,0	204,1 / 1837,1	5715,5 / 51439,5	74,5 / 670,1
СК ВГТУ месяц / год	15715,2 / 141436,8	1098,6 / 9887,3	161,9 / 1456,8	4532,2 / 40789,4	95,7 / 861,5
УО «ВГПТК» месяц / год	18923,9 / 170314,9	1308,6 / 11777,2	120,8 / 1086,8	3381,0 / 30429,0	89,6 / 806,4
СК «Локомотив» месяц / год	15226,8 / 137041,2	1053,0 / 9476,6	126,5 / 1138,5	3542,0 / 31878,0	76,6 / 689,4
СШ №17 месяц / год	7995,4 / 71958,2	543,0 / 4887,1	71,9 / 646,9	2012,5 / 18112,5	39,0 / 351,0
СШ №31 месяц / год	10585,8 / 95272,2	745,6 / 6710,2	244,4 / 2199,4	6842,5 / 61582,5	109,0 / 981,0
ФОЦ РУП «Витебскэнерго» месяц / год	9728,6 / 87557,8	658,9 / 87557,8	50,3 / 452,8	1408,8 / 12678,8	37,6 / 338,4

Таблица 3

Общая потребность в рабочих растворах гипохлорита натрия и анолита нейтрального для дезинфекции в бассейнах, дм^3

Плавательный бассейн	Потребность бассейна			
	в месяц		в год	
	гипохлорит	анолит	гипохлорит	анолит
ДЮСШ №4	28092,0	33603,4	252827,9	302430,3
СК ВГТУ	17071,4	17071,4	153642,4	192975,0
УО «ВГПТК»	20442,8	23703,1	183985,3	213327,5
СК «Локомотив»	16482,9	19898,4	148345,7	179085,2
СШ №17	8649,2	10589,9	77843,2	95308,8
СШ №31	11684,8	18282,9	105162,8	164545,9
ФОЦ РУП «Витебскэнерго»	10475,4	11833,9	94278,8	106504,8
Среднее значение	16128,36 ± 2537,3	19283,3 ± 2935,6	145155,2 ± 22835,9	179168,2 ± 26311,9

Таблица 4

Общая потребность и потребность для дезинфекции воды в рабочем растворе химического гипохлорита кальция для дезинфекции в бассейнах, дм^3

Плавательный бассейн	Потребность бассейна			
	в месяц		в год	
	Общая	Вода	Общая	Вода
ДЮСШ №4	28214,5	326,6	253930,2	2939,4
СК ВГТУ	17168,5	259,0	154516,4	2330,8
УО «ВГПТК»	20515,3	193,2	184637,3	1738,8
СК «Локомотив»	16558,8	202,4	149028,8	1821,6
СШ №17	8692,4	115,0	78231,3	1035,0
СШ №31	11831,4	391,0	106482,4	3519,0
ФОЦ РУП «Витебскэнерго»	10505,6	80,5	94550,5	724,5
Среднее значение	16212,4 ± 2544,4	-	145911,0 ± 22899,7	-

створах гипохлорита натрия и анолита нейтрального, а также средняя месячная и годовая потребность в дезрастворах для всех бассейнов приведены в таблице 3.

Расчет общей месячной и годовой потребности в рабочем дезинфицирующем растворе химического гипохлорита кальция, средняя месячная и годовая потребность в дезрастворе для всех бассейнов, а также потребность в растворе для обеззараживания воды бассейнов при одинаковых вышеприведенных потребностях для текущих и генеральных уборок и обработки чаш приведены в таблице 4.

При расчете затрат и экономии денежных средств от применения растворов, полученных электролизным и электрохимическим способом, взамен традиционно используемого химического гипохлорита кальция для проведения дезинфекционных мероприятий в бассейнах г.Витебска учитывали стоимость 0,4 см^3 раствора химического гипохлорита кальция с C_{ax} = 5000 мг/дм^3 на обеззараживание 1 дм^3 воды (0,03 руб.) и стоимость 1 дм^3 0,5 % раствора на обработку поверхностей помещений и оборудования (68 руб.), а также стоимость рабочих растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального.

Стоимость 1 дм^3 раствора гипохлорита натрия с C_{ax} = 8067 мг/дм^3 составила 16,8 руб., а 1 дм^3 раствора анолита нейтрального с C_{ax} = 200 мг/дм^3 – 3,1 руб.

Опытным путем установлено, что для обработки 1 дм^3 воды бассейна требуется 0,25 см^3 электролизного гипохлорита натрия с C_{ax} = 8067 мг/дм^3 (содержание свободного остаточного хлора в воде составляет 0,75 мг/дм^3). Таким образом, стоимость дезсредства для обработки 1 дм^3 воды бассейна составила 0,004 рубля, что в 17,5 раза дешевле химического гипохлорита кальция. Для дезинфекции помещений и оборудования использовался 0,5% раствор гипохлорита натрия. На приготовление 1 дм^3 рабочего раствора потребовались 1 дм^3 0,8% раствора гипохлорита натрия и 0,8 дм^3 воды водопроводной. Следовательно, стоимость 1 дм^3 0,5% раствора составила 9,3 руб., что в 7,3 раза дешевле химического гипохлорита кальция.

Также опытным путем установлено, что для обработки 1 дм^3 воды бассейна требуется 7 см^3 анолита нейтрального с C_{ax} = 200 мг/дм^3 (содержание свободного остаточного хлора в воде составляет 0,81 мг/дм^3). Таким образом, стоимость дезсредства для обработки 1 дм^3 воды бассейна составила 0,02 руб., что в 1,5 раза дешевле химического гипохлорита кальция. Для дезинфекции помещений и оборудования использовался 0,02% раствор анолита нейтрального, стоимость 1 дм^3 0,02 % раствора составила 3,1 руб., что в 22 раза дешевле химического гипохлорита кальция.

В результате расчетов можно заключить, что для обработки воды плавательных бассейнов целесообразно использовать электролизный гипохлорит натрия (вместо традиционно используемого химического гипохлорита кальция), применение которого позволит снизить затраты на кондиционирование воды в 17,5 раза, а для обработки помещений и оборудования - электрохимически активированный анолит нейтральный, применение которого позволит снизить затраты на профилактическую дезинфекцию в 22 раза.

Общие затраты на проведение дезинфекционных мероприятий в плавательных бассейнах г.Витебска, а также экономия денежных средств от применения растворов, полученных электрохимическим способом, вместо традиционных средств представлены в таблицах 5 и 6.

Внедрение в практику обеззараживания плавательных бассейнов этих средств дает возможность экономить на организации санитарно-гигиенического режима бассейнов при использовании электролизного гипохлорита натрия вместо химического гипохлорита кальция ежегодно в среднем 8 миллионов 572 ты-

Таблица 5

Затраты и экономия денежных средств на проведение дезинфекционных мероприятий в бассейнах при использовании электролизного гипохлорита натрия вместо химического гипохлорита кальция

Плавательный бассейн	Затраты денежных средств, руб.				Экономия денежных средств, руб.	
	в месяц		в год		в месяц	в год
	эГПХН*	хГПХК*	эГПХН*	хГПХК*		
ДЮСШ №4	261255,6	1918586	2351299	17267254	1657330	14915954
СК ВГТУ	158764	1167458	1428874	10507115	1008694	9078241
УО «ВГПТК»	190118	1395040	1711063	12555336	1204922	10844273
СК «Локомотив»	153291	1125998	1379615	10133958	972707,4	8754343
СШ №17	80437,6	591083,2	723941,8	5319728	510645,6	4595787
СШ №31	108668,6	804535,2	978014	7240803	695866,6	6262789
ФОЦ РУП «Витебскэнерго»	97421,2	714380,8	876792,8	6429434	616959,6	5552641
Среднее значение	149993,7 ± 23597,1	1102443 ± 173020,4	1349943 ± 212373,9	9921948 ± 1557182	952449,5 ± 149423,6	8572005 ± 1344811,5

эГПХН* - электролизный гипохлорит натрия, хГПХК* - химический гипохлорит кальция.

Таблица 6

Затраты и экономия денежных средств на проведение дезинфекционных мероприятий в бассейнах при использовании электрохимически активированного анолита нейтрального вместо химического гипохлорита кальция

Плавательный бассейн	Затраты денежных средств, руб.				Экономия денежных средств, руб.	
	в месяц		в год		в месяц	в год
	АН*	хГПХК*	АН*	хГПХК*		
ДЮСШ №4	104170,5	1918586	937533,9	17267254	1814415	16329720
СК ВГТУ	52921,3	1167458	598222,5	10507115	1114537	9908893
УО «ВГПТК»	73479,6	1395040	661315,3	12555336	1321561	11894021
СК «Локомотив»	61685,0	1125998	555164,1	10133958	1064313	9578794
СШ №17	32828,7	591083,2	295457,3	5319728	558254,5	5024271
СШ №31	56676,0	804535,2	510092,3	7240803	747858,2	6730711
ФОЦ РУП «Витебскэнерго»	36685,1	714380,8	330164,9	6429434	677695,7	6099269
Среднее значение	59778,2 ± 9100,3	1102443 ± 173020,4	555421,4 ± 81566,8	9921948 ± 1557182	1042665 ± 164301	9366527 ± 1477540

АН* - электрохимически активированный анолит нейтральный, хГПХК* - химический гипохлорит кальция.

сячи рублей в одном бассейне, при этом в целом по городу экономия составит 60 миллионов рублей, а при использовании анолита нейтрального – 9 миллионов 367 тысяч и 65,5 миллионов рублей соответственно. Использование гипохлорита натрия вместо химического гипохлорита кальция ежегодно позволит сократить расходы на дезинфекцию воды и поверхностей помещения и оборудования в среднем в 7,3 раза, а использование анолита нейтрального – в 22 раза в каждом бассейне.

Полученные результаты о значительном экономическом эффекте дезинфицирующих растворов, полученных электролизным и электрохимическим способами, по сравнению с химическими дезсредствами согласуются с результатами ряда авторов [5 - 7, 11, 21], которые отмечают экономию средств в 7 - 200 раз.

Заключение

Проведенные расчеты позволяют сделать заключить о целесообразности применения дезинфекционных растворов, полученных электролизным и электрохимическим способом, вместо традиционных химических средств для организации санитарно-гигиенического режима и оптимизации условий оздоровления в плавательных бассейнах.

Таким образом, можно рекомендовать использование либо гипохлорита натрия, либо анолита нейтрального для дезинфекции бассейна в целях экономии денежных средств, но наибольший экономический эффект будет достигнут при применении гипохлорита натрия для дезинфекции воды, а анолита нейтрального – для обработки поверхностей помещений и оборудования.

В среднем во всех бассейнах г. Витебска внедрение в практику обеззараживания электролизного гипохлорита натрия и электрохимически активированного анолита нейтрального дает возможность ежегодно экономить на организации санитарно-гигиенического режима 60-65 миллионов рублей по сравнению с традиционно используемым химическим гипохлоритом кальция. Решить эту проблему можно путем внедрения отечественных установок в бассейны, что обеспечит возможность получения данных растворов из воды и поваренной соли в нужном количестве на месте потребления, сократит расходы на приобретение, хранение и транспортировку импортных дезинфицирующих средств.

Выводы:

1. Использование электролизного гипохлорита натрия вместо химического гипохлорита кальция ежегодно позволит сократить расходы на дезинфекцию воды и поверхностей помещения и оборудования в среднем в 7,3 раза, а использование электрохимически активированного анолита нейтрального – в 22 раза в каждом бассейне, т.к. стоимость 1 дм^3 раствора химического гипохлорита кальция составляет 68 руб., а стоимость 1 дм^3 рабочих растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального – 9,3 и 3,1 руб. соответственно.

2. Использование электролизного гипохлорита натрия вместо химического гипохлорита кальция дает возможность экономить на проведении дезинфекционных мероприятий бассейнов ежегодно в среднем 8 миллионов 572 тысячи рублей в одном бассейне, а при использовании электрохимически активированного анолита нейтрального – 9 миллионов 367 тысяч рублей. Во всех бассейнах г. Витебска внедрение в практику электролизного гипохлорита натрия и электрохимически активированного анолита нейтрального дает возможность ежегодно экономить на проведении дезинфекционных мероприятий в среднем 60-65 миллионов рублей по сравнению с традиционно используемым химическим гипохлоритом кальция.

3. Для обработки воды плавательных бассейнов целесообразно использовать электролизный гипохлорит натрия вместо традиционно используемого химического гипохлорита кальция, применение которого позволит снизить затраты на кондиционирование воды в 17,5 раза. Для обработки помещений и оборудования плавательных бассейнов целесообразно использовать электрохимически активированный анолит нейтральный (вместо традиционно используемого химического гипохлорита кальция), применение которого позволит снизить затраты на профилактическую дезинфекцию в 22 раза.

Литература

1. СанПиН 2.1.2.10-39-2002: Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов: утв. Постановлением глав. гос. санврача РБ 31.12.02. – Минск: ГУ “РЦГЭ и ОЗ” МЗ РБ, 2003. – 11 с.
2. Козыревич, О.А. Экономическая эффективность использования анолита нейтрального для дезинфекции плавательных бассейнов / О.А. Козыревич // Актуальные вопросы современной медицины: материалы 58-ой итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ, Витебск, 26-27 апреля 2006 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 417–419.
3. Disinfectants and disinfectant by-products: International Program on Chemical Safety / G. Amy [et al]; World Health Organization. - Geneva, 2000. – 499 p.
4. Environmental aspects related to disinfectants / Prep. by R.Luttik, in collab. with the Ad hoc Group of Experts on non Agr. Pesticides. – Strasbourg: Council of Europe., 1996. – 127 p.
5. Применение электролитического гипохлорита натрия в дезинфекционной практике / С.М. Лебедев [и др.] // Медицинские новости. – 1999. – № 10. – С. 34-35.
6. Лебедев, С.М. Об использовании в дезинфекции электролитического гипохлорита натрия / С.М. Лебедев, В.Н. Строганов, В.И. Дорошевич // Избранные вопросы военной медицины: сборник научных и научно-практических работ профессорско-преподавательского состава военно-медицинского факультета и врачей 432-го Главного военного клинического госпиталя / Минск. гос. мед. ин-т; под общ. ред. С.Г. Гусева. – Минск, 2000. – С. 155-156.
7. Юркевич, А.Б. Эффективность применения электрохимически активированных растворов в аптечных организациях / А.Б. Юркевич, И.И. Бурак // Вестник фармации. – 2004. – №2. – С. 13-20.
8. Электрохимическая активация: очистка воды и получение полезных растворов / В.М. Бахир [и др.]; под ред. В.М. Бахира. – Москва: ВНИИИМТ, Маркетинг Саппорт Сервисиз, 2001. – 176 с.
9. Проблемы эффективности и безопасности применения химических средств для дезинфекции, предстерилизационной очистки и стерилизации / В.М. Бахир [и др.] // Медицинская консультация. – 2003. – №1. – С. 1-9.
10. Применение электрохимически активированных растворов для очистки и обеззараживания питьевой воды и воды бассейнов / Н.Я. Красовский [и др.] / / Современные проблемы гигиенической науки и практики: Сборник материалов Объединенного Пленума Республиканской проблемной комиссии по гигиене и Правления Белорусского научного общества гигиенистов, Минск, 28 февраля 2003 г. / ГУ «НИИ санитарии и гигиены»; подгот. и ред. В.В. Шевляков, Л.В. Половинкин. – Барановичи, 2003. – С. 24.
11. Миклис, Н.И. Экономическая эффективность применения электрохимически активированных дезинфицирующих растворов в лечебно-профилактических организациях / Н.И. Миклис, И.И. Бурак // Вестник фармации. – 2005. – № 3. – С. 3-6.

12. 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.
13. Антонов, М.А. Электрохимические установки серии Элма-1 для получения раствора гипохлорита натрия / М.А. Антонов, В.С. Беликов // Военно-медицинский журнал – 2000. – № 3 – С. 43-45.
14. Покинько, В.И. Использование установки «Бавр» для приготовления дезинфицирующих и моющих растворов / В.И. Покинько, П.Н. Ковальчук, Э.А. Кунин // Актуальные вопросы курортологии и физической терапии: материалы конференции / Гомел. гос. мед. ун-т; под ред. В. С. Улащика. – Гомель, 1999. – С. 21-22.
15. Татаренко, Н.А. Установки «Аквамед» - новое поколение технических систем для приготовления дезинфицирующего и моющего растворов / Н.А. Татаренко // Мир медицины. – 2003. – № 8. – С. 25.
16. Оценка антимикробной активности электрохимически активированного раствора поваренной соли, полученного на установке типа «БАВР» / А.А. Адарченко [и др.] // Здравоохранение. – 1998. – № 3. – С. 38-39.
17. Черкасова, О. А. Электрохимически активированные анолит нейтральный и гипохлорит – новое направление в дезинфекции плавательных бассейнов / О. А. Черкасова // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. Вып. 10 / МЗ РБ, Респ. науч.-практ. центр гигиены; редкол.: С.М.Соколов [и др.]. – Минск, изд-во «Друк-С», 2007. – С. 1184-1186.
18. 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.
19. 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.
20. Инструкция по применению растворов гипохлорита натрия и кальция для целей дезинфекции: утв. Минздравом СССР 25.11.1971, №942А-71: текст по состоянию на 27 марта 2007 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://lawsector.ru/data/dos13/txc13340.htm. – Дата доступа: 11.09.2007.
21. Миклис, Н.И. Экономическая эффективность применения электрохимически активированных растворов для санитарной уборки в терапевтических отделениях / Н.И. Миклис, И.Н. Фетисова // История становления и развития санитарно-эпидемиологической службы Витебской области. Актуальные проблемы и перспективы: сборник трудов науч.-практич. конф. / Вит. гос. мед. ин-т, ВОЦГЭиОЗ; глав. ред. О.Е. Бончак – Витебск, 2006. – С. 184-187.

Поступила 07.05.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© САХАРУК Н.А., 2008

МИКРОБНАЯ ФЛОРА ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ. МОРФОЛОГИЯ ГРИБОВ РОДА CANDIDA

САХАРУК Н.А.

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

Резюме. В данной статье представлены особенности количественного и качественного состава микрофлоры полости рта в норме и его изменения при патологии. Указана частота встречаемости различных видов микроорганизмов (стрептококков, стафилококков, лактобактерий) и изменение их количества в зависимости от топографических особенностей полости рта. Описана морфология грибов рода Candida семейства Criptococcacae. Особое внимание уделено вопросу об идентификационных особенностях Candida albicans – с учётом этапов лабораторного исследования этих грибов: микроскопии патологического материала, посевов на специальные среды, выделения чистой культуры, использования серологических реакций. Указывается роль микробных ассоциаций в возникновении и длительном течении заболеваний слизистой оболочки полости рта. Представлена клиническая классификация дисбактериоза полости рта. Освещается роль экзогенных (местные факторы механической и химической природы, нарушающие целостность слизистой оболочки) и эндогенных (соматические заболевания, приём антибиотиков) факторов в возникновении кандидоза и дисбактериоза полости рта.

Ключевые слова: *микрофлора, полость рта, Candida albicans.*

Abstract. The peculiarities of quantitative and qualitative structure of oral cavity microscopic flora in the norm and its changes in pathology are presented in this article. The occurrence frequency of different microorganisms (streptococci, staphylococci, lactobacilli) and the change in their quantity depending on topographic peculiarities of the oral cavity are shown. The morphology of Candida species fungi of Criptococcacae family is described. Particular attention is given to the problem of Candida albicans identification –with regard to the stages of laboratory investigation of these fungi: microscopy of the pathological material, inoculation on special media, isolation of pure culture, serologic reactions use. The role of microorganisms associations in the development and course of these diseases is shown. Clinical classification of oral dysbacteriosis is made. The role of endogenous and exogenous factors in the development of candidiasis and dysbacteriosis is elucidated.

В организме человека в полости рта содержится наибольшее количество видов бактерий по сравнению с другими полостями, включая и желудочно-кишечный тракт (табл. 1). По данным разных авторов, количество видов бактерий, включая анаэробные, колеблется от 100 до 160. Это объясняется тем, что не только бактерии попадают в полость рта с воздухом, водой, пищей и т.д., но и так называемые транзитные микроорганизмы, время пребывания которых в полости рта ограничено. Речь идёт о резидентной (постоянной) бактериальной флоре полости рта, образующей давящую и сложную экосистему. Из всех факторов, определяющих природу и состояние флоры полости рта, решающим является слюна. Следует отметить, что кроме слюны, бактерии находятся в основном в трёх зонах:

1) в зубных бляшках на корешках зубов; в случае кариеса – в кариозной полости;

2) в гингивальных бороздах;

Адрес для корреспонденции: г.Витебск, ул. П.Бровки, д.17, корп.4, кв.30, моб. тел. +375297161746. - Сахарук Н.А.

Таблица 1

Микробная флора полости рта в норме

Микроорганизмы	В слюне		В зубодесневых карманах (частота обнаруж., %)
	Частота обнаружения	Количество ~ 1 мл	
Группа А. Резидентная флора			
I. Аэробы и факультативные анаэробы:			
Str. mutans	100	$1,5 \cdot 10^5$	100
Str. salivarius	100	10^7	100
Str. mitis	100	10^6-10^8	100
Сапрофитные нейссерии	100	10^5-10^7	++
Лактобактерии	90	10^3-10^4	+
Стафилококки	80	10^3-10^4	++
Дифтероиды	80	Не определено	+
Гемофилы	60	Не определено	0
Пневмококки	60	Не определено	Не определ.
Другие кокки	30	10^2-10^4	++
Сапрофитные микробактерии	++	Не определено	++
Тетракокки	++	Не определено	++
Дрожжеподобные грибы	50	10^2-10^3	+
Микоплазмы	50	10^2-10^3	Не определ.
Простейшие: Entamoeda gingivalis	0	0	45
Trichomonas clongata	0	0	25
II. Облигатные анаэробы:			
Вейллонеллы	100	10^6-10^8	100
Анаэробные стрептококки (пептострептококки)	100	Не определено	100
Бактероиды	100		100
Фузобактерии	75	10^3-10^4	100
Нитевидные бактерии	100	10^2-10^4	100
Актиномицеты и анаэробные дифтероиды	100	Не определено	++
Спириллы и вибрионы	++	Не определено	++
Спирохеты (сапрофитные боррелии, трепонемы и лептоспиры)	±	Не определено	100
Группа Б. Непостоянная флора			
I. Аэробы и факультативные анаэробы			
Грамотрицательные палочки:			
Klebsiela	15	10-10^2	0
Escherichia	2	10-10^2	±
Aerobacter	3	10-10^2	0
Pseudomonas	±	Не определено	0
Proteus	±	Не определено	0
Alkaligenes	±	Не определено	0
Бациллы	±	Не определено	0
II. Облигатные анаэробы			
Клостридии:	±	Не определено	0
Clostridium putrificum	±	Не определено	0
Clostridium perfringens	±	Не определено	0

Примечание: ++ – обнаруживается часто; + – не очень часто; ± – редко; 0 – не обнаруживается.

3) на спинке языка, особенно в задних ее отделах.

По данным разных авторов, количество бактерий в слюне колеблется от 43 млн. до 5,5 миллиард в 1 мл. Микробная концентрация в бляшках и десневой (гингивальной) борозде почти в 100 раз выше – примерно 200 миллиард. клеток на 1 г пробы. 30 микробных видов описаны как резиденты полости рта. Около половины резидентов являются факультативными и облигатно-анаэробными стрептококками [1]. По данным Поздеева, стрептококки составляют 30-60% всей микрофлоры ротоглотки; различные виды выработали определенную «географическую специализацию». Например, Streptococcus mitior тропен к эпителию щёк, Str. salivarius – к сосочкам языка, Str. sangius и Str. mutans – к поверхности зубов [2].

Другая половина резидентной флоры состоит из вейлонелл (около 25%) и дифтероидов (около 25%). Стафилококки, лактобациллы, жгутиковые микроорганизмы, спирохеты, лептоспиры, фузобактерии, бактероиды, нейссерии, спиралевидные формы, дрожжи, другие грибы, простейшие находятся в полости рта в гораздо меньшем количестве [Боровский]. В зубном налёте и на деснах здоровых людей присутствуют также стафилококки – Staph. epidermidis, однако у некоторых людей могут обнаруживаться Staph. aureus. Палочковидные лактобактерии в определенном количестве постоянно живут в здоровой полости рта. Подобно стрептококкам они производят молочную кислоту, подавляющий рост гнилостных и некоторых других микроорганизмов (стафилококков, E.Colli, брюшнотифозных и дизентирийных палочек). Количество лактобактерий в полости рта при кариесе зубов значительно возрастает. Для оценки «активности» кариозного процесса предложен «лактобациллентест» (определение количества лактобактерий). Лептотрихии относятся также к семейству молочнокислых бактерий и являются возбудителями гомоферментативного молочнокислого брожения. Лептотрихии – это строгие анаэробы. Актиномицеты (или лучистые грибы) почти всегда присутствуют в полости рта здорового человека. Внешне они сходны с нитевидными грибами: состоят из тонких, ветвящихся нитей – гифов, которые, переплетаясь, образуют видимый глазом мицелий [3,4]. Количество микроорганизмов в полости рта изменяется в течение суток, при этом ведущую роль играет продукция слюны, которая резко снижена в ночное время. Факторами, вызывающими временное или постоянное изменение содержания отдельных представителей флоры, являются антибиотики, изменение денты, физиологические воздействия, ликвидация всех кариозных поражений зубов и удаление разрушенных зубов, различные соматические заболевания [1].

Первичное проникновение бактерий в полость рта происходит при прохождении плода по родовым путям. Первоначальная микрофлора представлена лактобациллами, энтеробактериями, каринебактериями, стафилококками и микрококками: уже через 2-7 суток эта микрофлора замещается на бактерии, обитающие в полости рта матери и персонала родильного отделения. Обитатели полости рта обладают патогенным потенциалом, способным вызывать местное повреждение тканей. Важную роль в патогенезе местных поражений играют органические кислоты и их метаболиты, образующиеся при ферментации микроорганизмами углеводов. Основные поражения полости рта (кариес зубов, пульпиты, периодонтиты, заболевания периодонта, воспаления мягких тканей) вызывают стрептококки, пептострептококки, актимицеты, лактобациллы, каринебактерии и др. Реже встречающиеся анаэробные инфекции (например, болезнь Березовского-Венсана-Плаута) вызывают ассоциации бактероидов, превотелл, актиномицетов, вейлонелл, лактобацилл, нокардий, спирохет и др. [2]. Бактерии можно наблюдать в полости рта в слюне в подвижной форме. Кроме того, они встречаются в связанных и неподвижных формах в виде колоний бактерий. Колонии обладают свойством адгезии к органическим структурам и образуют налет, который совсем недавно называли бактериальной бляшкой (plaque). До 80-х годов прошлого столетия различные микроорганизмы, содержащиеся в бактериальном налете, рассматривались как самостоятельные специфические кариес и пародонтопатоген-

ные. В частности, предполагалось, что Streptococcus mutans вызывают кариес, Actinobacillus actinomycetencomitans, Porphyromonas gingivalis и Prevotella intermedia – различные заболевания пародонта, а Prevotella intermedia и Capnocytophaga – гингивит.

В последние годы целым рядом исследований было доказано, что различные штаммы бактерий способны к организации ассоциаций для совместного выживания. При этом у них появляются комплексные и неожиданные свойства. Это легло в основу концепции о биологической пленке, которая рассматривается как единое активное биологическое существо, которое в комплексном состоянии взаимодействует с человеческим организмом. Во рту средой обитания биопленки является поверхность слизистых оболочек, твердых тканей зубов и зубодесневого соединения [5].

Нормальная микрофлора играет важную роль в защите организма от патогенных микробов, например, стимулируя иммунную систему, принимая участие в реакциях метаболизма. В то же время эта флора способна привести к развитию инфекционных заболеваний [2].

Микробы, обитающие в полости рта, так же, как и в других отделах организма, находятся в сложных экологических взаимоотношениях. Под влиянием разнообразных факторов состав аутофлоры может изменяться, что иногда приводит к развитию дисбактериоза. Необходим экологический подход к изучению микробных ассоциаций, так как в естественных условиях в биосубстратах больного обнаруживается не чистая культура возбудителя, а сочетание разных микробов, в том числе условно-патогенных и сапрофитов.

Дисбактериоз (дисбиоз) – это бактериологическое понятие, которое характеризуется изменением соотношения представителей нормальной микрофлоры, снижением числа или исчезновением некоторых видов микроорганизмов за счет увеличения количества других и появлением микробов, которые обычно встречаются в незначительном количестве или совсем не определяются (Кондрашева З.Н. и др.). Однако, учитывая тот важный факт, что микробиоценоз как в норме, так и при патологии представлен не только бактериями, но и вирусами, грибами, бактероидами, споровыми формами микроорганизмов и пр., решено в клиническую практику ввести другой термин, наиболее адекватно отражающий патофизиологическую сущность нарушений экологии ротовой полости, – дисбиоз [6, 7, 8] (табл. 2).

Таблица 2

Изменение состава микрофлоры. Изменение микробиоценоза

Изменение микробиоценоза микробных популяций	Характеристика состояния
Дисбиотический сдвиг	Характерны незначительные изменения количества одного вида условно-патогенного микроорганизма при сохранении нормального видового состава микрофлоры полости рта. Эту форму сдвига можно назвать латентной, или компенсированной, при наличии которой могут отсутствовать выраженные клинические признаки заболевания.
Дисбактериоз 1-II степени	Субкомпенсированная форма характеризуется более выраженными изменениями состава микрофлоры: выявление 2-3 патогенных видов на фоне некоторого снижения титра лактобактерий. У больных с дисбактериозом I-II степени, как правило, имеются и клинические симптомы болезни.
Дисбактериоз III степени	Характеризуется выявлением патогенной монокультуры при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной (физиологической) микрофлоры.
Дисбактериоз IV степени	Характеризуется наличием ассоциаций патогенных видов бактерий: дрожжеподобными грибами.

Морфолого-культуральные особенности кандид

Грибы Candida (от латинского Candidus – невинный, снежно-белый), или дрожжеподобные грибы-комменсалы организма человека, обитающие в полости рта, кишечнике и влагалище, иногда на коже. Чаще всего кандидоз вызывают C. albicans (более чем 90% случаев) C. tropicalis, C.krusei, реже – другие виды. Они отнесены к классу Blostomycetes, но имеют не только форму дрожжей (4-8 мкм в диаметре), размножающихся почкованием, но и нитчатую, в виде псевдомицелия – удлиненных клеток, образующихся при задержке процесса размножения кандид [9].

Патогенез поражений: факторы патогенности остаются малоизученными. У кандид выявлены адгезимы (обуславливают адгезию не эпителия), олигосахариды клеточной стенки (ингибируют клеточные иммунные реакции), фосфолипиды и кислые протеазы. Кроме того, кандиды способны маскировать поверхностные структуры, с которыми взаимодействуют компоненты комплемента и опсонины [2].

Микроорганизмы, объединенные в род Candida, являются дрожжеподобными грибами, которые в отличие от истинных дрожжей (сахаромицетов) не образуют плодовых сумок и потому относятся к анекоспоровым грибам, включенным в класс Fungi imperfecti – грибы несовершенные [10].

Морфологию грибов Candida в динамике можно хорошо проследить при применении специальных методов культивирования. Молодые клетки гриба – круглой или яйцевидной формы, диаметром от 2 до 5 мкм. Почкующиеся формы имеют вид грушевидных выпячиваний, которые затем могут отшнуровываться. Новообразованные клетки именуются бластоспорами. Почкуясь, они располагаются в виде мутовок, кустиков или длинных цепочек. Длинные цепочки носят название псевдомицелия, который отличается от истинного мицелия тем, что его нити не имеют общей оболочки перегородок и состоят из вытянутых в длину дрожжеподобных клеток, соприкасающихся друг с другом. На концах псевдомицелия могут находиться округлые или грушевидные клетки размером от 2 до 7 мкм, именуемым псевдоканидиями. В отличие от других видов рода Candida, грибы Candida albicans образуют на концах псевдомицелия хламидоспоры: круглые образования размером 20-22 мкм, имеющие хорошо видимую двухконтурную оболочку и зернистое содержание [11]. Часть видов Candida не образует и псевдомицелия, а только почкующиеся клетки (например, C. glabrata). Особенности метаболизма разных видов кандид широко используются в диагностике кандидоза. Виды идентифицируют по спектру усваиваемых (ауксанограмма) и сбраживаемых (зимограмма) сахаров [12].

Полезное значение при гистологическом исследовании имеет изучение стенки гриба, поскольку она определяет его контуры, форму и размеры. Гетероаминополисахариды, связанные с протеинами, образуют вместе с другими нейтральными мукополисахаридами матрикс клеточной стенки. Наличие их и определяет ШИК-положительную реакцию на гликополисахариды, которая нашла такое широкое распространение при гистологической диагностике кандидоза и других микозов [11].

О.А.Голодова доказала, что при хронических формах кандидоза наиболее выражено внешнее покрытие гриба в виде мукополисахаридного компонента клетки и адсорбированных на её поверхности белков организма хозяина. Последнее расширяет представление об адаптационных свойствах грибов Candida [11].

При поверхностных кандидозах в очагах превалируют бластоспоры; реже встречаются псевдомицелиальные клетки. Наибольшая деструкция выявляется в роговом слое в виде разрыхления, расслоения, фрагментирования. В щелях между роговыми пластинками имеются скопления бластоспор.

Особенности морфологического строения грибов Candida является тем препятствием, которое не позволяет проникать токсичным факторам в протопласт. Для проникновения в клетки гриба лекарственных препаратов имеет значение их экспозиция и концентрация [Делекторский В.В. и др.,1980; Голодова О.А.,1982].

Лабораторная диагностика кандидоза

В связи с многообразием клинических проявлений кандидамикоза слизистой оболочки полости рта у взрослых диагностика только на основании клинической картины затруднена. В этом случае используют комплекс лабораторных исследований:

1) микроскопическое исследование патологического материала;

2) количественное определение степени обсеменённости поражённых тканей грибами;

3) идентификацию полученных культур;

4) внутрикожную аллергическую пробу с антигеном Кандида;

5) серологические реакции;

6) гистологические исследования;

7) биологические исследования (эксперименты на животных) [11].

Диагноз кандидоза кожи и слизистых оболочек, ногтевых валиков и пластин, легких и кишечника подтверждается при нахождении в патологических материалах больных большого количества дрожжеподобных организмов ($< 10^3$ КОЕ для полости рта) [10]. Приготовленные из них препараты можно изучать под микроскопом в неокрашенном и окрашенном состояниях. При микроскопии без окраски жидкие материалы исследуют в раздавленной капле в смеси спирта с глицерином. Для выявления оболочек и глыбок гликогена у дрожжеподобных организмов используют раствор Люголя двойной концентрации, который добавляют к ним в равном объеме. В препаратах обнаруживают круглые или овальные почкующиеся дрожжеподобные клетки и псевдомицелий.

Для исследований препаратов в окрашенном виде на предметном стекле готовят тонкие мазки, подсушивают их на воздухе, фиксируют их метиловым спиртом или смесью Никифорова. По Грамму дрожжеподобные организмы окрашиваются в темно-фиолетовый цвет, иногда с розовой центральной частью клетки. Чистую культуру выделяют на агаризованной среде Сабуро, пивном сусло-агаре, морковно-картофельном отваре. К этим средам добавляют пенициллин, стрептомицин или хлортетрациклин в количестве 300-400 ЕД/мл среды для подавления роста сопутствующих бактерий. Посевы культивируют при температуре 28-37^{0}С. Колонии кандидоза имеют беловато-желтый цвет, но по мере роста приобретают перламутровый оттенок и куполообразное возвышение.

В целях обнаружения в крови больных специфических антител можно ставить Ра, РП, РСК. В качестве антигенов для этих реакций применяют культуры дрожжеподобных грибов, их полисахаридные фракции и лизанты.

Аллергическую пробу взрослым ставят путём внутрикожного введения 0,1 мл поливалентной вакцины, содержащей 200 млн. клеток кандида в 1 мл. Для детей её разводят в 10 раз. Результаты реакции учитывают через 24-48 часов [9].

В том случае, если меняется реактивность организма, может нарушиться равновесие между микроорганизмами и организмом хозяина [13]. Предрасполагающими к возникновению кандидоза слизистой полости рта факторам относятся:

1) изменение состава флоры под действием антибиотиков, кортикостероидов и т.п.;

2) наличие длительно действующих, травмирующих слизистую полости рта факторов (некачественные протезы, воздействие никотина и др.);

3) лучевая терапия в области головы и шеи, которая приводит к развитию ксеростомии, что снижает резистентность эпителия и способствует внедрению грибов в слизистую оболочку;

4) ослабление организма острыми инфекционными болезнями или обострившимися хроническими процессами;

5) наличие некоторых системных заболеваний организма, ведущих к диспротеинемии;

6) местные воспалительные процессы в полости рта различной природы (КПЛ, лейкоплакия, рецидивирующие афты);

7) негигиеническое содержание полости рта [14].

Как происходит активация грибов рода Candida, ведущая к развитию инфекционного процесса? Доказана рецепторная взаимосвязь

между состоянием ротовой полости и организма в целом, учитывая генетическую обусловленность. Установлено, что прирост микроорганизмов может увеличить количество грибов рода Candida и тем самым способствовать ее инвазии в ротовой полости при снижении иммунологической резистентности. Так, выявленные при обследовании пациента отклонения показателей индексов OHI-S, КПП, КПУ будут свидетельствовать о значительном приросте количества микроорганизмов. Эти факторы риска могут привести к кандидозной колонизации [15].

Заключение

1. Микрофлора – неотъемлемый участник процессов пищеварения, обмена веществ, синтеза витаминов, формирования иммунного статуса и общей неспецифической резистентности организма. В то же время проблеме микроэкологии полости рта, составной частью которой является симбиотическая микрофлора, уделяется недостаточное внимание. От микроэкологического благополучия могут зависеть течение, исход и прогноз хронических заболеваний слизистой оболочки рта [16].

2. Кандидоз полости рта является результатом взаимодействия неблагоприятных общих (тяжелые общесоматические заболевания, лечения антибиотиками и др.) и местных (инвазия грибов в ассоциации с другими патогенными микроорганизмами и их токсинами, увеличение кандидозной колонизации на поверхности акриловых протезов, гиперчувствительность слизистой оболочки к грибам рода Candida, бактериям или кислотам, продуцируемым микрофлорой, раздражающее действие никотина и др.) [15].

Литература

1. Боровский, Г. В. Биология полости рта / Г. В. Боровский, В. К. Леонтьев. – М.: «Медицина, 1991. – С. 227-237.
2. Поздеев, О. К. Медицинская микробиология / О.К. Поздеев; под ред. В. И.Покровского. – Москва: ГЭОТАР-Мед, 2001. – С. 123-124; 517-518.
3. MUDr Ivo Drizhal, Csc. Современные представления о зубном налете / Csc. MUDr Ivo Drizhal // Новое в стоматологии. – 2001. – № 10. – С. 23-38.
4. Микробная флора полости рта: пути заселения, распространения, распределения по биотопам полости рта в норме и патологии // Стоматологическое обозрение. – 2004. – №1. – С. 7-10.
5. Allais, Guiseppe. Биопленка полости рта / Guiseppe Allais // Новое в стоматологии. – 2006. – № 4. – С. 4-14.
6. Блохина, И. Н. Дисбактериозы / И. Н. Блохина, В. Г. Дорофейчук. – Л.: Медицина. – 1979. – С. 175.
7. Дисбактериоз. Причины возникновения, лечение и профилактика: Метод. Рекомендации для врачей / Г.Н. Игнатова [и др.].– Ростов-на-Дону. – 1988. – С. 25.
8. Красноголовец, В. М. Дисбактериозы кишечника / В. М. Красноголовец. – М.: Медицина, 1989. – С. 207.
9. Павлович, С. А. Микробиология с вирусологией и иммунологией / С. А. Павлович. – Минск: «Вышейшая школа». – 2005. – С. 754-756.
10. Антоньев, А. А., Кандидоз кожи и слизистых оболочек / А. А. Антоньев [и др.]. – М.: «Медицина». – 1985. – С. 5-17.
11. Хмельницкий, О. К. Кандидоз / О. К. Хмельницкий, Р. А. Аравийский, О. Н. Экземпляров. – Л.: «Медицина», 1984. – С. 7-15.
12. Левончук, Е. А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта / Е. А. Левончук // Современная стоматология. - 2006. – № 3. – С. 27-31.
13. Издательство академии наук Венгрии / Л. Шугар [и др.]. – Будапешт, 1980. – С. 99-100.
14. Диагностика стоматологических заболеваний / В.И.Яковлева [и др.]. – Мн.: «Вышейшая школа», 1986. – С. 157-159.
15. Латышева, С. В. Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / С. В. Латышева / / Современная стоматология. – 2007. – № 1. – С. 57-60.
16. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / В. В. Хазанова [и др.] // Стоматология. – 1996. – Т.75, № 2. – С. 26.

Поступила 12.02.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© МУШКИНА О.В., 2008

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ СЕРОЙ И ЛИСТЬЕВ ОЛЬХИ ЧЕРНОЙ

МУШКИНА О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра фармакогнощии и ботаники с курсом ФПК и ПК

Резюме. В статье представлены результаты качественного и количественного анализа новых видов лекарственного растительного сырья – листьев ольхи серой и листьев ольхи чёрной. Установлены критерии подлинности и доброкачественности, которые рекомендуется использовать при стандартизации данного вида сырья: потеря в массе при высушивании для обоих видов сырья не более 14%; содержание общей золы для листьев ольхи чёрной – не более 5%, для листьев ольхи серой – не более 6%; содержание золы, нерастворимой в 10% HCl для листьев ольхи чёрной и листьев ольхи серой – не более 1%; содержание дубильных веществ, определённых комплексонометрическим методом, не менее 2,5% для листьев ольхи черной и не менее 0,5% для листьев ольхи серой.

Ключевые слова: *ольха серая, ольха черная, стандартизация.*

Abstract. The results of the qualitative and quantitative analysis of the new types of the crude drugs – the leaves of Alni glutinosae and Alni incanae are presented in this article. Identity and high quality criteria were established. They are recommended to be used at standardization of this type of the crude drugs: loss in mass during drying for both types of the crude drugs not more than 14%, the content of the general ashes for Alni incanae leaves – not more than 5%, for Alni glutinosae leaves – not more than 6%, the content of the ashes not soluble in 10% HCl for Alni glutinosae and Alni incanae leaves – not more than 1%, the content of the tannins determined by chelatometric method not less than 2,5% for Alni incanae leaves and not less than 0,5% for Alni glutinosae leaves.

Листья ольхи применяются в народной медицине для лечения различных патологий [1, 2, 3]. Из литературных данных [3, 4] и проведенных нами исследований [5] известно, что в листьях ольхи содержатся различные группы биологически активных веществ: дубильные вещества (галловая, эллаговая кислоты), флавоноиды (гиперозид, кверцитрин) и ряд фенольных кислот (кофейная, п-кумаровая, хлорогеновая и др.). Целью работы явилось изучение качественного состава листьев ольхи, количественного содержания дубильных веществ в них и числовых показателей доброкачественности сырья.

Для стандартизации и контроля качества нового вида цельного лекарственного растительного сырья использовалась номенклатура числовых показателей, принятая в Государственной Фармакопее Республики Беларусь (издание 1, 2007г.) на официнальные виды лекарственного растительного сырья. К ним относятся: потеря в массе при высушивании; содержание золы общей; содержание золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной; содержание органической и минеральной примеси. К специфичным показателям качества нового сырья относятся: для листьев ольхи чёрной – содержание суммы полифенольных соединений в пересчёте

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра фармакогнозии и ботаники. - Мушкина О.В.*

на эллаговую кислоту, для листьев ольхи серой – содержание гиперозида. При обосновании включаемых в проекты ФС на листья ольхи серой и листья ольхи чёрной норм этих показателей использованы результаты анализов проб от 5-ти опытных партий.

Изучение химического состава и разработку методов контроля качества листьев ольхи чёрной и листьев ольхи серой проводили с помощью тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также спектральных и титрометрических методов анализа.

Известно около 100 различных методов количественного определения ДВ [6], которые можно разделить на следующие основные группы:

1. *Гравиметрические или весовые* – основаны на количественном осаждении ДВ желатином, ионами тяжелых металлов или адсорбцией кожным (гольевым) порошком.

Для технических целей во всем мире стандартным является гравиметрический метод с применением гольевого порошка – весовой единый метод (ВЕМ).

Водный экстракт ДВ делят на две равные части. Одну часть экстракта выпаривают и высушивают до постоянной массы. Другую часть экстракта обрабатывают кожным порошком и фильтруют. ДВ адсорбируются на кожном порошке и остаются на фильтре. Фильтрат и промывные воды выпаривают и высушивают до постоянной массы. Содержание ДВ рассчитывают по разнице в массе сухих остатков.

Для ВЕМ характерны громоздкость метода, непрочность связи между гольевым порошком и дубильными веществами (как правило, получаются завышенные результаты, так как частично осаждаются и другие соединения – фенольные кислоты, простые фенолы, флавоноиды, антоцианы) [7].

2. *Титриметрические методы*. К ним относятся:

а) Желатиновый метод – основан на способности ДВ образовывать нерастворимые комплексы с белками. Водные извлечения из сырья титруют 1% раствором желатина, в точке эквивалентности комплексы желатинотаннаты растворяются в избытке реактива. Титр устанавливают по чистому танину. Точку эквивалентности определяют путем отбора наименьшего объема титрованного раствора, вызывающего полное осаждение ДВ.

Метод более точный, т.к. позволяет определить количество истинных ДВ. Недостатки: длительность определения и трудность установления точки эквивалентности.

б) Перманганатометрический метод (метод Левенталя в модификации А.П. Курсанова). Этот метод, включённый в ГФ XI издания, основан на легкой окисляемости ДВ перманганатом калия в кислой среде в присутствии индикатора и катализатора – индигосульфокислоты, которая в точке эквивалентности переходит в изатин, и цвет раствора меняется от синего до золотисто-желтого. На точность результатов влияют недостаточная специфичность, так как перманганат калия окисляет и другие природные соединения, нечёткий переход окраски растворов при титровании, степень разведения титруемых растворов и т.д.

3. *Физико-химические методы:*

а) Фотоэлектроколориметрические – основаны на способности ДВ образовывать окрашенные соединения с солями трехвалентного железа, фосфорно-вольфрамовой кислотой, реактивом Фолина-Дениса и др.

б) Хроматоспектрофотометрические и нефелометрические методы.

Использованный нами комплексонометрический метод определения дубильных веществ в ольхе клейкой и серой основан на способности этих веществ осаждаться солями тяжелых металлов; для этой цели используется аммиачный раствор цинка. Выделившийся осадок (комплекс цинк-дубильные вещества) центрифугируют, затем обрабатывают кислотой и титруют катионы цинка раствором трилона Б в присутствии индикатора ксиленового оранжевого [8].

Цель работы – разработка критериев стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья – листьев ольхи серой и листьев ольхи черной.

Методы

В исследованиях использовали высушенные листья ольхи серой и ольхи чёрной.

Сухое сырье получали согласно правилам сбора и сушки лекарственных растений [9]. Лекарственное сырье во избежание разрушения лекарственных веществ и для удаления излишней влаги высушивали сразу после сбора наиболее распространенным методом – воздушной сушкой, основанной на свободном доступе воздуха к сырью, разложенному в затемненном месте.

Для установления подлинности листьев ольхи чёрной и листьев ольхи серой использовались тесты, основанные на методике ТСХ.

Для анализа получали водно-спиртовые извлечения из листьев ольхи черной и листьев ольхи серой. Для этого к 0,5 г измельчённого (до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2 мм) сырья прибавляли 30 мл 60% (70%) соответственно раствора спирта этилового. Кипятили с обратным холодильником в течение 40 мин. Охлаждали, центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 3000 об/мин и собирали надосадочную жидкость. В качестве неподвижной фазы использовали целлюлозные пластины фирмы «Merk». Хроматографирование проводили в системах растворителей: 2-пропанол – кислота муравьиная безводная – вода (2:5:5, об/об/об) для извлечений из листьев ольхи чёрной; 30% уксусная кислота – для извлечений из листьев ольхи серой. Хроматографические камеры насыщали парами подвижных фаз в течение 30 минут. В качестве растворов сравнения использовали 0,1% растворы рабочих стандартных образцов эллаговой кислоты и гиперозида. На линию старта наносили по 5 мкл исследуемого раствора и по 10 мкл рабочих стандартных образцов гиперозида и эллаговой кислоты, затем высушивали пластинку на воздухе до полного улетучивания растворителей. Пластинки с нанесенными пробами помещали в камеры и хроматографировали восходящим способом. Длина пробега растворителей составляла 10 см. Пластинку высушивали при комнатной температуре до полного улетучивания растворителей и опрыскивали 2% спиртовым раствором алюминия хлорида.

Результаты

Ниже приведено трёхмерное изображение хроматограмм:

На рис. 1 видно, что фенольный комплекс листьев ольхи черной представлен 4 веществами, которые не заметны в видимом свете, в УФ свете вещества 1,4 имеют голубую окраску, 2,3 – желтую окраску. При сравнении со стандартами установлено: вещество 1 – эллаговая кислота, вещество 2 – гиперозид, вещество 3 – неидентифицированный флавоноид, вещество 4 – неидентифицированная фенольная кислота.

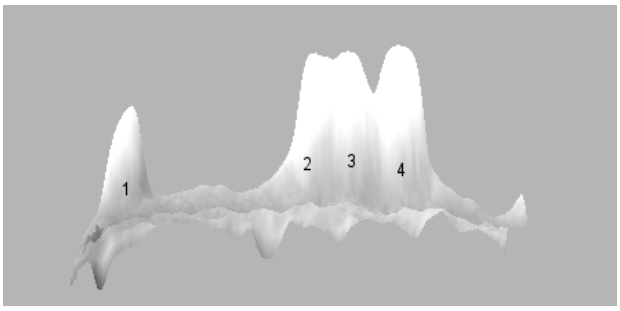


Рис. 1.

На рис. 2 видно, что фенольный комплекс листьев ольхи серой представлен 3 веществами, которые не заметны в видимом свете, в УФ свете вещество 1 имеет желтую окраску, вещества 2, 3 – голубую. При сравнении со стандартами установлено: вещество 1 – гиперозид, вещество 2, 3 – неидентифицированные фенольные кислоты.

Потерю в массе при высушивании, содержание общей золы и золы, нерастворимой в растворе 10% кислоты хлористоводородной, определяли в соответствии с методикой ГФ

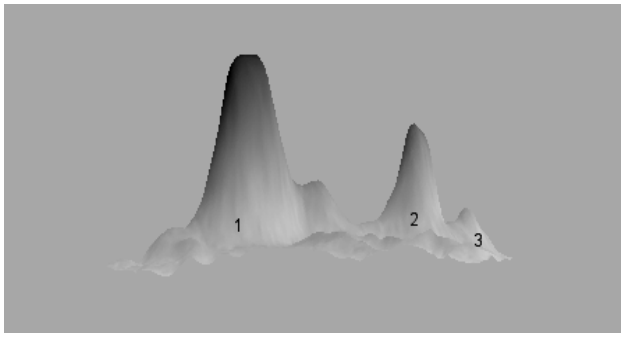


Рис. 2.

РБ. Результаты определений представлены в таблицах 1, 2, 3, 4.

Таким образом, для обоих видов сырья в ФС предложено регламентировать этот показатель нормой не более 14%, так как таковой является норма для листьев других видов лекарственных растений.

Из таблиц 1-4 видно, что содержание общей золы в листьях ольхи черной варьирует от 4,29 до 4,68%, в листьях ольхи серой от 4,67 до 5,49%. В проектах ФС рекомендуется установить норму по этому показателю для листьев ольхи черной не более 5%, для листьев ольхи серой не более 6%.

Содержание золы, нерастворимой в 10% HCl, в листьях ольхи чёрной находилось в пределах от 0,52 до 0,61%; в листьях ольхи серой от 0,31 до 0,43%. В проектах ФС рекомендуется норма этого показателя для листьев ольхи черной и листьев ольхи серой не более 1%.

Количественное определение дубильных веществ.

Методика: 0,25 г (точная навеска) измельченного до размера частиц 2 мм сырья заливали 25 мл 30% этилового спирта и нагревали в течение 30 мин на кипящей водяной бане с последующим 15-минутным отстаиванием. Полученное извлечение фильтровали через бумажный фильтр в мерную колбу ёмкостью 100 мл. Затем проводили вторую экстракцию (сырьё вновь обрабатывали 25 мл этилового спирта той же концентрации аналогичным способом), экстракт фильтровали в ту же мерную колбу и после охлаждения доводили 30% этиловым спиртом до метки.

Отбирали из мерной колбы 5 мл извлечения, помещали в пробирку для центрифу-

Таблица 1

Результаты определения потери в массе при высушивании (W) листьев ольхи чёрной

Характеристика проб сырья (место и время сбора) листья ольхи чёрной	Дата анализа и переконтроля	Содержание влаги (%) $x \pm \Delta x$
Витебская обл., май 2006г.	06.06 06.07	$7,28 \pm 0,04$ $7,27 \pm 0,06$
Витебская обл., июнь 2006г.	07.06 07.06	$6,67 \pm 0,15$ $6,67 \pm 0,14$
Витебская обл., июль 2006г.	08.06 08.06	$7,21 \pm 0,16$ $7,21 \pm 0,14$
Брестская обл., май 2006г.	06.06 06.06	$9,50 \pm 0,11$ $9,50 \pm 0,21$
Брестская обл., июнь 2006г.	07.06 06.07	$8,84 \pm 0,27$ $8,84 \pm 0,24$

Таблица 2

Результаты определения потери в массе при высушивании (W) листьев ольхи серой

Характеристика проб сырья (место и время сбора) листья ольхи серой	Дата анализа и переконтроля	Содержание влаги (%) $x \pm \Delta x$
Витебская обл., май 2006г.	06.06 06.07	$7,46 \pm 0,08$ $7,47 \pm 0,16$
Витебская обл., июнь 2006г.	07.06 07.06	$8,10 \pm 0,14$ $8,11 \pm 0,12$
Витебская обл., июль 2006г.	08.06 08.06	$8,42 \pm 0,12$ $8,42 \pm 0,19$
Брестская обл., май 2006г.	06.06 06.06	$7,88 \pm 0,06$ $7,87 \pm 0,12$
Брестская обл., июнь 2006г.	07.06 06.07	$7,71 \pm 0,11$ $7,71 \pm 0,15$

Таблица 3

Содержание общей золы и золы, нерастворимой в 10% HCl в листьях ольхи чёрной

Характеристика проб сырья (место и время сбора) листья ольхи черной	Дата анализа и переконтроля	Содержание золы общей (%) $x \pm \Delta x$	Содержание золы, не раств. в 10% HCl (%) $x \pm \Delta x$
Витебская обл., май 2006г.	06.06 06.07	4,68 ± 0,21 4,68 ± 0,22	0,61 ± 0,02 0,61 + 0,02
Витебская обл., июнь 2006г.	07.06 07.07	4,36 ± 0,14 4,38 ± 0,21	0,54± 0,01 0,55 ± 0,02
Витебская обл., июль 2006г.	08.06 08.07	4,42 ± 0,06 4,42 ± 0,12	0,52 ± 0,01 0,52 ± 0,02
Брестская обл., май 2006г.	06.06 06.07	4,46 ± 0,05 4,46 ± 0,08	0,55 ± 0,01 0,55 ± 0,03
Брестская обл., июнь 2006г.	07.06 06.07	4,29 ± 0,03 4,29 ± 0,12	0,52 ± 0,01 0,52 ± 0,02

Таблица 4

Содержание общей золы и золы, нерастворимой в 10% HCl в листьях ольхи серой

Характеристика проб сырья (место и время сбора) листья ольхи серой	Дата анализа и переконтроля	Содержание золы общей (%) $x \pm \Delta x$	Содержание золы, не раств. в 10% HCl (%) $x \pm \Delta x$
Витебская обл., май 2006г.	06.06 06.07	5,49 ± 0,02 5,49 ± 0,1	0,32 ± 0,02 0,31 ± 0,02
Витебская обл., июнь 2006г.	07.06 07.07	4,67 ± 0,04 4,67 ± 0,11	0,32 ± 0,02 0,33 ± 0,02
Витебская обл., июль 2006г.	08.06 08.07	5,52 ± 0,06 5,52 ± 0,08	0,43 ± 0,02 0,43 ± 0,03
Брестская обл., май 2006г.	06.06 06.07	5,14 ± 0,03 5,14 ± 0,14	0,32 ± 0,01 0,33 ± 0,01
Брестская обл., июнь 2006г.	07.06 06.07	5,14 ± 0,07 5,13 ± 0,17	0,31 ± 0,01 0,32 ± 0,01

гирования вместимостью 25 мл, прибавляли 10 мл реактива осаждения, смесь перемешивали стеклянной палочкой, палочку промывали 5 мл дистиллированной воды, которую прибавляли к основной смеси. Через 30 мин смесь центрифугировали в течение 10-15 мин с частотой вращения 5 тыс.об/мин, жидкость с осадка сливали, а осадок в пробирке взмучивали в 10 мл 0,25%-го раствора аммиака той же палочкой, которую затем промывали в 1 мл аммиака указанной концентрации, присоединяя его к центрифугируемой смеси. После повторного центрифугирования промывную жидкость сливали и отбрасывали. Полученный осадок в пробирке промывали несколько раз 30%-ым раствором этилового спирта до отрицательной реакции на ионы цинка (реакция с дитизоном). Затем отмытый осадок из пробирки количественно переносили в заранее прокаленный и просушенный до постоянной массы тигель. В сушильном шкафу выпаривали остатки этилового спирта, после чего тигель помещали в муфельную печь и сжигали при 500 градусах до постоянной массы. Образовавшуюся при сжигании комплексов окись цинка растворяли в 30%-ном растворе уксусной кислоты. Раствор количественно переносили в колбу вместимостью 250 мл с помощью 80 мл дистиллированной воды, жидкость нейтрализовали 25 мл 5%-го раствора гидрокарбоната натрия, прибавляли 0,5 мл раствора ксиленового оранжевого и титровали 0,01 М раствором трилона Б до изменения красно-фиоле-

товой окраски раствора в желтую. 1 мл 0,01 М раствора трилона Б соответствует 0,0013 г танина.

Подготовка к анализу: приготовление ацетатного буферного раствора pH 5,5, 5%-го раствора гидрокарбоната натрия, реактива осаждения, 0,01 М раствора трилона Б, 0,01 М раствора цинка проводили в соответствии с ГОСТ 4565-79 [8].

Установка титра 0,01 М раствора трилона Б.

5 мл 0,01 М раствора цинка отмеривали микробюреткой в колбу вместимостью 150-250 мл, содержащую 100 мл дистиллированной воды, прибавляли 0,5 мл раствора ксиленового оранжевого и нейтрализовали по каплям 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия до появления красно-фиолетового окрашивания. Затем прибавляли 10 мл ацетатного буферного раствора и титровали из микробюретки вместимостью 5 мл 0,01 М раствора трилона Б до изменения красно-фиолетовой окраски раствора в желтую.

Поправочный коэффициент (К) вычисляли по формуле:

$$K \quad \frac{5 \cdot m}{0{,}0006538 \cdot V \cdot 500};$$

где m – масса навески цинка, г;

V – объем 0,01 М раствора трилона Б, израсходованный на титрование, мл.

В результате проведенных испытаний был установлен титр трилона Б, который составил К=0,51073.

Обработка результатов

Массовую долю танина (Х) в процентах в пересчете на абсолютно сухое сырьё вычисляли по формуле:

$$X \quad \frac{V \cdot K \cdot 000130 \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 2{,}5 \cdot (100 - W)};$$

где V – расход трилона Б, мл;

К – поправка к титру 0,01 М раствора трилона Б;

m – масса навески сырья, г;

W – влажность, %

Из таблицы 5 видно, что содержание дубильных веществ в листьях ольхи чёрной в 3 с лишним раза выше содержания их в листьях ольхи серой. Следовательно, в качестве ЛРС, содержащего дубильные вещества, следует рекомендовать листья ольхи чёрной.

Заключение

Установлены критерии подлинности и доброкачественности, которые рекомендуется использовать при стандартизации нового вида лекарственного растительного сырья – листьев ольхи серой и листьев ольхи чёрной:

1) потеря в массе при высушивании для обоих видов сырья не более 14%;

2) содержание общей золы для листьев ольхи чёрной – не более 5%, для листьев ольхи серой – не более 6%;

3) содержание золы, нерастворимой в 10% HCl для листьев ольхи чёрной и листьев ольхи серой – не более 1%;

Таблица 5

Количественное содержание дубильных веществ в листьях ольхи чёрной и в листьях ольхи серой

Листья ольхи черной	Содержание дубильных в-в, %, $x \pm \Delta x$	Листья ольхи серой	Содержание дубильных в-в, %, $x \pm \Delta x$
Витебская обл., май 2006г., 400г	$3{,}67 \pm 0{,}07$	Витебская обл., май 2006г., 400г	$1{,}00 \pm 0{,}04$
Витебская обл., июнь 2006г., 700г	$3{,}63 \pm 0{,}17$	Витебская обл., июнь 2006г., 700г	$1{,}06 \pm 0{,}04$
Витебская обл., июль 2006г., 680г	$2{,}97 \pm 0{,}06$	Витебская обл., июль 2006г., 680г	$0{,}84 \pm 0{,}04$
Брестская обл., май 2006г., 380г	$4{,}2 \pm 0{,}06$	Брестская обл., май 2006г., 380г	$1{,}19 \pm 0{,}05$
Брестская обл., июнь 2006г., 540г	$3{,}51 \pm 0{,}09$	Брестская обл., июнь 2006г., 540г	$1{,}13 \pm 0{,}06$

4) содержание дубильных веществ, определённых комплексонометрическим методом, не менее 2,5% для листьев ольхи черной и не менее 0,5% для листьев ольхи серой.

Литература

1. Акопов, И.Э. Кровоостанавливающие растения / И.Э. Акопов. – Ташкент: Медицина УзСССР, 1977. – 268 с.
2. Носаль, М.А. Лекарственные растения и способы их применения в народе / М.А. Носаль, И.М. Носаль. – К., 1956. – 254 с.
3. Хворост, О.П. Химический состав, лекарственное и хозяйственное значение видов Alnus Mill.S.L. / О.П.Хворост, А.Г.Сербин, Н.Ф. Комиссаренко // Растительные ресурсы. - 1984. - № 3. - С. 320-322.
4. Биологически активные вещества растительного происхождения: в 3 т. / Б.Н. Головкин [и др.]. - М.: Наука, 2002. – Т. 1 - 350 с.
5. Мушкина, О.В. Фитохимический анализ листьев ольхи // О.В. Мушкина, Н.С. Гурина, И. Матлавска // Достижения фундаментальной и клинической медицины и фармации: материалы 62 научн. сессии, Витебск, 22-23 марта 2007 г. / Витебский мед. ун – т; редкол. А.П. Солодков – С. 78-81.
6. Химический анализ лекарственных растений / под ред. Н.И. Гринкевич, Л.Н. Сафронович. – М ., 1983. – 176 с.
7. Хворост, О.П. Сравнительная количественная оценка содержания дубильных веществ у Alnus glutinosa (L.) Gaertn. // О.П. Хворост // Растительные ресурсы. – 1986. – Т. 22. – Вып. 2 . – С . 258-261.
8. Лист сумаха. Лекарственное растительное сырьё: ГОСТ 4565-79. – Введён 01.07.1980. – Москва: Издательство стандартов, 1980. – 295 с.
9. Правила сбора и сушки лекарственнвх растений (сборник инструкций) / отв. ред. А.И. Шретер. – М., 1985. – 328 с.
10. Коноплёва, М.М. Диагностические признаки двух видов ольхи / М.М. Коноплёва., С.А Гурин., О.В. Мушкина // Вестник фармации. – 2006. – № 2. – С. 14 - 20.

Поступила 02.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОАНТОЦИАНИДИНОВ КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ САБЕЛЬНИКА БОЛОТНОГО COMARUM PALUSTRE L.

ЁРШИК О.А., БУЗУК Г.Н., КОРОБОВ Г.Д.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра фармакогнозии и ботаники

Резюме. В статье изучена противовоспалительная активность на модели острого карагиненового отека извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного, а также суммы проантоцианидинов, выделенной и очищенной на сорбенте Sephadex-LH 20.

Экспериментально доказано, что основной группой биологически активных веществ, благодаря которой корневища с корнями сабельника болотного обладают выраженной противовоспалительной активностью, являются проантоцианидины. Выраженная противовоспалительная активность, отсутствие побочных эффектов, в отличие от синтетических противовоспалительных средств, позволяют говорить о более предпочтительном, эффективном и безопасном использовании извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного в профилактике и лечении многих воспалительных заболеваний. В ходе эксперимента определили, что извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного и выделенная сумма проантоцианидинов не обладают ульцерогенным действием.

Ключевые слова: *сабельник болотный, проантоцианидины, карагинен, противовоспалительная активность, ульцерогенность.*

Abstract. In this article using the model of acute carrageenan-induced edema the anti-inflammatory activity of extractives out of the rhizomes with the roots of Comarum palustre, as well as the sum of proanthocyanidins extracted and purified on sorbent Sephadex-LH 20 has been researched.

It has been experimentally proved, that proanthocyanidins constitute the main group of biologically active substances due to which the rhizomes with the roots of Comarum palustre possess the clearly marked anti-inflammatory activity. Marked anti-inflammatory activity, absence of side effects in contradiction to synthetic anti-inflammatory drugs, enable us to speak about a more preferable, effective and safe use of extractives of the rhizomes with the roots of Comarum palustre in prevention and treatment of numerous inflammatory diseases. In the course of the experiment it has been determined that the extractives of the rhizomes with the roots of Comarum palustre and the extracted sum of proanthocyanidins do not possess ulcerogenic action.

Согласно имеющимся литературным данным, проантоцианидины обладают широким спектром фармакологической активности: антиоксидантной [1], цитопротекторной [2], гастро- и кардиопротекторной [3], противоопухолевой, противосклеротической [4], а также значительной противовоспалительной [5, 6], в том числе влияющей на метаболизм хондроцитов и экспрессию ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [6]. Последняя активность в значительной степени объясняет положительный эффект сабельника болотного на

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, тел: 37-09-29; моб. 5908290. - Ёршик О.А.*

опорно-двигательный аппарат содержащимися в этом растении проантоцианидинами. Данное обстоятельство послужило основанием для выбора проантоцианидинов в качестве основной группы действующих веществ для стандартизации сырья и лекарственных средств из сабельника болотного.

В экспериментальных исследованиях по изучению новых противовоспалительных средств более широко применяется модель острого воспалительного отека, которая традиционно проводится с помощью применения флогогена, а именно карагинена. Данная модель острого воспалительного отека позволяет объективно оценить противовоспалительную активность препаратов и предсказать их клиническую эффективность [7].

Карагинен (carrageenan) – сульфатированный мукополисахарид, выделенный из ирландского морского мха Chondrus.

Целью настоящей работы является изучение противовоспалительной активности извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и очищенной фракции суммы проантоцианидинов.

Методы

В качестве объекта исследования использовали корневища с корнями сабельника болотного, заготовленные в августе 2007 г. в местах естественного произрастания в окрестностях г. Витебска Республики Беларусь. До проведения экспериментов образцы хранились в бумажных пакетах при комнатной температуре.

Получение извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного.

Пробу сырья (корневищ с корнями сабельника болотного), измельченного до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями 0,25 мм, помещали в круглодонную колбу вместимостью 500 мл, прибавляли 70% спирт этиловый, присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на водяной бане при температуре 80°С в течение 20 минут [8]. Содержимое колбы процеживали, упаривали досуха. Сухой остаток растворяли в дистиллированной воде. Вводили крысам – самцам внутрижелудочно в течение 5 дней в следующих дозах: 930, 630 и 460 мг/кг.

Получение очищенной фракции суммы проантоцианидинов корневищ с корнями сабельника болотного.

Для получения и очистки фракции суммы проантоцианидинов применяли сорбент Sephadex-LH 20 [9].

Пробу сырья, измельчённого до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром 0,25 мм, экстрагировали 70% этиловым спиртом на кипящей водяной бане в течение 20 минут. Готовое извлечение охлаждали и центрифугировали со скоростью 1000 об/мин в течение 15 минут [8].

Колонку с сорбентом предварительно кондиционировали 96% этиловым спиртом и заливали полученный экстракт. Затем элюировали 96% этиловым спиртом со скоростью 1 мл/мин. Элюирование проводили до тех пор, пока при 280 нм оптическая плотность элюированной жидкости не стала постоянной. В качестве раствора сравнения при спектрофотометрии использовали дистиллированную воду. Затем элюировали фракцию суммы проантоцианидинов 70% водным ацетоном, ацетон выпаривали, полученный остаток растворяли в дистиллированной воде [9]. Вводили крысам – самцам внутрижелудочно в течение 5 дней в следующих дозах: 10, 20 и 40 мг/кг.

В опыт брались здоровые животные после предварительной адаптации их в условиях вивария и наблюдения за их состоянием в течение 4-5 дней. В период исследования особи содержались в одинаковых условиях.

Эксперименты проводились на 80 крысах – самцах линии Wistar массой 200-250 г.

Острое экссудативное воспаление вызывали введением под плантарный (подошвенный) апоневроз правой задней лапы крысы 0,1 мл 1% раствора карагинена, приготовленного на изотоническом растворе хлорида натрия.

В эксперименте в течение 5 дней крысам вводили фитопрепараты внутрижелудочно, последнее внутрижелудочное введение проводили за 1 час до введения карагинена [7, 10, 11, 12, 13, 14].

Установлено, что субплантарное введение карагинена вызывает острую воспалительную реакцию, протекающую в 3 фазы:

фаза 1 – нарастание отека (первые 2 часа после инъекции карагинена);

фаза 2 – максимум развития отека (3-4 часы после инъекции карагинена);

фаза 3 – регрессия отека (12-24 часы после инъекции карагинена).

Динамика развития отека заканчивается полностью восстановлением исходных параметров воспаленной конечности [13].

Субплантарное введение изотонического раствора натрия хлорида отечной реакции практически не вызывало, что свидетельствует о высокой флогогенной активности используемого нами образца карагинена.

В качестве препарата сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту в дозе 200 мг/кг [7], контрольная группа животных получала эквивалентный объем дистиллированной воды. Препарат сравнения и дистиллированная вода были введены в аналогичном режиме: внутрижелудочно в течение 5 дней.

Через 3,5 часа после инъекции карагинена животных умерщвляли, соблюдая «Правила работы с лабораторными животными».

Противовоспалительный эффект препаратов оценивали по индексам ингибирования (ИИ), которые рассчитывали по формуле:

$$ИИ \quad \frac{m_в - m_{н/в}}{m_{н/в}} \times 100,$$

где $m_в$ – средние значения масс воспаленной лапы

$m_{н/в}$ – средние значения масс невоспаленной лапы животных.

Об интенсивности воспаления судили по проценту прироста массы лапы крысы и угнетения отека на пике воспаления.

Унифицированными гематологическими методами оценивались СОЭ и содержание лейкоцитов [15, 16].

Результаты исследования

С помощью визуального метода путем наложения кривой нормального распределения для данного числа наблюдений на полу-

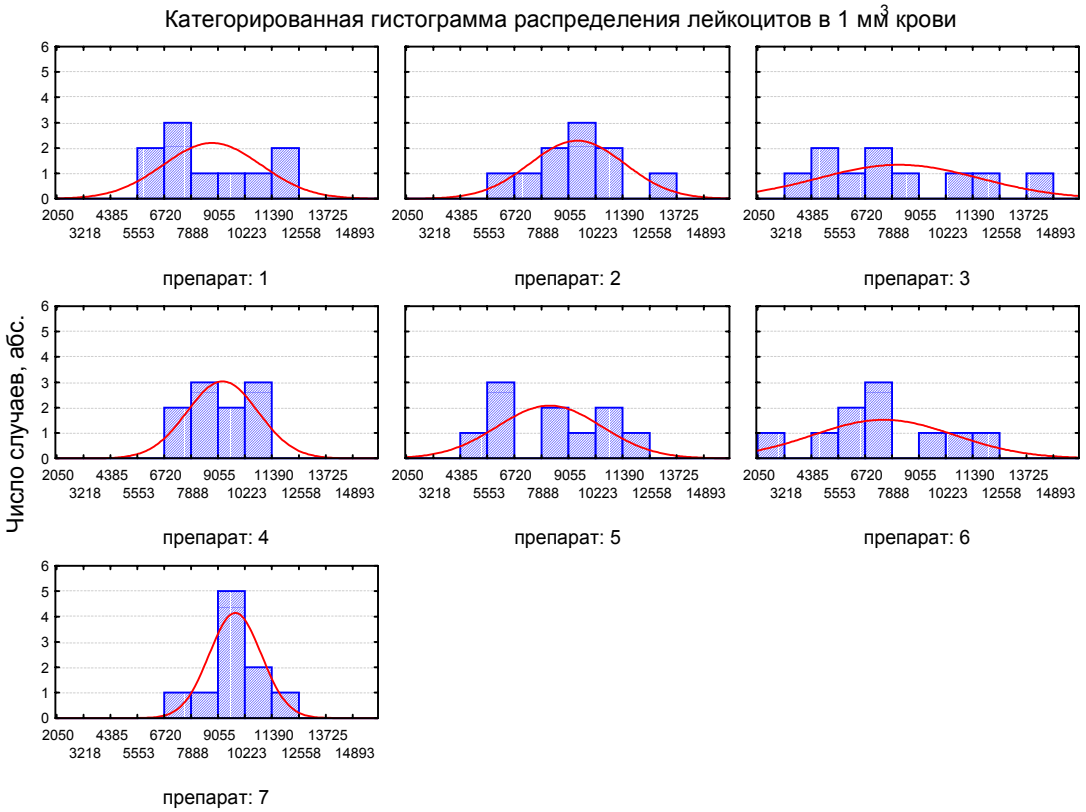


Рис. 1. Распределение лейкоцитов в 1 мм^3 крови под действием препаратов.

ченные эмпирические данные оценили их распределение. Для примера на рис. 1 показано распределение лейкоцитов в 1 мм^3 крови под действием препаратов.

На рис. цифрами 1-7 обозначены следующие группы наблюдений:

0 – контроль (группа животных, получавших дистиллированную воду);

1 – получавших ацетилсалициловую кислоту, 200 мг/кг;

2 – получавших извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного, 460 мг/кг;

3 – получавших извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного, 630 мг/кг;

4 – получавших извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного, 930 мг/кг;

5 – получавших сумму проантоцианидинов, 10 мг/кг;

6 – получавших сумму проантоцианидинов, 20 мг/кг;

7 – получавших сумму проантоцианидинов, 40 мг/кг.

Как видно на рис. 1, распределение лейкоцитов в 1 мм^3 крови под действием ацетилсалициловой кислоты, 200 мг/кг (препарат 1), извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного, 930 мг/кг (препарат 4) и суммы проантоцианидинов, 40 мг/кг (препарат 7) имеет гомогенный характер. Для остальных групп препаратов, а именно извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного, 460 мг/кг (препарат 2) и 630 мг/кг (препарат 3), суммы проантоцианидинов, 10 мг/кг (препарат 5) и 20 мг/кг (препарат 6), разброс вокруг средней значительный, наблюдаются выбросы.

Отклонения от нормального распределения характерно и для показателя СОЭ, и для индекса ингибирования.

Поэтому для обработки полученных результатов применяли непараметрические критерии. Для оценки достоверности различия полученных результатов применяли однофакторный дисперсионный анализ с использованием частной декомпозиции первого типа [17, 18, 19].

В ходе исследования выявлено, что при внутрижелудочном введении извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного, выделенной и очищенной суммы проантоцианидинов наблюдается выраженное противовоспалительное действие, которое доказано снижением выраженности «карагиненового отека».

Результаты исследований отражены в таблице 1 и на рис. 2.

Оценка влияния извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и суммы проантоцианидинов на экссудативную фазу воспалительной реакции показала, что данные извлечения существенно ослабляли флогогенное действие карагинена, угнетая

Таблица 1

Влияние извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и суммы проантоцианидинов на угнетение отека лапы крысы при моделировании карагиненового воспаления

Экспериментальная группа	Доза, мг/кг	Угнетение отека на пике воспаления, %
Контроль (дистиллированная вода)	____	____
Ацетилсалициловая кислота	200	46,0-88,0*
Сумма проантоцианидинов	10	27,0-67,7*
Сумма проантоцианидинов	20	53,5-82,3*
Сумма проантоцианидинов	40	63,3-87,6*
Извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного	460	41,2-81,0*
Извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного	630	28,3-69,0*
Извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного	930	14,2-41,2*

* $P < 0,05$ по сравнению с контролем.

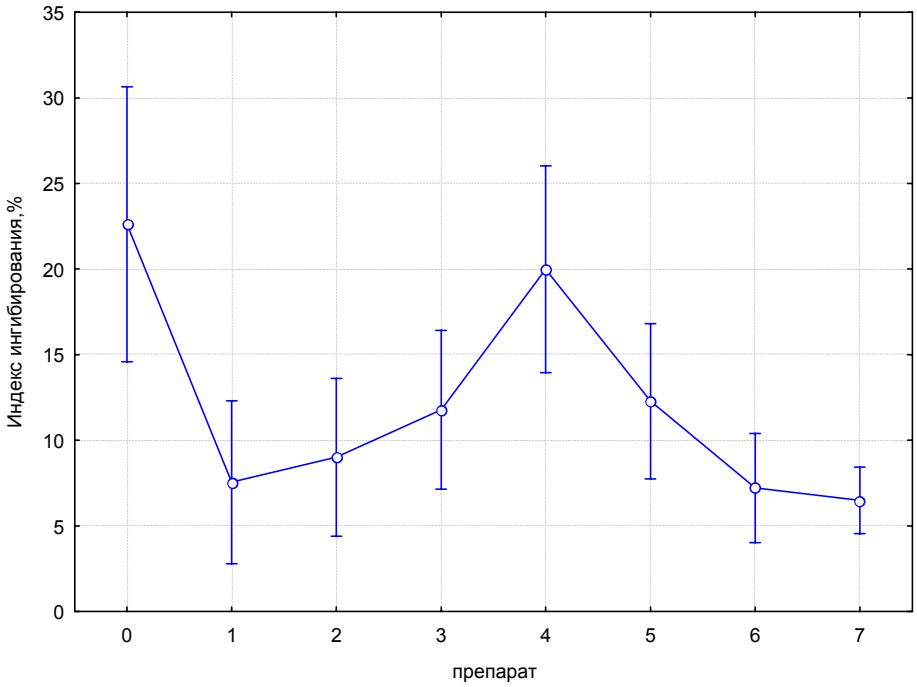


Рис. 2. Влияние извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и суммы проантоцианидинов на прирост массы лапы крысы при моделировании карагиненового отека.

выраженность отека на 63,3-87,6% (очищенная сумма проантоцианидинов, 40 мг/кг) и на 41,2-81,0% (извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного, 460 мг/кг) по сравнению с группой контроля. В этих же условиях использование ацетилсалициловой кислоты в дозе 200 мг/кг тормозило развитие отека на 46,0-88,0 % (табл. 1).

На рис. 2 видно, что извлечение из корневищ с корнями сабельника болотного в меньшей дозе, а именно 460 мг/кг (препарат 2), оказывает более сильное противовоспалительное действие, чем извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного в дозах 630 мг/кг (препарат 3) и 930 мг/кг (препарат 4). Противовоспалительный эффект выделенной и очищенной суммы проантоцианидинов носит дозозависимый эффект (с увеличением дозы противовоспалительный эффект также увеличивается). Очищенная сумма проантоцианидинов в дозе 40 мг/кг (препарат 7) оказывает выраженный противовоспалительный эффект, сила которого сравнима с противовоспалительным эффектом аспирина в дозе 200 мг/кг (препарат 1).

Также на рис. 2 показано, что противовоспалительные эффекты извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного, 460 мг/кг (препарат 2) и суммы проантоцианидинов, 40 мг/кг (препарат 7) отличаются не намного. Но как видно на рис. 3, распределение показателя СОЭ, мм под влиянием выделенной суммы проантоцианидинов, 40 мг/кг (препарат 7) близко к нормальному, а также распределение имеет более плотный характер. Что касается индекса ингибирования, то под влиянием выделенной суммы проантоцианидинов, 40 мг/кг противовоспалительный эффект характерен для всех особей. Противовоспалительный эффект под влиянием извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного, 460 мг/кг отчетливо выражен, но встречаются особи, у которых процент ингибирования проявляется более слабо.

Анализ периферической крови животных подтвердил выраженное противовоспалительное действие извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и выделенной суммы проантоцианидинов (рис.4 и 5).

Как видно на рис. 4, уже через 3 часа после введения карагинена крысам спиртовые извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного снижали повышенные СОЭ на

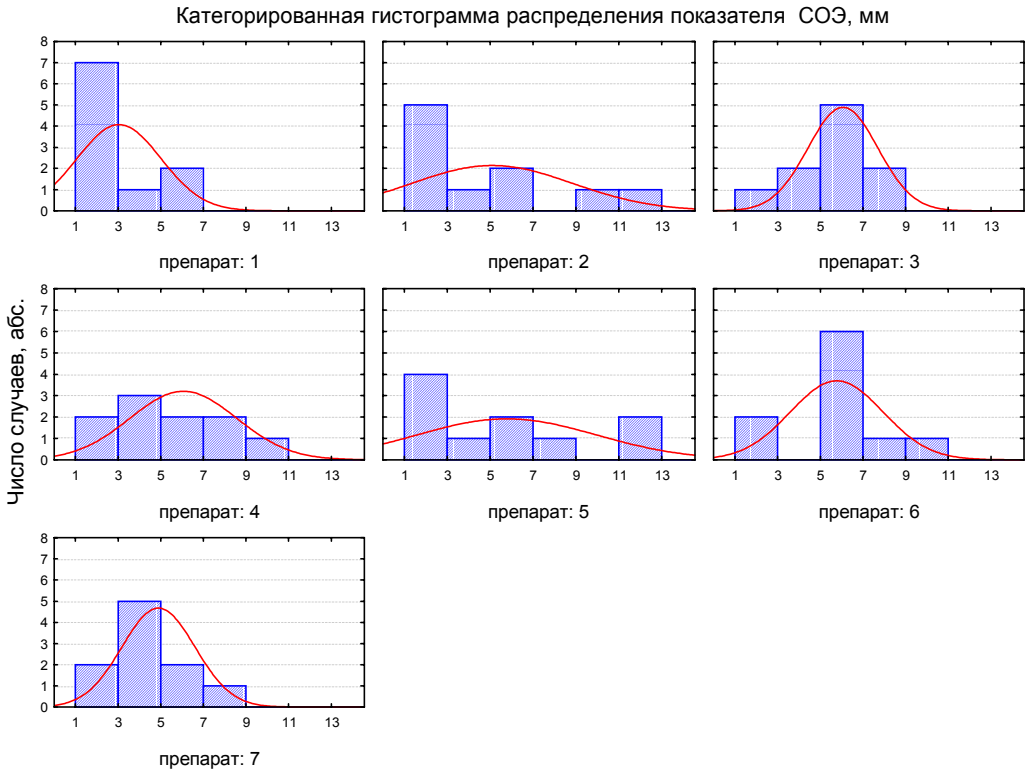


Рис. 3 Распределение показателя СОЭ, мм под действием препаратов.

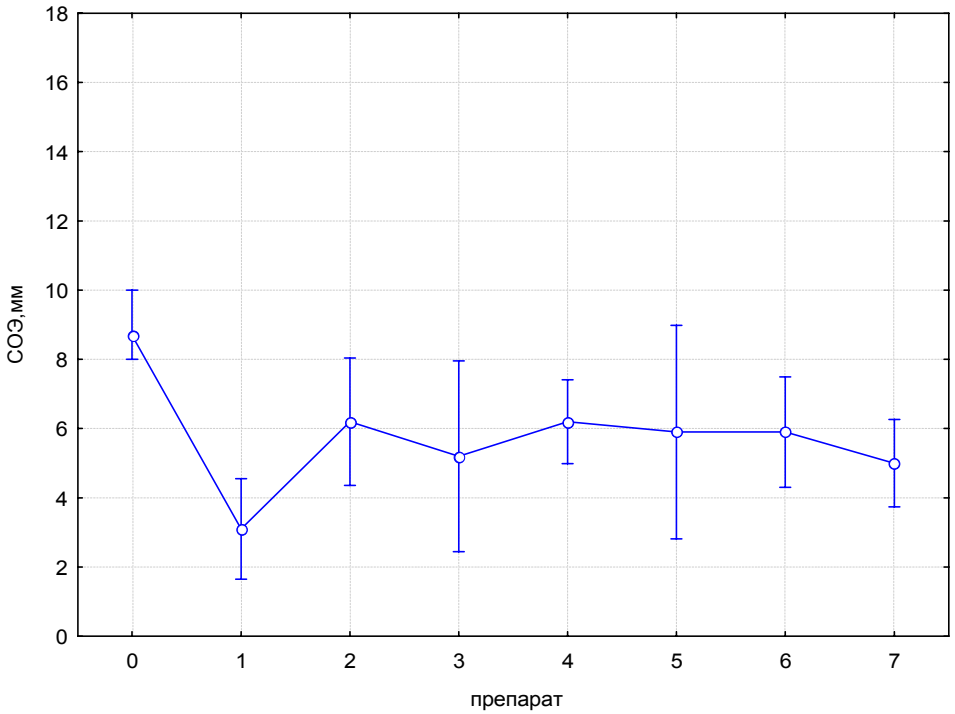


Рис. 4. Показатели СОЭ у крыс на фоне применения извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и суммы проантоцианидинов при моделировании карагиненового отека.

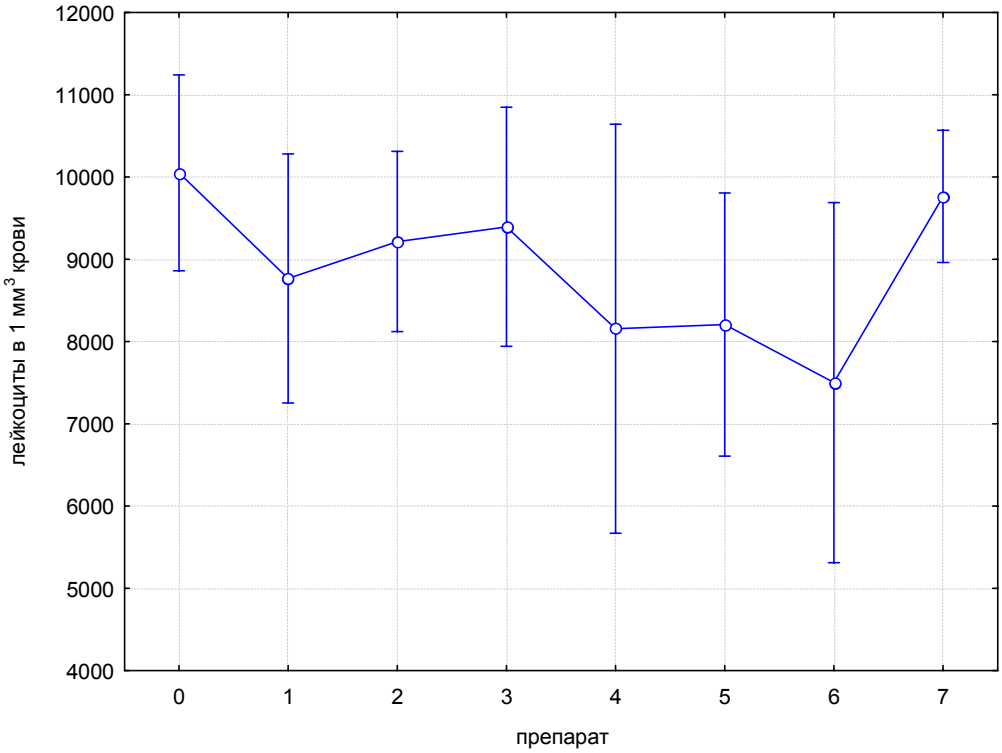


Рис. 5. Показатели содержания лейкоцитов в 1 мм^3 крови на фоне применения извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного и суммы проантоцианидинов при моделировании карагиненового отека.

28,7-40,2% (препараты 2-4), выделенная сумма проантоцианидинов – на 32,2-42,5% (препараты 5-7). В этих же условиях использование ацетилсалициловой кислоты в дозе 200 мг/кг снижало СОЭ на 64,4 % ($P < 0,05$ по сравнению с контролем).

Как видно на рис. 5, уже через 3 часа после введения карагинена крысам спиртовые извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного снижали содержание лейкоцитов на 6,5-18,9% (препараты 2-4), выделенная сумма проантоцианидинов – на 2,8-25,4% (препараты 5-7). В этих же условиях использование ацетилсалициловой кислоты в дозе 200 мг/кг снижало содержание лейкоцитов на 12,8% ($P < 0,05$ по сравнению с контролем).

Вскрытие желудков крыс и визуальный осмотр их слизистой оболочки показал, что извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного, выделенная и очищенная сумма проантоцианидинов не оказывают ульцерогенного действия.

Структура поверхностного железистого эпителия хорошо сохранена, желудочные ямочки хорошо выражены и заполнены светло – розовым гомогенным секретом. Собственные железы обычной конфигурации, структура их эпителия не изменена. Сосуды во всех слоях стенки умеренно расширены.

Таким образом, основной группой биологически активных веществ, благодаря которой корневища с корнями сабельника болотного обладают выраженной противовоспалительной активностью, являются проантоцианидины.

Выраженная противовоспалительная активность, отсутствие побочных эффектов, в отличие от синтетических противовоспалительных средств, позволяют говорить о более предпочтительном, эффективном и безопасном использовании извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного в профилактике и лечении многих воспалительных заболеваний.

Заключение

1. На модели «карагиненового» воспаления изучена противовоспалительная актив-

ность извлечений из корневищ с корнями сабельника болотного.

2. Доказано проявление противовоспалительной активности корневищ с корнями сабельника болотного благодаря содержанию суммы проантоцианидинов.

3. Извлечения из корневищ с корнями сабельника болотного и выделенная сумма проантоцианидинов ульцерогенным действием не обладают.

Литература

1. Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention / D. Bagchi [et al.] // Toxicology. – 2000. – Vol. 148, N 2-3. – P. 187-197.
2. Cellular protection with proanthocyanidins derived from grape seeds / D. Bagchi [et al.] // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 957. – P. 260-270.
3. Mol, X. Ye. The cytotoxic effects of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract on cultured human cancer cells / X. Ye Mol // Cell. Biochem. – 1999. – Vol. 196, N 1-2. – P. 99-108.
4. Sovak, M. Grape Extract, Resveratrol, and Its Analogs: a review / M. Sovak // J. Med. Food. – 2001. – Vol. 4, N 2. – P. 93-105.
5. Inhibitory effects of proanthocyanidins from Ribes nigrum leaves on carrageenin acute inflammatory reactions induced in rats / N. Garbacki [et al.] // BMC Pharmacol. – 2004. – Vol. 4. – P.25-32.
6. Effects of prodelphinidins isolated from Ribes nigrum on chondrocyte metabolism and COX activity / N. Garbacki [et al.] // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2002. – Vol. 365, N 6. – P. 434-441.
7. Противовоспалительные свойства ряда препаратов растительного происхождения / А.В. Горбачева [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2003. – № 1. – С. 12 – 15.
8. Ёршик, О.А. Количественное определение проантоцианидинов в сабельнике болотном Comarum palustre L. / О.А. Ёршик, Г.Н. Бузук // Вестник Фармации. – 2007. – № 4. – С. 10-17.
9. Miami University's centralized web server for personal web pages [Electronic resource] / Professor Ann E. Hagerman. – Tannin Chemistry. – Oxford, 2002. – mode of access: http://www.users.muohio.edu/hagermae/tannin.pdf. – Date of access: 1.10.2006.
10. Хабриев, Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев. – Москва, 2005. – 826 с.
11. Зверева, Е.Ю. Изучение противовоспалительных свойств липоевой кислоты и разработка ее лекарственной формы для наружного применения : автореф. … дис. канд. фарм. наук : 15.00.01; 14.00.25 / Е. Ю. Зверева; Казанский гос. мед. ун – т Федерального агенства по здравоохр. и соц. развитию. – Тюмень, 2006. – 23 с.
12. Рыдловская, А. В. Противовоспалительные свойства нового растительного препарата Артрофлекс и анализ механизма его действия: автореф. … дис. канд. биол. наук: 14.00.25 / А.В. Рыдловская; Межрегиональный Центр «Адаптоген». – СПб., 2007. – 22 с.
13. Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds / LI Wen-Guang [et al.] // Acta Pharmacol Sin. – 2001. – Vol. 22. – P. 1117-1120.
14. Proanthocyanidins, from Ribes nigrum leaves, reduce endothelial adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 / N Garbacki [et al.] // Journal of Inflammation. – 2005. – 2:9. – P. 1-12.
15. Пособие по клинико-лабораторным методам исследований / Г.Н.Удинцев [и др.]:- Медицина, 1968. – 260 с.
16. Меньшиков, В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / под ред. В.В. Меньшикова. – Москва: Медицина, 1987. – 364 с.
17. Поляков, Л.Е. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении / под ред. Л.Е. Полякова. – Ленинград: Медицина, 1971. – 198 с.
18. Бузикашвили, Н.Е. Медико-биологическая статистика / Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова; под ред. Бузикашвили. – Москва: Практика, 1999. –455 с.
19. Электронный учебник по промышленной статистике [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. и прогр. (374 мб). – Москва: StatSoft, Inc., 2001. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Поступила 18.03.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

ФОРМЫ ОРГАНИЗАЦИИ УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ 5 И 6 КУРСОВ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА НА КАФЕДРЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВГМУ

ЛИТВЯКОВ А.М., КУНДЕР Е.В., КОРНЕЕВА В.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра госпитальной терапии

Резюме. В данной статье обсуждаются формы организации управляемой самостоятельной работы студентов 5 и 6 курсов на кафедре госпитальной терапии ВГМУ. Основными формами организации управляемой самостоятельной работы студентов 5 курса по внутренним болезням и военно-полевой терапии являются учебная история болезни и задания по темам практических занятий с последующим контролем полученных теоретических знаний с использованием тестовых заданий. Управляемая самостоятельная работа студентов 6 курса включает работу с документацией, самостоятельную курацию больных в терапевтических отделениях, участие в обходах заведующего кафедрой, участие в утренних врачебных конференциях; еженедельные дежурства, подготовку рефератов, участие в клинических конференциях. Используемые на кафедре госпитальной терапии ВГМУ формы организации управляемой самостоятельной работы студентов являются эффективными, позволяют углубить теоретические знания и закрепить практические навыки.

Ключевые слова: *управляемая самостоятельная работа студентов, 5 курс, 6 курс, внутренние болезни.*

Abstract.. In this work we dicussed the organization of the guided original work of the fifth-and sixth-year medical students at the hospital therapy chair in VSMU. The basic forms of the organization of the guided original work of the fifth-year students are the training case history and the tasks for the guided original work on the practical classes with the subsequent test control. The guided original work of the sixth-year students includes the work with medical documents, independent observation of patients at the therapeutic departments, participation in professor's rounds, participation in morning conferences, duties in clinic, preparation of synopses, participation in clinical conferences. The forms of the guided original students' work used at the hospital therapy chair are effective and make it possible to extend the theoretical knowledge and perfect their practical skills.

Управляемая самостоятельная работа студентов представляет собой важное звено учебного процесса и выполняется под методическим руководством преподавателя, но без его непосредственного участия [2]. Самостоятельная работа студентов является важным компонентом учебного процесса при изучении внутренних болезней и военно-полевой терапии студентами 5 курса, а также внутренних болезней студентами 6 курса на кафедре госпитальной терапии. В ходе выполнения студентами управляемой самостоятельной работы происходит обобщение, систематизация полученных теоретических знаний, закрепление практических навыков. Этот вид учебной деятельности учит студентов самостоятельности, способствует формированию мотивации обучения [3]. Управляемая самостоятельная работа позволяет снизить аудиторную нагрузку как студентов, так и преподавателей. Основными формами организа-

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет. - Литвяков А.М.*

ции управляемой самостоятельной работы студентов 5 курса являются учебная история болезни и тематические задания с последующим итоговым тестовым контролем полученных знаний. Управляемая самостоятельная работа студентов 6 курса разнообразна, она включает работу с документацией (истории болезни, выписки, амбулаторные карты больных, направленных для лечения в стационар и др.); самостоятельную курацию больных в кардиологическом, ревматологическом, гематологическом, нефрологическом, гастро-пульмонологическом, эндокринологическом отделениях Витебской областной клинической больницы; участие в обходах заведующего кафедрой в кардиологическом и ревматологическом отделениях; участие в ежедневных утренних врачебных конференциях; еженедельные дежурства в клинике; подготовку рефератов; участие в клинических и патологоанатомических конференциях; самостоятельную расшифровку ЭКГ, рентгенограмм, миелограмм и бланков общеклинических обследований; решение карт-задач и тематических тестовых заданий.

Цель исследования – определить эффективность работы по оформлению учебной истории болезни по внутренним болезням и военно-полевой терапии, по использованию учебного пособия для управляемой самостоятельной работы студентов как форм организации управляемой самостоятельной работы студентов 5 курса на кафедре госпитальной терапии ВГМУ, а также определить формы организации управляемой самостоятельной работы студентов 6 курса на кафедре госпитальной терапии, принципы отбора материала для самостоятельного изучения, методическое обеспечение и способы контроля самостоятельно полученных знаний и навыков.

Методы

История болезни по внутренним болезням и военно-полевой терапии является вариантом учебно-исследовательской работы студентов и позволяет закрепить полученные теоретические знания и практические навыки. Особенностью этой истории болезни является то, что она оформляется как история болезни пациента, поступающего на лечение в воинское лечебное учреждение. В связи с этим обследуемому пациенту условно присваивается воинское звание и воинская профессия, указывается номер воинской части. В заключение приводятся данные военно-врачебной экспертизы пациента, представляющей собой разновидность медицинской экспертизы, которая проводится в мирное и военное время в Вооруженных Силах РБ для определения категории годности граждан по состоянию здоровья к военной службе, а также установления причинной связи заболеваний граждан с прохождением ими военной службы. Военнослужащим, получившим увечье (ранение, травму, контузию), заболевание в период военной службы, медицинское освидетельствование проводится при определившемся врачебно-экспертном исходе. Под определившимся врачебно-экспертным исходом понимается такое состояние здоровья, когда результаты обследования и лечения дают основание военно-врачебной комиссии или врачебно-летной комиссии вынести заключение о категории годности к военной службе и когда дальнейшее лечение не приведет к изменению этой категории годности. Военно-врачебная экспертиза проводится согласно инструкции «О порядке проведения военно-врачебной экспертизы в Вооруженных Силах Республики Беларусь», утвержденной постановлением Министерства обороны Республики Беларусь от 02.11.2004 года, №64. Данная инструкция разработана на основании Закона Республики Беларусь от 5 ноября 1992 года «О воинской обязанности и воинской службе», Положения «О военно-врачебной экспертизе», утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 1 июня 1998 г., №868 и определяет порядок проведения военно-врачебной экспертизы в Вооруженных Силах Республики Беларусь, порядок создания, права и обязанности военно-врачебной комиссии, а также порядок оформления, рассмотрения и утверждения заключений военно-врачебной комиссии.

Тематические задания по управляемой самостоятельной работе студентов 5 курса по внутренним болезням и военно-полевой тера-

пии составлены по 14 текущим темам занятий и включают блок теоретической информации (определение нозологической формы, этиология и патогенез, клиническая картина заболеваний, принципы диагностики и дифференциальной диагностики, лечение) и тестовые задания по изложенному материалу. Блоки информации студенты изучают самостоятельно в специально отведенное для этого время на занятиях (аудиторная работа) при методическом содействии преподавателя, но без его непосредственного участия. После изучения теоретического материала проводится тестовый контроль по теме самостоятельной работы.

В процессе преподавания внутренних болезней студентам 6 курса на кафедре госпитальной терапии используются следущие формы организации управляемой самостоятельной работы студентов: работа с документацией (истории болезни, выписки, амбулаторные карты больных, направленных для лечения в стационар и др.); самостоятельная курация больных в кардиологическом, ревматологическом, гематологическом, нефрологическом, гастро-пульмонологическом, эндокринологическом отделениях Витебской областной клинической больницы; участие в обходах заведующего кафедрой в кардиологическом и ревматологическом отделениях; участие в ежедневных утренних врачебных конференциях; еженедельные дежурства в клинике; подготовка рефератов; участие в клинических и патологоанатомических конференциях; самостоятельная расшифровка ЭКГ, рентгенограмм, миелограмм и бланков общеклинических обследований; решение карт-задач и тестовых заданий.

Основными принципами отбора материала для самостоятельного изучения являются следующие: сведение до минимума объема и сложности материала (соответствия объема и уровня сложности материала возможностям каждого студента и временному интервалу, отведенному для усвоения материала); согласованность учебных материалов (аудиторной и внеаудиторной работы); соблюдение единых дидактических требований самоподготовки, контроля и оценки знаний и навыков.

Для методического обеспечения управляемой самостоятельной работы студентов 6 курса на кафедре используются учебники и учебные пособия, методические рекомендации, курсы лекций, комплекты рентгенограмм, электрокардиограмм, миелограмм и бланков с результатами общеклинических обследований, тестовые задания, в том числе и компьютерные, карты-задачи, тематические таблицы и слайды.

В качестве контроля самостоятельно полученных знаний и навыков используются входной и итоговый тестовый контроль теоретических знаний, текущий и итоговый контроль практических навыков и умений.

Результаты и обсуждение

В соответствии с типовой учебной программой по внутренним болезням и военно-полевой терапии для студентов лечебно-профилактического факультета высших медицинских учебных заведений, утвержденной 10.12.1997 года, на кафедре разработаны методические указания «Учебная история болезни по внутренним болезням и военно-полевой терапии» для студентов 5 курса лечебного факультета. Методические указания включают следующие разделы: паспортные данные (общие сведения о пациенте), жалобы пациента и их характеристика, история развития настоящего заболевания (anamnesis morbi), история жизни пациента (anamnesis vitae), объективное исследование больного (status praesens), лабораторные и инструментальные данные, консультации специалистов, клинический диагноз и его обоснование, дифференциальный диагноз, лечение и его обоснование, дневники наблюдения, эпикриз, заключение военно-врачебной экспертизы. Для правильного оформления истории болезни в каждом разделе детально описаны обязательные для отражения сведения, приведена методика расспроса пациента, сбора анамнеза, физикального обследования. Студентам необходимо указать все полученные при расспросе и обследовании пациента данные, правильно сформулировать диагноз, интерпретировать результаты обследования пациента, назначить дополнительные методы обследования, необходимые для установления диагноза, обосно-

вать лечение и дозы препаратов, провести военно-врачебную экспертизу.

По вопросам экспертизы руководствуются Положением о военно-врачебной экспертизе, Требованиями к состоянию здоровья граждан, связанных с военной службой, Инструкцией о порядке проведения военно-врачебной экспертизы, Положением о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных Сил Республики Беларусь, указаниями (разъяснениями) центральной военно-врачебной комиссии.

По результатам медицинского освидетельствования в отношении военнослужащих (в том числе курсантов военных учебных заведений), граждан, проходящих военные сборы, граждан, состоящих в запасе в мирное и военное время, ВВК выносит следующие заключения: годен к военной службе – «Г»; годен к военной службе с незначительными ограничениями – «ГО»; годен к службе вне строя в мирное время – «ГНС» (для офицеров, курсантов выпускного курса обучения, прапорщиков); негоден к военной службе в мирное время, ограниченно годен к военной службе в военное время – «НГМ»; негоден к военной службе со снятием с воинского учета – «НГИ»; временно негоден к военной службе – «ВН»: нуждается в отпуске по болезни.

Оформление истории болезни способствует интеграции теоретических знаний и практических навыков студентов по выявлению жалоб больного, сбора анамнеза, клинического обследования, интерпретации данных лабораторного и инструментального обследования, проведению дифференциального диагноза, постановке диагноза, назначению лечения и контролю его эффективности, динамическому наблюдению за больным.

В соответствии с типовой учебной программой по внутренним болезням и военно-полевой терапии для студентов лечебно-профилактического факультета высших медицинских учебных заведений, утвержденной 10.12.1997 года, на кафедре разработаны методические указания для управляемой самостоятельной работы студентов 5 курса, использование которых способствует полноценному изучению некоторых разделов учебной программы. В данном случае основным методом управляемой самостоятельной работы студентов является самостоятельное изучение содержания учебного вопроса с последующим тестовым контролем знаний. Использование тестовых заданий позволяет быстро и качественно проверить полученные студентами знания, охватить опросом всех присутствующих на занятиях студентов. Для закрепления полученной теоретической информации проводится курация больных с изученными заболеваниями или заболеваниями, требующими дифференциальной диагностики, а также оформление учебной истории болезни.

Управляемая самостоятельная работа студентов является неотъемлимой частью учебного процесса на 6 курсе. Высокая эффективность организованных на кафедре форм управляемой самостоятельной работы определяется тем, что, несмотря на отсутствие непосредственного участия педагога в этом виде учебной работы, со стороны преподавателя осуществляется постоянное методическое руководство деятельностью студентов, проводится контроль полученных знаний и навыков, в то же время студентов привлекает самостоятельность, возможность практического использования своих знаний и участия в лечебном процессе наряду с врачебным персоналом. В процессе курации пациентов студенты оттачивают мастерство расспроса больного, сбора анамнеза, физикального обследования с использованием методов пальпации, перкуссии и аускультации, что обеспечивает преемственность дидактических подходов к обучению студентов с 3 по 6 курсы, учатся правильно формулировать диагноз, назначать основные и дополнительные методы обследования пациента, назначать и корректировать лечение. Во время курации студенты могут консультироваться не только с преподавателем, но и с врачами-ординаторами. Особенно важно это взаимодействие при обучении правилам работы с медицинской документацией. Умение применять самостоятельно полученные знания на практике является важным критерием эффективности самостоятельной работы студентов. Особенную ценность для студентов имеют еженедельные профес-

сорские обходы в кардиологическом и ревматологическом отделении, во время которых решаются сложные диагностические вопросы, проводится коррекция лечения. Для обеспечения эффективности самостоятельной работы студентов на кафедре разработан график дежурств. Студенты дежурят по всем терапевтическим отделениям или по приемному отделению с ответственным по ВОКБ терапевтом. Во время дежурства студенты осматривают больных в тяжелом и среднетяжелом состоянии, а также вновь поступивших больных. Под контролем дежурного врача они делают записи в истории болезни, производят назначения. Информация обо всех осмотренных пациентах докладывается студентами на следующий день на утренней врачебной конференции. На кафедре разработаны тематические тесты и карты-задачи с пояснениями, составлены комплекты тематических рентгенограмм, электрокардиограмм, миелограмм и папки с результатами общеклинических исследований. Одной из форм управляемой самостоятельной работы являются рефераты. Практикуется подготовка рефератов по темам, включенным в учебный план, но не освещенным на лекциях, что определяет необходимость самостоятельного поиска литературы по заданной тематике и усвоение нового материала. Результативность самостоятельной работы студентов определяется наличием ее контроля [1, 5]. На кафедре используется входной тестовый контроль знаний, промежуточный контроль по окончании отдельных циклов в виде решения тестовых заданий и карт-задач, итоговый контроль теоретических знаний на итоговом занятии, зачете и экзамене. Используется входной, текущий и итоговый контроль практических навыков [4]. Особенно важным, на наш взгляд, является текущий контроль, подразумевающий ежедневную проверку преподавателем практических навыков студентов непосредственно во время курации пациентов, что стимулирует студентов отрабатывать практические навыки до совершенства и не позволяет проводить «некачественное» обследование курируемых больных.

Заключение

1. Учебная история болезни является эффективной формой организации управляемой самостоятельной работы студентов, позволяющей оценивать их уровень теоретической и практической подготовки.

2. Тематические задания с тестами являются эффективным видом организации самостоятельной работы студентов 5 курса при изучении внутренних болезней и военно-полевой терапии, позволяющим сократить внеаудиторную нагрузку студентов и эффективно контролировать самостоятельно полученные знания.

3. Управляемая самостоятельная работа студентов 6 курса на кафедре госпитальной терапии является важным звеном учебного процесса, позволяет углубить теоретические знания и закрепить практические навыки, способствует развитию у студентов клинического мышления, мотивации обучения, учит студентов культуре общения с пациентами, способствует формированию личности врача.

Литература

1. Колесников, А. В. Организация и учебно-методическое обеспечение контроля самостоятельной работы / А. В. Колесников // Вышэйшая школа. – 2005. – № 5. – С.66-69.
2. Лобанов, А. П. Управляемая самостоятельная работа студентов в контексте инновационных технологий / А. П. Лобанов. – Мн.: РИВШ, 2005. – 107 с.
3. Педагогические основы самостоятельной работы студентов: пособие для преподавателей и студентов / под общей ред. О. Л. Жук. – Мн.: РИВШ, 2005. – 112 с.
4. Сергеенкова, В. В. Управляемая самостоятельная работа студентов. Модульно – рейтинговая и рейтинговая системы / В. В. Сергеенкова. – Мн.: РИВШ, 2004. – 132 с.
5. Челышкова, М. Б. Теория и практика конструирования педагогических тестов / М. Б. Челышкова. – М., 2002. – 122 с.

Поступила 15.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

МОДЕЛЬ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСНОВНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЮНОШЕЙ

ХАДЖИЕВ А.К., МАМАСАЛИЕВ Н.С., МИРСАЙДУЛЛАЕВ М.М.

АФ РНЦЭМП и Андижанский государственный медицинский институт, Узбекистан

Резюме. Осуществлялось одномоментное эпидемиологическое исследование на репрезентативной выборке (920 чел.) юношей г. Ташкента.

Очевидно, что у юношей между ОХНЗ и такими факторами риска, как эпидемиологические, липидные, нелипидные биохимические и множественные, имеется взаимосвязь и взаимовлияние. Наличие 26 факторов, независимо от того, развились ли они у юношей первично или вторично, статистически значимо часто приводят к дисбалансу эпидемиологических условий и ситуаций в отношении основных неинфекционных заболеваний (БОД, ССЗ, БМВС, ГДЗ и СД), ухудшает популяционно-клиническое течение этих патологий и кроме того, они могут прогнозировать континуум или возможные неблагоприятные(фатальныеили нефатальные) эпидемиологические события / тенденции.

Ключевые слова: *хронические неинфекционные заболевания, факторы риска, юношеский возраст.*

Abstract. Cross-sectional epidemiological study on the representative sample (920 persons) of young men from Tashkent city was conducted.

There is an obvious interrelation between the main chronic noninfective diseases and such risk factors as epidemiological, lipide, nonlipide biochemical and multiple ones in the youths. The presence of 26 factors regardless of the fact whether they developed in youths primarily or secondarily, is statistically significant and often brings about disbalance of epidemiological conditions and situations with respect to the main noninfective diseases, worsens population-clinical course of these pathologies and besides it is possible to prognose the continuum or possible unfavourable (fatal or nonfatal) epidemiological events / trends.

Специальное изучение современной литературы логично показывает, что добиться расширения проведения эпидемиологических исследований, первичной, вторичной и третичной профилактики – это значит создать научный фундамент и условия для снижения твердых клинических точек от основных хронических неинфекционных заболеваний (ОХНЗ) и улучшения эпидемиологической ситуации в отношении этих патологий среди населения юношеского возраста [1, 2, 3, 4].

Цель данной работы – разработка и внедрение в практику совершенных технологий поэтапного выявления и профилактики ОХНЗ среди популяции юношеского возраста Узбекистана.

Адрес для корреспонденции: 716007, Узбекистан, г Наманган, ул. Баку, 13, тел: +998692506000, e-mail: mirline@mail.ru - Мирсайдуллаев Мирзоулугбек Мирмахмудович.

Таблица 1

Популяционная модель эпидемиологических условий, ассоциирующаяся с формированием ОХНЗ у юношей – объекты для первичной и вторичной профилактики

№ (1)	Пусковые факторы риска, способствующие скоплению неблагополучных эпидемиологических условий и ассоциирующиеся с формированием ОХНЗ (2)	Различия между группами по t-критерию Kruskal-Walts (3)
	I. Эпидемиологические факторы:	
1	Артериальная гипертония	P<0,05
2	Избыточная масса тела	P<0,05
3	Низкая физическая активность	P<0,01
4	Низкое потребление овощей и фруктов	P<0,01
5	Курение	P<0,001
6	Употребление алкоголя	P<0,05
	II. Липидные факторы:	
7	Дислипопротеидемия	P<0,01
8	Гипертриглицеридемия	P<0,01
9	Гиперхолестеринемия	P<0,05
	III. Нелипидные биохимические факторы:	
10	Гиперурикемия	P<0,05
11	Гипоферремия	P<0,01
12	Гипокальциемия	P<0,01
13	Гипофосфатемия	P<0,01
14	Гипонатриемия	P<0,01
15	Гипокалиемия	P<0,01
16	Микроальбуминурия	P<0,05
17	Гипомагнемия	P<0,05
	IV.Множественные факторы риска:	
18	Липидные факторы в сочетании с нелипидными биохимическими факторами риска	P<0,05
19	Эпидемиологические факторы в сочетании с эпидемиологическими и нелипидными биохимическими факторами риска	P<0,01
20	Липидные факторы в сочетании с эпидемио-логическими и нелипидными биохимическими факторами риска	P<0,001
21	Сочетаемость гиперхолестеринемии и артериальной гипертонии	P<0,05
22	Комбинация дислипопротеидемии, микроэле-ментозов и микроальбуминурии	P<0,01
23	Комбинация низкой физической активности, артериальной гипертонии, низкого потребления овощей и фруктов и микроэлементозов	P<0,001
24	Комбинация дислипопротеидемии, избыточной массы тела, курения, гиперурикемии и микроэлементозов	P<0,001
25	Комбинация дислипопротеидемии, избыточной массы тела и гиперурикемии	P<0,01
26	Комбинация гипертриглицеридемии, низкой физической активности, курения, низкого потребления овощей и фруктов, гиперурикемии и микроэлементозов	P<0,01

Методы

Осуществлялось одномоментное эпидемиологическое исследование на репрезентативной выборке (920 чел.) юношей г. Ташкента. Для выявления и оценки факторов риска ОХНЗ применялись опросные (стандартная анкета ВОЗ), эпидемиологические (антропометрия, измерение артериального давления, оценка физической активности и фактического питания юношей), биохимические (для изучения уровня ДФА, сиаловой кислоты, С-реактивного белка, АСЛ-0, липидов, мочевой кислоты, микро- и макроэлементов, остаточного азота, мочевины, креатинина, индикана, содержание глюкозы, микроальбуминурии – МАУ) и инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ, рентгеноскопия и пневмотахометрия). Диагноз ОХНЗ (болезни органов дыхания, сердечно-сосудистые заболевания, болезни мочевыделительной системы, железодефицитные анемии, гастродуоденальные патологии) у обследованных юношей устанавливался с учетом рекомендаций ВОЗ (1998).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке параметрическими методами вариационной статистики по критерию Стьюдента-Фишера. Прогностическую значимость факторов риска оценивали с помощью дискриминантного и множественного пошагового регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение

На основании анализа результатов нашего исследования, по которым удалось измерить / оценить силу и вклад изученных факторов риска, создана популяционная модель эпидемиологических условий развития основных хронических неинфекционных заболеваний у юношей (таблица 1).

У юношей между ОХНЗ и такими факторами риска, как эпидемиологические, липидные, нелипидные биохимические и множественные, имеется взаимосвязь и взаимовлияние. Наличие отмеченных в таблице факторов, независимо от того, развились ли они у юношей первично или вторично, статистически значимо часто приводят к дисбалансу эпидемиологических условий и ситуаций в отношении основных неинфекционных заболеваний (БОД, ССЗ, БМВС, ГДЗ и СД), ухудшает популяционно-клиническое течение этих патологий и, кроме того, они могут прогнозировать континуум или возможные неблагоприятные (фатальные или нефатальные) эпидемиологические события / тенденции.

Заключение

Следовательно, без учета этих факторов риска любая диспансеризация или профилактика / реабилитация у юношей может вообще потерять смысл. Считаем целесообразным указанные 26 эпидемиологических объектов класть в основу первичной, вторичной и третичной профилактики, а также активных диспансерно-оздоровительных мероприятий среди юношей.

Литература

1. Современные направления в диагностике, лечении и профилактике заболеваний //Тр.городской многопрофильной больницы №2. – Вып.III. – СПб. 2003
2. Соломина Т.В., Капилевич Л.В. Организация лечебно-диагностичес-кой помощи жителям отдаленных районов Сибири. Здравоохранение РФ. – 2002; – 5: 26-28
3. Фомин И.В. Современное состояние проблемы профилактики артериальной гипертонии в Нижегородской области //Автореф….дисс. д-ра.мед.наук. Н-Новгород. – 2000
4. Шарапова О.В., Корсунский А.А., Никольская Л.А., Конова С.Р. О проекте Концепции государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации //Российский вестник геринатологии и педиатрии. 2004; 5: 6-9

Поступила 01.04.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ МЕТОДОМ ИГЛОРЕФЛЕКСОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

СОЛОДКОВА И.В., ОЛЕВСКАЯ Л.В., СОЛОДКОВ А.П.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Цель настоящего исследования – изучение эффекта иглорефлексотерапии, которая традиционно используется для лечения пациентов с артериальной гипертензией на уровне продуктов деградации оксида азота (NO_3/NO_2) – важных метаболитов, которые влияют на базальный сосудистый тонус. Работа выполнена на 11 больных (8 женщинах и 3 мужчинах) в возрасте от 33 до 67 лет, страдающих гипертонической болезнью II-III ст., в течение от 3 до 15 лет. Лечение состояло из 2 курсов иглорефлексотерапии, каждый включал 10-12 сеансов. Систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление достоверно уменьшалось после примененного метода лечения на 13%, 17%, 12% соответственно. При этом содержание нитратов/нитритов в плазме крови увеличилось на 187% и равнялось 49.8±4.3 мкМ. Повышение в содержании крови продуктов деградации NO могло быть связано с увеличением интенсивности его продукции, о чем свидетельствует и возрастание концентрации нитратов/нитритов в моче на 57% (до лечения – 176.5±26.2 мкМ, после лечения – 278.5±17.0 мкМ, $p<0.05$).

Концентрация диеновых коньюгатов, малонового диальдегида и антиоксидантная активность плазмы под влиянием лечения не изменялись. Кроме того, после лечения концентрация кортизола в крови уменьшалась на 46%, тироксина увеличивалась на 15%, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности напряжения систем адаптации.

Таким образом, после курса иглоукалывания снижается среднее артериальное давление, увеличивается количество продуктов деградации NO в крови и моче и не изменяется содержание продуктов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: *дисфункция эндотелия, артериальная гипертензия, иглорефлексотерапия.*

Abstract. The aim of this research was to determine the effect of acupuncture, which is traditionally used in treatment of hypertonic patients, on the serum level of degradation products of NO (NO_3/NO_2) –the important metabolites, that influence the basal vascular tone.

11 patients (8 women and 3 men), aged from 33 to 67 years suffering from II-III stage hypertonic disease for 3-15 years were treated. The treatment consisted of 2 courses, each including 10-12 sйances.

The systolic, diastolic and mean arterial pressure reduced after treatment by 13%, 17% and 12% respectively. The serum concentration of NO_3/NO_2 increased by 187% and made up 49.8±4.3μM. The increase in the amount of NO degradation products in blood serum could be due to an increase of NO_3/NO_2 concentration in urine by 57% (176.5±26.2μM before treatment and 278.5±17.0μM after treatment; $p<0.05$).

The concentration of diene conjugates and malonic dialdehyde as well as the antioxidant activity of plasma did not change during treatment. Besides, after treatment the blood cortisol level decreased by 46% and that of thyroxin increased by 15%, that may indicate the decrease in the tension of the adaptation systems. Thus after the course of acupuncture the mean arterial pressure reduces, the amount of NO degradation products in blood serum and urine increases and the amount of lipid peroxide oxidation products does not change.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе,27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра госпитальной терапии, тел. 224083. – Солодкова И.В.*

В настоящее время считается доказанной взаимосвязь дисфункции эндотелия и повышенного артериального давления [6, 9]. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с дисфункцией эндотелия, требует компенсации недостаточной продукции NO. Одной из причин снижения продукции NO может быть усиленная генерация свободных радикалов [5]. Исследования последних лет показали, что наиболее эффективное стимулирование синтеза NO, повышение мощности антиоксидантной системы достигаются нефармакологическими методами: мягкий стресс, физическая нагрузка или гипоксия [2]. Механизм действия иглорефлексотерапии на зависимую от оксида азота (NO) регуляцию сосудистого тонуса и генерацию свободных радикалов остается не изученным.

Цель настоящего исследования – выяснить возможность коррекции NO-продуцирующей функции эндотелия и оксидативного стресса методом иглорефлексотерапии у больных артериальной гипертензией.

Методы

Работа выполнена на 11 больных (8 женщинах и 3 мужчинах) в возрасте от 33 до 67 лет, страдающих гипертонической болезнью II-III ст., в течение от 3 до 15 лет. Всем больным за неделю до начала лечения отменяли все препараты, в том числе нитраты. За исходное артериальное давление брали его среднюю величину, определяемую в процессе измерения артериального давления у каждого пациента в течение месяца. В процессе курса иглорефлексотерапии измеряли систолическое и диастолическое артериальное давление. Среднее артериальное давление (АДср) рассчитывали как сумму величин диастолического и одной трети пульсового давления.

Для иглоукалывания применялась сочетанная корпоральная и аурикулярная иглорефлексотерапия (второй вариант тормозного метода), которая, как показано, оказывает выраженное влияние на сосудистый тонус и функцию сердца [1, 8]. Лечение состояло из 2 курсов, каждый по 10-12 сеансов. Использовали следующие корпоральные точки: VB 20,21,30; VC6; V11,23,24,67; GI 4,11,15; F 2,13,14; VG 20,23,24; E 36,40,45; PC 9; MC 5,6,7,8; C 5,6,7; TR 5,6; RP 6,8; и аурикулярные точки: AT 25,34,35,37,51,55,59,72,78,95,100,105.

Сеансы иглоукалывания проводились ежедневно. Дополнительно с целью создания седативного эффекта от 3 до 5 раз в течение курса использовали поверхностное иглоукалывание пучком игл области затылка, шейно-грудного отдела позвоночника, воротниковой области и внутренних поверхностей предплечья.

Интенсивность базального образования NO осуществляли по концентрации продуктов его деградации (нитраты/нитриты), содержащихся в плазме крови и моче. Определение суммарного содержания нитратов и нитритов в биологических жидкостях проводили методом Грисса. Конверсию нитратов и нитритов осуществляли металлическим цинком, обработанным аммиачным комплексом сульфата меди, который добавляли в пробирку с исследуемой биологической жидкостью. В качестве контроля использовали кровь 8 доноров.

Поскольку интенсивность образования и функциональная активность NO зависят от интенсивности свободнорадикального окисления, также определяли показатели интенсивности перекисного окисления липидов (диеновые коньюгаты и малоновый диальдегид), а также общую антиоксидантную активность плазмы крови.

Концентрацию тироксина, трииодтиронина и кортикостероидную активность сыворотки крови определяли радиоиммунологически с помощью наборов, выпускаемых институтом биоорганической химии (г. Минск).

Цифровой материал обработали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Систолическое АД в группе больных гипертонической болезнью до лечения методом иглорефлексотерапии оказалось равным 163+7.5 мм рт. ст., диастолическое АД 106+3 мм рт. ст. и среднее АД – 121+4.4 мм рт. ст. Концентрация нитратов/нитритов в плазме крови до лечения в этой группе пациентов

составила 17.3+4.2 мкМ, что было на 65% меньше, чем у доноров (27.8+4.9 мкМ). САД, ДАД и АДср достоверно уменьшалось после примененного метода лечения на 13%, 17%, 12% соответственно. При этом содержание нитратов/нитритов в плазме крови увеличилось на 187% и равнялось 49.8+4.3 мкМ. Повышение в содержании крови продуктов деградации NO могло быть связано с увеличением интенсивности его продукции, о чем свидетельствует и возрастание концентрации нитратов/нитритов в моче на 57% (до лечения – 176.5+26.2 мкМ, после лечения – 278.5+17.0 мкМ, $p<0.05$, рис.1).

Концентрация диеновых коньюгатов, малонового диальдегида и антиоксидантная активность плазмы под влиянием лечения не изменялись. Кроме того, после лечения концентрация кортизола в крови уменьшалась на 46% (рис.2),тироксина увеличивалась на 15%, что может свидетельствовать об уменьшении выраженности напряжения систем адаптации [3].

Таким образом, после курса иглоукалывания снижается АДср, увеличивается количество продуктов деградации NO в крови и моче и не изменяется содержание продуктов перекисного окисления липидов.

Создаваемое движущейся кровью напряжения сдвига эндотелия является основным механизмом, определяющим базальное высвобождение NO эндотелиоцитами кровеносных сосудов [7]. Установлено, что при атеросклерозе артериальной гипертензии чувствительность эндотелиоцитов к изменению напряжения сдвига падает [4]. Увеличение тонуса артериальных сосудов, характерное для артериальной гипертензии, несомненно, сопровождается возрастанием напряжения сдвига. Однако, несмотря на это, концентрация продуктов деградации NO в крови больных была меньше, чем у доноров. Подобный факт может свидетельствовать о том, что у обследованных нами больных гипертонической болезнью наблюдается дисфункция эндотелиоцитов, которая может быть одной из причин повышения сосудистого тонуса при этом состоянии. Увеличение концентрации продуктов деградации NO в плазме крови и моче и сопутствующее этому снижение среднего артериального давления позволяют предполагать, что используемая схема иглоукалывания приводит к увеличению продукции NO в эндотелиоцитах кровеносных сосудов. Механизмом этого увеличения может быть аго-

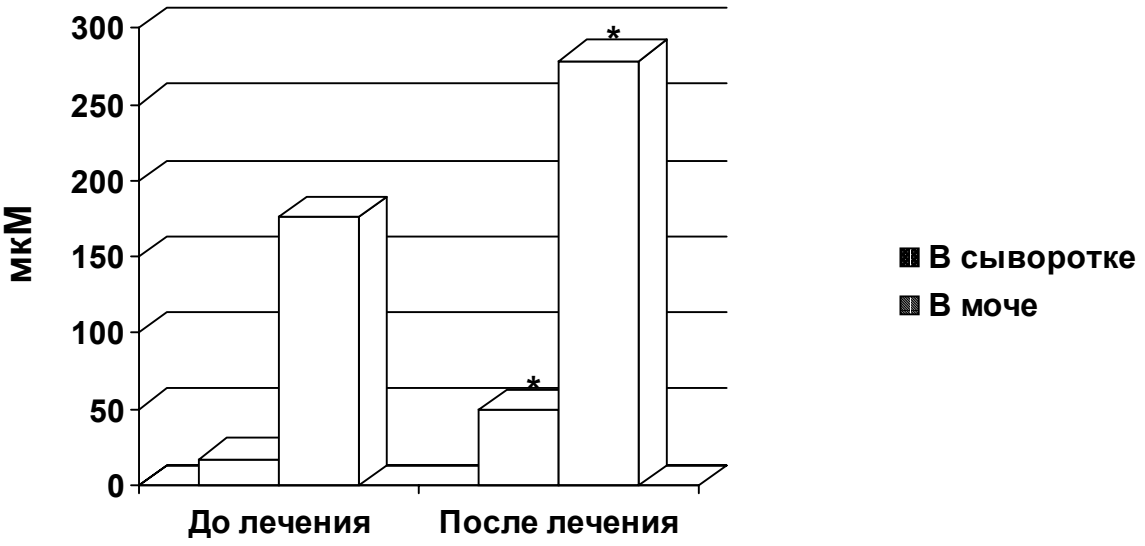


Рис.1. Концентрация NO_3/NO_2 (мкмоль) в сыворотке крови и в моче у больных под действием иглорефлексотерапии. * – $p<0,05$ по сравнению с данными, полученными после лечения.

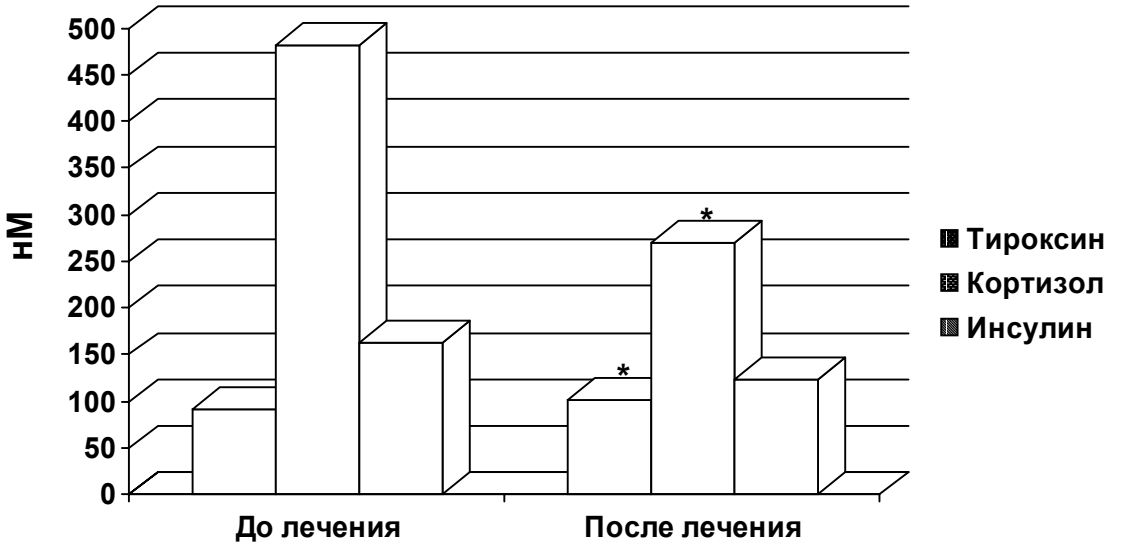


Рис.2. Концентрация тироксина, кортизола и инсулина (мкмоль) в сыворотке крови больных.
* - $p<0,05$ по сравнению с данными, полученными до лечения.

нистиндуцированное (увеличение в крови концентрации эндорфинов) и гемодинамическое (изменение напряжения сдвига на эндотелиоцитах) стимулирование эндотелиальных клеток. Кроме того, при применении иглорефлексотерапии, возможно, увеличение биологического действия NO.

Заключение

Таким образом, после курса иглоукалывания снижается АДср, увеличивается количество продуктов деградации NO в крови и моче и не изменяется содержание продуктов перекисного окисления липидов, что дает нам основание рекомендовать данный метод как вспомогательный при коррекции дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией.

Литература

1. Гаваа, Лувсан. Традиционные и современные аспекты восточной рефлексотерапии / Лувсан Гаваа. – Москва, 1990. – 512 с.
2. Малышев, И. Ю. Стресс. Адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 992-1006.
3. Солодков, А. П. К механизму влияния малых доз тиреоидных гормонов на стрессорные изменения тонуса сосудов / А. П. Солодков, А. П. Божко // Физиол. журн. им. Н.М. Сеченова. – 1995. – Т.81, № 12. – С. 95-100
4. Chang P. Endothelial Sunction and antihypertensive treatment / P. Chang // Cardiovascular Research. – 1999. – Vol.41. – P. 19-20.
5. Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats / S. Grunfeld [et al.] // Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 854-857.
6. Endothelium-derived vasoactive substances: potential role in hypertension, aterosclerosis and vascular occlusion / T. F. Lusher [et al.] // Cardiovase. Pharmacol. – 1989. – Vol.14. – Suppl. 6. – P. 863-900.
7. Moncada, S. The L-arginine: nitric oxide pathway / S. Moncada // Acta Physiol.Scand. – 1992. – Vol. 145. – P. 201-227.
8. Omura, J. Acupuncture and electrotherapy / J. Omura // Res. Int. J. – 1980. – N 5. – P. 215-249.
9. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction in hypertension / P. M. Vanhoutte // J. Hypertens. – 1996. – Vol.14. – Suppl. 5. – P. S83-S93.

Поступила 08.05.2008 г.
Принята в печать 30.05.2008 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 по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

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 графические файлы 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»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;

список использованой 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 «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в 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 только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 20.06.08 Формат 1/8.
Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.-печ. л.20,11
Тираж 150 экз. Заказ № 551.
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.