

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 7

№ 3

2008



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 7

№3

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.Т. Мрочек (Минск), В.И. Новикова (Витебск),
В.И. Петухов (Витебск), П.Т. Петров (Минск), И.М. Прищепа (Витебск),
М.И. Римжа (Минск), Г.И. Сидоренко (Минск), Л.П. Титов (Минск),
В.М. Холод (Витебск), В.П. Филонов (Минск), И.А. Флоряну (Витебск),
В.М. Цыркунов (Гродно)

Секретариат:

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

СОДЕРЖАНИЕ

Пупковская О. А., Николаева А. Г., Оладько А. А., Дейкало В. В.

Применение интервальной гипобарической тренировки для повышения физической работоспособности спортсменов циклических видов спорта

5

Биохимия

Золотухин М.М., Дорошенко Е.М., Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю.

Эффекты совместного введения аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, L-триптофана и таурина при отмене этанола на уровни триптофана и его метаболитов в головном мозге крыс в темновую фазу

10

Иванова С. В.

Оценка структурного состояния липидной фазы мембран эритроцитов при заболеваниях печени флуоресцентным методом.

17

Патологическая анатомия

Медведев М.Н., Самсонова И.В., Голубцов В.В.

Патогистологические особенности полипов желудка

24

Акушерство и гинекология

Лесничая О.В., Семенов Д.М., Крылов Ю.В.

Клинико-морфологические параллели цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки

28

Хирургия

Гарелик П.В., Батвинков Н.И.

Хирургия рубцовых стриктур проксимальных сегментов внепеченочных желчных протоков

33

Онкология

Луд Н.Г., Луд Л.Н.

Реабилитация больных раком молочной железы

39

Аверкин Ю.И., Луд А.Н., Бычкова Г.Ю.

Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком желудка в Витебской области

52

Маньковская С.В., Демидчик Ю.Е., Саенко В.А., Ямасита С.

Частота мутации гена BRAF в папиллярном раке щитовидной железы у взрослых

62

Кардиология

Бабенкова Л.В.

Возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента больных артериальной гипертензией, перенесших острые респираторные вирусные инфекции

68

Внутренние болезни

Кундер Е.В., Литвяков А.М., Генералов И.И.

Абзимная активность поликлональных иммуноглобулинов у пациентов со спондилоартропатиями, критерии дифференциальной диагностики

75

CONTENTS

Pupkovskaya O.A., Nikolaeva A.G., Oladko A.A., Deykalo V.V.

The application of interval hypobaric training for increasing physical working capacity of sportsmen engaged in cyclic kinds of sports

Biochemistry

Zolotukhin M.M., Doroshenko E.M., Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y.

The effects of combined introduction of amino acids with branching hydrocarbon chain, L-tryptophan and taurine on withdrawal of ethanol on the levels of tryptophan and its metabolites in the brain of rats

Ivanova S.V.

Estimation of the structural condition of lipid phase of erythrocytes membranes in diseases of the liver by fluorescent method

Pathological anatomy

Medvedev M.N., Samsonova I.V., Golubtsov V.V.

Pathohistological features of gastric polyps

Obstetrics and gynecology

Lesnichaya O.V., Semenov D.M., Krylov Y.V.

Clinicomorphologic connections between cervical intraepithelial neoplasias of the uterus neck

Surgery

Garelik P.V., Batvinkov N.I.

Surgery of cicatricial strictures of extrahepatic bile ducts proximal segments

Oncology

Lud N.G., Lud L.N.

Rehabilitation of the patients with breast cancer

Averkin Y.I., Lud A.N., Bychkova G.Y.

Epidemiological aspects of gastric cancer morbidity in Vitebsk region

Mankovskaya S.V., Demidchik Y.E., Sayenko V.A., Yamasita S.

BRAF gene mutation frequency in papillary thyroid cancer in adults

Cardiology

Babenkova L.V.

The possibilities to use angiotensin-converting enzyme inhibitors in treatment of patients with arterial hypertension having survived acute respiratory virus infections

Internal medicine

Kunder E.V., Litvyakov A.M., Generalov I.I.

Abzyme activity of polyclonal immunoglobulins in patients with spondyloarthropathies, diagnostic criteria of spondyloarthropathies

Педиатрия

Максимович Н.А.

Роль дисфункции эндотелия в формировании патологических типов гемодинамических реакций на физическую нагрузку у детей и подростков с вегетативными расстройствами

82

Неврология

Кубраков К.М., Косинец А.Н., Скребло Е.И.

Состояние иммунитета у нейрохирургических больных с гнойно-воспалительными осложнениями

90

Белявский Н.Н.

Изменения вегетативной регуляции у больных с транзиторными ишемическими атаками под влиянием интервальной гипоксической тренировки по данным спектрального анализа вариабельности сердечного ритма

96

Офтальмология

Волкович Т.К.

Защитные факторы слезной жидкости и их значение в диагностике заболеваний глаз

104

Инфекционные и паразитарные болезни

Семенов Д.М., Новиков П.Д., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И.

Иммунопатогенетические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека

110

Фармакология

Конахович И.И., Матвеев М.Е., Сачек М.М., Дыбаль А.Б., Рящичков А.А.

Острые отравления веществами разъедающего действия: влияние инфекции *Helicobacter pylori* на репаративные процессы слизистой оболочки желудка

117

Фармация

Кугач В.В., Тарасова Е.Н.

Критерии отнесения лекарственных средств к отпуску без рецепта врача

127

Мастыков А.Н., Кугач В.В., Ремпель А.П.

Имитационное моделирование процедур приема в аптечном складе

135

Экология и гигиена

Черкасова О.А.

Дезинфекция воды плавательных бассейнов электролизным раствором гипохлорита натрия и электрохимически активированным раствором анолита нейтрального

146

Общественное здоровье и здравоохранение

Михалевич П.Н., Шешко В.Ф.

Преемственность работы врача общей практики в сельской местности с сельскими медицинскими организациями

154

Правила для авторов

158

Pediatrics

Maksimovich N.A.

The role of endothelium dysfunction in the formation of pathological types of hemodynamic reactions in children and adolescents with vegetative disturbances

Neurology

Kubrakov K.M., Kosinets A.N., Skreblo E.I.

Immunity state in neurosurgical patients with pyo-inflammatory complications

Belyavsky N.N.

Changes of vegetative regulation in patients with transient ischemic attacks under the influence of interval hypoxic training according to the data of spectral analysis of heart rhythm variability

Ophthalmology

Volkovich T.K.

Protective factors of lacrimal liquid and their significance in the diagnosing of eye diseases

Infectious and parasitic diseases

Semenov D.M., Novikov P.D., Zanko S.N., Dmitrachenko T.I.

Immunopathogenetic changes in women infected by the human papilloma virus

Pharmacology

Konakhovich I.I., Matveenko M.E., Sachek M.M., Dybal A.B., Ryashchikov A.A.

Acute poisoning with corrosive substances: *Helicobacter pylori* infection influence on the reparative processes of the mucous membrane of the stomach

Pharmacy

Kugach V.V., Tarasova E.N.

The criteria to classify drugs as over-the-counter ones

Mastykov A.N., Kugach V.V., Rempel A.P.

Imitation modeling of acceptance procedures in the chemist's warehouse

Ecology and hygiene

Cherkasova O.A.

Disinfection of water in swimming pools with electrolysis solution of sodium hypochlorite and electrochemically activated solution of neutral anolyte

Public health and public health services

Mikhalevich P.N., Sheshko V.F.

Succession of general practitioner's work with rural medical institutions in the countryside Instructions for authors

Instructions for authors

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДОВ СПОРТА

ПУПКОВСКАЯ О.А.*, НИКОЛАЕВА А.Г.*, ОЛАДЬКО А.А.*, ДЕЙКАЛО В.В.**

Клиника Витебского государственного медицинского университета,
футбольный клуб «Неман»***

Резюме. Главным действующим фактором интервальной гипобарической тренировки (ИГТ) является гипоксия. Гипоксия – один из наиболее мощных факторов, модифицирующих метаболические процессы в организме. Пребывание в условиях гипоксии позволяет активизировать адаптационные и метаболические резервы организма.

У спортсменов, прошедших курс интервальной гипоксической тренировки, выявляются выраженные компенсаторные изменения внешнего дыхания: увеличение минутного объема дыхания. Отмечено увеличение времени задержки дыхания, увеличение индекса PWC_{170} и максимального потребления кислорода. Таким образом, действие гипоксической тренировки проявляется в повышении физической работоспособности, более экономной деятельности сердца, увеличении резервов внешнего дыхания и улучшении самочувствия.

Ключевые слова: барокамерная гипоксия, адаптация, физическая работоспособность.

Abstract. The main active factor of interval hypobaric training is hypoxia. Hypoxia is one of the most powerful factors, modifying metabolic processes in the organism. Staying in conditions of hypoxia makes it possible to activate adaptive and metabolic reserves of the organism.

Sportsmen who have taken a course of interval hypobaric training show marked compensatory changes of external respiration: increase in minute respiratory volume. Increase in time of breath holding as well as increase in index of PWC_{170} and MOC were noticed. Thus, the effect of hypobaric training manifests itself in the increase of physical capacity for work, more economical functioning of the heart, increase in external respiration reserves and improvement of general condition.

В условиях жесткого антидопингового контроля научно обоснованное применение лечебных физических факторов в тренировочном процессе позволяет искать наиболее рациональный путь повышения физической работоспособности и качества тренировочного процесса, а также сохранения необходимого уровня спортивной формы. Нами накоплен опыт по применению интервальной гипоксической тренировки для повышения физической работоспособности спортсменов.

Адрес для корреспонденции: 210041, г. Витебск, ул. Чкалова, д.27, к.1, кв.19, р. тел. (8 212) 370 559, д. тел. (8 212) 213 370. - Пупковская О.А.

Физическая работоспособность является интегральным показателем функционального состояния и подготовленности спортсменов. Чаще всего контроль физической работоспособности осуществляется в основном по показателю внешней механической работы, что позволяет получить определенную количественную информацию. В то же время, оценка факторов, определяющих и лимитирующих работоспособность, дает качественную информацию, на основе которой возможно целенаправленно корректировать тренировочный процесс, наращивая функциональные возможности в слабых звеньях [1, 3, 7]. Эф-

фektivность тренировки спортсменов в условиях дефицита кислорода обусловлена тем, что общность физиологических механизмов, обеспечивающих как их резистентность к гипоксии, так и уровень работоспособности, делает такую тренировку экологически обоснованной, позволяет сформулировать индивидуальные предпосылки к ее построению и осуществлять контроль над ее проведением. Сочетание гипоксии с различными физическими напряжениями способствует дифференцированному воздействию на функционально слабые звенья обеспечения работоспособности и предотвращению нарушений в состоянии организма спортсмена [7, 10].

Интервальная гипобарическая тренировка, проведенная на фоне традиционной спортивной тренировки, может повышать общую и специальную работоспособность спортсменов, улучшать функциональное состояние организма, что во многом определяет возможность повышения спортивных результатов [2, 3, 4, 8, 9]. Обнаружено ограниченное число работ, посвященных данному исследованию. В большинстве своем они рассматривают действие гипоксии на организм спортсмена при тренировке в горах. Преимущества гипобарической прерывистой тренировки в барокамере, по сравнению с адаптацией к непрерывной гипоксии в горах, состоит в том, что адаптация в барокамере позволяет постепенно увеличивать интенсивность гипоксического воздействия и свести к минимуму выраженность аварийной стадии адаптации к гипоксии, которая обусловлена стрессом с расточительной тратой энергии и структурных ресурсов организма. Периодическая гипоксия позволяет точно определить или ограничить дозу гипоксического воздействия; адаптация к периодической гипоксии обеспечивается сравнительно кратковременным пребыванием в барокамере, что не дает возможности развиваться «синдрому деадаптации». Курс баротерапии приводит к выраженным субъективным положительным эффектам: повышению психоэмоциональной устойчивости, улучшению сна и настроения. Это может быть связано с уравниванием процессов

торможения и возбуждения в коре головного мозга, нарушенных при чрезмерных статокINETических воздействиях [1, 5, 6, 9].

Цель работы – выявить возможность применения интервальной гипоксической тренировки для повышения физической работоспособности спортсменов циклических видов спорта.

Методы

Проведено исследование 30 спортсменов, специализирующихся в циклических видах спорта. Спортсмены были разделены на 2 группы. Опытную группу составили 20 спортсменов, которые тренировались в обычном режиме и проходили курс интервальной гипобарической гипоксии. Контрольная группа состояла из 10 спортсменов, которые только тренировались. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходной стартовой подготовке.

Адаптацию к гипоксии осуществляли с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал - Антарес». Объем лечебного отсека – 51м³, количество посадочных мест – до 15 человек.

Схема курса интервальной гипобарической гипоксии включала «ступенчатые подъемы» на высоту 1500 метров над уровнем моря в первый день; 2000 метров – во второй, 2500 метров – в третий, 3000 метров – в четвертый и 3500 метров с пятого дня и все последующие сеансы. Спортсмены находились на высоте 3500 метров («плато») не менее 1 часа. «Подъем» осуществлялся со скоростью 3-5 метров в секунду, спуск – 2-3 метра в секунду. Курс состоял из 20 сеансов.

Во время прохождения курса учитывалась динамика субъективных и объективных данных. До сеанса, при выходе на «плато» и после сеанса измерялось артериальное давление, пульс (Polar S 810) и SpO₂ (Viridia M3).

До курса и после его окончания, а контрольной группе исходно и через 30 дней тренировок, всем спортсменам проводилась велоэргометрия с определением PWC₁₇₀, определение максимального потребления кислорода (МПК), спирография (спирометр многофункциональный автоматизированный «Мас»-1), проба Штанге.

Для статистической обработки использовался STATGRAPHICS Plus (Version 2.1). Для сравнения показателей в 2-х связанных выборках применяли одновыборочный критерий Wilcoxon (W), при анализе нескольких независимых выборок использовали метод множественных сравнений по Kruskal Wallis test (H). Данные представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала. Для выявления связи между переменными провели многофакторный регрессионный анализ по Durbin-Watson. Различия считали достоверными при вероятности 95% ($p < 0,05$). Значения p указывали с точностью до трех десятичных знаков, и только в случае, если p меньше 0,001, то в формате « $p < 0,001$ », т.е. в формате указания лишь интервала значений.

Результаты и обсуждение

В опытной группе частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) у спортсменов статистически значимо не изменялись в ходе сеанса гипобаротерапии. Механизмы адаптации к гипоксии у них уже в значительной степени сформированы и закреплены; а степень и последовательность их использования определяется лишь параметрами гипоксического воздействия. При прохождении курса ИГТ ЧСС и АД существенных изменений не претерпевали, что косвенно говорит о физической подготовленности. К тому же, успешность интервальной гипоксической тренировки во многом определяется индивидуальными особенностями функционирования газотранспортных систем организма и поэтому гипобарическая терапия в большей степе-

ни показана устойчивым и среднеустойчивым к дефициту кислорода лицам и не показана неустойчивым к гипоксии.

В опытной группе зарегистрировано увеличение PWC_{170} с 1311 кгм/мин [1020 кгм/мин; 1512 кгм/мин] до ИГТ до 14,49 кгм/мин [12,78 кгм/мин; 16,00 кгм/мин] после ИГТ ($p=0,006$). МПК также увеличилось с 44,75 мл/мин/кг [37,2 мл/мин/кг; 50,0 мл/мин/кг] до ИГТ до 54,0 мл/мин/кг [45,8 мл/мин/кг; 57,0 мл/мин/кг] после ИГТ ($p=0,006$). Полученные результаты свидетельствуют о повышении физической работоспособности спортсменов (таблица 1).

В контрольной группе исходные данные индекса PWC_{170} составляли 1225 кгм/мин [1020 кгм/мин; 1500 кгм/мин], через 30 дней индекс изменился до 1275 кгм/мин [1100 кгм/мин; 1500 кгм/мин] ($p=0,031$). Исходный уровень МПК был 41,75 мл/мин/кг [39,0 мл/мин/кг; 45,4 мл/мин/кг] и через 30 дней составил 41,8 мл/мин/кг [39,0 мл/мин/кг; 45,7 мл/мин/кг] ($p=0,059$). Таким образом, в контрольной группе статистически значимых изменений физиологических показателей в ходе спортивных тренировок за данный отрезок времени не произошло.

При сравнении исходного PWC_{170} и МПК у опытной и контрольной групп статистически значимых различий в показателях не выявлено. Полученные через 30 дней данные показывают статистически значимые отличия в уровне PWC_{170} ($p=0,006$) и МПК ($p=0,058$) у опытной и контрольной групп. Таким образом, у спортсменов, имеющих одинаковый исходный уровень физической подготовки, после прохождения курса ИГТ отмечено увеличение физической работоспособности.

Таблица 1

Динамика показателей физической работоспособности спортсменов циклических видов спорта

Группы	PWC_{170} (кгм/мин)		МПК (мл/мин/кг)	
	исходные	через 30 дней	исходные	через 30 дней
опытная (n=20)	1311 [1020; 1512]	1449* [1278; 1600]	44,75 [37,2; 50,0]	54,0* [45,8; 57,0]
контрольная (n=10)	1225 [1020; 1500]	1275* [1100; 1500]	41,75 [39,0; 45,4]	41,8 [39,0; 45,7]

* - $p < 0,05$ по критерию Wilcoxon.

В опытной группе на основании данных спирографии у спортсменов выявлены изменения показателей функции дыхания. Было отмечено увеличение индекса Тиффно с 85,0% [79,0%; 88,0%] до ИГТ до 95,0% [92,0%; 98,0%] после ИГТ (« $p < 0,001$ », $N=21,86$), также возросла жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) с 5,65 л [4,57 л; 6,32 л] до ИГТ до 6,1 л [5,6 л; 6,9 л] после ИГТ (« $p < 0,001$ », $N=4,047$); увеличился дыхательный объём (ДО) с 1,04 л [0,56 л; 1,71 л] до ИГТ до 1,6 л [1,2 л; 2,72 л] после ИГТ (« $p < 0,001$ », $N=5,99$).

В группе контроля выявлены статистически значимые изменения индекса Тиффно между исходными показателями и через 30 дней ($p=0,027$, $W=79,5$). В показателях ЖЕЛ, ДО статистически значимых изменений не получено (таблица 2).

При сравнении исходных данных у опытной и контрольной групп индекса Тиффно, ЖЕЛ, ДО статистически значимых различий в показателях не выявлено. Через 30 дней показатели демонстрируют статистически значимые отличия в уровне индекса Тиффно (« $p < 0,001$ », $N=17,39$), ЖЕЛ ($p=0,018$, $N=5,56$), ДО ($p=0,013$, $N=6,166$).

Проба Штанге у спортсменов опытной группы составила 64,5 с [60,0 с; 68,0 с] до ИГТ и 77,5 с [76,0 с; 90,0 с] после ИГТ ($p=0,005$, $N=7,834$). У спортсменов контрольной группы статистически значимых отличий между исходными данными и показателями через 30 дней в пробе Штанге не выявлено ($p=0,238$, $W=66,0$). При сравнении опытной и контрольной групп по истечении 30 дней полу-

ны статистически значимые отличия пробы Штанге ($p=0,002$, $N=9,177$). Данные показатели исследования свидетельствуют об увеличении экономизации деятельности дыхательной системы.

Дополнительно проведен многофакторный регрессионный анализ, в результате которого выявлена статистически значимая связь между ЧСС и МПК ($p=0,04$), что подтверждает зависимость МПК от компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Высокие спортивные достижения в циклических видах спорта неразрывно связаны с развитием общей выносливости – способности спортсменов длительное время выполнять любую мышечную работу, вовлекающую в действие большинство мышечных групп и опосредованно положительно влияющую на его спортивную специализацию. Общая выносливость определяется аэробными возможностями организма, то есть способностью выполнять работу за счёт максимального потребления кислорода. Интервальная гипоксическая тренировка в сочетании со спортивной тренировкой повышает МПК и PWC_{170} , а, следовательно, увеличивает общую выносливость и способствует повышению и физической работоспособности спортсменов.

Заключение

1. Курс интервальной гипоксической тренировки в течение 20 дней не вызывает негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы спортсменов.

Таблица 2

Показатели вентиляционной функции легких ($n=30$)

Показатели	Опытная группа ($n=20$)	Контрольная группа ($n=10$)	p N
индекс Тиффно	95,0%* [92,0%; 98,0%]	84,5% [81,0%; 86,0%]	« $<0,001$ » 17,39
ЖЕЛ	6,1 л * [5,6 л; 6,9 л]	4,78 л [4,6 л; 6,35 л]	0,018 5,56
ДО	1,6 л * [1,2 л; 2,72 л]	1,03 л [0,72 л; 1,26 л]	0,013 6,166
проба Штанге	77,5с* [76,0 с; 90,0 с]	60,0 с [56,0 с; 70,0 с]	0,002 9,177

*- $p < 0,05$ по Kruskal Wallis test.

2. Курс интервальной гипоксической тренировки приводит к экономизации функционирования дыхательной системы.

3. Курс ИГТ способствует повышению физической работоспособности спортсменов, что позволяет увеличивать уровень спортивного мастерства.

Литература

1. Аулик, И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И. В. Аулик. – М.: Медицина, 1990. – С. 192.
2. Буртчер, М. Влияние интервальной гипоксической тренировки на реакцию кардиореспираторной системы при физической нагрузке / М. Буртчер, А. М. Цветкова, Е. Н. Ткачук // Нур. Med.J. – 1997. – С. 13 - 14.
3. Коц, Я. М. Спортивная физиология / Я. М. Коц // Учебник для институтов физической культуры. – М.: Физкультура и спорт, 1986. – С. 240.
4. Меерсон, Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1973. – С. 360 - 365.
5. Меерсон, Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1981. – С. 278 - 280.
6. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1993. – С. 331 - 335.
7. Нехвядович, А. И. Индивидуализация тренировки общей выносливости высококвалифицированных пловцов в годичном макроцикле: дис. ... канд. пед. наук. / А. И. Нехвядович. – Мн., 1994. – С. 26.
8. Оладько, А. А. Гипобарическая гипоксия в тренировке и реабилитации спортсменов / А. А. Оладько, Е. А. Лосицкий, Г. М. Загородный // Методические рекомендации – Минск, 2007. – С. 3 - 14.
9. Петрович, Г. И. Оценка специальной физической подготовленности пловцов / Г. И. Петрович // Методические рекомендации. – Мн., 1990. – С. 54.
10. Платонов, В. Н. Гипоксическая тренировка в спорте / В. Н. Платонов, М. М. Булатова // Нур. Med. J. – 1994. – С. 17 – 23.

*Поступила 27.05.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.*

ЭФФЕКТЫ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ АМИНОКИСЛОТ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ УГЛЕВОДОРОДНОЙ ЦЕПЬЮ, L-ТРИПТОФАНА И ТАУРИНА ПРИ ОТМЕНЕ ЭТАНОЛА НА УРОВНИ ТРИПТОФАНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В ТЕМНОВУЮ ФАЗУ

ЗОЛОТУХИН М.М., ДОРОШЕНКО Е.М., РАЗВODOВСКИЙ Ю.Е., СМЕРНОВ В.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», ЦНИЛ

Резюме. Исследовали влияние смесей L-аминокислот (А: Leu:Ile:Val:Tau 1:0,25:0,25:0,5, в/ж, 500мг/кг, В: Leu:Ile:Val:Trp:Tau 1:0,25:0,25:0,4:0,5, в/ж, 600мг/кг) на пул продуктов гидроксилазного пути обмена триптофана и его минорных метаболитов в головном мозге крыс в условиях отмены алкоголя (ОА) после форсированной субхронической алкогольной интоксикации (7 дней, в/ж по 7 г/кг дважды в день). Смесей вводили в световой и темновой период нормального цикла день/ночь при алкоголизации и ОА (12ч). После ОА обнаружено снижение концентрации Trp в среднем мозге, стриатуме, лобной доле коры больших полушарий, 5-гидрокситриптофана (5-HTP) – в лобной доле коры. Кроме этого, ОА снижала содержание мелатонина (Mel) в стриатуме. Через 12ч смесь А снижала уровни Trp в гипоталамусе, среднем мозге, стриатуме, лобной доле коры больших полушарий и 5-HTP в среднем мозге, лобной доле коры больших полушарий. Уровень N-ацетилтриптофана (NAT) снижался в стриатуме и лобной доле коры больших полушарий, и это сопровождалось снижением Mel в стриатуме. Смесь А угнетала транспорт 5-гидроксииндоуксусной кислоты (5-HIAA) из гипоталамуса в кровь. Смесь В увеличивала уровни Trp в гипоталамусе, среднем мозге, стриатуме и синтез серотонина в стриатуме. Уровни триптамина (TRN), Mel были увеличены в среднем мозге и снижены в стриатуме. Мы полагаем, что эффекты обеих смесей могут реализовываться путем модулирования транспорта аминокислот из-за конкурентных отношений между АРУЦ и Trp.

Ключевые слова: метаболизм триптофана, аминокислоты, алкоголь, головной мозг.

Abstract. We investigated the influence of L-amino acids mixtures (mixture A: Leu:Ile:Val:Tau 1: 0,25:0,25:0,5; 500 mg/kg; mixture B: Leu:Ile:Val:Trp:Tau 1:0,25:0,25:0,4:0,5; 600 mg/kg, intragastrically in both light and dark phase of normal light/dark cycle) on the formation of the pool of the products of tryptophan hydroxylase pathway as well as minor metabolites of tryptophan in the brain of rats under conditions of alcohol withdrawal (AW) after subchronic forced ethanol intoxication (7 days, 7 g/kg twice a day, intragastrically). We found AW to evoke a decrease in tryptophan (Trp) levels in midbrain, striatum, frontal cortex, and those of 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in frontal cortex. AW also decreased the content of melatonin (Mel) in striatum. After 12 h of AW mixture A decreased levels of Trp in hypothalamus, midbrain, striatum, frontal cortex and 5-HTP in midbrain and frontal cortex. The level of N-acetyl-tryptophan (NAT) was decreased in striatum and frontal cortex, which was accompanied by a decreased Mel content in striatum. We suggest that mixture A affected the transport of 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) from hypothalamus. Mixture B increased the levels of Trp in hypothalamus, midbrain, striatum as well as synthesis of serotonin in striatum. The levels of tryptamine (TRN) and Mel were increased in midbrain and decreased in striatum. We suppose the effects of both mixtures can be realized by modification of amino acids transport due to competition between BCAA and tryptophan.

Субхроническая алкогольная интоксикация сопровождается изменением уровней аминокислот в тканях [1], в том числе предшественников биогенных аминов. Основными эффектами этанола и его отмены на содержание триптофана и метаболитов гидроксилазного пути его обмена в мозгу являются снижение его доступности в нервной ткани, в результате чего снижается синтез и выброс серотонина [2]. Эффекты этанола могут вовлекаться в изменения продукции и/или секреции эпифизом мелатонина [3].

В последнее время на основе аминокислот активно разрабатываются композиции, оказывающие антиоксидантное и гепатопротекторное действие при сочетанных поражениях печени и центральной нервной системы алкогольного генеза. Среди них заслуживает упоминания композиция аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), таурина и L- триптофана [4,5]. Однако оценка влияния такого сочетания аминокислот при отмене этанола (ОЭ) на содержание триптофана и его основных метаболитов в ЦНС не проводилась. Таким образом, целесообразно оценить эффекты композиций на основе АРУЦ и таурина, содержащих и не содержащих L-триптофан, при ОЭ на уровне интермедиатов гидроксилазного пути его обмена в мозгу, включая N-ацетилсеротонин и мелатонин, а также минорных метаболитов триптофана (N-ацетилтриптофана, триптамина) в темновую фазу нормального светового цикла, поскольку синтез их активен в ночное время.

Цель работы – оценить эффекты совместного введения аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, таурина и L-триптофана на фоне отмены этанола после его субхронического введения на уровне триптофана и его метаболитов в некоторых отделах головного мозга крыс в темновую фазу.

Методы

В опыте использовались 24 белые крысы-самцы Wistar (по 6 в каждой группе) массой 160-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Перед экспериментом

животные проходили период фотоадаптации (14 дней). В течение всего времени эксперимента животные находились при контролируемом нормальном световом цикле (12ч день/12ч ночь). Отмену этанола осуществляли после принудительной алкоголизации по Majchrowicz [6]. Растворы этанола (25% об/об) вводили внутривентрикулярно в дозе 7 г/кг на протяжении 7 сут с интервалом 12 ч (9:00 и 21:00). Композиция А: L-лейцин, L-изолейцин, L-валин и таурин в массовых соотношениях 1:0,25:0,25:0,5, композиция В – L-лейцин, L-изолейцин, L-валин, L-триптофан и таурин 1:0,25:0,25:0,4:0,5 [5]. Растворы композиций А (2,4%) или В (3,0%) вводили внутривентрикулярно через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении всего периода алкоголизации. Суточная доза препаратов составляла 500мг/кг и 600 мг/кг [5] соответственно. Группа интактного контроля вместо растворов этанола и исследуемых композиций получала в эквивалентных количествах изотонический раствор, а группа сравнения, на которой моделировали только ОЭ, получала изотонический раствор вместо композиций. Срок отмены этанола – 12 ч, последнее введение препаратов осуществляли за 1 ч до декапитации. Декапитацию проводили в темновую фазу, отделы головного мозга (гипоталамус, стриатум, средний мозг, лобную долю коры) быстро извлекали и помещали в жидкий азот. Гомогенизацию производили тefлоновым пестиком в 10-кратном объеме среды, содержащей 0,2 М хлорную кислоту, 25 мг/л ЭДТА и 1 мкМ ванилиновой кислоты (VA) (внутренний стандарт). Центрифугировали 15 мин при 13000 g . Супернатанты замораживали и хранили при -80°C. Для введения использовали L-лейцин, L-изолейцин, L-валин (Reanal, Венгрия), L-триптофан и таурин (Sigma, США). Для форсированной алкогольной интоксикации использовался этанол классификации хч. Для приготовления подвижных фаз использовали ацетонитрил и метанол для ВЭЖХ (Merck, Германия), KH_2PO_4 , ЭДТА (Reanal, Венгрия), октилсульфонат и гептилсульфонат натрия (Элсико, Россия), ледяную уксусную кислоту (НеваРеактив, Россия). В качестве эталонных соединений применяли L-трип-

тофан (Trp), серотонин креатинин-сульфат (5-HT), мелатонин (Mel), 5-гидроксииндолуксусную кислоту (5-HIAA), N-ацетил-серотонин (NAS), 5-окситриптофан (5-НТР), триптамин (TRN), N-ацетилтриптофан (NAT), ванилиновую кислоту (VA), (Sigma, США). Растворы стандартов (10 мМ) хранили при -80°C. Рабочие растворы 10 мкМ для Trp и 1 мкМ для 5-HT, 5-HIAA, NAS, Mel, 5-НТР, TRN, NAT хранили при -20°C.

Определение триптофана и его метаболитов проводили методом обращено-фазовой ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100 с детектором флуоресценции (G1321A, Германия). Колонка 3 x 250 мм Sерагон SGX C₁₈, 8 мкм (Элсико, Россия) термостатировалась при 30°C в термостате для хроматографических колонок (G1316A). Скорость потока элюента 0,5 мл/мин. Введение образцов осуществлялось автосамплером (ALS G1313A), объем 20 мкл. Детектирование по природной флуоресценции при длине волны возбуждения 280 нм и испускания 340 нм. Для определения NAS, TRN, NAT и Mel использовали подвижную фазу, содержащую ацетонитрил 18,67% (об.), октилсульфонат натрия 1,67 мМ, уксусную кислоту 17 мМ, ЭДТА 25 мг/л и дигидрофосфат калия 0,1 М. Для определения Trp, 5-НТР, 5-HT, 5-HIAA использовали подвижную фазу, содержащую 0,1М дигидрофосфат калия, 17мМ уксусной кислоты, 25 мг/л ЭДТА, 1мМ гептилсульфоната натрия, 0,8 мМ октилсульфоната натрия и 11% метанола (об.). Интегрирование

и расчет содержания триптофана и его метаболитов проводили с помощью программы ChemStation версии A.10.01 [7]. Статистическая обработка данных (t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ) реализован программой STATISTICA 7.0.

Результаты и обсуждение

В темновую фазу отмена этанола не вызвала достоверных изменений в содержании всех изученных соединений в гипоталамусе крыс, однако отрицательная корреляция уровней 5-НТР – 5-HIAA исчезла и появилась положительная 5-HT–5-HIAA ($r = 0,93$), изменились коэффициенты корреляции TRN–NAT ($r = 0,75$), Mel–TRN ($r = 0,76$) против 0,87 и 0,82 в контроле, соответственно, что может свидетельствовать о влиянии отмены этанола на катаболизм триптофана по гидроксилазному пути и минорным ветвям его деградации в гипоталамусе.

В гипоталамусе композиция А приводила к достоверному повышению уровня 5-HIAA при неизменных уровнях 5-НТР, 5-HT, с одной стороны (табл. 1), и исчезновению корреляционных связей между концентрацией 5-HIAA и уровнями других метаболитов Trp, с другой стороны, что говорит об угнетении транспорта этого метаболита из головного мозга, а также достоверному снижению содержания Trp. В моделируемой ситуации было отмечено повышение уровней таурина, лей-

Таблица 1
Содержание триптофана и его метаболитов в темновую фазу в гипоталамусе крыс через 12 ч после введения композиций А (500 мг/кг) и В (600 мг/кг) на фоне форсированной алкогольной интоксикации (нмоль/г ткани), среднее $\pm$ средняя ошибка среднего

	Контроль	ОЭ	ОЭ + смесь А	ОЭ + смесь В
5-НТР	0,114 $\pm$ 0,0234	0,081 $\pm$ 0,0092	0,169 $\pm$ 0,0793	0,101 $\pm$ 0,0076
5-HIAA	0,174 $\pm$ 0,0396	0,175 $\pm$ 0,0186	0,226 $\pm$ 0,0231†	0,189 $\pm$ 0,0191
Trp	7,82 $\pm$ 0,470	6,81 $\pm$ 0,366	4,96 $\pm$ 0,612*†	9,85 $\pm$ 0,717*†‡
5-HT	0,658 $\pm$ 0,0238	0,709 $\pm$ 0,0389	0,698 $\pm$ 0,0827	0,654 $\pm$ 0,0404
NAS	0,0092 $\pm$ 0,0015	0,0094 $\pm$ 0,00166	0,0228 $\pm$ 0,0103	0,0168 $\pm$ 0,0049
NAT	0,0326 $\pm$ 0,00769	0,0296 $\pm$ 0,0038	0,0982 $\pm$ 0,0755	0,0283 $\pm$ 0,00457
TRN	0,0091 $\pm$ 0,00207	0,0134 $\pm$ 0,00144	0,0199 $\pm$ 0,009	0,0146 $\pm$ 0,00231
Mel	0,0299 $\pm$ 0,00447	0,0422 $\pm$ 0,00848	0,0738 $\pm$ 0,0281	0,0512 $\pm$ 0,0102

Примечание: здесь и в табл. 2-4 $p < 0,05$ по отношению: * — к контролю, † — к ОЭ, ‡ — к ОЭ + смесь А.

Таблица 2

Содержание триптофана и его метаболитов в темновую фазу в среднем мозге крыс через 12 ч после введения композиций А (500 мг/кг) и В (600 мг/кг) на фоне форсированной алкогольной интоксикации (нмоль/г ткани), среднее $\pm$ средняя ошибка среднего

	Контроль	ОЭ	ОЭ + смесь А	ОЭ + смесь В
5-НТР	0,089 $\pm$ 0,0065	0,066 $\pm$ 0,0081	0,052 $\pm$ 0,0064*	0,090 $\pm$ 0,0074†‡
5-НІАА	0,198 $\pm$ 0,0230	0,165 $\pm$ 0,0164	0,165 $\pm$ 0,0170	0,178 $\pm$ 0,0230
Trp	7,958 $\pm$ 0,4132	5,909 $\pm$ 0,3672*	4,090 $\pm$ 0,2586*†	9,003 $\pm$ 0,6543†‡
5-НТ	0,471 $\pm$ 0,0319	0,543 $\pm$ 0,0460	0,571 $\pm$ 0,0322	0,590 $\pm$ 0,0573
NAS	0,00279 $\pm$ 0,00071	0,00531 $\pm$ 0,00158	0,00330 $\pm$ 0,00048	0,00135 $\pm$ 0,00010‡
NAT	0,00711 $\pm$ 0,00082	0,00781 $\pm$ 0,00141	0,00893 $\pm$ 0,00306	0,010 $\pm$ 0,00207
TRN	0,00143 $\pm$ 0,00019	0,00213 $\pm$ 0,00033	0,00186 $\pm$ 0,00028	0,0029 $\pm$ 0,00025*‡
Mel	0,00738 $\pm$ 0,00068	0,0083 $\pm$ 0,00089	0,0113 $\pm$ 0,00201	0,0142 $\pm$ 0,00186*†

цина, валина и снижения содержания тирозина и фенилаланина в плазме крови [5]. Возможно, снижение доступности Trp в нервной ткани связано не только с усилением его катаболизма в периферических тканях [2], но и со снижением транспорта через гемато-энцефалический барьер, поскольку в ситуациях, когда снижается содержание ароматических аминокислот в крови, но повышаются уровни АРУЦ, в головном мозге увеличивается содержание последних, и снижается уровень Trp [8]. Этот эффект может быть потенцирован таурином, так как он активирует транспорт АРУЦ через мембраны [9]. Возможно, этот феномен имеет место в нашем случае, т.к. в плазме повышался уровень таурина. Снижение уровня Trp и отмечаемая тенденция к увеличению содержания NAT, TRN, NAS могут свидетельствовать об адаптивном перераспределении потока Trp между N-ацетилирующей, декарбоксилирующей и гидроксигирующей ветвями его деградации. В пользу этого свидетельствует появление корреляционных связей 5-НТ–5-НТР ($r = -0,91$), 5-НТ–NAS ($r = -0,91$), 5-НТР–NAS ($r = 0,89$), TRN–5-НТР ($r = 0,89$), TRN–5-НТ ($r = 0,87$), TRN–NAS ($r = 0,94$), NAT–5-НТР ($r = 0,95$), NAT–5-НТ ($r = -0,92$), $p < 0,05$. В пользу адаптивного влияния на метаболизм триптофана в гипоталамусе, реализуемого через действие Mel [10], косвенно указывает тенденция к увеличению уровня Mel и появлению корреляционных связей Mel–5-НТР ($r = 0,97$), Mel–5-НТ ($r = -0,90$), Mel–NAS ($r = 0,94$), Mel–NAT ($r = 0,98$) и увеличение величины коэф-

фициента корреляции Mel–TRN ($r = 0,98$). Таким образом, композиция А при данных экспериментальных условиях снижает активность транспорта 5-НІАА из мозга и оказывает адаптивное стимулирующее влияние на метаболизм триптофана в гипоталамусе, возможно, опосредованное через действие Mel.

Через 12 ч после введения композиции В в гипоталамусе повышался уровень Trp. Было показано, что в плазме крови в данной ситуации повышаются уровни таурина, лейцина, валина, тирозина и снижается – фенилаланина [5]. Возможное объяснение повышения содержания Trp в гипоталамусе связано с наличием высокого концентрационного градиента этой аминокислоты между кровью и нервной тканью, несмотря на повышенные уровни АРУЦ и тирозина в крови. Следствием изменения транспорта Trp могло быть увеличение ее доступности в гипоталамусе.

Сравнивая эффекты обеих композиций, можно предположить, что повышение уровня Trp связано с увеличением доступности этой аминокислоты в серотонинергических терминалях за счет поступления его в составе композиции.

В среднем мозге отмена этанола приводила к снижению уровня Trp с тенденцией к снижению содержания 5-НТР и 5-НІАА (табл. 2). Эти изменения объясняются снижением доступности Trp в серотонинергических нейронах. Среди основных факторов, способных влиять на доступность Trp в нервной ткани, выступают ферменты его катаболизма –

индоламин-2,3-диоксигеназа и триптофан-2,3-диоксигеназа; наличие конкурентных отношений между АРУЦ и ароматическими аминокислотами за транспортную систему [11]. Поскольку принципиальными эффекторами индоламин-2,3-диоксигеназы являются цитокины и частично интерфероны, индукция активности этого фермента должна отмечаться при активации иммунной системы. Известно, что последней у животных при алкогольной интоксикации не происходит [11]. Следовательно, ведущая роль в снижении содержания Trp в ЦНС может отводиться триптофан-2,3-диоксигеназе печени, активность которой повышается в период отмены этанола [2, 11]. Отмена этанола не сопровождалась изменением уровней лейцина, изолейцина, валина, тирозина и фенилаланина в плазме крови крыс [5]. Таким образом, вклад АРУЦ в снижение содержания Trp в среднем мозге практически незначителен. Композиция А в среднем мозге приводила к снижению гидроксилирования триптофана за счет снижения доступности этой аминокислоты, что отражалось в достоверном понижении уровней Trp и 5-НТР. Возможно, определенное влияние на их уровни оказывали АРУЦ, влияя на транспорт Trp. Повышение уровней Trp, 5-НТР и появление положительных связей Trp–5-НIAA ($r=0,85$), 5-НIAA–5-НТР ($r=0,80$) в этом отделе мозга после введения композиции В может свидетельствовать об увеличении катаболизма триптофана по гидроксилазному пути. Отмечалось также

повышение уровня TRN, что говорит об увеличении декарбоксилирования Trp. Повышение уровня Mel, возможно, объясняется снижением катаболизма его в этом отделе мозга. При сравнении эффектов композиции В по сравнению с А более высокое содержание Trp, TRN, 5-НТР наблюдалось после введения первой, что связано с активацией гидроксилирования и декарбоксилирования Trp в этом отделе мозга за счет повышения его доступности. Снижение уровня NAS при неизменном содержании 5-НТ явно свидетельствует об угнетении арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы.

В стриатуме крыс отмена этанола вызывала достоверное снижение уровней Trp и Mel в сравнении с контролем (табл. 3). Снижение содержания Trp могло быть связано с усилением его катаболизма в периферических тканях. Появление корреляционных связей Trp–5-НТР ($r=0,95$), 5-НТ–5-НТР ($r=0,73$), 5-НТ–5-НIAA ($r=0,82$), Trp–NAS ($r=-0,84$), а также NAT–5-НIAA ($r=-0,75$), NAT–5-НТ ($r=-0,79$), NAT–NAS ($r=0,81$) при неизменных уровнях NAT и TRN свидетельствует о выраженном изменении обмена триптофана в данном отделе мозга. Снижение содержания Mel, вероятно, связано с увеличением его деградации, поскольку в острую фазу отмены этанола содержание Mel в эпифизе не изменяется [3].

Композиция А в стриатуме не оказывала эффекта на доступность Trp, поскольку содержание его по-прежнему оставалось сни-

Таблица 3

Содержание триптофана и его метаболитов в темновую фазу в стриатуме крыс через 12 ч после введения композиций А (500 мг/кг) и В (600 мг/кг) на фоне форсированной алкогольной интоксикации (нмоль/г ткани), среднее $\pm$ средняя ошибка среднего

	Контроль	ОЭ	ОЭ + смесь А	ОЭ + смесь В
5-НТР	$0,22 \pm 0,0340$	$0,20 \pm 0,0239$	$0,22 \pm 0,0425$	$0,102 \pm 0,0168^{*†‡}$
5-НIAA	$0,17 \pm 0,0359$	$0,12 \pm 0,0198$	$0,15 \pm 0,0269$	$0,200 \pm 0,0193^{\dagger}$
Trp	$10,01 \pm 0,7570$	$7,17 \pm 0,7536^{*}$	$6,12 \pm 0,4080^{*}$	$14,259 \pm 0,9749^{*†‡}$
5-НТ	$0,57 \pm 0,0400$	$0,53 \pm 0,0642$	$0,62 \pm 0,0531$	$0,680 \pm 0,0581$
NAS	$0,023 \pm 0,00266$	$0,0281 \pm 0,00891$	$0,0171 \pm 0,00349$	$0,0358 \pm 0,0201$
NAT	$0,0646 \pm 0,00969$	$0,0513 \pm 0,0057$	$0,0398 \pm 0,00453^{*}$	$0,0456 \pm 0,00432$
TRN	$0,0260 \pm 0,0021$	$0,0269 \pm 0,00766$	$0,0224 \pm 0,0043$	$0,0190 \pm 0,0023^{*}$
Mel	$0,119 \pm 0,00795$	$0,0810 \pm 0,00576^{*}$	$0,0626 \pm 0,00797^{*}$	$0,0564 \pm 0,0111^{*}$

женным. Качественные изменения в корреляционных связях в данной группе при сравнении с ОЭ не претерпевали принципиальных изменений. Кроме этого, понижение уровней Mel и NAT говорит об усилении катаболизма первого и снижении N-ацетилирования Trp за счет снижения его доступности. Такие же эффекты композиции В, а также тенденция к увеличению уровней 5-НТ и NAS и появление корреляции 5-НТ – NAS ($r = 0,87$) после ее введения, свидетельствуют об увеличении катаболизма Trp по гидроксилазному пути. Снижение уровня TRN на фоне повышения содержания Trp, а также отсутствия корреляционных связей между его уровнем и уровнями Trp и 5-НТ свидетельствует об увеличении катаболизма TRN. Достоверное повышение уровней Trp, 5-НIAA и снижение содержания 5-НTP в сравнении с группой ОЭ говорят о стимуляции серотонинергической системы и увеличении оборота трансммиттера в этом отделе мозга, что связано с действием Trp, входящего в состав композиции. Сравнение эффектов обеих композиций показало, что аминоксоль В достоверно повышал содержание Trp и снижал концентрацию 5-НTP по сравнению с аминоксолью А. Это может указывать на усиление катаболизма Trp по гидроксилазному пути в стриатуме.

В лобной доле коры больших полушарий через 12 ч после ОЭ снижалось содержание Trp и 5-НTP в сравнении с контролем, однако содержание 5-НТ и 5-НIAA не изменялось. Композиция А вызывала понижение содер-

жания 5-НTP, Trp и NAT в сравнении с контрольной группой и Trp – при сравнении с группой ОЭ, что свидетельствует о снижении гидроксилирования и N-ацетилирования Trp в серотонинергических терминалях за счет снижения доступности триптофана, что может быть опосредовано совместным действием АРУЦ и таурина на транспорт Trp через гемато-энцефалический барьер [8,9]. Снижение содержания Trp в сравнении с группой ОЭ также объясняется влиянием аминоксоля А на его транспорт. В лобной доле коры композиция В достоверно снижала концентрации 5-НTP и TRN при сравнении с контролем, в то время как содержание Trp и 5-НТ было повышено при сравнении с группой ОЭ. Снижение уровня TRN и появление отрицательной корреляции TRN–5-НТ ($r = -0,86$) может означать изменение относительной значимости гидроксилирования и декарбоксилирования Trp в пользу первого, поскольку метаболизм TRN очень чувствителен к содержанию Trp [12]. При сравнении эффектов аминокселей В и А отмечалось более высокие уровни Trp, 5-НTP и низкий – Mel после введения первого (табл. 4). Это можно объяснить увеличением гидроксилирования Trp в этом отделе мозга за счет повышения содержания Trp с одновременным усилением катаболизма Mel.

Заключение

В темновую фазу ОЭ приводит к снижению содержания Trp в лобной доле коры боль-

Таблица 4
Содержание триптофана и его метаболитов в темновую фазу в лобной доле больших полушарий крыс через 12 ч после введения композиций А (500 мг/кг) и В (600 мг/кг) на фоне форсированной алкогольной интоксикации (нмоль/г ткани), среднее $\pm$ средняя ошибка среднего

	Контроль	ОЭ	ОЭ + смесь А	ОЭ + смесь В
5-НTP	$0,17 \pm 0,0405$	$0,07 \pm 0,0115^*$	$0,05 \pm 0,0042^*$	$0,09 \pm 0,0108^{*‡}$
5-НIAA	$0,10 \pm 0,0086$	$0,11 \pm 0,0155$	$0,09 \pm 0,0104$	$0,10 \pm 0,0118$
Trp	$8,78 \pm 1,0900$	$4,98 \pm 0,4742^*$	$3,63 \pm 0,2859^{*†}$	$10,40 \pm 0,6899^{†‡}$
5-НТ	$0,60 \pm 0,0256$	$0,55 \pm 0,0346$	$0,58 \pm 0,0198$	$0,65 \pm 0,0257^{†}$
NAS	$0,00303 \pm 0,00053$	$0,00287 \pm 0,00042$	$0,00243 \pm 0,00040$	$0,000991 \pm 0,000603$
NAT	$0,0107 \pm 0,00179$	$0,00824 \pm 0,00201$	$0,00492 \pm 0,00090^*$	$0,00853 \pm 0,00143$
TRN	$0,00376 \pm 0,00064$	$0,00227 \pm 0,00040$	$0,0024 \pm 0,00066$	$0,00176 \pm 0,00035^*$
Mel	$0,00857 \pm 0,00137$	$0,00926 \pm 0,00166$	$0,00919 \pm 0,00130$	$0,00578 \pm 0,00059^{‡}$

ших полушарий, среднем мозге, стриатуме и снижению его гидроксирования в лобной доле коры. Отмена этанола снижает содержание Mel в стриатуме и не влияет на содержание минорных метаболитов Тгр во всех исследованных отделах мозга.

Эти эффекты наиболее вероятно опосредуются усилением катаболизма Тгр в периферических тканях, в результате чего снижается доступность Тгр в мозгу. В темновую фазу через 12ч после последнего введения смеси АРУЦ и таурина (А) в дозе 500 мг/кг снижается уровень Тгр в гипоталамусе, среднем мозге, стриатуме, лобной доле коры больших полушарий и активность его гидроксирования в среднем мозге, лобной доле коры; снижается N-ацетилирование Тгр в стриатуме, лобной доле коры больших полушарий и угнетается транспорт 5-Н1АА в гипоталамусе, увеличивается деградация Mel в стриатуме. Таким образом, смесь АРУЦ и таурина оказывает в целом угнетающее действие на центральную серотонинергическую систему мозга.

В темновую фазу через 12 ч после последнего введения композиции АРУЦ, L-триптофана и таурина (В) в дозе 600 мг/кг в гипоталамусе увеличивалась доступность триптофана, но не его катаболизм. В среднем мозге и стриатуме аминоксоль В увеличивал синтез и деградацию 5-НТ, в то время, как в лобной доле коры больших полушарий повышал его синтез. В среднем мозге эта композиция снижала деградацию TRN, Mel, в стриатуме – усиливала ее. В лобной доле коры больших полушарий снижение TRN носило адаптивный характер ввиду перераспределения гидроксирования и декарбоксилирования Тгр. Большинство эффектов этой композиции на метаболизм Тгр обусловлено увеличением его доступности в исследованных отделах мозга. Аминоксоль В оказывал частичное корригирующее действие в отношении серотонинергической системы, стимулируя ее в среднем мозге, стриатуме и лобной доле коры больших полушарий, в отличие от композиции А.

Литература

1. Ledig, M. M. Free amino acid in the brain of ethanol treated rats / M. M. Ledig, J. R. Paria, P. Mandel // *Subst. Alcohol. Actions. Misuse.* – 1982. – Vol. 3, N1-2. – P. 25-30.
2. Badawy, A. A.-B. Tryptophan metabolism in alcoholism / A. A.-B. Badawy // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1999. – Vol. 467. – P. 265-274.
3. Pineal function during ethanol intoxication, dependence, and withdrawal / H. B. Moss [et al.] // *Life Sci.* – 1986. – Vol. 39, N23. – P. 2209-2214.
4. Метаболические эффекты композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина при синдроме отмены этанола / В. Ю. Смирнов [и др.] // *Аминокислоты и их производные в биологии и медицине: материалы II Междунар. науч. конф., Гродно, 10-12 окт. 2001 г. / НАН Беларуси, Институт биохимии, УО ГрГУ им. Я. Купалы; под общ. ред. Л. И. Нефедова.* – Гродно, 2001. – С. 103.
5. Влияние аминокислотных композиций на основе АРУЦ, таурина и триптофана на фонд свободных аминокислот в плазме крови и печени крыс при отмене этанола / В. Ю. Смирнов [и др.]. // *Альманах аминокислоты: от эксперимента к клинике: сб. трудов Респ. конференции, Минск, 29 июня 2007 г. / Бел МАПО.* – Минск, 2007. – С. 45-49.
6. Majchrowicz, E. Animal Models in Alcohol Research / E. Majchrowicz, W. A. Hunt; eds. K. Eriksson, J. D. Sinclair, K. Kiianmaa. – N.Y.: L., 1980. – P. 419-424.
7. Золотухин, М. М. Метод определения метаболитов гидроксильного пути обмена триптофана в эпифизе крысы с помощью ион- парной хроматографии с детектированием по флуоресценции / М. М. Золотухин, Е. М. Дорошенко // *Журнал ГрГМУ.* – 2007. – №2. – С. 25-28.
8. Fernstrom, J. D. Branched-Chain Amino Acids and Brain Function / J. D. Fernstrom // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135. – Suppl. 6. – P. 1539S-1546S.
9. Нефедов, Л. И. Биологическая роль таурина / Л. И. Нефедов // *Весті АН Беларусі.* – 1992. – №3-4. – С. 99-106.
10. Miguez, J. M. Effects of single doses and daily melatonin treatments on serotonin metabolism in rat brain regions / J. M. Miguez, F. J. Martin, M. J. Aldegunde // *Pineal Res.* – 1994. – Vol. 17, N4 – P. 170-176.
11. Tryptophan metabolism in alcoholism. Tryptophan but not excitatory amino acid availability to the brain is increased before the appearance of the alcohol-withdrawal syndrome in men / A. A.-B. Badawy [et al.] // *Alcohol. Alcoholism.* – 1998. – Vol. 34, N4. – P. 616-625.
12. Young, S. N. Tryptophan availability and the control of 5-hydroxytryptamine and tryptamine synthesis in human CNS / S. N. Young, S. Gauthier // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1981. – Vol. 133. – P. 221-230.

Поступила 02.07.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ОЦЕНКА СТРУКТУРНОГО СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОЙ ФАЗЫ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ ФЛЮОРЕСЦЕНТНЫМ МЕТОДОМ

ИВАНОВА С.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра медицинской и биологической физики*

Резюме. Для всех исследуемых групп была выявлена однородность свойств аннулярного липидного фонда и гетерогенность общего липида. При этом микровязкость аннулярных липидов была снижена по сравнению с общим липидным слоем. Было также установлено, что при таких заболеваниях печени, как хронический гепатит с минимальной клинико-лабораторной активностью и цирроз происходили существенные изменения физического состояния липидной фазы плазматических мембран эритроцитов. Структура всего липидного бислоя (и аннулярного и общего) становилась более упорядоченной, жесткой, увеличивалась его микровязкость, особенно в области общего липидного фонда, удаленного от белков. Конформационные изменения в мембране выражались в уменьшении доступности белков для тушения пиреном и эффективности тушения, что сопровождалось также уменьшением триптофанилов, доступных тушению зондом. Такие нарушения в мембранах эритроцитов, несомненно, должны приводить к изменению функционального состояния клетки и являться одними из важнейших параметров, сопровождающих данные заболевания.

Ключевые слова: мембранные и ферментные системы, липидный бислой, заболевания печени.

Abstract. In diseases of the liver (chronic hepatitis with the minimal clinical-laboratory activity and cirrhosis) the essential changes of the physical state of lipid phase of plasmatic erythrocytes membranes have been established by fluorescent method. The structure of lipid bilayer (annular and general) became more ordered, rigid. Its microviscosity increased, especially in the field of the general lipid fund removed from the proteins. Conformation changes in the membrane were expressed in decreasing of proteins accessibility for suppression by pyren and efficiency of suppression that was also accompanied by the reduction in tryptophan quantity, accessible to suppression. Such infringements in the plasmatic erythrocytes membranes should lead to changes in the functional condition of the cell and must be one of the major parameters accompanying the given diseases.

Современный подход к изучению патогенеза заболеваний требует исследования патологических процессов на уровне клеток, субклеточных структур и их мембранных и ферментных систем. Биологические мембраны постоянно находятся под воздействием разнообразных молекул, которые по-

ступают из межклеточной среды и цитоплазмы. К таким молекулам относятся гормоны, белки, лекарственные вещества, метаболиты и др. Эти вещества либо прямо действуют на мембрану, либо связываются с ней, либо проникают через нее в клетку. Поэтому изменения в структурно-функциональной организации клеточных мембран будут являться основополагающими факторами для реализации целого ряда патологических состояний и, как

Адрес для корреспонденции: 210041, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 41, к. 2, кв. 9, моб. +375-297-128-128, +375-336-77-85-93, e-mail: ablajey@yandex.ru. - Иванова С.В.

полагают, во многих случаях будут первопричиной заболевания или его наиболее тяжелых симптомов. Многими авторами установлены существенные изменения в структурно-функциональном состоянии мембран при различных заболеваниях, в том числе и при заболеваниях печени [2, 8, 9, 10, 11].

Такие клетки, как эритроциты, первыми вступают во взаимодействие со всеми эндо- и экзогенными химическими соединениями перед их биотрансформацией в печени. Нарушения структуры и физико-химических свойств мембран эритроцитов могут оказать влияние на транспорт различных соединений и их передачу от эритроцитов к гепатоцитам. И, наоборот, метаболиты, образующиеся в гепатоцитах и поступающие в русло крови, при различных видах патологии печени могут индуцировать нарушения целостности мембран и внутриклеточного метаболизма эритроцитов. Функционирование мембранных рецепторов и ферментов в значительной мере определяется физическим состоянием (в частности вязкостью) их липидного окружения.

Для исследования состояния липидного бислоя мембран широко применяются различные флуоресцентные зонды. Одним из них является пирен, обладающий рядом полезных свойств [6]. Пирен способен образовывать долгоживущие комплексы (10^{-7} с), эксимеры, причем из-за большого времени жизни вероятность образования эксимеров достаточно высока при низких концентрациях зонда, которые практически не нарушают структуру мембраны. Кроме того, благодаря перекрыванию спектров поглощения зонда и спектров испускания триптофанилов, происходит индуктивно-резонансный перенос энергии (ИРПЭ) с мембранных триптофанилов на пирен, и возбуждаются молекулы пирена, расположенные в непосредственной близости к мембранным белкам [5], что позволяет определить расположение белков и липидов относительно друг друга.

Поэтому целью нашего исследования было: 1) изучить с помощью флуоресцентного зонда пирена структурно-физическое состояние липидного бислоя мембран эритроцитов

при таких заболеваниях печени, как хронический гепатит с минимальной клинико-лабораторной активностью и цирроз; 2) оценить возможные конформационные изменения мембранно-связанных белков и липидной фазы мембран при данных заболеваниях.

Методы

Исследованы мембраны эритроцитов 33 больных с хроническими заболеваниями печени. Из них 21 человек – больные хроническим гепатитом с минимальной клинико-лабораторной активностью (ХГ), 12 человек – больные циррозом печени (ЦП). Контрольную группу составили 14 практически здоровых доноров. Выделение плазматических мембран эритроцитов проводили по методу [1, 7]. В качестве среды измерения использовали фосфатный буфер pH 7,4. Концентрацию белка в исследуемых растворах мембран измеряли по Лоури. Конечные рабочие концентрации пирена в растворах мембран составили 1-10 мкмоль. Спектры флуоресценции регистрировали с помощью спектрофлуориметра СФЛ 1211-А с использованием кварцевой кюветы 1X1 см. Титрование мембран пиреном проводили следующим образом. К 2 мл суспензии мембран с концентрацией белка 0,1 мг на 1 мл при интенсивном перемешивании порциями по 2 и 4 мкл добавляли раствор пирена в этаноле. Через 5 минут инкубации при 25°C с очередной порцией зонда регистрировали спектры флуоресценции мономерной (F_m) и эксимерной (F_e) формы пирена в максимумах эмиссий 374 и 470 нм соответственно. Возбуждение флуоресценции проводилось на длинах волн 286 и 337 нм. Нами также учитывалось то, что при длине волны 286 нм, наряду с пиреном, вклад в регистрируемый сигнал вносят также сами остатки триптофана. Вклад триптофановой эмиссии в области свечения мономерной и эксимерной форм пирена учитывали путем сравнения со спектром триптофановой флуоресценции мембран эритроцитов без пирена (вычитали). Коэффициент эксимеризации пирена $N = \frac{F_e}{F_m}$ рассчитывали также для двух волн возбуждения 286 (N_{286}) и 337 (N_{337}) нм.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica» с использованием методов оценки нормальности распределения Колмогорова-Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Достоверность различий рассчитывали с помощью непараметрического дисперсионного анализа по методам Фридмана и Вилкоксона, а также Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни с учетом поправки Бонферони.

Результаты и обсуждение

В группах больных ХГ и ЦП и в контрольной группе нами были изучены спектры флуоресценции мембран эритроцитов и спектры пирена, добавленного к суспензии мембран. Спектры флуоресценции мембран эритроцитов для всех исследуемых групп имели один хорошо выраженный максимум при длине волны 333 нм, обусловленный остатками триптофана белков (рис. 1). Положение этого максимума свидетельствовало о том, что триптофановые остатки находятся в неполярном, гидрофобном окружении [3, 14]. Величина интенсивности флуоресценции мембран F_0 в максимуме составила для контрольной группы $0,73 \pm 0,02$ усл. ед. В группе больных ЦП данный показатель достоверно снижался на 25% по сравнению с КГ и составил $0,55 \pm 0,04$ усл. ед. ($p=0,0013$), а в группе больных ХГ –

на 21% и был равен $0,58 \pm 0,05$ усл. ед. (в данной группе достоверных различий от контрольной группы не наблюдалось).

При добавлении пирена к суспензии мембран эритроцитов наблюдался ИРПЭ с остатков триптофана на пирен, который сопровождался тушением флуоресценции остатков триптофана и увеличением интенсивности флуоресценции пирена [4, 12] (рис. 1). Известно также [4, 5, 8, 12], что при возбуждении светом с длиной волны 337 нм флуоресценция принадлежит суммарному пирену, локализованному как вблизи белка, так и в невозмущенном белками липидном бислое (общий бислойный липидный фонд). При возбуждении светом с длиной волны 286 нм – пирену, расположенному в прибелковой области и возбуждаемому за счет безызлучательного переноса энергии с мембранных триптофанилов на пирен (аннулярный липидный фонд).

Анализ полученных экспериментальных данных выявил следующие закономерности. Зависимость коэффициента эксимеризации пирена в плазматических мембранах эритроцитов от концентрации зонда в двойных обратных координатах приведена на рис. 2.

Во всех исследуемых группах для пирена, расположенного в области аннулярных липидов, данная зависимость была линейна, тогда как для суммарно возбуждаемого пирена

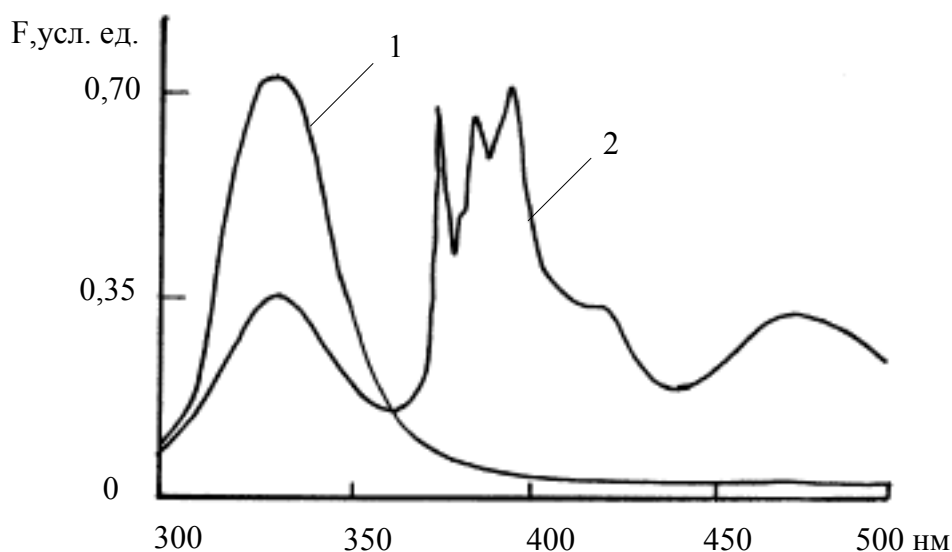


Рис. 1. Спектр флуоресценции мембран эритроцитов (0,1 мг белка в 1 мл) без пирена (1) и в присутствии пирена в концентрации 2 мкмоль (2); возбуждение светом с длиной волны 286 нм.

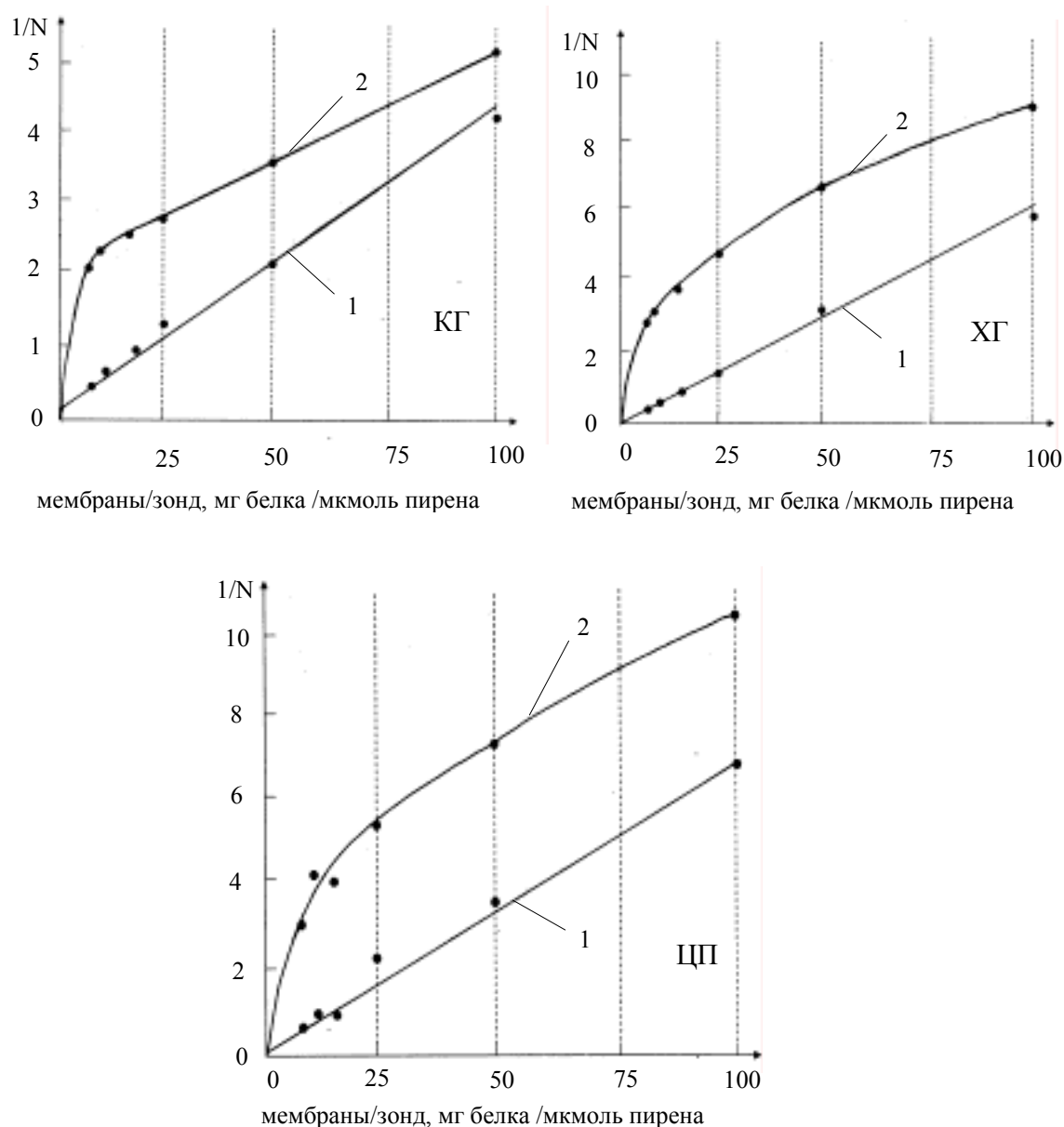


Рис. 2. Зависимость обратной величины степени эксимеризации пирена от концентрации зонда в мембранах эритроцитов в КГ и при заболеваниях печени (ХГ, ЦП): 1 – при возбуждении светом с длиной волны 286 нм, 2 – при возбуждении 337 нм.

на она имела нелинейный вид. Это свидетельствовало о достаточной однородности аннулярного липидного фонда и гетерогенности физических свойств общего бислойного липида. Полученные нами данные согласуются с теоретическими и экспериментальными данными, приведенными многими авторами о наличии мембранных липидов с различными физическими свойствами [8, 12, 13]

Нами также было установлено, что для всех исследуемых групп обратная величина коэффициента эксимеризации пирена в обла-

сти общего липидного фонда была меньше, чем в области аннулярных липидов: на 34-81% для КГ, на 45-86% для группы больных ХГ и на 39-79% для больных ЦП (для концентраций пирена 1-10 мкмоль соответственно). Это означает, что текучесть аннулярного липида повышена, а микровязкость понижена по сравнению с общим липидом и эта закономерность не зависит от тяжести заболевания. Аналогичное уменьшение микровязкости в области аннулярных липидов было получено в работе [12] для синаптических мембран мозга крыс.

В качестве объяснения полученных результатов были высказаны предположения об избирательной электростатической ассоциации с белками кислых фосфолипидов или о возможном разупорядочивающем влиянии экспонированных в гидрофобную область заряженных аминокислотных остатков. Однако для более точной оценки микровязкости обоих липидных фондов необходимо независимое определение доли аннулярного липида или коэффициента распределения зонда между липидными фондами.

В то же время, при заболеваниях печени каждый из липидных фондов претерпевал следующие изменения (табл. 1). Величина соотношения эксимерной и мономерной флуоресценции пирена N_{337} в области общего липидного бислоя мембран эритроцитов достоверно снижалась по сравнению с КГ: у группы больных ХГ – на 23 – 43% ($p=10^{-6}$), у больных ЦП – на 33 – 48% ($p=10^{-6}$). В области аннулярного липида коэффициент эксимеризации пирена N_{286} достоверно снижался только в группе больных ЦП на 25-44% по сравнению с КГ. В группе больных ХГ данный показатель не отличался от КГ, оставаясь достоверно выше коэффициента эксимеризации в группе больных ЦП на 22-100% ($p=10^{-6}$) для разных концентраций зонда. Снижение степени эксимеризации пирена в группах больных ХГ и ЦП по сравнению с КГ может быть обусловлено уменьшением латеральной диффузии зонда и увеличением структурной упорядоченности липидного бислоя, а, следовательно, и микровязкости мембран эритроцитов при данных заболеваниях. Причем при

циррозе печени увеличивалась микровязкость как общего липида, так и липидного слоя в прибелковой области. При хроническом гепатите с минимальной клинико-лабораторной активностью увеличение микровязкости было характерно только для области общего липида, прямо не взаимодействующего с белками. Таким образом, при данных заболеваниях печени мембрана эритроцитов становилась более жесткой, упорядоченной, увеличивалась микровязкость ее липидного бислоя, однако наибольшие изменения происходили при циррозе печени и в области липида, свободного от влияния белков (таблица 1).

Используя метод ИРПЭ можно также изучить взаимное расположение белков и липидов клеточных мембран. Согласно [6], в сложных белково-липидных системах доноры энергии (триптофановые остатки) находятся на разном расстоянии от акцептора (пирена), распределенного в липидном слое, и условно делятся на две группы. К первой группе относятся белки, расположенные близко к липидам, принимающие участие в переносе энергии и доступные тушению пиреном (доноры первой группы). Вторая группа – это более удаленные части белковых молекул или несвязанные с мембранами белки, практически не подвергающиеся тушению (доноры второй группы).

Анализ данных о тушении пиреном флуоресценции триптофановых остатков в мембранах эритроцитов в двойных обратных координатах показал, что для всех исследуемых групп экспериментальные точки укладывались на прямые линии (рис. 3).

Таблица 1

Зависимость степени эксимеризации пирена (N_{337} и N_{286}) от концентрации зонда (с, мкмоль) в суспензии мембран эритроцитов

с	N_{337}			N_{286}		
	КГ	ХГ	ЦП	КГ	ХГ	ЦП
1	0,21±0,02	0,12±0,01 ¹	0,11±0,02 ¹	0,32±0,05	0,22±0,03 ²	0,18±0,02 ¹
2	0,29±0,02	0,17±0,01 ¹	0,15±0,03 ¹	0,62±0,10	0,44±0,06 ²	0,36±0,06 ¹
4	0,38±0,02	0,24±0,02 ¹	0,24±0,04 ¹	1,06±0,18	1,01±0,12 ²	0,64±0,12 ¹
6	0,43±0,03	0,29±0,02 ¹	0,29±0,03 ¹	1,48±0,27	1,57±0,15 ²	1,11±0,17 ¹
8	0,46±0,04	0,35±0,02 ¹	0,29±0,04 ¹	1,85±0,36	2,29±0,16 ²	1,14±0,20 ¹
10	0,53±0,06	0,39±0,03 ¹	0,35±0,04 ¹	2,73±0,67	2,75±0,22 ²	1,70±0,24 ¹

Примечание. Достоверность различий по сравнению: ¹ – с КГ, ² – с группой ЦП.

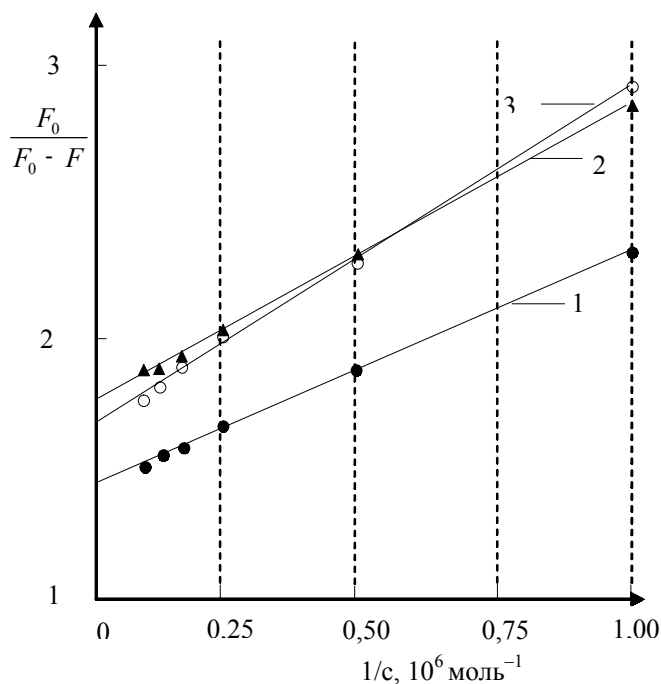


Рис. 3. Зависимость тушения флуоресценции остатков триптофана в мембранах эритроцитов в контрольной группе (1), в группе ХГ (2) и в группе ЦП (3) от обратной концентрации зонда.

Наблюдалось достоверное увеличение обратной величины степени тушения триптофановой флуоресценции в группе больных ЦП и ХГ по сравнению с КГ: на 20–34% для ХГ ($p=10^{-6}$) и на 14–36% для ЦП ($p=10^{-6}$). Рост данного показателя и различные углы наклона зависимостей, полученных в группах ХГ и ЦП по сравнению с КГ, свидетельствовали об уменьшении эффективности переноса энергии с мембранных триптофанилов на пирен для исследуемых групп больных. Помимо этого, экстраполяция экспериментальных данных к бесконечной концентрации акцептора ($c \rightarrow \infty$) позволила рассчитать относительное содержание доноров первой группы F_2/F_0 , которое определялось обратной величиной отрезка, отсекаемого прямыми на оси $\frac{F_0}{F_0 - F}$ (рис. 3, табл. 2).

Доля триптофанилов, доступных тушению пиреном, также уменьшалась в группах ХГ и ЦП по сравнению с КГ (на 17% и 11% соответственно) и составляла 71% суммарного триптофана для КГ, 59% – для группы больных ХГ и 63% – для группы ЦП.

Полученные экспериментальные данные позволили также оценить среднее расстояние между поверхностью бислоя и донорами первой группы. Это можно сделать, анализируя параметр θ , который характеризуется величиной тангенса угла наклона концентрационной зависимости тушения пиреном флуоресценции мембранных триптофанилов, представленной на рис. 3. Величина θ в наших экспериментах достоверно увеличивалась на 52% в группе больных ХГ ($p=0,0016$) и на 95% в группе больных ЦП ($p=0,0043$) по срав-

Таблица 2

Параметры физического состояния липидной фазы мембран эритроцитов при заболеваниях печени и в контрольной группе (относительное содержание доноров первой группы (F_2/F_0) и θ)

F_2/F_0			θ		
КГ	ХГ	ЦП	КГ	ХГ	ЦП
0,71	0,59	0,63	$0,85 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,09^1$	$1,66 \pm 0,18^1$

Примечание. ¹ – достоверность различий по сравнению с КГ. Пояснения для θ см. в тексте.

нению с КГ (табл. 2). Это указывало на увеличение расстояния между белками – донорами первой группы и акцептором энергии – пиреном, а, следовательно, в уменьшении доступности белка для тушения пиреном. Возможно, при данных заболеваниях происходило изменение конформационного состояния мембранных белков, которое выражалось в более глубоком погружении белков в мембрану эритроцитов относительно липидного бислоя, либо в перестройках белковых молекул на уровне третичной и четвертичной структуры.

Заключение

В результате проведенных экспериментов была выявлена однородность свойств аннулярного липидного фонда и гетерогенность общего липида, что было характерно для всех исследуемых групп. При этом микровязкость аннулярных липидов была снижена по сравнению с общим липидным слоем. Также можно сделать вывод о том, что при таких заболеваниях печени, как хронический гепатит с минимальной клинико-лабораторной активностью и цирроз происходили существенные изменения физического состояния липидной фазы плазматических мембран эритроцитов. Структура всего липидного бислоя (и аннулярного, и общего) становилась более упорядоченной, жесткой, увеличивалась его микровязкость, особенно в области общего липидного фонда, удаленного от белков. Конформационные изменения в мембране выражались в уменьшении доступности белков для тушения пиреном и эффективности тушения, что сопровождалось также уменьшением доли триптофанилов, доступных тушению зондом. Уменьшалась также величина интенсивности

собственной флуоресценции мембранных триптофананилов. Такие нарушения в мембранах эритроцитов, несомненно, должны приводить к изменению функционального состояния клетки и являться одними из важнейших параметров, сопровождающих данные заболевания.

Литература

1. Акоев В. Р., Бобровский Р. В., Жадан Г. Г. и др. // Биол. мембраны, 1991. – Т. 8. – №1. – С. 78–84.
2. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я., Горштейн Э. Ф. и др. Успехи гепатологии. – Сб. научн. тр., 1981. – в. 9. – С. 5–24.
3. Бурштейн Э. А. Собственная люминесценция белков (природа и применение). – В сб. Итоги науки и техники. Биофизика, М.: ВИНТИ, 1976. – Т.6.
4. Добрецов Г. Е., Спирин М. М., Карманский И. М. // Биохимия. – 1980. – Т. 45. – в. 4. – С. 622–628.
5. Добрецов Г. Е., Спирин М. М., Карякин А. В., Арчаков А. И., Борщевская Т. А. // Биохимия. – 1981. – Т. 46. – №3. – С. 504–511.
6. Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. – М.: Наука. – 1989. – 277 С.
7. Dodge J. T., Mitchell C., Hanahan D. J. et al. Arch. Biochem. Biophys. – 1963. – Vol. 100. – № 1. – P. 119–130.
8. Егуткин Г. Г., Житкович А. В. // Биол. науки. – 1990. – №8. – С. 30–37.
9. Егуткин Г. Г., Якубовский С. М., Гацко Г. Г. // Радиобиология. – 1993. – в. 1. – С. 61–65.
10. Зима Г. В., Древалъ В. И. // Радиационная биология, радиоэкология. – 2000. – Т.40. – №3. – С. 261–265.
11. Калнина И. Э., Блума Р. К. Флуоресцентные методы исследования и клинической диагностики: Сб. научн. тр. – 1991. – в. 1. – С. 29–39.
12. Окунь И. М., Калер Г. В., Волковец Т. М., Мережинская Н. В., Конев С. В. // Биохимия. – 1986. – Т.51. – в. 7. – С. 1132–1140.
13. Самойленко Г. Г., Калер Г. В., Конев С. В., // Биофизика. – 1999. – Т. 44. – №3. – С. 455–460.
14. Черницкий Е. А. Люминесценция и структурная лабильность белков в растворе и клетке. Минск. – 1972. – 278с.

Поступила 15.03.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ПАТОГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЛИПОВ ЖЕЛУДКА

МЕДВЕДЕВ М.Н., САМСОНОВА И.В., ГОЛУБЦОВ В.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В статье представлены данные изучения возрастной и половой структуры больных с полипами желудка, а также гистологического строения полипов желудка, выявленных при проведении фиброгастроскопии в Витебской областной клинической больнице в 2006 году, с оценкой их злокачественного потенциала.

Показано, что среди полипов желудка преобладающей гистологической формой являлись гиперпластические полипы, не являющиеся опухолью как таковой и возникающие в результате нарушения регенераторных процессов на ограниченном участке слизистой оболочки желудка.

Наличие в ряде случаев в гиперпластических полипах очагов аденоматоза позволило предположить морфогенетическую связь гиперпластических и аденоматозных полипов, представляющих собою способную к малигнизации истинную доброкачественную опухоль желудка, и возможность аденоматозной трансформации гиперпластических полипов. В связи с этим нам представляется обоснованным выделение гистологической формы «гиперпластический полип с очаговым аденоматозом».

Более частая встречаемость всех выявленных гистологических форм полипов желудка (гиперпластический, аденоматозный, гиперпластический с очаговым аденоматозом) в возрастных группах старше 40 лет как у мужчин, так и у женщин, обусловлена, вероятно, возрастными изменениями регенераторных процессов в организме и, в частности, в слизистой оболочке желудка и связанной с этим структурной перестройкой.

Ключевые слова: *желудок, полипы, морфологическая характеристика.*

Abstract. The article contains data of investigation of age and sex structure of patients with stomach polyps, revealed on fibrogastroduodenoscopy at Vitebsk regional clinical hospital in 2006 as well as data on their histological structure and malignancy. It was shown, that the predominant histologic form of stomach polyps was hyperplastic polyp, not being a tumour and resulting from the disturbances of regenerative processes on the limited site of the stomach mucous membrane.

The presence of adenomatosis foci in some hyperplastic polyps allowed to assume morphogenetic connection between hyperplastic and adenomatous polyps, being true benign tumour of the stomach capable of malignization, and the possibility of adenomatosis transformations. In this connection we propose to distinguish the particular histologic form “hyperplastic polyp with focal adenomatosis”.

More frequent occurrence of all revealed histologic forms of stomach polyps (hyperplastic, adenomatous, hyperplastic with focal adenomatosis) in patients over 40 years both in men, and in women, is caused, possibly, by the age changes of regenerative processes in an organism and, particularly, in the stomach mucous membrane, and the structural reorganization associated with it.

В последние годы в экономически развитых странах наблюдается снижение заболеваемости раком желудка. Одной из причин данной тенденции, возможно, является совершенствование диагностики и лечения предраковых заболеваний. К предраковым изменениям, по мнению большинства

авторов, относятся гиперплазия, атрофические изменения и дисплазия эпителия, а к предраковым состояниям – язвенная болезнь желудка, культя желудка, пернициозная анемия, болезнь Менетрие, полипы, хронические гастриты [4]. Однако среди исследователей до сих пор нет единого мнения не только о злокачественном потенциале различных гистологических форм полипов желудка, но даже о гистологической классификации полипов желудка.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра патологической анатомии, р.тел. 22-41-82. - Медведев М.Н.

Полиповидные образования желудка являются следствием различных патогистологических состояний: могут быть собственно новообразованиями, результатом воспаления, гиперплазии, гамартомами, гетеротопиями [4]. В отечественной литературе все полипы желудка было принято называть аденоматозными с выделением среди них простых и пролиферирующих [1]. В последние годы в большинстве классификаций, в том числе и в классификации ВОЗ, аденоматозные полипы (доброкачественные опухоли) отделяют от гиперпластических, включенных в группу опухолеподобных процессов [3]. Хотя эта концепция признается большинством авторов, номенклатура варьирует. Так, гиперпластические полипы также называют гиперплазиогенными, а аденоматозные – метапластическими, ворсинчатыми, неопластическими [7, 11]. Большинство исследователей считают, что малигнизация редко встречается в гиперпластических полипах [5, 6, 8], злокачественное же перерождение аденоматозных полипов составляет от 5 до 70% [5, 8, 10]. В связи с этим аденоматозные полипы, расцениваемые как истинные доброкачественные эпителиальные опухоли желудка, относят к предраковым состояниям, в то время как гиперпластические полипы считаются опухолеподобными образованиями [2, 5, 12]. При этом в структуре полипов желудка отмечается преобладание гиперпластических полипов над аденоматозными [7].

Целью исследования явился анализ возрастной и половой структуры больных с полипами желудка, а также гистологического строения полипов желудка, выявленных при проведении фиброгастроскопии в Витебской

областной клинической больнице в 2006 году, с оценкой их злокачественного потенциала.

Методы

Изучены архивы за 2006 год Витебского областного клинического патологоанатомического бюро – биопсийные журналы и гистологические препараты. Все больные были разделены на возрастные группы: до 30 лет, 31-40 лет, 41-50 лет, 51-60 лет, 61-70 лет, 71 год и старше с учетом пола. Изученные гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа и азуром.

Результаты и обсуждение

Всего в 2006 году при проведении фиброгастроскопии в Витебской областной клинической больнице (ВОКБ) было выявлено 224 больных полипами желудка (мужчины – 81, женщины – 143). Выявленные гистологические формы полипов представлены в таблице 1. При анализе морфологической структуры полипов желудка использовалась классификация ВОЗ. В группу «гиперпластические полипы» нами были включены гиперпластические полипы и фовеолярная гиперплазия, являющаяся, по мнению многих авторов, начальной стадией развития гиперпластического полипа [12]. Нами выделялась также группа «Гиперпластический полип с очаговым аденоматозом», когда в гиперпластическом полипе имелся очаг (чаще у верхушки) аденоматозного строения [9].

Гиперпластические полипы на нашем материале выявлены в 197 случаях (87,9%). Микроскопически гиперпластические полипы

Таблица 1

Гистологические формы полипов желудка, выявленных при проведении фиброгастроскопии у больных в ВОКБ в 2006 году

Гистологические формы полипов	Число наблюдений	Из них	
		У мужчин	У женщин
Гиперпластический полип	197 (87,9 %)	70 (31,3 %)	127 (56,7 %)
Аденоматозный полип	17 (7,6 %)	7 (3,1 %)	10 (4,5 %)
Гиперпластический полип с очаговым аденоматозом	10 (4,5 %)	4 (1,8 %)	6 (2,7 %)
Всего:	224 100 (%)	81 (36,2 %)	143 (63,8 %)

были построены из желез разной формы и размеров, выстланные высоким цилиндрическим эпителием с базально расположенными ядрами (рис.1).

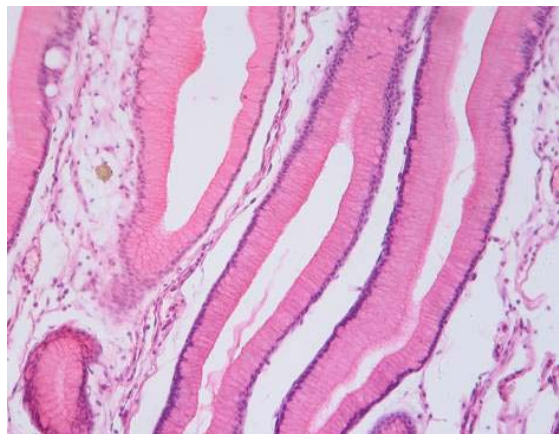


Рис. 1. Гиперпластический полип (окраска гематоксилином-эозином, х200).

В 127 (64,5%) полипах обнаружены кистозно расширенные железы. В 134 (68%) случаях отмечалась умеренная и выраженная воспалительная инфильтрация; в 26 (13,2%) гиперпластических полипах отмечена перестройка желез по кишечному типу.

Аденоматозные полипы нами выявлены в 17 случаях (7,6%). В 5 случаях (29,4%) они имели папиллярное строение, в 7 (41,2%) – тубулярное и в 5 (29,4%) – папиллярно-тубулярное. Эпителий аденоматозных полипов узкий, базофильный, с вытянутыми палочковидными ядрами, расположенными на разных уровнях, железы плотно прилегают одна к другой (рис.2).

В аденоматозных полипах в 6 случаях (35,3%) отмечалась умеренная, а в 4 (23,5%) – выраженная дисплазия, что указывает, на наш

взгляд, на значительный злокачественный потенциал этих полипов. В связи с этим можно согласиться с мнением авторов, считающих аденоматозные полипы истинными доброка-

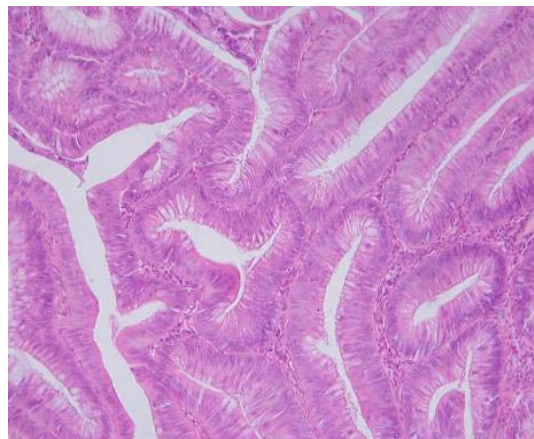


Рис. 2. Аденоматозный полип желудка (окраска гематоксилином-эозином, х200).

чественными опухолями, способными к малигнизации [2,7]. В нашем материале малигнизация аденоматозного полипа в высокодифференцированную аденокарциному отмечена в одном наблюдении, что составило 5,8% от всех аденоматозных полипов. В то же время анализ гастробиоптатов экзофитных полиповидных форм рака желудка (этот материал не учитывался, т.к. рак желудка не входил в данное исследование) позволяет предположить, что процент малигнизации аденоматозных полипов значительно выше. Однако в случаях, когда все полиповидное образование представляет собой рак и не имеет участков аденоматозного строения, не представляется возможным решить вопрос, малигнизированный ли это полип или первично полиповидная форма рака.

Таблица 2

Возрастная структура больных с полипами желудка, выявленными при проведении фиброгастроскопии в ВОКБ в 2006 году (мужчины)

Гистологическая форма полипов	Возраст (лет)					
	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и более
Гиперпластический полип	5		9	20	15	21
Аденоматозный полип			1	1		5
Гиперпластический полип с очаговым аденоматозом				1	3	

Таблица 3

**Возрастная структура больных с полипами желудка, выявленными при проведении
фиброгастроскопии в ВОКБ в 2006 году (женщины)**

Гистологическая форма полипов	Возраст (лет)					
	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и более
Гиперпластический полип	2	6	17	31	38	33
Аденоматозный полип			1	3	4	2
Гиперпластический полип с очаговым аденоматозом			1	2	1	2

Возрастная характеристика больных с полипами желудка представлена в таблицах 2 и 3.

Как видно из таблиц 2 и 3, все гистологические формы полипов желудка наиболее часто встречались в возрастных группах старше 40 лет, что, по-видимому, связано с нарушением с возрастом регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка и связанной с этим перестройкой.

Заключение

Таким образом, среди полипов желудка преобладающей гистологической формой является гиперпластический полип. Гиперпластические полипы не являются опухолями и возникают в результате нарушения регенераторных процессов на ограниченном участке слизистой оболочки желудка.

Истинной доброкачественной опухолью желудка, способной к малигнизации, является аденоматозный полип. Наличие в ряде случаев в гиперпластических полипах очагов аденоматоза позволяет предположить морфогенетическую связь гиперпластических и аденоматозных полипов и возможность аденоматозной трансформации. В связи с этим нам представляется обоснованным выделение гистологической формы «гиперпластический полип с очаговым аденоматозом».

Как у мужчин, так и у женщин все выявленные гистологические формы полипов желудка (гиперпластический, аденоматозный, гиперпластический с очаговым аденоматозом) чаще встречаются в возрастных группах старше 40 лет, что обусловлено, вероятно, возра-

стной структурной перестройкой слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Головин, Д. И. Атлас опухолей человека / Д. И. Головин. – Л.: Медицина, 1975. – 320 с.
2. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин [и др.]; под общ. ред. Л. И. Аруина. – М.: Трида-Х, 1998. – 496 с.
3. Оота, К. Гистологическая классификация опухолей пищевода и желудка. Международная гистологическая классификация опухолей № 18. // К. Оота, Л. Т. Собин. – М.: Медицина, 1982. – 52 с.
4. Опухоли желудка. Клиника и диагностика / В. Х. Василенко [и др.]; под общ. ред. В. Х. Василенко. – М.: Медицина, 1989. – 288 с.
5. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство: в 2-х т. / Н. А. Краевский [и др.]; под общ. ред. Н. А. Краевского. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – 688 с.
6. Предраковые состояния / Р. Л. Картер [и др.]; под общ. ред. Р. Л. Картера. – М.: Медицина, 1987. – 432 с.
7. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp / M. Stolte [et al.] // Endoscopy. – 1994. – Vol. 26, N8. – P. 659-665.
8. Gastric polyps: their morphological and endoscopical characteristics and relation to gastric carcinoma / F. Laxen [et al.] // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1982. – Vol. 90, N1. – P. 221-228.
9. Histogenetic types and size of polypoid lesions in the stomach with special reference to cancerous change / S. Kozuka [et al.] // Crann. – 1977. – Vol. 68. – P. 267-274.
10. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps / J. Orłowska [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 90, N12. – P. 2152-2159.
11. Nakamura, T. Histopathological classification and malignant change in gastric polyps / T. Nakamura, G. J. Nakano // Clin. Pathol. – 1985. – N7. – P. 754-764.
12. Zhao, G. H. Histopathological analysis of gastric polyps: classification and relationship to cancer // Chyng.hua.Ping. – 1993. – Vol. 22. – P. 279-281.

Поступила 23.06.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ НЕОПЛАЗИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

ЛЕСНИЧАЯ О.В.,* СЕМЕНОВ Д.М.,* КРЫЛОВ Ю.В.**

УО «Витебский государственный медицинский университет»*,
Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро**

Резюме. Статья посвящена изучению морфологических изменений слизистой шейки матки у женщин репродуктивного возраста, инфицированных вирусом папилломы человека. В статье представлен анализ морфологических изменений слизистой шейки матки при различных клинических вариантах папилломавирусной инфекции. Сформулированы прогностические критерии, определяющие течение патологического процесса. Намечены пути повышения эффективности гистологического скрининга в профилактике рака шейки матки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, профилактика.

Abstract. This article is dedicated to the studying of morphologic changes in the mucous membrane of the uterus neck in women of reproductive age with human papilloma virus infection. The analysis of morphologic changes in the mucous membrane of the uterus neck in different clinical variants of human papilloma virus infection is presented in this article. Prognostic criteria governing the course of the pathological process have been formulated. The ways to increase histologic screening efficacy in prevention of cancer of the uterus neck have been planned.

Многочисленными эпидемиологическими и молекулярно-биологическими исследованиями установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека (ВПЧ) [1].

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в мире среди злокачественных опухолей репродуктивных органов у женщин и уступает только раку молочной железы. Ежегодно диагностируется около 470 тыс. новых случаев РШМ, что составляет 14,2% от всех злокачественных новообразований у женщин [2].

Рак шейки матки является значимой проблемой для здравоохранения Республики Бе-

ларусь. По данным Белорусского канцер – регистра, в республике наблюдается выраженный рост заболеваемости раком шейки матки с 14,2 в 1992 году до 16,6 в 2004 году на 100 тыс. женского населения. Несмотря на эффективный арсенал хирургических, лучевых и химиотерапевтических средств для лечения фоновых и предраковых заболеваний шейки матки, смертность от злокачественных опухолей половых органов у женщин остается высокой. Одногодичная летальность с момента установления диагноза при раке шейки матки составляет 16,3% [3].

Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям, что диктует необходимость разработки эффективной системы прогнозирования течения заболевания.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, р. тел. 22-41-82, д.тел. 63-58-61, моб. +375-29-511-45-28. – Лесничая О.В.

Улучшение результатов лечения злокачественных новообразований достижимо при условии раннего их выявления. Одним из путей в этом направлении может быть определение прогностических критериев течения инфекционного процесса на основании морфологических изменений.

Цель исследования дать морфологическую характеристику процессов клеточного обновления при плоскоклеточных интраэпителиальных поражениях (ПИП) шейки матки для прогнозирования их течения, унификации диагностики и оптимизации терапии.

Методы

В работе представлены результаты обследования 43 пациенток в возрасте 23-35 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в городской женской консультации родильного дома № 2 г. Витебска, с выявленными и морфологически верифицированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки.

Группу контроля составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся на прием перед планированием беременности или контрацепции, у которых при цитологическом исследовании соскоба, взято-

го из зоны стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителиев шейки матки, был заподозрен хронический цервицит (неопределенное цитологическое заключение по A.Stafl., M.D.Wilbanks, 1991), однако при проведении гистологического исследования цервикобиоптатов патологии покровного эпителия и стромы шейки матки выявлено не было.

Основой для анализа плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки служили положения Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10, 1995) [4] и Классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения: Патология и генетика опухолей молочной железы и женских половых органов (Tavassoli F.A., Devilee P., 2003) [5] (таблица 1).

При изучении цервикобиоптатов, взятых в ходе расширенной кольпоскопии из зон ацетобелого или йоднегативного эпителия, у 34 пациенток диагностированы ПИП шейки матки низкой степени (н-ПИП; плоские кондиломы с CIN I), у 9 человек – ПИП шейки матки высокой степени (в-ПИП; CIN II - III).

Находившиеся под наблюдением женщины были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем.

Таблица 1

Традиционная классификация ВПЧ-ассоциированных интраэпителиальных поражений шейки матки (Tavassoli F.A., Devilee P., 2003)

Термин	Категория риска ВПЧ	Сравнение классификационных систем		
		Двухъярусная («two-tiered») CIN	Дисплазия / CIS	ПИП
Экзофитная кондилома	Низкий риск	-	-	н-ПИП
Плоскоклеточная папиллома	Низкий риск	-	-	н-ПИП
Плоская кондилома	Низкий и высокий риск	-	-	н-ПИП
CIN I	Низкий и высокий риск	CIN низкой степени	Легкая дисплазия	н-ПИП
CIN II	Высокий риск	CIN высокой степени	Умеренная дисплазия	в-ПИП
CIN III	Высокий риск	CIN высокой степени	Тяжелая дисплазия / CIS	в-ПИП

CIN - цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

н-ПИП – ПИП низкой степени, в-ПИП – ПИП высокой степени, CIS – Carcinoma in situ.

Определение ВПЧ производилось с помощью ДНК методов (полимеразная цепная реакция). Для обнаружения ДНК ВПЧ использовались тест-системы: ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 35Н, 39, 45, 52, 58, 59, 67 (НПФ «ДНК-технологии» г. Москва). Для выявления ДНК вируса герпеса I и II типа и цитомегаловируса человека использовали наборы реагентов «ДНК вируса герпеса простого I и II типа» и «ДНК цитомегаловируса человека» формата – «FLASH» (Fluorescent Amplification-based Specific Hybridization) – специфическая флуоресцентная гибридизация в процессе амплификации, производство «НПФ ДНК - Технология», г. Москва. Для диагностики хламидий, микоплазм и уреаплазм с помощью компьютерного анализа подобрана система праймеров, которая позволяет в области генов, кодирующих 16 S РНК, амплифицировать ферменты ДНК, имеющие для каждого микроорганизма свою длину («Хламидия трахоматис, Микоплазма хоминис, Уреаплазма уреалитикум», производство «НПФ ДНК – Технология», г. Москва). Выявление бактериального вагиноза было основано на общепринятых диагностических критериях (R. Amsel et al. 1983): обнаружение ключевых клеток; гомогенные кремообразные влагалищные выделения; pH влагалища до 4,5 и

выше; положительный аминовый тест. Наличие трех из вышеперечисленных критериев служил основанием для установления диагноза «бактериальный вагиноз» [6].

Диагноз CIN базировался на следующих морфологических критериях: увеличение размера и изменение формы ядра, увеличение интенсивности ядерной окраски, ядерный полиморфизм, увеличение количества митозов, наличие атипичных митозов, нарушение или отсутствие созревания [7]. При CIN I недифференцированные (атипические) клетки занимают до 1/3 толщины многослойного плоского эпителия, начиная от базальной мембраны. При CIN II атипические клетки занимают 1/2 толщины эпителия, при CIN III почти вся толщина эпителия представлена недифференцированными клетками с гиперхромными атипичными ядрами и полиморфизмом клеточных элементов. [8].

В целях объективизации проведения дифференциальной гистологической диагностики CIN в полученных биоптатах был проведен сравнительный анализ выраженности и диагностической информативности патоморфологических признаков. Анализировали увеличение количества митозов, наличие атипичных митозов, наличие койлоцитов.

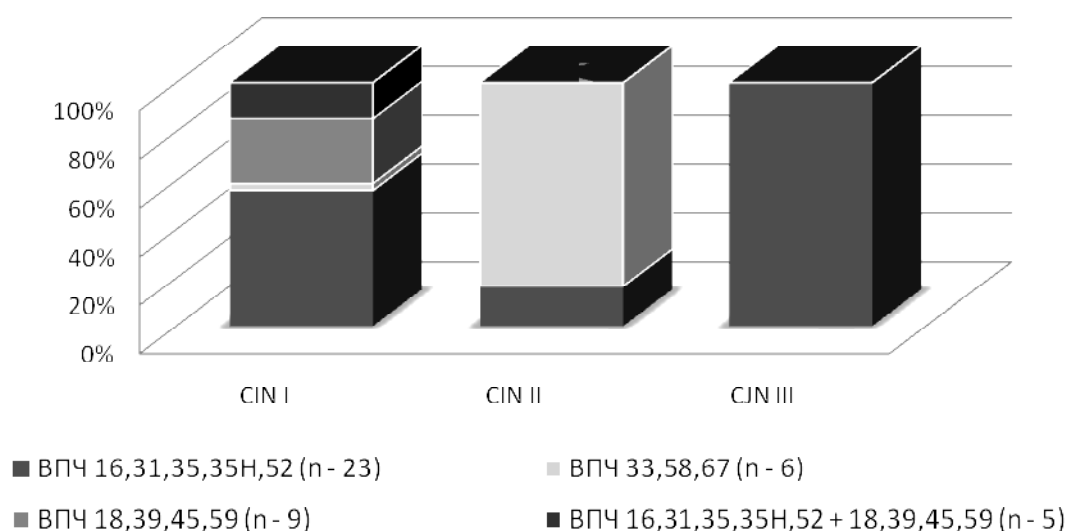


Диаграмма 1. Типы ВПЧ при CIN.

Оценку выраженности признаков проводили полуколичественным методом [+ , ++ , +++]. Митотическую активность определяли по количеству фигур митоза на 10 репрезентативных полей зрения (РПЗ) с большим увеличением (x400). Количество митозов < 10 на 10 РПЗ оценивали как [+], >10 и < 20 как [++] и >20 как [+++]. Количество койлоцитов (на 10 репрезентативных полей зрения) < 100 оценивали как [+], 100 – 200 как [++] и >200 как [+++]. Частоту патологических митозов выражали в % к общему числу учтенных митозов: < 10% - [+], >10 и < 30% - [++], 30% и более - [+++] [9].

Данные об этиологических диагнозах прочих поражений урогенитального тракта (гинекологические заболевания воспалительного и невоспалительного генеза, экстрагенитальная патология и др.), взятые из медицинской документации ретроспективно, были предварительно проанализированы на соответствие принятым в литературе современным критериям их диагностики [10], с обязательным их лабораторным подтверждением.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных женщин CIN I выявлена у 34 (79,07±6,28%) пациенток. CIN II выявлена у 6 (13,95±5,35%) пациенток. CIN III выявлена у 3 (6,98±3,93%) пациенток. Статистически значимое более частое выявление CIN I, свидетельствует об эффективности проводимых скрининговых программ по раннему выявлению фоновых и предраковых процессов.

При анализе типов ВПЧ, выявленных у пациенток с CIN I-III, обращает внимание высокий удельный вес ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов. Так, ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов была выявлена у 23 (53,49±7,7%) женщин. ДНК ВПЧ 33, 58, 67 типов была выявлена у 6 (23,95±5,35%) женщин. ДНК ВПЧ 18, 39, 45, 59 типов была выявлена у 9 (20,93±6,28%) женщин. ДНК ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 и 18, 39, 45, 59 типов была выявлена у 5 (11,63±4,95%) женщин (диаграмма 1).

Превалирование ВПЧ 16, 31, 35, 35Н, 52 типов в структуре CIN согласуется с эпиде-

миологическими данными, свидетельствующими о его высокой распространенности среди женщин репродуктивного возраста [7].

По нашим данным, 3 (6,98±3,93%) пациентки с CIN имели генитальный хламидиоз. Микоплазмоз обнаружен у 7 (16,28±5,7%). Уреаплазмоз обнаружен у 10 (23,26±6,52%) пациенток. Генитальный герпес идентифицирован у 4 (9,3±4,48%) женщин. Цитомегаловирусная инфекция выявлена у 5 (11,63±4,95%) пациенток. Бактериальный вагиноз зарегистрирован у 21 (48,84±7,71%) пациентки. Кандидозный вагинит выявлен у 5 (11,63±4,95%) пациенток. Трихомонадная инфекция выявлена у 1 (2,33±2,33%) пациентки.

При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь между инфицированностью пациенток вирусом простого герпеса и утяжелением плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II ($p=0,02$).

При проведении сравнительной оценки выраженности митотической активности, частоты патологических митозов, количества койлоцитов у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки выявлены определенные закономерности (таблица 2).

В морфологически неизменённом эпителии установлена низкая митотическая активность, практически у всех пациенток, количество митозов менее 10 на 10 репрезентативных полей зрения.

Дисплазия эпителия шейки матки характеризовалась возрастанием интенсивности деления клеток. Наиболее выраженная митотическая активность наблюдалась при CIN II. Более 10 митозов на 10 репрезентативных полей зрения было выявлено у 50% пациенток. Наиболее резко при CIN возрастала частота патологических митозов в среднем до 40,4%, а по отдельным наблюдениям от 14 до 84% всех делящихся клеток.

При вычислении ранговых корреляций методом Спирмена получена прямая корреляционная связь высокой митотической активности и CIN II ($p=0,005$). По мере прогрессирования CIN нами было отмечено снижение

Таблица 2

Сравнительная оценка ряда патоморфологических признаков у пациенток с плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки

	Выраженность патоморфологического признака абс (%)								
	Митотическая активность			Патологические митозы			Койлоцитоз		
	+	++	+++	+	++	+++	+	++	+++
CIN I	26 (76,4)	7 (20,5)	1 (2,9)	5 (14,7)	8 (23,5)	21 (61,7)	9 (26,4)	16 (47)	9 (26,4)
CIN II	3 (50)	1 (16,6)	2 (33,3)	0	1 (16,6)	2 (83,3)	3 (50)	1 (16,6)	2 (33,3)
CIN III	2 (66,6)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	2 (66,6)	2 (66,6)	1 (33,3)	0
Группа контроля	9 (90)	1 (10)	0	7 (70)	3 (30)	1 (10)	0	0	0

количества койлоцитов в цервикобиоптатах, что согласуется с данными других исследователей [11] и может служить указанием на переход продуктивной ВПЧ инфекции к предраковому состоянию.

При относительно невысокой митотической активности, подавляющее большинство митозов было патологическими по сравнению с митозами в морфологически неизменённом эпителии.

Заключение

Выявление ДНК ВПЧ высоко онкогенных типов при CIN, обнаружение койлоцитов, специфичных для цитопатического действия ВПЧ, позволяет отнести это патологическое состояние к ВПЧ – ассоциированным заболеваниям.

Инфицированность вирусом простого герпеса может быть расценена как кофактор, приводящий к прогрессированию плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки с развитием CIN II ($p=0,02$).

Обнаружение нарушений митотического режима (возрастание митотической активности) имеет прогностическое значение при оценке предопухолевых процессов: чем резче выражены нарушения митотического режима, тем неблагоприятнее прогноз.

Литература

1. Orth g. papillomaviruses – human (papillomaviridae) General Features Unite des Papillomavirus / [Electronic resource]. – U. Inserm – 190, Institut Pasteur, Paris,

- France. Mode of access: <http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/>. – Date of access: Available online 9, June 2004.
2. Waggoner, S. Cervical cancer / S. Waggoner // J. Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 2217 - 2225.
3. Методология скрининга предопухолевых заболеваний и опухолей шейки матки, тела матки и яичников: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 3.02.2005 / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Дикта, 2005. – 3 с.
4. Международная классификация болезней. Краткий вариант, основанный на Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохран. / В. К. Овчаров [и др.]; отдел медицинской демографии и Международ. классификации болезней НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН. – Москва, 1996. – 23 с.
5. Tavassoli, F. A. Tumours of the Breast and Female Genital Organs / F. A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARC Press, 2003.
6. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations / R. Amsel [et al.] // Am. J. Med. – 1983. – Vol. 74. – P. 14-22.
7. Железнов, Б. И. Ультроструктура эпителия шейки матки при дисплазии / Б. И. Железнов, Л. С. Ежова, Л. А. Беляева // Арх. патологии. 1989. – Вып. 6. – С. 56 - 62.
8. Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis / J. M. Walboomers [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2000. – Vol. 144, N 35. – P. 1671-1674.
9. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак / В. А. Молочков [и др.]. – Москва: Бином, 2006. – 176 с.
10. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх. – (Сер. «Доказательная медицина»). – М.: Гэотар-Мед, 2004. – 240 с.
11. Минкина, Г. Н. Предрак шейки матки / Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин, Г. А. Франк. – М.: Аэрограф-Медиа, 2001. – С. 38 - 39.

Поступила 24.06.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ХИРУРГИЯ РУБЦОВЫХ СТРИКТУР ПРОКСИМАЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

ГАРЕЛИК П.В., БАТВИНКОВ Н.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Представлен анализ хирургического лечения 51 больного с рубцовыми стриктурами проксимальных сегментов внепеченочных желчных протоков, при этом, согласно классификации Bismuth, II тип имел место у 26 пациентов, III тип – у 14, IV тип – у 2 и V тип – у 9. В большинстве случаев отмечались желтуха и явления холангита. Диагностическая программа включала ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, фистулохолангиографию, реже ретроградную панкреатохолангиографию, однако основным методом, позволяющим четко визуализировать локализацию непроходимости протоков, являлась магнитно-резонансная томография.

У 41 больного билиодигестивное соустье сформировано с тощей кишкой, при этом в 6 случаях наложен бигепатикоэнтероанастомоз. У 6 пациентов выполнено гепатикодуоденостомия. Отдавали предпочтение однорядному узловому шву с соблюдением по возможности принципа прецизионности. Транспеченочное дренирование применяем по строгим показаниям, т.е. при стриктурах долевых и сегментарных протоков, узком билиодигестивном соустье, вторичном склерозирующем холангите, циррозе печени. В послеоперационном периоде у 8 больных наблюдались различные осложнения с одним летальным исходом. После корректирующих вмешательств хорошие и удовлетворительные результаты отмечены в 88,3% случаев.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, стриктуры желчных протоков, хирургическое лечение.

Abstract. In this article the analysis of surgical treatment of 51 patients with cicatricial strictures of extrahepatic bile ducts proximal segments is presented. According to Bismuth classification, type II occurred in 26 patients, while type III – in 14, type IV – in 2 and type V – in 9 patients respectively.

In most cases jaundice and cholangitis were observed. The diagnostic program included ultrasound investigation, computer tomography, fistulocholangiography, rarely retrograde cholangiopancreatography, however, the main procedure to clearly visualize the duct obstruction localization, was the magnetic resonance tomography (MRT).

In 41 patients the biliary-enteric bypass is formed along with the jejunum, in 6 cases bihepaticoenteroanastomosis having been applied. 6 patients underwent hepaticoduodenostomy. The preference was given to the single-knot suture with maintenance of the precision method, if possible. The transhepatic drainage is applied by strict indication, i.e. in case of lobar or segmental ducts strictures, narrow biliary-enteric bypass, secondary sclerosing cholangitis, hepatocirrhosis. 8 patients experienced different complications in the postoperative period, one outcome being fatal. After applying some remedial procedures good and satisfactory results were achieved in 88.3% cases.

Хирургическая коррекция рубцовых стриктур проксимальных сегментов желчных протоков продолжает оставаться одной из актуальных проблем гепатобилиарной хирургии, что обусловлено как

сложностью оперативного вмешательства, так и тенденцией роста числа больных с указанной патологией. В значительной степени данная ситуация связана с широким внедрением в хирургических стационарах различного уровня не только традиционных, но и лапароскопических вмешательств при желчнокаменной болезни и ее осложнениях. Большин-

Адрес для корреспонденции: 230029, Гродно, ул. Горького, д.22, кв. 53, р.тел. 41-82-51, д.тел. 72-32-08, моб. 6879524. – Батвинков Н.И.

ство авторов полагают, что частота травм внепеченочных желчных протоков (основная причина их стриктуры) во время лапароскопической холецистэктомии встречается чаще, чем при открытой операции. По данным В.Н.Чернышева и соавт (15), этот показатель составляет соответственно 0,25 и 0,11%. При этом необходимо подчеркнуть, что при лапароскопической холецистэктомии механизм повреждения включает также коагуляционный фактор, при котором происходят более серьезные изменения как стенок желчных протоков, так и окружающих их тканей печеночно-двенадцатиперстной связки. Кроме того, в этих случаях ситуация усугубляется тем, что увеличивается процент высоких повреждений желчных путей, которые требуют более сложных оперативных вмешательств и соответствующего оснащения хирургического отделения. К более редким причинам стриктур желчных протоков неопухолевого генеза относятся холангиты и рубцевание ранее наложенных билиодигестивных анастомозов, при которых повторные операции выполняются в зоне ворот печени, т.е. на проксимальных сегментах внепеченочных желчных путей.

Хирургии рубцовых стриктур желчных протоков более 100 лет, однако и теперь послеоперационная летальность у этой категории больных составляет 4-19% (4,5,6,8). Если при стриктурах дистального отдела общего желчного протока (I тип по классификации Bismuth) чаще всего не существует хирургической проблемы, то иная ситуация складывается при высоких окклюзиях путей желчеоттока. Несмотря на большое количество публикаций по данному вопросу, до сих пор продолжают оставаться спорными многие аспекты хирургии высоких стриктур желчных протоков (13). Прежде всего это касается характера предоперационной подготовки больных при наличии у них желтухи и острого холангита, оптимальной техники реконструктивных вмешательств, целесообразности использования каркасных и разгрузочных дренажей различной модификации, в том числе для транспеченочного дренирования желчных путей и, наконец, роли

эндобилиарных процедур в качестве первого этапа или окончательной операции.

Целью работы было проведение анализа хирургического лечения больных с рубцовыми стриктурами проксимальных сегментов внепеченочных желчных протоков.

Методы

Проведен анализ собственных данных лечения 51 больного, подвергшегося оперативному вмешательству по поводу высоких стриктур желчных протоков. Среди них было 30 женщин и 21 мужчина, возраст которых колебался от 18 до 76 лет: до 30 лет было 3 пациента, от 31 до 40 лет – 8, от 41 до 50 лет – 16, от 51 до 60 лет – 9, от 61 до 70 лет – 13, старше 70 лет – 2. Причинами развития высоких рубцовых стриктур желчных протоков являлись ранее перенесенные операции на желчевыводящих путях (38), резекция желудка (2), склерозирующий холангит (11). По уровню развития стриктур, согласно классификации Bismuth, больные распределялись следующим образом: II тип (стриктура общего печеночного протока) имел место у 26 больных, III тип (стриктура в зоне слияния долевых печеночных протоков) – у 14, IV тип (разрушение конfluence) – у 2, V тип (стриктура долевых и сегментарных протоков) – у 9. У 35 больных при поступлении в клинику наблюдалась желтуха различной степени выраженности (до 500 ммоль/л), которая у большинства (21) из них сопровождалась острым холангитом, при этом в 9 случаях выявлены холангиогенные абсцессы печени. Наружные желчные свищи (полные и неполные) были у 11 больных, причем у 3 из них они носили рецидивирующий характер и в одном случае сочетались с панкреатическим свищом. С целью диагностики уровня и протяженности рубцовых стриктур желчевыводящих путей применяли комплексную диагностическую программу, которая включала ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, фистулохолангиографию, реже ретроградную панкреатохолангиографию и чрескожную чреспеченочную холангиографию, однако основным методом, позволяю-

щим четко визуализировать зону локализации непроходимости протоков и степень ее выраженности, в последние годы являлась магнитно-резонансная томография.

Результаты и обсуждение

В сообщениях англоязычной литературы все настойчивее пропагандируются эндоскопические вмешательства, направленные на бужирование и стентирование суженных желчевыводящих путей, что возможно в условиях соответствующей оснащенности специализированных отделений и наличия высококвалифицированных эндоскопистов-хирургов. В последние годы с целью снятия желчной гипертензии малоинвазивные вмешательства начали применяться некоторыми хирургами (16, 17) стран СНГ, которые используют их на первом этапе или в качестве самостоятельной операции. Тем не менее, основной операцией при рубцовых структурах желчных протоков по-прежнему является формирование билиодигестивных анастомозов, а при стенозах последних осуществляют наложение новых или реконструкцию ранее наложенных соустьев.

Производя ликвидацию высоких стриктур и свищей желчных протоков, мы практически всегда встречались с большими техническими сложностями. В связи с тем, что операции носили повторный характер, у большинства больных в подпеченочном пространстве наблюдался выраженный спаечный процесс, который существенно затруднял дифференцировку элементов печеночно-двенадцатиперстной связки, а в случаях ранее наложенных билиодигестивных анастомозов – идентификацию формирующих его структур. Особенно усугублялась ситуация при узком просвете желчного протока, диаметр которого иногда был 1-2 мм. Попытки его пунктировать оказывались часто неудачными, так как стенки гепатикохоледоха были рубцово трансформированы и не отличались от окружающих тканей. Это было характерно для больных с полными наружными желчными свищами, когда отсутствует супрастенотическое расширение протоков. С целью поиска путей желчеоттока прибегали к тщательной препа-

ровке тканей именно в области ворот печени, так как при указанных патологических изменениях в зоне операции отыскать общий печеночный проток проще со стороны проксимального его сегмента, ориентируясь по круглой связке и квадратной доле печени. Достоверным признаком являлась визуализация супрастенотического расширения проксимального отдела общего печеночного протока или долевого протоков. При их пункции получали желчь, бесцветную жидкость или содержимое гнойного характера. У 4 больных в наданатомозном пространстве и внутripеченочных желчных протоках были выявлены различной величины конкременты. После санирования путей желчеоттока производили формирование билиодигестивных анастомозов, что в зоне ворот печени носит свои особенности и технические сложности. При стриктурах желчных протоков II типа, когда вследствие развития желчной гипертензии имело место расширение проксимальных сегментов желчевыводящих путей, условия для создания билиодигестивных соустьев, как правило, были относительно благоприятными. Другая техническая ситуация складывалась у больных с III, IV и особенно V типами стриктур, когда в рубцовый процесс вовлекались долевые и сегментарные протоки. В этих случаях производили выделение печеночных протоков по возможности проксимальнее рубцово измененных тканей, в том числе с фенестрацией IV сегмента печени. У 14 больных увеличить диаметр формируемого анастомоза до 2-2,5 см представлялось возможным благодаря продольному рассечению левого долевого протока по Нерр-Коинауд и/или правого, что наблюдалось реже. При наложении билиодигестивного соустья у 41 пациента использовали тощую кишку, выключенную по Ру, при этом в 35 случаях был сформирован гепатикоэнтероанастомоз и в 6 – бигепатикоэнтероанастомоз. Гепатикодуоденоанастомоз наложен у 6 больных, что имело место в случаях снятия или реконструкции ранее сформированного холедохогепатикодуоденоанастомоза.

Мы отдавали предпочтение узловому однорядному шву, как это рекомендует большинство авторов. Однако А.Н. Прудков и со-

авт (11) с успехом применяют однорядный непрерывный шов, используя нити 4,0-6,0 под контролем хирургической лупы. Тем не менее, в примечании редакции на его статью указано, что применение непрерывного шва у больных с высокими стриктурами малопримлемо из-за возможности развития стриктуры в отдаленном периоде. Хорошо известно, что важнейшим моментом в профилактике развития стеноза билиодигестивного соустья является адаптация краев слизистых печеночных протоков и кишки, т.е. соблюдение принципа прецизионности. Однако это трудно выполнить при наложении анастомоза у больных с высокими стриктурами желчных протоков, когда не представляется возможным радикально удалить рубцовые ткани.

Не менее ответственный момент наступает при принятии решения о целесообразности применения того или иногда вида дренирования желчных путей. С целью профилактики желчной гипертензии в послеоперационном периоде, которая может отрицательно повлиять на герметичность соустья, операцию заканчиваем постановкой разгрузочных дренажей, один конец которых располагается в печеночном протоке, второй выводится наружу через стенку кишки, выключенной по Ру. Транспеченочное каркасное дренирование применяли по строгим показаниям, в зависимости от патоморфологических изменений тканей в зоне операции. Указанный вид дренажей типа Придери или Сейпол-Куриана использовали при невозможности полного удаления рубцово измененных тканей, при стриктурах долевых и сегментарных протоков, узком билиодигестивном соустье, а также в случаях вторичного склерозирующего холангита или цирроза печени. В литературе на этот счет существуют различные мнения. Ф.Г.Назыров и соавт (10) рекомендуют сменный каркасный дренаж при любой локализации высокой стриктуры желчных протоков. Такого же мнения придерживаются А.Г.Бебуришвили и соавт (1), М.В.Лысенко и соавт (9). Глушков Н.И. (7) указанный вид дренирования применяет при персистирующем холангите, циррозе печени, склерозе стенок долевых протоков. Бражникова Н.А. и соавт (2), используя дре-

нажи по Saypol-Kuriana, извлекают их через 2-3 недели, за исключением случаев выраженных склеротических изменений билиарной системы, когда они сохраняются до года. В настоящее время наиболее привлекательной точкой зрения на эту проблему является та, согласно которой отдается предпочтение прецизионному шву без сменного каркасного дренирования (3,5).

У двух больных, которые поступили из других клиник, после неоднократных операций в связи с хирургической травмой желчных путей, оказалась рубцовая стриктура гепатико-юноанастомоза, осложнившаяся гнойным холангитом и механической желтухой, при этом петля кишки в области предполагаемого соустья «вросла» в печеночную ткань, что делало невозможным реконструкцию билиодигестивного соустья. В связи с этим мы вынуждены были после вскрытия просвета кишки провести конец зажима через анастомоз и произвести его дилатацию до 1,5 см в диаметре, при этом из печеночных протоков были извлечены конкременты. В этих случаях оперативное вмешательство заканчивалось транспеченочным каркасным дренированием по Сейпол-Куриану с хорошим отдаленным результатом. Об аналогичной тактике сообщили А.А.Третьяков и соавт (14), которые у 4 больных с высокими стриктурами в зоне ворот печени производили бужирование анастомоза через образованное в кишке отверстие с каркасным билатеральным дренированием по Смити.

Одним из грозных осложнений желчно-каменной болезни является развитие многоуровневых стриктур желчных протоков, когда в патологический процесс рубцевания вовлекаются не только большой дуоденальный сосочек, но и стенки долевых протоков. Более того, при прогрессировании заболевания неизбежно присоединяется вторичный склерозирующий холангит, что делает лечение таких больных проблематичным. У таких пациентов, когда наблюдалось выраженная желтуха, операцию заканчивали дренированием желчных путей по Сейпол-Куриану, что в отдельных из них положительно сказывалось на восстановлении желчеоттока.

В качестве примера приводим одно из наблюдений.

Больная И., 63 лет, поступила в хирургическую клинику № 1 Гродненского государственного медицинского университета по поводу желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой. Общее состояние больной средней тяжести. Билирубин – 500 ммоль/л, при УЗИ желчный пузырь в спавшемся состоянии, в его просвете 2 конкремента диаметром 1,5 см, холедох 6–7 мм, стенки желчных протоков утолщены, внутripеченочные пути желчеоттока сужены. Во время операции (15.10.02) оказалось, что желчный пузырь в спавшемся состоянии содержит два конкремента, внепеченочные желчные протоки не расширены. При интраоперационной холангиографии через культю пузырного протока (после холецистэктомии) диагностирован стеноз большого дуоденального сосочка и резко выраженное сужение внутripеченочных желчных протоков. Холедохотомия, выделилась по каплям слабо концентрированная желчь. Зонд диаметром 2 мм не проходит в 12-перстную кишку, выполнена трансдуоденальная папиллотомия (эндоскопическая не выполнялась по техническим причинам). Указанный зонд не проходит в долевые протоки, что потребовало форсированного бужирования последних, а также сегментарных путей желчеоттока с последующей постановкой транспеченочного дренажа по Смит. Послеоперационный период протекал без осложнений. К моменту выписки из стационара полностью исчезла желтуха. 11.02.03 больная госпитализирована для контрольного обследования. Жалоб не предъявляет, рецидива желтухи не было, дренаж сохраняется. Через два месяца (2.04.03) по настоянию больной дренаж удален. Пациентка практически здорова.

Наряду с высокими стриктурами желчных протоков, у 3 больных наблюдались полные наружные желчные свищи, при которых печеночные протоки имеют тенденцию трансформироваться в узкие, поэтому в одном случае мы вынуждены были в качестве этапной операции использовать предложение Е.В. Смирнова (12).

У пациентки в анамнезе отмечалась хирургическая травма общего печеночного протока, операция была закончена наружным дренированием желчных путей. В связи с тяжелым общим состоянием, наличием полного наружного желчного свища, вторичного склерозирующего холангита, билиарного цирроза печени был наложен подкожный фистулоэнтероанастомоз по Е.В.Смирнову, как вынужденное оперативное вмешательство из-за крайне высокого риска радикальной реконструктивной операции (14.11.97). Состояние больной значительно улучшилось, отмечалась положительная динамика, однако в последующем стали отмечаться рецидивы механической желтухи, и больная была повторно оперирована (9.06.99). На операции выявлен холангиотический абсцесс печени и холангиолитиаз. После санирования полости абсцесса и удаления конкрементов наложен гепатодуоденоанастомоз по Hepp-Coinaud. Послеоперационный период протекал без осложнений, выздоровление. В ближайшем послеоперационном периоде у 8 больных наблюдались различные осложнения с одним летальным исходом. После корригирующих вмешательств хороших и удовлетворительных результатов удалось достичь у 88,3% наблюдений.

Заключение

Основной причиной образования рубцовых стриктур желчных протоков являются тактические и технические ошибки при выполнении операций на желчевыводящих путях. При наличии выраженной желтухи, сочетающейся с холангитом, больные нуждаются в тщательной предоперационной подготовке, которую целесообразно проводить в условиях реанимационного отделения. При рубцовых стриктурах проксимальных сегментов внепеченочных желчных протоков предпочтение следует отдавать реконструктивным вмешательствам, т.е. наложению билиодигестивных анастомозов. С целью снятия желчной гипертензии в раннем послеоперационном периоде операцию целесообразно заканчивать постановкой разгрузочных дренажей, сменные каркасные дренажи необходимо при-

менять по строгим, резко ограниченным показаниям. По мере оснащения специализированных отделений соответствующим инструментарием и подготовки эндоскопистов-хирургов, эндоскопические методы лечения рубцовых стриктур желчных протоков могут являться альтернативой общепринятым хирургическим вмешательствам.

Литература

1. Бебуришвили, А. Г. Качество жизни у больных после повторных операций на желчных путях / А. Г. Бебуришвили, Е. Н. Зюбина, Е. П. Строганова // Аннал. хир. гепат. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 49-50.
2. Бражникова, Н. А. Наружное дренирование в реконструктивной и восстановительной хирургии желчных путей при повторных операциях. / Н. А. Бражникова, Н. В. Цхай, Л. М. Парамонова // Аннал. хир. гепат. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 52.
3. Гальперин, Э. И. Выбор метода операции в зависимости от типа высокой стриктуры печеночных протоков / Э. И. Гальперин, А. Ю. Чевокин, Т. Г. Дюжева // Аннал. хир. гепат. – 2003. – Т.8, № 2. – С. 86.
4. Гальперин, Э. И. Рубцовые стриктуры желчных протоков / Э. И. Гальперин, Н. Ф. Кузовлев, С. Р. Караголян. – М., 1982.
5. Гальперин, Э. И. Рубцовые стриктуры печеночных протоков и области их слияния (стриктура о) / Э. И. Гальперин, Н. Ф. Кузовлев // Хирургия. – 1995. – № 1. – С. 26-31.
6. Глушков, Н. И. Дренирование желчных протоков при хирургическом лечении рубцовых стриктур / Н. И. Глушков // Аннал. хир. гепат. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 53.
7. Гришин И.Н. Повреждения желчевыводящих путей / И. Н. Гришин. – Минск 2002.
8. Журавлев, В. А. Опыт реконструктивных операций на внутри- и внепеченочных желчных протоках / В. А. Журавлев, В. М. Русинов, В. В. Булдаков // Аннал. хир. гепат. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 55-56.
9. Лысенко, М. В. Непосредственные результаты транспеченочного дренирования при механической желтухе, обусловленной стенозирующим холангитом / М. В. Лысенко, С. И. Чиж, Б. В. Ревашвили // Аннал. хир. гепат. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 58.
10. Назыров, Ф. Г. Операции при повреждениях и стриктурах желчных протоков / Ф. Г. Назыров, А. М. Хаджибаев, Б. К. Алтыев // Хирургия. – 2006. – № 4. – С. 46-51.
11. Прудков, М. И. Хирургическое лечение больных с рубцовыми стриктурами общего печеночного протока / М. И. Прудков, К. В. Титов, А. П. Шушанов // Аннал. хир. гепат. – 2007. – № 2. – С. 69-74.
12. Смирнов, Е. В. Реконструктивные операции на желчных путях / Е. В. Смирнов, С. Д. Попов. – М. 1969.
13. Третьяк, С. И. Опыт лечения стриктур внепеченочных желчных протоков / С. И. Третьяк, Т. Н. Чудакова, Н. Т. Рацинская // Аннал. хир. гепат. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 65.
14. Третьяков, А. А. Хирургическое лечение интраоперационных повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / А. А. Третьяков, Н. И. Слепых, А. К. Корнилов // Хирургия. – 1998. – № 10. – С. 46-50.
15. Чернышов, В. Н. Лечение повреждений и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / В. Н. Чернышов, В. Е. Романов, В. В. Сухоруков // Хирургия. – 2004. – № 11. – С. 41-49.
16. Шаповальянц, С. Г. Эндоскопическая коррекция рубцовых стриктур желчных протоков / С. Г. Шаповальянц, С. Ю. Орлов, С. Н. Будзинский // Аннал. хир. гепат. – 2006. – № 2. – С. 57-64.
17. Шаповальянц, С. Г. Эндоскопические методы в лечении рубцовых послеоперационных стриктур желчевыводящих протоков // С. Г. Шаповальянц, С. Ю. Орлов, Е. Д. Федоров // Аннал. хир. гепат. – 2002. – Т.7, № 2. – С. 70-77.

Поступила 25.08.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Луд Н.Г., Луд Л.Н.

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

Резюме. Обширные хирургические вмешательства, лучевая и лекарственная терапия, применяемые при раке молочной железы, приводят к серьезным соматическим и психологическим нарушениям. Поэтому является актуальным изучение постмастэктомического синдрома и разработка современных методов реабилитации данной категории больных. К ранним осложнениям после лечения рака молочной железы относятся: ранний отек, лимфоррея, краевой некроз лоскутов, инфицирование послеоперационной раны. Одно из наиболее частых осложнений - лимфостаз верхней конечности. Подробно описан механизм развития вторичной лимфедемы, а также методы её профилактики и лечения. Компонентами реабилитационной программы являются реконструктивно-пластические операции, наружное протезирование молочных желез, лечение рецидивирующего рожистого воспаления, тугоподвижности плеча, а также астено-депрессивного состояния. Выбор методов реабилитации требует индивидуального подхода, определяется конкретной клинической ситуацией и, во многом, желанием пациентки.

Ключевые слова: рак молочной железы, осложнения, реабилитация, лимфедема, протезирование.

Abstract. Major surgical interventions, radiation and medicamentous therapy used in patients with breast cancer lead to serious somatic and psychological disturbances. Therefore it is urgent to study postmastectomic syndrome and elaborate modern methods of rehabilitation. The early complications after the treatment of breast cancer are considered to be the early edema, lymphorrhea, edge necrosis of flaps, infection of postoperative wound. Lymphostasis of upper extremities is one of the most frequent complications. The mechanism of secondary lymphodema development and the methods of its prophylaxis and treatment are described in details. Reconstructive and plastic operations, prosthesis of breast, treatment of recurrent erysipelatos inflammatory and astheno-depressive conditions are the components of rehabilitation program.

The option of rehabilitation method demands the individual approach conditioned by concrete clinical picture and in many instances by the patient's wishes.

Начиная с 1985 года, рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости женского населения Республики Беларусь стойко занимает лидирующие позиции [12]. В 2006 г. удельный вес РМЖ составил 17,6%. Стандартизованные показатели заболеваемости с 1970 г. по 2006 г. увеличились с 13,2 до 41,1 в целом по республике и с 12,1 до 36,6 по Витебской области.

За последние годы достигнут определенный успех в лечении больных этой пато-

логией. В настоящее время более 2 млн. женщин в мире практически здоровы после радикального лечения по поводу РМЖ. В РБ на учете состоит более 30 тыс. женщин, которым было проведено лечение по поводу рака молочной железы. Среди них почти 60% составляют пациентки трудоспособного возраста.

Проведенная работа по своевременной диагностике опухолей указанной локализации привела к установлению диагноза в I-II стадиях более чем у 75% больных. Это обстоятельство позволило уточнить некоторые подходы к лечению и реабилитации данной категории пациенток.

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

Основным методом лечения больных РМЖ является радикальное хирургическое вмешательство, которое выполняется в соответствии с принципом хирургического радикализма: «удаление одним блоком первичной опухоли вместе с окружающими ее лимфатическими сосудами и узлами, содержащими раковые эмболы, проникшие в них через лимфатические пути» (W.S. Handley).

При местнораспространенном опухолевом процессе этап радикальной мастэктомии предполагает удаление значительной части подкожной жировой клетчатки с большими участками кожи, лимфатическими узлами и сосудами подмышечной, подключичной и подлопаточной областей, а также большой и малой грудными мышцами. Данная операция является не только радикальной, но и калечащей, т.к. пересекаются лимфатические пути, удаляются лимфатические узлы, повреждаются нервы и нервные стволы, травмируется сосудисто-нервный пучок, формируются грубые послеоперационные рубцы.

Одно из ведущих мест в лечении больных РМЖ занимает лучевая терапия. Производится облучение молочной железы или послеоперационного рубца и зон регионарного метастазирования.

Непосредственным результатом лучевого воздействия является прямое повреждение опухолевых элементов и реакция стромы окружающих нормальных тканей. В последующем, через несколько месяцев и даже лет, отмечаются трофические нарушения кожи - вплоть до фиброза - и развитие грубых рубцовых изменений мягких тканей в подмышечно-подключичной области. Поражение нервных стволов плечевого сплетения возникает в результате непосредственного лучевого воздействия и сдавления рубцовой тканью. В результате лучевой терапии возникают значительные нарушения крово- и лимфообращения. Эти нарушения выражаются в развитии эндартериита и фиброза сосудов, стеноза и окклюзии подмышечной и подключичной вен, склероза стенок лимфатических сосудов, облитерации их просвета и снижении резорбционной способности.

Обширные хирургические вмешательства, лучевая и лекарственная терапия позволяют излечить значительное число больных, но, к сожалению, приводят к серьезным нарушениям различных функций организма, которые трактуются как *постмастэктомический синдром*, включающий постмастэктомический дефект, лимфостаз верхней конечности, развивающийся у 35-40% пролеченных женщин; плечевые плекситы и нейропатии – у 1,2-11%; ограничение амплитуды движения в плечевом суставе – у 39,7%; у 25% женщин наблюдается тяжелая психологическая депрессия [1, 2, 4]. У пациенток наблюдаются нарушения осанки, снижение мышечной силы, атрофия мышц плечевого пояса, тугоподвижность, ограничения в отведении и наружной ротации плеча, болевой синдром в области плечевого сустава на стороне операции, встречается т.н. «крыловидная лопатка», обусловленная нейромоторными повреждениями, возможно нарушение синкинеза верхней конечности при ходьбе. Мастэктомия приводит к физическому дефекту: западает подключичная область, неэстетично контурируют ребра передней грудной стенки. Безусловно, это усугубляют грубые послеоперационные рубцы в области удаленной молочной железы, в том числе и с постлучевыми язвами.

Описанный симптомокомплекс приводит к инвалидизации женщин, в связи с этим данная проблема имеет особое медико-социальное значение.

Качество жизни – этот показатель в 1990 году установлен вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения. Проблема качества жизни больных РМЖ обусловлена, с одной стороны, достигнутыми показателями ранней диагностики и лечения, с другой стороны, значительными психологическими и социальными аспектами мастэктомии.

Реабилитация больных раком молочной железы

Большинство пациенток, пролеченных по поводу РМЖ, нуждается в реабилитации, т.е. системе медицинских, психологических и

других мероприятий, цель которых – возможно полное и раннее восстановление здоровья и возвращение женщины к полноценной семейной и общественной жизни.

Программу реабилитации разрабатывают отдельно для каждой больной с учетом ее общего состояния, возраста, стадии процесса, профессии и условий труда. Реабилитация должна быть комплексной, а в реабилитационной программе необходимо участие хирурга, радиолога, химиотерапевта, психолога и физиотерапевта.

В связи с тем, что по мере увеличения временного интервала после радикального лечения РМЖ происходит нарастание патологических изменений в тканях, особое значение имеет проведение реабилитационных мероприятий в максимально ранние сроки.

Чрезвычайно важными в плане реабилитации являются *технические приемы выполнения оперативного вмешательства*: бережное обращение с тканями, особенно с кожными лоскутами, подключичной веной и нервными стволами, меньшая их травматизация, тщательный гемостаз, отсутствие полостей между грудной стенкой и кожей, адекватное «вакуумное» дренирование, а также лечение ранних и поздних осложнений.

Характер и степень выраженности постмастэктомических осложнений зависят от стадии рака молочной железы и реабилитационного режима. Ранние осложнения наблюдаются в течение первых 14 дней после хирургического лечения. Поздние развиваются через месяцы, а иногда – годы после операции по поводу рака молочной железы [8, 10].

К ранним осложнениям относятся:

- ранний отек,
- лимфорея,
- инфицирование послеоперационной раны,
- краевой некроз кожных лоскутов.

Лимфорея – наиболее частое послеоперационное осложнение. Значительно снизить частоту её развития позволяет использование «вакуумного» дренирования раны. Профилактика основывается на тщательной остановке кровотечения и обеспечении функционирования

«вакуумной» дренажной системы, особенно в первые 2-3 дня после операции. Отсепарованные кожные лоскуты при этом фиксируются к грудной стенке и, тем самым, обеспечивается быстрое заживление. Обычно дренажи извлекаются на 5-8 сутки после операции.

На 2 день после операции начинаются занятия лечебной физкультурой. После снятия швов больным назначают теплый (38-40°C) душ на область предплечья, плеча, грудную стенку, при этом расширяются коллатерали, что способствует прекращению лимфореи.

Бережное отношение к тканям, тщательный гемостаз и укладка кожных лоскутов, подключение активного дренажа на операционном столе, фиксация лоскутов провизорными швами, активное ведение больных в раннем послеоперационном периоде создают условия для благоприятного течения, способствуют уменьшению лимфореи, сокращают сроки пребывания больных в стационаре. При образовании постоянной полости с грубыми фиброзными стенками целесообразно открытое дренирование раны.

Ранний отек верхней конечности является следствием тромбофлебита либо технических погрешностей операции и, как правило, быстро исчезает. Профилактика раннего отека состоит в выборе кожного разреза (не выше ключицы и не латеральнее границы роста волос в подмышечной области). Также для профилактики рекомендуется не производить забор крови и внутривенные инъекции на руке со стороны оперативного вмешательства. В раннем послеоперационном периоде руку больной укладывают на элевационную подушку в отведении на 30-40°, с первых дней необходимы активные и пассивные движения в лучезапястном, локтевом и плечевом суставах, занятия лечебной физкультурой по специальной программе.

Гнойные осложнения. Их профилактика основана на соблюдении правил асептики, антисептики, адекватном дренировании и профилактике лимфореи.

Некроз кожных лоскутов связан с чрезмерным истончением лоскута, а также тромбозом мелких сосудов.

Можно избежать некроза кожи при условиях:

- правильного выбора кожного разреза;
- бережного обращения с кожными лоскутами во время операции;
- применения «вакуумного» дренирования раны.

Возможно иссечение краев раны в пределах здоровых тканей при наличии краевого некроза на 4-5 сутки после операции (до развития влажного некроза).

Профилактика кожного некроза связана и с коррекцией сопутствующей патологии (сосудистые средства, препараты, нормализующие углеводный обмен и т.д.).

К поздним послеоперационным осложнениям у больных после лечения по поводу РМЖ относятся отек, рожистое воспаление, контрактура, парез, паралич верхней конечности, парестезии, боли в области грудной клетки и др. Профилактика и лечение этих осложнений в плане реабилитации тем более актуальны, что в ряде случаев эти осложнения приводят к потере трудоспособности и инвалидизации.

Лимфостаз (вторичная лимфедема) верхней конечности – одно из наиболее частых осложнений радикального лечения РМЖ. Это результат патологических изменений лимфатической системы конечности вследствие хирургического и/или лучевого воздействия на лимфатический аппарат подмышечно-подключичной-подлопаточной области, окружающие ткани и сосуды [6].

В механизме развития лимфатических отеков верхней конечности имеют значение следующие факторы:

- частичное нарушение иннервации конечности в результате пересечения мелких нервов во время операции;
- повышение активности свертывающей системы крови и лимфы;
- повышенная агрегация тромбоцитов в сосудах отеочной конечности с последующим тромбозом, тромбофлебитом и лимфангиитом;
- замедление капиллярного и венозного кровотока и повышенная проницаемость стенки сосудов;

– нарушение микроциркуляции и развитие тканевой гипоксии;

– склеротические изменения в дерме и подкожной клетчатке;

– прогрессирующее ухудшение лимфатического и венозного оттока;

– нарушение дренажа лимфы по лимфатическому коллектору после его хирургического или лучевого повреждения;

– выраженная венозная недостаточность, обусловленная сдавлением магистральных вен руки фиброзно-измененными тканями в результате операционно-лучевой травмы.

Возникновению отека способствуют ранние осложнения, особенно нагноение раны, рожистое воспаление «больной» конечности, прием тамоксифена, который вызывает появление тромбов и тромбоз глубоких вен.

По мере развития лимфатический отек обуславливает усиление нейроваскулярных расстройств и нарушение функций конечности, клиническими проявлениями которых являются нарушение чувствительности кожи, чувство тяжести, повышенной утомляемости, снижение тонуса и силы мышц, частичная или полная потеря двигательной активности, ограничение движений в плечевом суставе. Появляются боли при попытках отведения и поднятия руки. На всех стадиях лимфедемы возможно присоединение рожистого воспаления.

В зависимости от локализации отека на конечности и процентного увеличения объема отеочной конечности по отношению к здоровой различают 4 клинические степени лимфедемы [3, 4].

I степень – отек носит непостоянный характер. Кожа в зоне отека легко берется в складку. Объем отеочной конечности превышает до 25% объем здоровой конечности. Понижение кожной температуры кисти – на 0,5-1,0°C.

II степень – отек после отдыха уменьшается, но полностью не проходит. Кожа с трудом берется в складку. Объем отеочной конечности превышает на 25-50% объем здоровой конечности. Понижение кожной температуры кисти и предплечья – на 0,5-1,0°C.

III степень – отек плотный, постоянный, отмечаются фиброзно-склеротические изменения кожи и подкожной клетчатки. Кожу не удается взять в складку, развивается гиперкератоз. Объем отежной конечности превышает на 50-70% объем здоровой конечности. Понижение кожной температуры кисти и предплечья – на 0,5-1,0°C.

IV степень – наблюдается деформация конечности, ограничение подвижности, трофические нарушения. Объем отежной конечности превышает более 70% объем здоровой конечности. Понижение кожной температуры кисти, предплечья и плеча – на 0,5-1,0°C.

Выделяют следующие варианты качественной характеристики отека [9].

I стадия (преходящий отек). Характеризуется непостоянным увеличением объема конечности. Подвижность кожи полностью сохранена, утолщение ее при разрезе не отмечается.

II стадия (мягкий отек). Отек конечности сохраняется полностью. Кожа берется в складку, но не смещается по отношению к подлежащим тканям; при надавливании на нее остается хорошо видимая глубокая ямка. При разрезе кожи и подкожной клетчатки обильно выделяется светлая прозрачная жидкость, имеется умеренное утолщение кожи.

III стадия (плотный отек). Характеризуется увеличением объема конечности. Мягкие ткани напряжены и плотны на ощупь. Кожа в складку не берется и не смещается по отношению к подлежащим тканям. При надавливании на кожу видимой ямки на ней не остается. Нередко имеются участки гиперпигментации кожи. При разрезе отмечается значительное утолщение и фиброз кожи и подкожной клетчатки.

IV стадия (деформирующий отек). Характеризуется обезображиванием конечности за счет избыточного разрастания мягких тканей. Движения в суставах конечности ограничены в связи с увеличением ее массы. Нередко наблюдается папилломатоз и гиперкератоз кожи.

Известно, что непосредственно после радикальной мастэктомии в большинстве слу-

чаев лимфатический отек не возникает, а проходит латентный период от 1-2 недель до нескольких лет. Это объясняется тем, что образуются межсосудистые анастомозы, «лимфатический мостик» между дистальными и проксимальными отделами лимфатических путей. В дальнейшем, при его несостоятельности, происходит дилатация лимфатических сосудов, замедление оттока лимфы, обратный ток лимфы в дистальные отделы.

Диагностику состояния необходимо подтверждать лимфосцинтиграфией и ультразвуковым сканированием магистральных сосудов. Прямую лимфографию нецелесообразно назначать ввиду агрессивности метода, его небезопасного воздействия на лимфатические сосуды.

В профилактике поздних отеков (лимфостазов) большое значение отводится мероприятиям, применяемым для предупреждения ранних отеков, а также рекомендуются:

- ограничение нагрузки на «оперированную» конечность до 3 кг в течение 1 года;
- периодическая элевация верхней конечности;
- занятия лечебной физкультурой в течение 6-7 месяцев после операции;
- ежедневные теплые (38-40°C) ванны и душ;
- предупреждение повреждений и микротравм (уколов, порезов, ожогов) и их последующего инфицирования.

Поздние плотные отеки конечности бывают чаще у лиц, подвергшихся комбинированному лечению, когда зоны возможного метастазирования облучались до или после операции. Они могут быть следствием процесса рубцевания в этих областях, препятствующего восстановлению путей лимфооттока, но могут явиться и первым признаком начинающегося рецидива заболевания. Поэтому каждый случай появления позднего отека конечности требует осмотра онкологом. При жалобе больной на появление позднего отека конечности необходимо обратиться к специалисту вне зависимости от срока планового осмотра. Если онкологом будет снято подозрение на рецидив, приступают к мероприятиям

по ликвидации или уменьшению отечности. Они требуют времени и терпения больной и её близких по выполнению комплекса лечебных мероприятий: массаж, самомассаж, эластическое бинтование, лечебная гимнастика, возвышенное положение конечности и ряд профилактических мер по предупреждению нагноения, рожистого воспаления, появления трещин, лечение неврологических расстройств, психотерапия.

Противопоказания при лечении лимфатического отека.

1. Пациентки с рецидивом или метастазами не должны подвергаться терапии снятия лимфатических отеков, чтобы не спровоцировать дальнейшее распространение опухоли.

2. Пациентки с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, а также принимающие антикоагулянты, перед началом лечения должны пройти функциональное обследование, сдать все необходимые анализы (протромбиновое время и др.).

3. При возникновении болей лечение должно быть остановлено до выяснения причин и прекращения болей.

4. Рожистое воспаление является противопоказанием к применению компрессионной терапии.

Пациентки перед началом лечения должны пройти ультразвуковое и доплеровское исследование для оценки состояния сосудов и исключения тромбоза глубоких вен. При клинических признаках венозной патологии, флеботромбоза, наличия лимфовенозного отека следует быть осторожным в выборе метода лечения отека.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области ангиохирургии за последние два столетия, проблема лечения больных с лимфостазом конечностей продолжает оставаться актуальной.

Все известные методики хирургического лечения лимфостазов делят на радикальные и паллиативные. Радикальным хирургическим вмешательством считается тотальное иссечение всех измененных тканей конечности вместе с фасцией и закрытие дефекта кожным трансплантатом. Паллиативными являются

все хирургические вмешательства по частичному иссечению пораженных тканей, направленные на улучшение лимфооттока различными дренирующими модификациями. Методом выбора лечения выраженных отеков, приводящих к развитию слоновости, является применение радикальных операций. У больных пожилого возраста с выраженными сопутствующими заболеваниями, а также при отказе от радикальных операций, применяют паллиативные хирургические вмешательства [8]. При оперативном лечении лимфостазов верхней конечности выполняются операции не прямой реваскуляризации (пересадка лоскутов). При выраженном рубцовом процессе в аксиллярной области требуется проведение флеболиза и невролиза в сочетании с пластикой перемещенным торако-дорзальным лоскутом либо лоскутом большого сальника с последующим выполнением лимфодренирующих операций. Цель данных операций – формирование новых путей для оттока лимфы отечной конечности.

Вместе с тем, разработаны комплексные программы, направленные на применение консервативных методик лечения и профилактики постмастэктомических лимфатических отеков.

При выраженном отеке верхней конечности следует рекомендовать бессолевую диету, мочегонные препараты с целью усиления дренажа лимфы из зоны отека, периодическую элевацию конечности (каждые 2 часа по 20 мин рука должна находиться в возвышенном положении), легкий массаж, эластическое бинтование верхней конечности, занятия лечебной физкультурой, гидрокинезотерапию в условиях плавательного бассейна, пневмокомпрессию, электростимуляцию мышц плечевого пояса, магнитотерапию.

Показаниями для назначения пневматической компрессии, магнитотерапии, электронейромиостимуляции, массажа и лечебной физкультуры при восстановительном лечении больных раком молочной железы стадий I-IIIБ являются отек верхней конечности I-IV степеней, болевой синдром и ограничение подвижности в плечевом суставе на стороне опе-

рации, лучевые изменения в легких. Противопоказаниями являются рак молочной железы IV стадии и отечно-инфильтративной формы, а также выраженная сердечно-сосудистая патология, наличие в анамнезе нелеченного рожистого воспаления и общетерапевтические противопоказания для проведения электростимуляции мышц.

Пневматическая компрессия является наиболее эффективной и физиологичной из всего комплекса консервативной терапии лимфатических отеков. Лечебный эффект этого метода основан на повышении интерстициального давления, обеспечивающего усиление венозного оттока. При проведении пневматической компрессии максимальное давление необходимо создавать в дистальных отделах конечности. Создаваемое давление способствует улучшению лимфатического и венозного оттока.

При лечении отеков конечностей давно используют эластичные бинты. Однако сегодня применение эластичных бинтов считается малоэффективным: давление, создаваемое при бинтовании, низкое, часто неправильно «распределено» вдоль конечности и уменьшается уже через несколько часов. В настоящее время разработаны специальные *эластичные изделия* (рукава, перчатки, майки), предусматривающие создание необходимого лечебного давления и правильного распределения его по поверхности тела, которые более удобны и эстетичны. Они обладают хорошими гигиеническими свойствами, не препятствуют повседневной эксплуатации, а также занятиям лечебной физкультурой.

Перчатка надевается на верхнюю конечность и фиксируется регулируемой по длине тесьмой. Больные надевают перчатку утром, не вставая с постели, и находятся в ней в течение всего дня. Рукава подбирают таким образом, чтобы создать максимальное давление в дистальных отделах верхней конечности, особенно в области запястья, и минимальное в области плеча. Отек после снятия изделия должен уменьшаться, цвет кожных покровов должен оставаться обычным.

Низкочастотная электронейростимуляция мышц плечевого пояса на стороне

операции повышает эффективность пневмокомпрессии. У больных с болевым синдромом и ограничением подвижности в плечевом суставе она ликвидирует явления плексита и вторичного корешкового болевого синдрома при остеохондрозе позвоночника.

Магнитное поле так же, как и электронейростимуляция, способно вызывать формирование новых и раскрытие предсуществующих лимфатических коллатералей, тем самым стимулируя лимфоотток [5].

Т.И.Грушина (2006) обосновала комплексный метод пневмокомпрессии, электростимуляции мышц плечевого пояса и магнитотерапии для лечения больных, страдающих лимфатическим отеком верхней конечности, болевым синдромом и ограничением подвижности в плечевом суставе на стороне операции [4].

Перед ежедневной в течение 15 дней пневматической компрессией отечной конечности проводили электростимуляцию мышц плечевого пояса на стороне операции в течение 10-12 дней, а после – магнитотерапию в течение 10-12 дней. Промежутки между курсами были от 3 до 6 месяцев.

Хорошим методом борьбы с послеоперационными осложнениями является *лечебная гимнастика*. Она должна начинаться с первых дней после мастэктомии: вначале при участии инструктора, а затем самостоятельно. Раннее и подконтрольное начало занятий лечебной гимнастикой считается наиболее перспективным методом восстановления работоспособности больных после мастэктомии.

Объем возможной нагрузки должен согласовываться инструктором ЛФК с лечащим врачом больной. Вместо покоя конечности на стороне операции необходимы движения ею: вначале осторожные, до появления болей, а затем увеличивающиеся в амплитуде. Движения в плечевом и локтевом суставах, отведение и поднятие руки первоначально производятся больной с помощью своей здоровой руки, а затем самостоятельно, без поддержки. При дозировании лечебной гимнастики нужен индивидуальный подход с учетом выраженности отека, возрастных особенностей организма, сопутствующих заболеваний, уровня общей тренированности больной.

Лечебный массаж способствует восстановлению микро – и макроциркуляции тканевой жидкости и приводит к уменьшению или полной ликвидации отека верхней конечности на стороне операции. На всех этапах массажа не допускаются глубокое разминание, поколачивание и вибрация. После массажа кожа конечности не должна быть гиперемированной, что является показателем отсутствия резкого увеличения притока крови.

Массаж осуществляется в три этапа. 1-й этап – энергичное растирание и разминание мышц плечевого пояса и длинных мышц спины, что необходимо для повышения тонуса гипотрофированных мышц и поверхностных сосудов, ускорения венозного оттока. 2-й этап – легкое растирание и поглаживание плеча и области плечевого сустава в проксимальном направлении от локтя, затем – предплечья и кисти в медиальном темпе. 3-й этап – плоскостное поглаживание всей конечности от пальцев до плечевого сустава.

Светодиодная терапия. Основным показанием к проведению светодиодной терапии является профилактика и лечение рожистого воспаления. Ее следует начинать при первых признаках рожистого воспаления (сыпь, гиперемия, микрокровоизлияния). Терапевтическое действие прибора сводится к стимуляции местного тканевого иммунитета, улучшению реологических свойств крови и венозного оттока.

Метаболическая терапия

Последствием комбинированного и комплексного лечения РМЖ могут явиться местные метаболические нарушения, способствующие развитию лимфостаза. Для их коррекции рекомендуется внутреннее и наружное использование природных экзогенных антиоксидантов (каротиноиды, токоферол и др.). Консервативное лечение комбинированных отеков, т.е. лимфатических отеков, сопровождающихся венозной недостаточностью, требует назначения медикаментозной сосудистой терапии (дезагреганты, антикоагулянты, ангиопротекторы).

Обследование больных, которым радикальное лечение по поводу РМЖ проведено

более года назад, показало, что в 99,6% наблюдений на одноименной стороне формируется *скаленус-синдром*. Эти пациентки нуждаются в ликвидации компрессии кровеносных сосудов и нервов между первым ребром и ключицей и лестничной мышцей. Стойкую релаксацию передней лестничной мышцы удастся вызвать, как правило, с помощью накожной аппликации смеси растворов димексида и новокаина.

Рецидивирующее рожистое воспаление служит одной из причин прогрессирования позднего отека верхней конечности. Рожистое воспаление, особенно при рецидивирующем течении, которое встречается у 12-45% больных, приводит к развитию глубоких трофических расстройств, тромбоэмболических осложнений и возникновению остеопороза, остеосклероза, усугубляет дальнейшее нарушение лимфообращения, ведет к формированию слоновости. У больных, страдающих хроническим лимфатическим отеком конечности, нарушена иммунная система. Снижение активности нейтрофилов является одной из причин рецидивирующего рожистого воспаления.

Для того чтобы предотвратить развитие рожистого воспаления и тромбофлебита, необходимо избегать инъекций, венепункций, мелких порезов, царапин и др. на «больной» конечности. При микротравмах необходимо обрабатывать область повреждения антисептическим раствором, а при появлении участков гиперемии, жжения и повышения температуры, т.е. признаков рожистого воспаления, показано антибактериальное лечение.

Тугоподвижность плеча и нарушение осанки являются результатом процесса рубцевания в этой области и усугубляются поздним началом занятий лечебной физкультурой. Клиническими проявлениями являются боли при попытках отведения и поднятия руки, отмечается остеохондроз позвоночника.

Тугоподвижность плеча и нарушение осанки успешно устраняются при выполнении упражнений лечебной гимнастики, специального комплекса упражнений в воде, использовании компрессионно-эластичных биндажей и корректора осанки.

Выполнение овариэктомии и назначения гормонотерапии в плане радикального лечения при РМЖ вызывает у больных изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе. Возникает симптомокомплекс, включающий вегетососудистые изменения («приливы», потливость, сердцебиение, головные боли, боли в области сердца, головокружение, онемение конечностей), нервно-психические расстройства (раздражительность, плаксивость, бессонница, снижение памяти, депрессия, быстрая утомляемость и снижение работоспособности), а также обменно-эндокринные нарушения (ожирение, боли в суставах, атеросклероз, гиперхолестеринемия, остеопороз).

Осложнения, обусловленные нарушением минерального обмена (задержка натрия и потеря калия, гиперкальциемия), вегетативные расстройства, анаболические изменения, нарушение функции печени, специфические гормональные эффекты андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов у большинства больных не носят угрожающий характер. Однако при длительном применении гормональных препаратов иногда возникают тяжелые осложнения: выраженные отеки, сердечная недостаточность, гипертензионный синдром, тромбоз вен нижних конечностей и таза, у ряда больных наблюдается рвота, сонливость, судороги (синдром гиперкальциемии). Для ликвидации подобных осложнений требуется коррекция дозы препарата, замена на другие препараты или даже отмена гормонотерапии.

Постмастэктомическая депрессия

Заболевание РМЖ, создающее кризисную ситуацию для личности, приводит к изменению жизненной позиции. На предоперационном периоде доминирует мотив сохранения здоровья, выживания, «завершения дел, устройства детей». После операции стоит вопрос о социальном выживании. У таких пациентов возникает чувство потери женственности и, как следствие, неполноценности и ущербности. Больная ощущает страх перед возможной социальной изоляцией и распадом

семьи. Женщины, перенесшие мастэктомию, склонны преувеличивать косметические последствия операции, акцентировать внимание на изменившемся, по их мнению, отношении к ним окружающих.

Снижению уровня астено-тревожно-депрессивного состояния способствуют:

- быстрая и эффективная коррекция постмастэктомического дефекта (экзопротезирование и подбор специализированного белья, реконструктивно-пластические операции),
- психотерапия,
- специализированные группы оздоровительного плавания,
- природно-климатические факторы санаторно-курортного лечения.

Причиной, заставляющей женщин отказываться от лечения, является утрата груди. Одним из звеньев в решении этой проблемы являются восстановительные операции, которые способствуют успешной социально-трудовой и семейной адаптации, улучшению самочувствия и эмоционального настроения больных [7]. Широкий спектр методик, позволяющий выполнить реконструкцию молочной железы, способен обеспечить адекватные результаты практически у любой пациентки при ее желании восстановить молочную железу.

Выделяют следующие способы имитации формы и объема молочной железы у женщин, перенесших радикальную мастэктомию.

Метод наружного протезирования является самым простым, доступным и применяется наиболее широко. В настоящее время используются специализированные экзопротезы молочной железы, учитывающие анатомо-топографические особенности перенесенной операции и эффективно устраняющие постмастэктомический дефект. Правильно подобранный протез является не только косметическим, но и лечебно-профилактическим средством, которое способствует быстрой постоперационной адаптации и заживлению тканей. Такой протез компенсирует весовой дисбаланс, предупреждая вторичные деформации тела (нарушение осанки, искривление позвоночника, опущение плеч и т.д.).

Реконструктивно-пластические операции

Необходимость подобного типа операций сопряжена с тем, что при определенных клинических ситуациях – центральная локализация опухоли, первично-множественный рак, диффузные формы рака молочной железы, заведомо неудовлетворительные результаты (маленькая молочная железа) – органосохранное лечение становится невозможным.

Основными показаниями к реконструкции молочной железы являются желание больной и отсутствие прогрессирования заболевания.

Вопрос реконструкции непосредственно связан с реабилитационной программой, позволяющей избегать тяжелых эмоциональных и физических последствий, особенно в группе молодых пациенток, перенесших радикальную мастэктомию. Это также актуально для тех больных, косметические результаты сохраненных операций у которых нельзя считать удовлетворительными.

Во временном аспекте реконструкция молочной железы может осуществляться одномоментно или отсрочено (через 6-12 месяцев после радикальной мастэктомии).

К преимуществам одномоментной реконструкции молочной железы относят:

- резкое снижение степени выраженности эмоциональной травмы, когда отсутствует временной интервал жизни пациентки без молочной железы;
- более часто формирующееся позитивное восприятие протезированной железы как части собственного тела;
- более быстрое восстановление кожной чувствительности;
- выполнение операции на неизмененных рубцовыми деформациями тканях;
- лучшие эстетические результаты;
- уменьшение количества оперативных вмешательств;
- снижение количества койко-дней и уменьшение себестоимости реконструкции в целом.

Существующая точка зрения о предпочтительности отсроченных реконструкций основана на следующих моментах:

– одномоментно выполненное «двойное» хирургическое вмешательство может отодвинуть сроки начала специфической адъювантной терапии;

– больная чаще довольна результатами реконструкции, когда сравнивает реконструированную молочную железу с пустой грудной клеткой, а не с собственной молочной железой.

Однако выбор времени реконструкции во всех случаях индивидуален и учитывает все нюансы конкретной клинической ситуации.

Выбор метода реконструкции зависит от:

- онкологической ситуации (стадии заболевания, планируемого или выполненного типа оперативного вмешательства, возможности проведения лучевой терапии);
- состояния области реконструкции (расположение и площадь рубцов, состояние мягких тканей (кожи, клетчатки и мышц));
- пожеланий пациентки, с учетом, возможно, необходимого вмешательства на противоположной молочной железе для достижения «идеальной» симметрии (редукционная маммопластика, увеличительная маммопластика, мастопексия).

Учитываемыми моментами являются состояние здоровья пациентки, состояние возможной донорской зоны, степень оснащенности клиники (если речь идет об использовании микрохирургической техники).

В любом случае на первом месте всегда стоят вопросы онкологические, а не пластические.

Противопоказаниями к реконструктивной операции являются:

- прогрессирование опухолевого процесса;
- тяжелая соматическая патология, создающая угрозу для жизни при выполнении хирургического вмешательства.

Реконструкция молочной железы с использованием силиконовых имплантатов является одной из наиболее широко применяемых методик. Основные преимущества: более короткое по протяженности и простое технически хирургическое вмешательство с небольшой кровопотерей и количеством койко-дней.

Имплантаты чаще всего применяются для реконструкции небольших молочных желез без явлений птоза. При их использовании чаще всего необходим тот или иной вариант вмешательства на противоположной молочной железе.

Возможные осложнения: констрикторные фиброзы разной степени выраженности, серомы, инфекционные осложнения, некроз кожи. Однако протезы последнего поколения позволяют в значительной степени сократить как количество, так и спектр послеоперационных осложнений.

Обширными исследованиями показано, что силиконовые имплантаты не увеличивают риск развития рака молочной железы, не приводят к системным заболеваниям соединительной ткани, не обладают токсичностью, не вызывают «силиконовую аллергию».

Реконструкции с использованием собственных тканей и имплантатов

Методика включает в себя комбинацию кожно-мышечного (донорского) лоскута из широчайшей мышцы спины с имплантацией силиконового протеза.

Рекомендуется для пациенток с небольшими молочными железами и незначительным птозом. Позволяет смоделировать естественный птоз нижних квадрантов и увеличить проекцию центральной зоны.

Донорская зона может быть ориентирована как вертикально, так и горизонтально в зависимости от избытков ткани и предпочтения пациентки.

К недостаткам метода относятся деформация контура спины, контраст кожи донорской зоны и кожи грудной стенки, возможные осложнения, присущие использованию силиконовых имплантатов.

Реконструкции с использованием собственных тканей

Широкое распространение получило использование кожно-мышечных лоскутов передней брюшной стенки для реконструкции молочной железы (TRAM-лоскут).

Основным преимуществом является использование только собственных тканей, которые динамически изменяются, как и любая другая часть тела.

Объем перемещенного лоскута достаточен даже для формирования больших молочных желез с птозом IV степени.

При данной методике часто можно ограничиться одной операцией (без реконструкции противоположной молочной железы).

Однако метод сопряжен с большим временем выполнения оперативного вмешательства, кровопотерей, требующей гемотрансфузии. Применение данной методики у больных с хроническими сердечно-сосудистыми, легочными заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением сопровождается более частыми осложнениями, самым грозным из которых является некроз трансплантата.

Использование микрохирургической техники позволяет во многих случаях выполнять подобную реконструкцию у отягощенного контингента больных.

Менее частым вариантом реконструкции, использующей собственные ткани, является ягодичный лоскут (верхний или нижний), а также лоскут Рубенса (кожно-жировой лоскут подвздошной области с частью надкостницы крыла подвздошной кости). Они применяются при невозможности использования других методик, при метастатическом раке и уже выполненной реконструкции TRAM-лоскутом.

Последние годы ознаменовались все более широким использованием перфорантных кожно-жировых лоскутов, при мобилизации которых не используются мышцы донорской зоны. Аккуратное выделение питающих сосудов позволяет сохранить хорошую васкуляризацию и моторную иннервацию.

Вторичные реконструктивные процедуры включают в себя восстановление сосково-ареолярного комплекса (реконструкция соска свободным кожным лоскутом, взятым в виде «улитки» с противоположной ареолы или ареола восстанавливается методом татуировки с последующим восстановлением соска), коррекцию противоположной молочной железы и перемещенных лоскутов, коррекцию ослож-

нений, возникающих в послеоперационном периоде.

Основная цель любой реабилитационной программы – возвращение пациентки к ее прежнему образу жизни. Одним из важных элементов данной программы является социальная реадaptация больной. Пациентки хотят получить компетентный ответ врача в плане возвращения к труду. К факторам, противопоказанным после радикального лечения РМЖ, относятся:

- локальная или общая вибрация;
- производственный шум предельно допустимого уровня;
- источники локального нагревания или охлаждения;
- инфракрасное излучение;
- электромагнитное поле радиочастот;
- лазерное излучение;
- токсические вещества и промышленная пыль;
- работа, связанная с постоянной или периодической общей физической нагрузкой высокой энергоемкости, приходящейся на мышцы корпуса и конечностей;
- высокий уровень нервного напряжения, связанного с выполнением сложных действий по заданному плану в условиях дефицита времени или в опасной обстановке, личный риск, ответственность за безопасность государственных материальных ценностей;
- круглосуточная работа, работа в ночную смену, нерегулярная сменность.

Подобные сведения необходимо учитывать при абсолютном нежелании пациентки менять род своей деятельности при возвращении на место работы.

В связи с нежелательностью беременности в ближайшие годы после лечения по поводу РМЖ в комплекс мер по реабилитации этих больных должна входить контрацепция. Стероидные препараты, содержащие эстрогены и прогестероны, не рекомендуются. У женщин репродуктивного возраста оправдано применение внутриматочной контрацепции.

Таким образом, применение системы постоперационных мероприятий позволяет

уже на раннем этапе обеспечить высокое качество жизни, нивелировать косметические дефекты, устранить психоэмоциональную нестабильность и снизить факторы инвалидизации, что на сегодняшний день представляет не только личностную, но и социальную проблему.

Заключение

Лечение больных раком молочной железы является сложной проблемой, в которой все значительнее выступает необходимость индивидуализации лечебной стратегии в каждом конкретном случае.

Лечение, направленное, в первую очередь, на предотвращение ранних послеоперационных осложнений, таких, как длительная лимфорея, некроз и расхождение краев раны, нагноение, позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре, снизить процент первичного выхода пациенток на инвалидность, уменьшить количество постмастэктомических лимфатических отеков.

Использование реконструктивно-пластических операций у больных, подвергшихся радикальной мастэктомии, – неотъемлемый компонент реабилитационной программы. Выбор сроков и методики реконструкции определяется конкретной клинической ситуацией и, во многом, желанием пациентки. Одномоментное восстановление контуров и объема молочной железы является перспективным направлением модификации онкологических операций и одним из центральных компонентов реабилитационных программ у этого контингента больных [7]. Представляется возможным использование указанных способов и для отсроченной маммопластики.

Литература

1. Бардычев, М. С. Лечение вторичных лучевых повреждений после комбинированного лечения рака молочной железы / М. С. Бардычев, В. В. Пасов // Русский онкологический журнал. – 1998. – №1. – С. 18-21.
2. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных: практ. пособие для врачей / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Беларусь, 2004. – С. 11-20.

3. Герасименко, В. Н. Комплекс консервативных восстановительных мероприятий при постмастэктомическом отеке / В. Н. Герасименко, Т. И. Грушина // Вопросы онкологии. – 1990. – №12. – С. 1479-1485.
4. Грушина, Т. И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия / Т. И. Грушина. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2006. – 240 с.
5. Демецкий, А. М. Экспериментальное обоснование применения искусственных магнитных полей в хирургии / А. М. Демецкий // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. – 1981. – №1. – С. 43-46.
6. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных / И. В. Залуцкий [и др.]. – Мн.: «Беларусь», 2004. – 71 с.
7. Залуцкий, И. В. О влиянии мастэктомии на качество жизни больных раком молочной железы / И. В. Залуцкий, Е. В. Шаповал, А. Г. Жуковец // Здоровоохранение, 2008. – №2. – С. 34-36.
8. Левченко, К. П. Современные методы дифференцированного подхода к реабилитации пациенток после радикальной мастэктомии: Всероссийская научно-практич. конф. 13-14 мая, 2004 г. / К. П. Левченко, А. М. Поздняков / под ред. В. И. Петрова. – Волгоград: ВолГМУ, 2004. – С. 213-214.
9. Мясникова, М. О. Обоснование и оценка эффективности методов диагностики и лечения больных постмастэктомическим отеком верхней конечности: автореф. ... дисс. д-ра мед. наук / М. О. Мясникова. – СПб., 2002. – 39 с.
10. Поздняков, А. М. Восстановительная реабилитация в раннем послебольничном периоде после радикальной мастэктомии в условиях поликлиники / А. М. Поздняков // Вест. Волгоград. гос. мед. ун-та. – 2004. – №10. – С. 52-53.
11. Поздняков, А. М. Медицинская реабилитация постмастэктомического синдрома: Всероссийская научно-практическая конф. 13-14 мая, 2004 г. / К. П. Левченко, А. М. Поздняков; под ред. В. И. Петрова. – Волгоград: ВолГМУ, 2004. – С. 215-216.
12. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Зорны верасень, 2006. – С. 96-105.

Поступила 20.06.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

АВЕРКИН Ю.И.*, ЛУД А.Н.***, БЫЧКОВА Г.Ю.*

ГУ «РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова»*;

УО «Витебский государственный медицинский университет»***

Резюме. В статье представлены сведения о заболеваемости раком желудка в Витебской области за период с 1970 по 2007 гг. Установлено, что число впервые выявленных больных раком желудка имеет устойчивую тенденцию к уменьшению; наиболее часто заболевание встречается в возрасте 50 лет и старше; за последние 15 лет улучшилось качество диагностики и лечения (увеличился процент морфологического подтверждения диагноза до 99,4%, увеличилось количество больных, выявляемых в первой и второй стадиях заболевания, возрос процент радикально оперированных пациентов). Изучение данных о заболеваемости раком желудка в зависимости от пола, возраста, места жительства необходимо для рационального планирования и организации лечебных мероприятий. Необходимо дальнейшее изучение факторов прогноза как для выбора оптимального объема хирургического вмешательства, так и для выделения категорий пациентов, нуждающихся в проведении комбинированного и комплексного лечения.

Ключевые слова: рак желудка, заболеваемость, смертность, эпидемиология.

Abstract. Data on the number of stomach cancer cases in Vitebsk region during the period from 1975 to 2007 are presented in the given article. It is determined, that the number of the revealed patients who have carcinoma of the stomach for the first time tends to decrease persistently, the disease occurring most frequently at the age of 50 and over; for the last 15 years the quality of diagnosing and treatment has improved (the percentage of diagnosis morphologic confirmation has increased up to 99,4%; the number of patients revealed at the Ist and 2nd stages of the disease has risen; the percentage of radically operated patients has also grown). Studying the data on the number of stomach cancer cases depending on sex, age, place of residence is necessary for efficient planning and organization of the curative measures. It is necessary to study further the prognostic factors both for the choice of optimal volume of surgical intervention and for the selection of patients groups who need combined and complex treatment.

Несмотря на то, что в последнее время наблюдается тенденция к снижению заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка в большинстве экономически развитых стран мира, в том числе и в Республике Беларусь, эта патология остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем (1, 8, 9, 11,

13). Данная проблема является «чрезвычайно загадочной и интригующей» (4).

Ежегодно на земном шаре заболевает раком желудка более 1 млн. человек. В подавляющем большинстве стран заболеваемость раком желудка у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Максимальный уровень заболеваемости данной опухолью отмечен у мужчин Японии, а минимальный – у белых женщин США (9). В таблице 1 представлены данные о заболеваемости населения различных стран

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, кафедра онкологии с курсом ФПК и ПК, тел. +375212226416. - Луд А.Н.

Таблица 1

**Рак желудка. Заболеваемость, смертность и их соотношение в отдельных странах
(GLOBOCAN 2002)**

Страны	Заболеваемость			Смертность		смертн. / заболев.	
	Муж*	Жен*	муж/жен	Муж*	Жен*	муж	жен
Все страны	22,0	10,4	2,1	16,3	7,9	0,74	0,76
Развитые страны	22,3	10,0	2,2	14,5	6,9	0,65	0,69
Развивающиеся страны	21,5	10,4	2,1	17,0	8,3	0,79	0,80
Канада	9,1	4,0	2,3	5,9	2,8	0,65	0,70
США	7,2	3,3	2,2	4,0	2,2	0,56	0,67
Китай	41,4	19,2	2,2	32,7	15,1	0,79	0,79
Япония	62,0	26,1	2,4	28,7	12,7	0,46	0,49
Израиль	12,5	6,9	1,8	8,9	4,7	0,71	0,68
Австралия	9,8	4,1	2,4	5,7	2,8	0,58	0,68
Новая Зеландия	10,3	4,5	2,3	8,0	4,1	0,78	0,91
Беларусь	41,9	16,9	2,5	33,0	13,4	0,79	0,79
Беларусь**	33,5	14,6	2,3	28,2	10,4	0,84	0,71
Болгария	19,8	9,2	2,2	15,0	7,6	0,76	0,83
Венгрия	20,5	9,5	2,2	18,2	8,5	0,89	0,89
Молдова	20,9	8,9	2,3	17,8	7,2	0,85	0,81
Польша	20,7	7,8	2,7	16,6	6,2	0,80	0,79
Румыния	17,6	6,8	2,6	17,0	6,6	0,97	0,97
Россия	36,7	15,8	2,3	31,8	13,5	0,87	0,85
Словакия	20,7	7,8	2,7	16,6	6,4	0,80	0,82
Украина	30,2	12,6	2,4	25,2	10,0	0,83	0,79
Дания	7,9	3,9	2,0	5,5	3,3	0,70	0,85
Эстония	30,5	15,2	2,0	24,1	11,4	0,79	0,75
Финляндия	9,6	6,0	1,6	7,9	4,5	0,82	0,75
Ирландия	11,6	5,9	2,0	8,5	4,8	0,73	0,81
Латвия	24,6	11,1	2,2	22,2	10,4	0,90	0,94
Литва	25,8	13,0	2,0	22,4	9,7	0,87	0,75
Норвегия	10,4	5,2	2,0	9,4	5,0	0,90	0,96
Швеция	8,0	4,3	1,9	6,8	3,8	0,85	0,88
Англия	12,5	5,5	2,3	8,7	4,0	0,70	0,73
Греция	12,0	5,9	2,0	8,9	4,3	0,74	0,73
Италия	18,8	9,7	1,9	12,6	6,5	0,67	0,67
Португалия	27,6	13,6	2,0	20,3	10,1	0,74	0,74
Словения	20,4	8,9	2,3	17,0	8,2	0,83	0,92
Испания	15,7	7,2	2,2	11,4	5,4	0,73	0,75
Австрия	13,5	8,6	1,6	10,3	6,5	0,76	0,76
Бельгия	9,4	4,8	2,0	8,1	4,3	0,86	0,90
Франция	10,4	4,1	2,5	7,0	3,1	0,67	0,76
Германия	15,1	8,8	1,7	10,4	6,4	0,69	0,73
Нидерланды	12,4	5,2	2,4	9,1	4,1	0,73	0,79
Швейцария	10,8	4,6	2,3	6,5	3,4	0,60	0,74

*Источник: GLOBOCAN, 2002: Cancer Incidence. Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0., IARC Press, 2004.

** Реальный уровень. Источник: Злокачественные новообразования в Беларуси 1993 – 2002, Минск, 2003.

раком желудка. Наиболее высокие показатели регистрируются в Японии, Китае, Беларуси, России, Эстонии, Украине, Португалии, Лит-

ве, Латвии. Самые низкие показатели отмечены среди развитых стран – в США, Дании, Канаде, Австралии, Франции. В России еже-

годно диагностируется 48,8 тысяч новых случаев (9). В Республике Беларусь рак желудка занимает третье место в структуре онкологической заболеваемости и второе место в структуре онкологической смертности. Более чем у 50% пациентов заболевание диагностируется в III и IV стадиях (10).

Знание особенностей заболеваемости злокачественными новообразованиями необходимо для рационального планирования и организации лечебных мероприятий.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики заболеваемости раком желудка за период с 1970 по 2007 гг. в Витебской области в сравнении с другими областями Республики Беларусь с учетом возраста, пола, места жительства и стадии заболевания.

Методы

Материалом для данной статьи явились данные Белорусского канцер-регистра, содержащиеся в ежегодно публикуемых Белорусским центром медицинских технологий, информатики, управления и экономики здравоохранения (БЕЛЦМТ) статистических сборни-

ках «Злокачественные новообразования в Беларуси». Характеристика показателей заболеваемости за ранний период (до 90-х годов) дана на основе данных ГУ НИИОМР им. Н.Н. Александрова. Для описания динамики заболеваемости раком желудка среди основных групп населения (мужчины города, мужчины села, женщины города, женщины села) использованы стандартизованные по возрасту показатели (стандарт WORLD). Это позволяет, с одной стороны, нивелировать влияние на величину показателя различий возрастнополовой структуры указанных групп населения и произошедших в них за тридцатилетний промежуток времени изменений, а также дает возможность проводить сопоставление заболеваемости раком желудка в Витебской области с другими областями Беларуси и зарубежными странами.

Рак желудка в Витебской области на протяжении продолжительного времени занимал первое место в структуре онкологической заболеваемости как у мужчин, так и у женщин.

Однако, как и в других областях Беларуси и в большинстве развитых стран мира, частота рака желудка имеет четкую тенденцию

Таблица 2

Абсолютные числа заболевших раком желудка в Витебской области

	1970	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2007	1970/2007
Женщины	387	387	319	300	300	263	240	202	223	1,7
Мужчины	353	421	362	365	380	373	325	298	287	1,2
Все	740	808	681	665	680	636	565	500	510	1,5

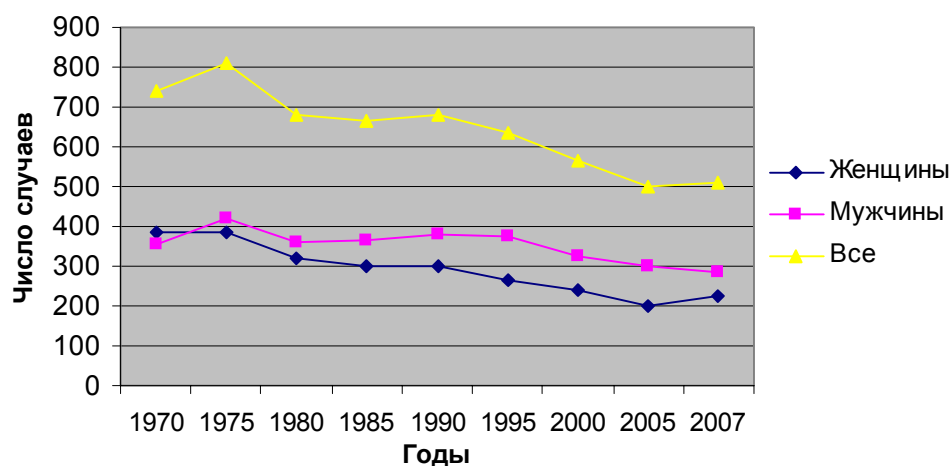


Рис. 1. Динамика чисел заболевших раком желудка в Витебской области.

Таблица 3

Стандартизованные показатели заболеваемости раком желудка в Витебской области

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2007	1975/2007
Мужчины города	72,7	57,7	55,5	47,5	42,8	40,9	37,9	36,1	2,0
Мужчины села	66,0	51,7	48,9	49,5	49,0	35,3	30,8	33,9	1,9
Мужчины всего	67,0	53,4	50,4	47,6	44,5	38,2	35,0	35,0	1,9
Женщины города	37,1	27,5	23,9	22,3	17,6	17,6	14,2	16,5	2,2
Женщины села	31,5	24,5	21,8	21,0	18,6	14,4	13,3	11,2	2,8
Женщины всего	32,9	25,3	22,4	21,3	18,1	16,0	13,6	14,6	2,3

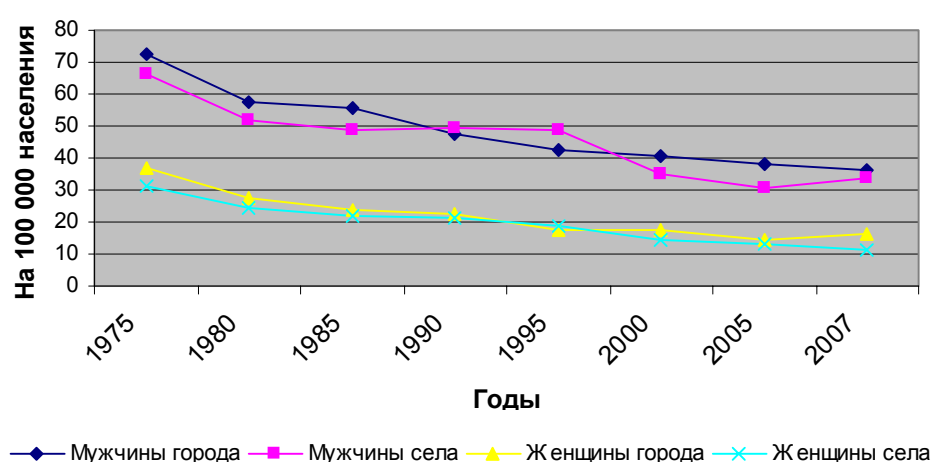


Рис.2. Динамика стандартизованных показателей заболеваемости раком желудка в Витебской области.

к снижению. Так, общее число ежегодно выявляемых случаев рака желудка в Витебской области снизилось с 740 в 1970 г. до 510 в 2007 г., то есть за последние 37 лет оно уменьшилось на 31,1% (в 1,5 раза). Причем число ежегодно выявляемых новых случаев заболеваний у мужчин увеличилось с 353 в 1970 г. до 421 в 1975г., затем снизилось до 369 в 1977 г. и было практически постоянным до 1993 г. (355-385 случаев в год), и только в последующие годы произошло их постепенное снижение до 287 в 2007 г. (на 18,7% по сравнению с 1970г.). У женщин Витебской области снижение числа новых случаев заболеваний за этот период составило 42,4% (в 1,7 раза) и происходило более равномерно: с 387 в 1970 г. до 202 в 2005 г. и некоторым подъемом до 223 случаев в 2007 г. (табл. 2, рис. 1).

Необходимо отметить, что за прошедшие годы произошли серьезные изменения в возрастной структуре населения Республики Беларусь и Витебской области, что, естествен-

но, отразилось и на показателях заболеваемости раком желудка. С целью нивелирования влияния этих демографических изменений на величину показателя заболеваемости, для характеристики частоты рака желудка среди отдельных групп населения и ее динамики использованы стандартизованные (WORLD стандарт) показатели заболеваемости.

Частота рака желудка в Витебской области у мужчин в 2,0-2,6 раза в разные периоды времени превышала аналогичный показатель у женщин. За истекшие 30 лет стандартизованные показатели заболеваемости снизились во всех группах населения (наиболее заметно – в 2,8 раза – среди сельских женщин), что свидетельствует об истинном, не связанном с демографическими процессами, снижении заболеваемости (табл. 3, рис. 2).

Безусловным подтверждением вышесказанного является динамика повозрастных показателей заболеваемости. Так, в каждой возрастной группе в течение всего периода на-

блюдения заболеваемость мужчин в 2–2,6 раза превышала заболеваемость женщин. И у мужчин, и у женщин заболеваемость возрастала в каждой последующей возрастной группе, и максимальные по величине показатели заболеваемости регистрировались в возрастных группах 65–79 лет. Снижение показателей заболеваемости как у мужчин, так и у женщин за 32 года произошло с различными темпами в каждой возрастной группе (табл. 4, 5, рис. 3, 4).

В структуре онкологической патологии мужского населения Витебской области в 2007г. рак желудка занимает четвертое ранговое место, составляя 10,1%, уступая раку легкого

(21,2%), раку предстательной железы (13,3%) и раку кожи (10,3%) и опережая злокачественные опухоли почки (5,4%), прямой кишки (5,0%), мочевого пузыря (4,4%) и др.

Среди женского населения Витебской области рак желудка занимает третье место (7,8%), уступая по частоте раку кожи (18,2%), молочной железы (17,8%) и превосходя рак тела матки (7,4%), ободочной кишки (6,2%), яичников (4,7%), шейки матки (4,6%) и других локализаций.

Структура смертности мужского населения Витебской области от злокачественных новообразований выглядит следующим обра-

Таблица 4

Повозрастные показатели заболеваемости раком желудка мужчин Витебской области

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2007	1975/2007
00-14	0,0	0,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0	0	-
15-19	0,0	0,0	0,7	0,0	1,3	0,0	0	2	-
20-24	1,9	0,0	0,6	0,0	1,4	0,0	0	0	-
25-29	2,1	3,2	1,9	1,2	1,5	0,0	0	0	-
30-34	11,4	2,9	3,3	4,5	5,6	1,4	4,4	4,5	2,5
35-39	19,0	20,8	11,3	16,2	10,8	8,7	2,2	4,5	4,2
40-44	54,4	51,7	24,7	25,7	25,2	16,2	17	16,6	3,3
45-49	86,2	67,6	54,5	48,1	47,8	48,2	34,5	35,6	2,4
50-54	146,3	112,3	111,9	105,3	86,7	68,7	75,6	61,3	2,4
55-59	229,4	165,0	175,8	149,0	157,0	125,0	118,7	101,7	2,3
60-64	316,1	251,8	239,3	218,0	197,8	169,4	158,9	200,4	1,6
65-69	412,5	336,0	291,8	268,1	262,2	253,8	215,8	189,9	2,2
70-74	417,5	348,3	367,5	351,1	316,2	274,1	234,6	269,2	1,6
75-79	469,9	372,3	341,6	376,4	345,2	327,5	295,4	240,6	2,0
80+	182,5	142	273,1	303,3	258,5	212,8	262,2	263,9	0,7
Всего	67,0	57,3	57,0	57,4	56,3	51,2	49,0	47,9	1,4

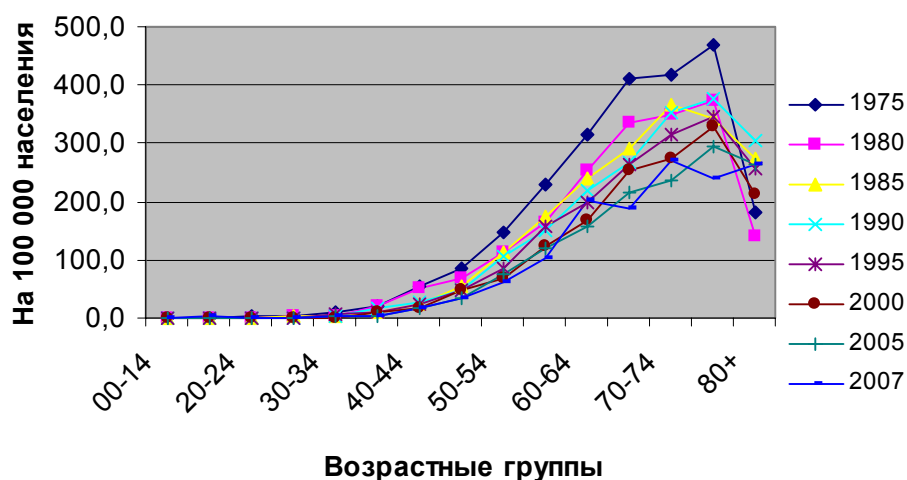


Рис.3. Динамика повозрастных показателей заболеваемости раком желудка мужчин Витебской области.

Таблица 5

Повозрастные показатели заболеваемости раком желудка женщин Витебской области

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2005	2007	1975/2007
00-14	0	0,2	0,2	0,2	0	0	0	-	-
15-19	0	0	0	1,3	0	0	0	-	-
20-24	0	0,6	1,2	1,4	1,3	0	0	-	-
25-29	1,5	1,3	3,1	0,6	2,1	0	2,3	6,8	0,2
30-34	7,9	1,4	5,4	5,9	4,2	5,8	2,2	2,3	3,4
35-39	12,4	7,1	8,8	9,2	6,3	4,4	8,7	4,4	2,8
40-44	31,5	18,7	10,4	16,2	12,2	10,0	9,2	4,0	7,9
45-49	46,9	30,0	24,9	24,0	23,1	16,8	16,3	10,7	4,4
50-54	64,7	58,9	44,6	39,4	31,3	37,9	22,9	32,2	2,0
55-59	109,4	74,5	65,4	59,9	43,3	32,9	55,1	37,8	2,9
60-64	150,1	119,8	90,4	90,5	75,0	60,6	51,2	61	2,5
65-69	176,0	170,3	142,0	116,1	117,8	102,7	53,1	78,7	2,2
70-74	269,0	183,4	183,0	159,5	136,0	111,7	96,6	112,5	2,4
75-79	171,9	145,5	154,9	193,3	156,4	156,5	142,9	142,5	1,2
80+	85,3	70,9	108,0	107,4	95,6	119,3	98,9	134,4	0,6
Всего	51,0	42,3	39,5	39,2	34,3	33,0	28,9	32,3	1,6

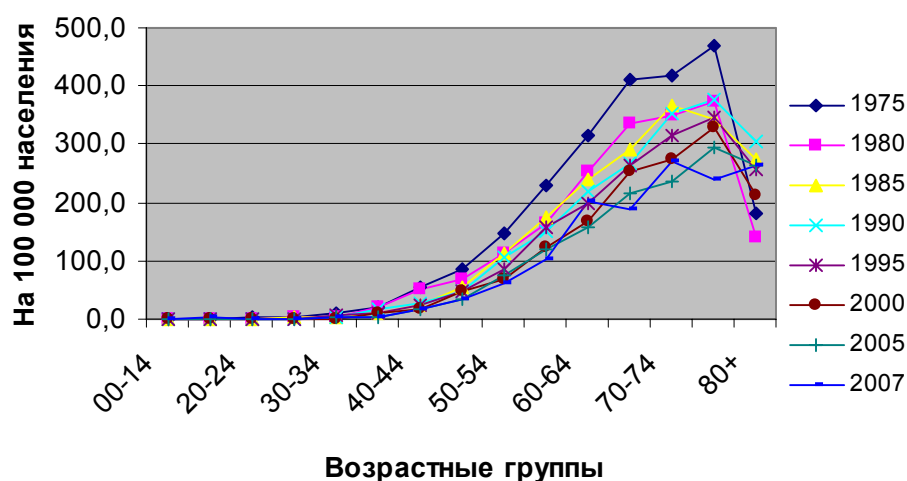


Рис.4. Динамика по возрасту показателей заболеваемости раком желудка женщин Витебской области.

зом. Рак легкого является причиной смерти в 29,2% случаев, желудка – в 13,5%, предстательной железы – в 8,0%, прямой кишки – 5,6%, мочевого пузыря – 4,9%, ободочной кишки – 3,7%, почки – в 3,6%.

У женщин Витебской области среди причин смертности от рака на первом месте находится рак молочной железы – 18,5%, затем следуют злокачественные опухоли желудка – 13,8%, прямой кишки – 7,8%, яичников – 6,9%, ободочной кишки – 6,8%, легкого – 5,4%, шейки матки – 4,4%, тела матки – 4,2% и др.

За последние 17 лет (1990–2007 гг.) очевиден прогресс в качестве диагностики рака желудка. Об этом свидетельствует ряд показателей. Так, процент морфологического подтверждения диагноза возрос с 60,8% в 1990 г. до 99,4% в 2007 г. За это же время процент установления диагноза только рентгенологически снизился с 28,7% до 0,4%.

И если в начале изучаемого периода 2,4% диагнозов подтверждались только клинически, то к 2007 г. таких случаев не встречалось (табл. 6).

Таблица 6

Сведения о методе подтверждения диагноза рака желудка в Витебской области

Год	Всего новых случаев заболевания	из них с диагнозом, подтвержденным											
		морфолог.		в т. ч. цитол.		рентгенолог.		эндоскопич.		эхоскопич.		только клинич.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1990	676	411	60,8	92	13,6	194	28,7	55	8,1			16	2,4
1995	621	396	63,8	71	11,4	98	15,8	104	16,7			23	3,7
2000	567	523	92,2	134	23,6	21	3,7	16	2,8	5	0,9	2	0,4
2005	500	490	98,1	51	10,2	3	0,6	3	0,6	2	0,4	2	0,4
2007	510	507	99,4	65	12,7	2	0,4			1	0,2		

Отмечены ощутимые сдвиги в динамике распределения вновь выявленных случаев рака желудка по стадиям заболевания. Так, процент больных, выявленных в I стадии, возрос за 17 лет с 1,8 до 15,9% (в 6,8 раз), во II – с 20,4 до 27,3%. Значительно снизился процент больных, выявленных в III стадии, – с 33,9% до 19,6%, а удельный вес больных с неустановленной стадией – с 3,8 до 2,4%. В

то же время остается высоким процент запущенности: в IV стадии в 1990 г. взято на учет 40,1%, в 2007 г. – 34,9% больных (табл. 7, 8).

Интегративным критерием, характеризующим практически все аспекты противораковой борьбы: своевременную и полную диагностику, качество проведенного лечения, своевременное выявление и лечение рецидивов и метастазов и т.д., является соотношение чис-

Таблица 7

Распределение вновь выявленных случаев рака желудка по стадиям заболевания в Витебской области

год	число новых случаев	из них с установл. стадий		в том числе								стадия не установлена	
				I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия			
		число	%	число	%	число	%	число	%	число	%	число	%
1990	676	650	96,2	12	1,8	138	20,4	229	33,9	271	40,1	26	3,8
1995	621	595	95,8	21	3,4	60	9,7	265	42,7	249	40,1	26	4,2
2000	567	554	97,7	40	7,1	146	25,7	185	32,6	183	32,3	13	2,3
2005	500	494	98,8	57	11,4	166	33,2	96	17,2	185	37,1	6	1,2
2007	510	498	97,6	81	15,9	139	27,3	100	19,6	178	34,9	12	2,4

Таблица 8

Распределение (в %) вновь выявленных случаев заболевания раком желудка по стадиям в областях Республики Беларусь в 2007 году

Область	I - II стадия	III стадия	IV стадия	Не установлена
Брестская	28,8	21,1	41,6	8,5
Витебская	43,1	19,6	34,9	2,4
Гомельская	36,4	23,3	40,1	0,2
Гродненская	39,2	26,2	32,5	2,1
Минская	37,9	26,5	30,9	4,8
Могилевская	40,7	15,8	39,1	4,3
г. Минск	44,1	13,6	34,3	8
Беларусь	38,7	20,7	36,3	4,4

ла умерших от злокачественных новообразований к числу заболевших. Чем меньшая величина этого индекса, тем лучше.

В 2007 г. этот показатель для рака желудка в Витебской области составил 0,67, в Брестской области – 0,73, в Гомельской – 0,72, в Гродненской – 0,70, в Минской – 0,65, в Могилевской – 0,68, в городе Минске – 0,76, а в целом по Республике – 0,70.

Одним из наиболее объективных показателей, характеризующих как состояние своевременной диагностики заболевания, так и качество проведенного специального лечения больного, является показатель одногодичной летальности. Одногодичная летальность, или летальность на первом году, – это отношение числа умерших на первом году с момента установления диагноза к соответствующему числу больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования, выраженное в процентах.

В целом в Беларуси среди больных раком желудка, взятых на учет в 1994-2006 гг. этот показатель снизился с 59,3% в 1994 г. до 51,4% – в 2006 г. Наиболее значимое улучшение показателя одногодичной летальности зарегистрировано в Гродненской области (с 65,6% в 1994 г. до 50,4% в 2006 г.) и Витебской области (с 63,2% в 1994 г. до 52,8% в 2006 г.) (табл. 9, рис.5).

Ведущее место в лечении больных раком желудка занимает хирургический метод. Радикальность хирургического лечения определяется, в основном, распространенностью опухолевого процесса, связанной практически напрямую со временем установления диагноза.

Как видно из таблицы 10 и рисунка 6, за прошедшие 12 лет процент больных раком желудка в Беларуси, которым было проведено радикальное хирургическое лечение, возрос с 25,0% в 1995 г. до 36,1% в 2007 г., т.е. на 44%. Однако ситуация в областях республики по

Таблица 9
Одногодичная летальность от злокачественных новообразований желудка

Область	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	1994/2006
Брестская	66,6	66	63,9	64,6	63,8	65,2	66,6	60,7	56,7	58,8	58,1	55,7	58,10	1,15
Витебская	63,2	62,7	60,1	61,6	59,5	60,8	58,3	56,6	58,2	55,3	51,1	54,8	52,80	1,20
Гомельская	57,5	59	59,2	60,7	55,3	48,9	50,6	55,4	52,2	51,1	49,1	49,6	49,00	1,17
Гродненская	65,6	64,9	57,2	62,1	58,9	67,1	63,3	64,4	59,2	56,5	55,4	54,6	50,40	1,30
Минская	52,1	52,3	58,5	55,9	62,4	63,2	57,7	56,9	56,9	53	53,1	49,7	48,20	1,08
Могилевская	51,5	51,9	54,8	51,6	57,6	58,6	53,1	54,3	48,5	59	55	48,5	48,80	1,06
г. Минск	62,2	62,7	57,6	53	55	61,3	55,3	54,8	56,3	52,3	52,7	54,3	54,10	1,15
Беларусь	59,3	59,3	58,8	58,5	58,9	60,3	57,4	57,2	55,5	54,9	53,2	52,3	51,4	1,15

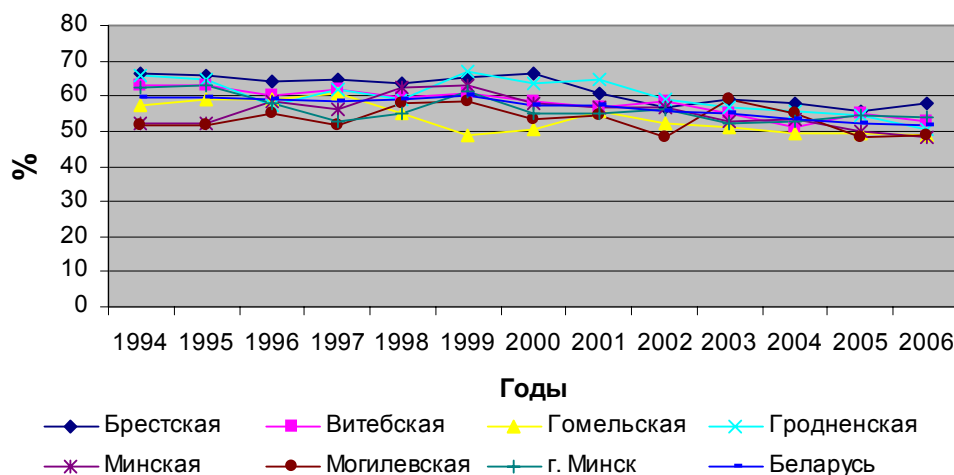


Рис. 5. Одногодичная летальность от злокачественных новообразований желудка.

Таблица 10

Сведения о радикально оперированных больных раком желудка из числа впервые взятых на учет (в % к общему числу впервые взятых на учет)

Область	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2007	2007/1995
Брестская	21,6	24,4	23,4	25,7	21,8	24,9	25,3	29,7	27,2	28,3	36,6	32,6	1,5
Витебская	20,5	20,9	19,6	23,2	22,5	25,0	23,5	28,7	29,5	35,4	34,8	34,1	1,7
Гомельская	27,7	28,5	31,3	31,3	35,2	33,9	33,9	38,7	40,6	45,7	40,1	42,1	1,5
Гродненская	26,0	27,0	28,7	31,0	21,8	23,8	27,0	26,9	28,6	26,0	28,1	28,6	1,1
Минская	23,0	27,9	26,3	25,7	20,6	23,0	24,3	27,7	31,4	31,8	26,8	30,9	1,3
Могилёвская	29,2	28,9	30,5	24,3	25,6	30,5	32,2	34,8	33,4	42,6	43,6	44,3	1,5
г. Минск	27,8	28	31,8	30,0	27,3	26,9	31,4	32,5	34,7	34,8	35,2	40,0	1,4
Беларусь	25,0	26,5	27,2	27,4	25,2	26,9	28,2	31,3	32,4	35,4	35,0	36,1	1,4

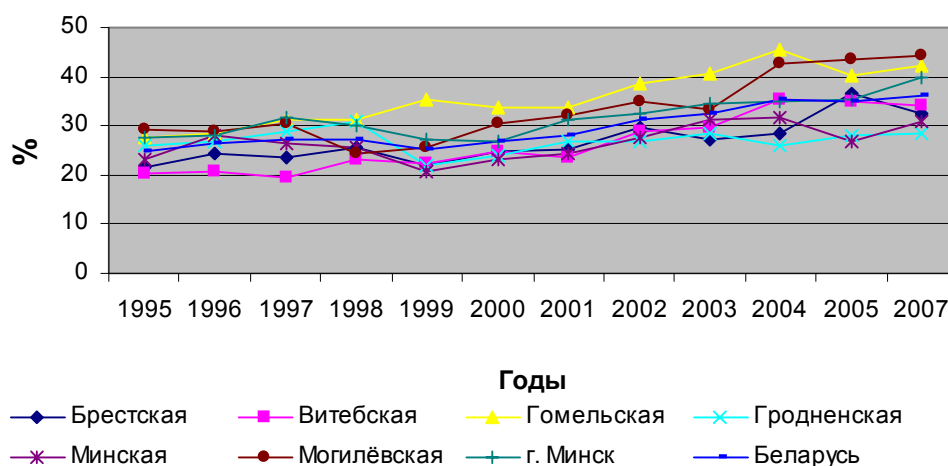


Рис. 6. Динамика удельного веса радикально оперированных больных раком желудка из числа впервые взятых на учет.

этому критерию имеет существенные различия. Так, в 1995–1998 гг. процент радикально оперированных больных самым низким был в Витебской области. В дальнейшем особенно выраженное улучшение ситуации отмечилось с 2002 года. И к 2007 году процент радикально оперированных больных в Витебской области возрос по сравнению с 1995 годом в 1,7 раза. Наряду с Брестской областью, это увеличение было самым значительным в Беларуси. В то же время следует отметить, что по абсолютному значению этот показатель в 2007 г. самым высоким был в Могилевской (44,3%) и Гомельской (42,1%) областях.

До настоящего времени окончательно не решены вопросы выбора оптимальной лечебной тактики у больных раком желудка. Ведутся поиски путей повышения радикальности выполнения оперативных вмешательств, в частности расширение объема лимфодиссекции (6, 7). Параллельно исследуются возмож-

ности комбинированного и комплексного лечения больных раком желудка с использованием в качестве дополнительного противоопухолевого воздействия ионизирующего излучения и/или цитостатиков (2, 3, 4, 5, 12).

Заключение

Таким образом, необходимы дальнейшие эпидемиологические исследования по выявлению факторов, влияющих на заболеваемость раком желудка. Актуальной проблемой остается разработка необходимых профилактических мероприятий по устранению причин, способствующих возникновению данного заболевания, и повышение эффективности лечения больных раком желудка.

Литература

1. Аксель, Е. М. Статистика рака легкого, желудка и пищевода: состояние онкологической помощи, забо-

- леваемость и смертность/ Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т. И.Ушакова // Вести. РАН. – 2001. – №9. – С. 61-65.
2. Базин, И. С. Рак желудка: значение проблемы и современные возможности лечения / И. С. Базин, А. И. Гарин // Росс. мед.журн. – 2002. – Т. 10, №14. – С. 1-14.
3. Комбинированное лечение рака желудка с предоперационным и интраоперационным облучением / Б. А. Бердов [и др.] // Практическая онкология: избранные лекции. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – С. 484-498.
4. Гарин, А. М. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А. М. Гарин, И. С. Базин. – Изд-во «Индомедиа Пабlishерз», 2003. – 264 с.
5. Рак желудочно-кишечного тракта - проблемы лучевой терапии / Г. В.Голдобенко [и др.] // Вопр. онкол. – 1999. – №2. – С. 198-201.
6. Давыдов, М. И. Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торако-абдоминальной клинике / М. И. Давыдов // Вопр. онкол. – 2002. – №4-5. – С. 468-479.
7. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М. И. Давыдов [и др.] // Практическая онкология: избранные лекции. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – С. 473-483.
8. Залуцкий, И. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 207с.
9. Мерабишвили, В. М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне / В. М. Мерабишвили // Практическая онкология: избранные лекции. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – С. 433-442.
10. Поляков, С. М. Злокачественные новообразования в Беларуси 1996-2005 / С. М. Поляков, Л. Ф. Левин, Н. Г. Шебеко; под ред. А. А. Граковича, И. В. Залуцкого. – Мн.: БЕЛ ЦМТ, 2006. – 194 с.
11. Сельчук, В. Ю. Рак желудка / В. Ю. Сельчук, М. П. Никулин // Росс. мед. журн. – 2003. – Т.11, №26. – С. 14-21.
12. Тюляндин, С. А. Химиотерапия рака желудка / С. А. Тюляндин // Практическая онкология: избранные лекции. – Санкт-Петербург: Центр ТОММ, 2004. – С. 499-510.
13. Щепотин, И. Б. Рак желудка: практическое руководство по профилактике, диагностике и лечению / И. Б. Щепотин, С. Р. Т. Эванс. – Киев «Книга Плюс», 2000. – 227 с.

Поступила 24.06.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ЧАСТОТА МУТАЦИИ ГЕНА *BRAF* В ПАПИЛЛЯРНОМ РАКЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛЫХ

МАНЬКОВСКАЯ С.В.*, ДЕМИДЧИК Ю.Е.***, САЕНКО В.А.***, ЯМАСИТА С.***

ГУ «Институт физиологии НАН Беларуси»*,

Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Беларусь**,

Department of International Health and Radiation Research, Nagasaki University

Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan***

Резюме. В работе определена частота мутации гена *BRAF* в папиллярном раке щитовидной железы и изучена взаимосвязь данного молекулярного события с клинико-морфологическими характеристиками пациентов.

Исследуемую группу составили 49 больных с папиллярной карциномой. Средний возраст пациентов составил $37,2 \pm 10,9$ лет. Мутация *BRAF* обнаружена в 22 (44,9%) случаях. Анализ клинических данных показал, что единственным фактором, достоверно связанным с частотой данной мутации, оказался старший возраст пациентов ($p=0,524$; $Pp=0,0001$).

Других корреляций с клинико-морфологическими показателями выявлено не было.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, онкогены, мутации гена *BRAF*.

Abstract. In this work the frequency of *BRAF* gene mutation in papillary thyroid cancer was determined and the correlation of the given molecular event with clinical and morphological parameters of the patients was investigated.

The studied group included 49 patients with papillary thyroid carcinoma. The average age of the patients was $37,2 \pm 10,9$ years. *BRAF* mutation was revealed in 22 (44,9%) cases. It was the age of the patients alone that proved to be reliably associated with *BRAF* mutation frequency ($p=0,524$; $Pp=0,0001$).

Other correlations between mutation and clinicomorphological features were not found out.

Работа подготовлена в рамках проекта БРФФИ, №B08MC-007

Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) – преобладающий гистологический тип карциномы, составляющий 65-85% всех злокачественных образований данного органа [1]. Следует отметить, что ПРЩЖ отличается разнообразием клинических особенностей протекания и многочисленными морфологическими вариантами опухоли [10]. Несмотря на большое количество научных публикаций, связанных с эпидемиологией, факторами риска, клиническим течением и результатами лечения этого заболевания, многие вопросы, в первую очередь этиологии,

объективной диагностики и патогенеза папиллярного рака, до сих пор не ясны. Для их решения необходимы целенаправленные исследования, особенно в области изучения механизмов злокачественной трансформации тиреоцитов. Знание молекулярных основ развития новообразования расширит наше представление о канцерогенезе и позволит оптимизировать тактику и стратегию лечения.

Результаты генетических исследований показали, что в развитии папиллярной аденокарциномы щитовидной железы принимают участие различные онкогены. Однако наиболее часто встречаются структурные перестройки *RET/PTC* и *NTRK1*, а также точечные мутации генов семейства *RAS* и *BRAF* [3].

Адрес для корреспонденции: 220072, г. Минск, ул. Академическая, д. 28, ГУ «Институт физиологии НАНБ», mankovskaya_sveta@tut.by. - Маньковская С.В.

Общая частота их встречаемости такова, что практически в 100% случаев папиллярного рака можно ожидать присутствия того или иного онкогена (прочие активированные протоонкогены обнаруживаются в единичных наблюдениях). Отметим, что вышеупомянутые мутации представляют три независимых и непересекающихся пути развития ПРЩЖ, т.е. эти генетические события не выявляются совместно в одной и той же опухоли.

К настоящему моменту установлено, что у взрослых пациентов в 29-69% случаев ПРЩЖ обнаруживается активирующая точечная мутация T1799A (1799 – порядковый номер нуклеотида в транскрибируемом участке мРНК; замена тимидин-содержащего нуклеотида на аденин-содержащий) в 15 экзоне гена *BRAF* (*BRAF^{T1799A}*) [5, 6, 8]. В 600-ом аминокислотном остатке соответствующего полипептида мутация приводит к замене валина на глутаминовую кислоту (V600E).

Известно, что *BRAF^{T1799A}* выявляется исключительно в ткани папиллярной и анапластической карциномы (причем во многих случаях последнего типа опухоли зачастую встречаются остаточные участки папиллярного строения) и отсутствует в фолликулярном, медуллярном раке и доброкачественных образованиях щитовидной железы [5, 6]. Данные о связи наличия *BRAF* мутации с клинической картиной заболевания носят противоречивый характер. Результаты нескольких исследований показали существование взаимосвязи *BRAF^{T1799A}* с экстракapsулярным распространением опухоли [5], стадией заболевания и метастазированием в регионарные лимфоузлы и отдаленные органы [6, 13]. Эти сведения, однако, не были подтверждены другими научными группами [7, 8, 11]. Однако было достоверно установлено, что частота мутации зависит от гистологического варианта ПРЩЖ [5, 6, 11] и возраста пациента [7, 8, 11]. Кроме того, оказалось, что присутствие *BRAF^{T1799A}* связано с вероятностью рецидива рака щитовидной железы даже у пациентов с начальной стадией заболевания [13].

Цель настоящей работы заключалась в определении частоты распространения соматической мутации *BRAF* гена в папиллярной

карциноме щитовидной железы у взрослых пациентов и анализ ее связи с клинико-морфологическими характеристиками заболевания.

Методы

Исследовали 49 пунктатов пациентов (11 мужчин и 38 женщин, соотношение м:ж = 1:3,5) с ПРЩЖ. Возраст больных на момент исследования варьировал от 19,1 до 55,8 лет (в среднем $37,2 \pm 10,9$ лет). Во всех случаях предоперационная тонкоигольная аспирационная биопсия узлового образования проведена под контролем УЗИ. Полученный материал подвергался цитологическому исследованию, а смывы из аспирационной иглы использовались для молекулярных тестов. Диагноз ПРЩЖ был верифицирован гистологически у всех пациентов. Оценка степени распространения рака щитовидной железы проводилась в соответствии с TNM UICC 2002 года [10].

Для каждого случая собраны клинико-анамнестические данные, представленные в таблице 1. Видно, что основной контингент составили лица женского пола с солитарными аденокарциномами до 2 см в наибольшем измерении, соответствующими категории pT1 (n=32; 65,3%). В значительном проценте наблюдений отмечалось метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи.

ДНК выделяли с помощью реагента TRIzol («Invitrogen», США) по методике производителя. Для амплификации фрагмента гена *BRAF* проводили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с парой праймеров: 5' – ACATACTTATTGACTCTAAGAGGAAAGATGAA – 3' (прямой праймер, комплементарный участку интрона 14 *BRAF*) и 5' – GATTTTGTGAATACCTGGGAACATGATGA – 3' (обратный праймер, комплементарный участку интрона 15 *BRAF*). В реакционную смесь (конечный объем 25 мкл) добавляли 5 мкл раствора исследуемой ДНК (10-100 нг) и проводили амплификацию с использованием полимеразы AmpliTaq Gold («Applied Biosystems», США) при следующих условиях: 95°C – 10 мин; 40 циклов 94°C – 30 сек, 60°C – 30 сек; 72°C – 30 сек.

Анализ продуктов ПЦР осуществляли методом электрофореза в горизонтальных бло-

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики пациентов

Переменная	Класс	Частоты и средние значения
1. Пол	Мужской	11 (22,4%)
	Женский	38 (77,6%)
2. Возраст (лет) на момент диагноза	Значение	19,1 – 55,8; средний – 37,2
3. Размер опухоли (мм)	Значение	3 – 70; средний – 18,6
4. Инвазивный потенциал опухоли	Интра tireоидная	41 (83%)
	Экстра tireоидная	8 (16,3%)
5. Характер роста опухоли	Солитарная	36 (73,5%)
	Мультифокальная	13 (26,5%)
6. Категория Т (TNM UICC)	T1	32 (65,3%)
	T2	9 (18,4%)
	T3	6 (12,2%)
	T4	2 (4,1%)
7. Категория N (TNM UICC)	N0	17 (34,7%)
	N1	32 (65,3%)

ках 1,5% агарозы с последующим окрашиванием бромистым этидием. Наличие целевого продукта определяли по присутствию в геле фрагмента ДНК длиной 400 п.о.

Далее 8 мкл ПЦР продукта обрабатывали реагентом ExoSap-IT («USB», США) при условиях: 37°C – 40 мин, 80°C – 20 мин и секвенировали с помощью набора BigDye Terminator Cycle Sequencing Kit v3.1 («Applied Biosystems», США) и прямого праймера. Реакция протекала при условиях: 94°C – 2 мин; 30 циклов 96°C – 10 сек, 60°C – 4 мин. Анализ полученных образцов проводили в 16 капиллярном автоматическом секвенаторе ABI 3100 Genetic Analyzer («Applied Biosystems», США).

Статистическую обработку данных проводили с помощью теста ранговой корреляции Спирмена и точного двустороннего теста Фишера.

Результаты

Мутация *BRAF*^{T1799A} была выявлена в 22 (44,9%) из 49 случаев ПРЩЖ.

Анализ клинических данных показал отсутствие взаимосвязи этого молекулярного нарушения с полом, размером, фокальностью и степенью распространения опухоли (табл.2).

Установлено, что точковая мутация T1799A в 15 экзоне гена *BRAF* чаще встреча-

лась у больных с расширенной стадией заболевания (табл.2), хотя статистическая достоверность не была достигнута.

Метастазы в регионарные лимфоузлы шеи найдены в 11 (22,4%) случаях с *BRAF*^{T1799A} и у 20 (40,8%) больных с неизменным *BRAF*^{T1799A} геном. Наблюдаемые различия оказались также статистически незначимы.

При гистологическом исследовании удаленной ткани опухоли с классическим сосочковым строением обнаружены в 38 (77,6%) наблюдениях, фолликулярный вариант папиллярного рака щитовидной железы установлен в 7 (14,3%), диффузный склерозирующий и солидный – в 4 (8,2%) случаях. При этом мутированный ген найден в 57,9% случаях ПРЩЖ преимущественно сосочкового строения.

На момент исследования возраст пациентов варьировал от 19,1 до 55,8 лет. Оказалось, что у больных старшей возрастной группы частота мутации гена *BRAF* достоверно увеличивается ($\chi^2=0,524$; $P=0,0001$). Результаты определения этого генетического дефекта в изученной когорте представлены на рисунке.

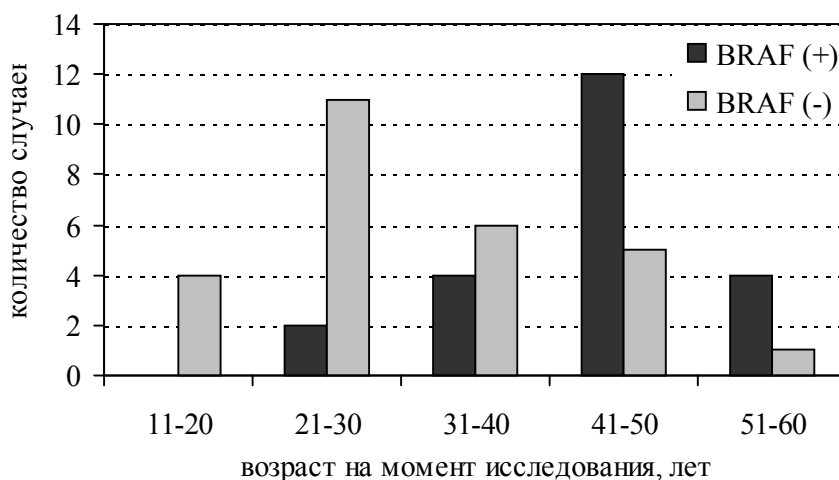
Обсуждение

Рак щитовидной железы не относится к наиболее распространенным злокачествен-

Таблица 2

Частота выявления клинико-морфологических различий ПРЦЖ

Параметр	Наличие мутации <i>BRAF</i>	Отсутствие мутации <i>BRAF</i>	P
Количество случаев	22 (44,9%)	27 (55,1%)	
Пол			
мужской	5 (10,2%)	6 (12,2%)	1,00
женский	17 (34,7%)	21 (42,9%)	
Размер опухоли			
< 10 мм	9 (18,4%)	8 (16,3%)	0,55
≥ 10 мм	13 (26,5%)	19 (38,8%)	
Метастазирование в лимфоузлы			
N0	10 (20,4%)	7 (14,3%)	0,23
N1	12 (24,5%)	20 (40,8%)	
Инвазивный потенциал опухоли			
Интра tireоидный	21 (42,9%)	23 (46,9%)	0,36
Экстратиреоидный	1 (2,0%)	4 (8,2%)	
Характер роста опухоли			
Солитарный	15 (30,6%)	21 (42,9%)	0,53
Мультифокальный	7 (14,3%)	6 (12,2%)	
Стадия заболевания			
III - IV	8 (16,3%)	4 (8,2%)	0,10

Рис. Частота встречаемости дикого (BRAF(-)) и мутированного (BRAF(+)) типа *BRAF* у пациентов различного возраста.

ным опухолям человека. Однако в последние десятилетия отмечается увеличение количества случаев данного заболевания во многих странах, что обуславливает повышенный интерес к изучению фундаментальных и прикладных аспектов этой патологии.

Результаты таких работ очень важны для нашей республики, где тиреоидный рак остается актуальной проблемой. За 19-летний период после Чернобыльской аварии эта пато-

логия установлено у 12 136 больных [2]. Текущая эпидемиологическая ситуация заключается в продолжающемся росте количества случаев ПРЦЖ среди взрослого работоспособного населения (19 лет и старше). В этой выборке часто встречаются агрессивные формы папиллярной карциномы, которые характеризуются экстратиреоидной инвазией, мультифокальным ростом, множественными метастазами в регионарные лимфоузлы и отдален-

ные органы. Предполагается, что такое клиническое течение заболевания, скорее всего, связано с молекулярно-генетическими нарушениями в опухолевых клетках, что создает предпосылки для проведения исследований в этой области.

Ген *BRAF* кодирует цитоплазматическую серин/треониновую-киназу, которая считается одним из наиболее мощных активаторов MAP-киназного (Mitogen Activated Protein Kinase) сигнального каскада, участвующего в ряде клеточных программ, таких, как пролиферация, дифференцировка и апоптоз. Активирующие точечные мутации этого протоонкогена обнаружены в 70% меланом, 15% карцином толстой кишки, 22% холангиокарцином [4]. Наиболее распространенной, составляющей до 80 % всех повреждений *BRAF*, является трансверсия T1799A в 15 экзоне гена. Она приводит к замене в белке аминокислотного остатка валина на глутаминовую кислоту в 600 позиции и образованию онкогенного протеина с высокой киназной активностью. Предполагаемый механизм действия мутации заключается в следующем. Активация киназы *BRAF* в нормальных условиях происходит за счет фосфорилирования остатков треонина (в позиции 599) и серина (в позиции 602). Отрицательный заряд глутаминовой кислоты, которую содержит мутантный белок в положении 600, имитирует отрицательный заряд фосфорилированной (активной) формы *BRAF*. Таким образом, активность мутантной киназы *BRAF* перестает регулироваться фосфорилированием T599 и S602 и становится неконтролируемой.

По данным различных авторов, частота мутаций гена *BRAF* в ПРЩЖ варьирует в широких пределах, 29% – 83% [5, 6, 8, 12]. При этом в подавляющем большинстве случаев (в среднем до 45%) обнаруживается именно трансверсия T1799A. Различия в частоте распространенности *BRAF*^{T1799A} в папиллярной карциноме можно объяснить как численной и гистологической неоднородностью исследованных групп, так и чувствительностью методов, использованных для выявления данного генетического повреждения.

В нашей работе, выполненной с помощью прямого секвенирования амплифициро-

ванных фрагментов ДНК, *BRAF*^{T1799A} обнаружена в 44,9% случаев ПРЩЖ у взрослых в опухолях преимущественно сосочкового строения и не была найдена ни в одном случае фолликулярного или диффузного склерозирующего вариантов. Это согласуется с ранее опубликованными данными о наиболее высокой распространенности трансверсии T1799A в папиллярной карциноме с классическими сосочковым или смешанным строением [5, 6, 11]. В единичных случаях фолликулярного и солидного варианта ПРЩЖ могут выявляться другие мутации гена *BRAF* [12].

Статистическая обработка данных свидетельствуют о том, что частота *BRAF*^{T1799A} увеличивается с возрастом больных. Так, в подгруппе «41-50 лет на момент исследования» вышеуказанная мутация выявлена в большинстве наблюдений (n=13, 76,5 %). В то же время полученные результаты подтверждают выводы о том, что это молекулярное событие не характерно для ПРЩЖ у молодых пациентов [7, 8]. Взаимосвязь трансверсии с возрастом больных позволяет считать её наиболее характерным генетическим нарушением в папиллярной тиреоидной карциноме у взрослых. При этом следует заметить, что во всех международных классификациях более старший возраст пациента на момент установления диагноза зафиксирован как фактор, ухудшающий прогноз рака щитовидной железы. Таким образом, учитывая полученные данные, можно предположить, что наличие *BRAF* мутации отражает биологические особенности развития опухолевого процесса в различных возрастных группах.

Из данных литературы известно, что в папиллярной микрокарциноме щитовидной железы *BRAF*^{T1799A} обнаруживается в 20-40% наблюдений (в среднем около 30 %) [9, 11]. Согласно нашим результатам, мутация найдена в 13 из 21 (61,9%) биоптата узлов диаметром менее 10 мм. В то же время в опухолях, размер которых превышал 10 мм, *BRAF*^{T1799A} была выявлена в 9 из 28 (32,1%) случаев. Таким образом, частота распространения мутации в папиллярных микрокарциномах у наших пациентов оказывается несколько выше, чем в других популяциях, что может быть ча-

стично связано с относительно небольшим числом опухолей, исследованных в настоящей работе. Во всяком случае, полученные результаты позволяют рассматривать мутацию гена *BRAF* как раннее молекулярное событие канцерогенеза ПРЦЖ.

Полученные нами данные демонстрируют отсутствие зависимости наличия мутированного *BRAF* с экстратиреоидным и мультифокальным характером роста опухоли. Кроме того, из 32 (65,3 %) случаев ПРЦЖ с метастазами в регионарные лимфоузлы шеи данная замена найдена только у 10 (20,4 %) больных. Таким образом, хотя в ряде работ показана связь этой мутации с более высоким потенциалом злокачественности опухоли, агрессивностью роста и метастазированием [5, 6, 13], результаты проведенного исследования не разрешают сделать аналогичное заключение.

Следует отметить, что в изученной группе 7 (14,3%) пациентов с *BRAF* мутацией имели IV стадию заболевания. На наш взгляд, несмотря на то, что во всех случаях найдены множественные метастазы в шейные лимфоузлы, это, скорее всего, связано с возрастом больных (45 лет и старше), чем с выявленным генетическим дефектом.

Заключение

1. Обнаружено, что мутация *BRAF*^{T1799A} чаще встречается у пациентов старшей возрастной группы и связана с гистологическим вариантом папиллярной карциномы.

2. Найдено отсутствие взаимосвязи этого молекулярного нарушения с размером, характером роста и степенью распространения опухоли. Возможно, что дальнейший анализ наличия этой мутации в однородных по гистологическому строению карциномах позволит четче установить корреляцию с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

3. Представленные результаты исследования имеют непосредственное практическое значение. Принимая во внимание высокую частоту распространения *BRAF*^{T1799A} в ПРЦЖ и ее строгую специфичность по отношению к данному типу тиреоидного рака, выявление

мутированного *BRAF* в материале тонкоигольной аспирационной биопсии может оказаться полезным вспомогательным методом предоперационной дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы.

Литература

1. Валдина, Е. А. Заболевания щитовидной железы / Е. А. Валдина. – СПб.: Питер, 2006. – 368 с.
2. Чернобыль 20 лет спустя. Стратегия восстановления и устойчивого развития пострадавших регионов. 20 years after Chernobyl. Strategy for recovery and sustainable Development of the Affected regions: матер. междунар. конф., Минск, 19-21 апр., 2006 г. / Ком. по проблемам последствий катастрофы на Чернобыль. АЭС при Совете Министров Республики Беларусь. – Минск: Беларусь, 2006. – 448 с.
3. Alternative mutations of *BRAF*, *RET* and *NTRK1* are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer / Y. Cohen [et al.] / *Oncogene*. – 2004. – Vol. 23. – P. 7436-7440.
4. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer / H. Davies [et al.] // *Nature*. – 2002. – Vol. 417, N 6892. – P. 949-954.
5. Kopczyńska, E. *BRAF* gene mutation in thyroid cancer / E. Kopczyńska, R. Junik, T. Tyrakowski // *Pol. Merkur Lekarski*. – 2006. – Vol. 20, N 116. – P. 210-213.
6. Clinical implication of hot spot *BRAF* mutation, V599E, in papillary thyroid cancers / H. Namba [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 4393-4397.
7. Frequency of *BRAF* T1796A mutation in papillary thyroid carcinoma relates to age of patient at diagnosis and not to radiation exposure / N. Powell [et al.] // *J. Pathol.* – 2005. – Vol. 205, N 5. – P. 558-564.
8. *BRAF* (V599E) mutation is the leading genetic event in adult sporadic papillary thyroid carcinomas / E. Puxeddu [et al.] // *J Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2414-2420.
9. The *BRAF* T1796A transversion is a prevalent mutational event in human thyroid microcarcinoma / I. Sedliarou [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2004. – Vol. 25, N 6. – P. 1729-1735.
10. TNM Classification of Malignant Tumors, 6th Edition. Ed. H. Sobin, Ch. Witteking, 2002.
11. Type and prevalence of *BRAF* mutations are closely associated with papillary thyroid carcinoma histotype and patients' age but not with tumour aggressiveness / V. Trovisco [et al.] // *Virchows Arch.* – 2005. – Vol. 446, N 6. – P. 589-595.
12. A new *BRAF* gene mutation detected in a case of a solid variant of papillary thyroid carcinoma / V. Trovisco [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2005. – Vol. 36, N 6. – P. 694-697.
13. *BRAF* mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer / M. Xing [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 12. – P. 6373-6379.

Поступила 19.03.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

БАБЕНКОВА Л.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Резюме. В статье дан обзор современной литературы по проблеме распространенности артериальной гипертензии и острых респираторных вирусных инфекций, а также поражения сосудистого эндотелия при острых респираторных вирусных инфекциях у больных артериальной гипертензией. Изложены имеющиеся литературные данные о возможности использования ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для коррекции артериального давления у больных артериальной гипертензией, перенесших острые респираторные вирусные инфекции.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, артериальная гипертензия, острые респираторные вирусные инфекции.

Abstract. Epidemiology of arterial hypertension and acute respiratory virus infections is discussed in the review. Changes of endothelial function in the patients with arterial hypertension after acute respiratory virus infections are described. Literature data about the usage of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with arterial hypertension after acute respiratory virus infections are presented. The role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy in case of acute respiratory virus infections was studied. Hypertensive patients with acute respiratory virus infections should receive angiotensin-converting enzyme inhibitors in complex therapy of arterial hypertension.

Артериальная гипертензия (АГ) считается «величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [1]. По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 600 млн. больных гипертоников, причем ежегодно заболевает еще 3 млн. [2]. В России 39% мужчин и 41% женщин в возрасте от 18 лет страдают АГ. При этом особую тревогу вызы-

вает то обстоятельство, что только 37% мужчин и 60% женщин знают, что у них АГ, из них лечатся только 21% мужчин и 45% женщин, а лечатся эффективно (снижение артериального давления до целевых значений) только 5,7% мужчин и 17,5% женщин [3]. В Республике Беларусь, как и в других странах, существует серьезная эпидемиологическая ситуация по АГ: на сегодняшний день в нашей стране выявлено более 1150000 больных АГ, но лишь 447000 из них находятся на диспансерном наблюдении [4]. У лиц, длительно страдающих АГ, с гораздо большей частотой развиваются инфаркт миокарда, мозговой ин-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. - Бабенкова Л.В.

сульт, изменения сосудов глазного дна и хроническая почечная недостаточность [5].

На современном этапе лучший показатель нормализации артериального давления при АГ достигнут в США и составляет всего 27% [6]. В большинстве других регионов он колеблется в пределах 5-10%. АГ лидирует не только по распространенности, но и по затратам на ее лечение. К примеру, 20-40% всех амбулаторных визитов к врачам связаны с АГ [6]. Исследования последних лет выявили, что существенные затраты по лечению АГ связаны с недостаточным снижением артериального давления, низкой приверженностью пациентов к лечению, а также с прерыванием и сменой режимов и доз терапии [7].

С другой стороны, уменьшение количества инсультов, сердечно-сосудистых осложнений и случаев прогрессирования почечной недостаточности свидетельствуют о несомненных успехах фармакотерапии АГ. Тем не менее, хорошо известно, что эффективный контроль АГ достигается крайне редко [8], особенно у больных АГ, перенесших острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ).

ОРВИ, на которые в структуре инфекционной заболеваемости приходится 95%, остаются одной из актуальных проблем здравоохранения, нанося огромный ущерб как здоровью населения, так и экономике страны [9].

Проблема острых респираторных вирусных инфекций, и особенно гриппа рассматривается современной наукой как глобальная: по данным ВОЗ, в мире ежегодно гриппом и другими ОРВИ болеют от 3 до 5 млн. человек, умирают от гриппа и его осложнений от 20 до 40 тысяч [10]. За последнее десятилетие в Российской Федерации регистрируется ежегодно от 25 до 30 млн. случаев гриппа и ОРВИ, при этом экономический ущерб, причиняемый народному хозяйству, составляет более 18 млрд. руб. ежегодно [11].

Инфекционные болезни остаются в современном мире одной из главных причин смертности, на их долю приходится до 30% ежегодно регистрируемых летальных исходов на планете, что составляет 14-17 млн. случаев. По данным ВОЗ, высокая смертность связана с 10 инфекционными болезнями; в 2001 г.

первое место в этом списке занимали острые инфекции дыхательных путей, прежде всего грипп и пневмония (3,87 млн. летальных исходов) [12]. Отмечено, что в период эпидемий увеличивается летальность не только от вирусассоциированных болезней, но и от неинфекционных заболеваний, 70% умерших – лица старшего возраста [13].

Влияние острой респираторной вирусной инфекции на течение сердечно-сосудистых заболеваний

В последние годы получены доказательства участия инфекционных агентов в развитии и прогрессировании болезней сердца и сосудов. Установлено негативное влияние гриппа и ОРВИ на течение ишемической болезни сердца (ИБС) [14]. У больных ИБС респираторные инфекции сопровождаются учащением приступов стенокардии и создают угрозу развития инфаркта миокарда. Во время заболевания гриппом и другими ОРВИ у больных ИБС развиваются наиболее выраженные нарушения реологических свойств крови [15]. Большое практическое значение имеет изучение особенностей течения АГ у больных с сопутствующей ОРВИ, так как возможно предположить, что респираторная вирусная инфекция является своего рода фактором риска прогрессирования и обострения АГ.

Многолетняя практика и данные статистических исследований убеждают в том, что у больных АГ снижается устойчивость к психоэмоциональным и физическим перенапряжениям, появляется метеозависимость, повышается чувствительность к эндогенным и экзогенным интоксикациям [16].

Респираторные инфекции провоцируют обострения АГ, вплоть до развития инсульта и инфаркта миокарда, нередко являющегося непосредственной причиной смерти этих больных [17, 18].

Отмечено, что наиболее высок риск обострения АГ у больных в период реконвалесценции гриппа и ОРВИ [19]. В 35% случаев причиной возникновения острого коронарного синдрома являются перенесенные респираторные инфекционные заболевания [20].

Роль сосудистого эндотелия в патогенезе артериальной гипертензии

В последние годы важная роль в поддержании сосудистого гомеостаза в физиологических условиях отводится сосудистому эндотелию, который является регулятором тонуса сосудов и пролиферации гладкомышечных клеток, поддерживает баланс между свертывающей и противосвертывающей системами крови, регулирует межклеточные взаимодействия в стенке сосуда и участвует в иммунологических реакциях [21]. Поэтому логичным и перспективным подходом является активный поиск лекарственных средств, способных оказывать влияние на различные патофизиологические механизмы формирования АГ, в том числе и на дисфункцию сосудистого эндотелия.

Впервые о самостоятельной роли сосудистого эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Р. Фуршгота и Дж. Завадски, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [22]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями».

Последующие исследования доказали, что эндотелий – это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, АГ, ИБС, хроническую сердечную недостаточность [23, 24]. Отмечено участие эндотелиальных факторов в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, развитии диабета, тромбоза, сепсиса, росте злокачественных опухолей и т.д. [25, 26].

В норме в ответ на патологические стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление

гладкомышечных клеток сосудистой стенки, и в первую очередь, оксида азота (NO) и его дериватов (эндотелиальные факторы релаксации – ЭФР), а также простаглицлина и эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации [27]. Важно отметить, что влияние ЭФР-NO не ограничивается дилатацией локального участка, а оказывает также антипролиферативное влияние на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Кроме того, в просвете сосуда этот комплекс оказывает ряд важных системных эффектов, направленных на защиту сосудистой стенки и предупреждение тромбообразования: блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности, экспрессии молекул адгезии, «прилипания» моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукции эндотелина и т.д. [28].

В определенных ситуациях (например, острая гипоксия) клетки эндотелия, напротив, становятся «причиной» вазоконстрикции как за счет снижения продукции ЭФР-NO, так и вследствие усиленного синтеза веществ с вазоконстрикторным эффектом – эндотелиальных факторов констрикции (ЭФК): сверхокисленных анионов, вазоконстрикторных простаглицлинов типа тромбоксана A₂, а также эндотелина-1 (ЭТ-1) [29].

При длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка) происходит постепенное истощение и извращение компенсаторной «дилатирующей» способности эндотелия и преимущественным «ответом» эндотелиальных клеток на обычные же стимулы становится вазоконстрикция и пролиферация [30].

Значение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии дисфункции эндотелия и возможности ее медикаментозной коррекции

Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Огромное значение эндотелия для развития сердечно-сосудистых заболеваний вы-

текает уже из того, что основная часть ангиотензин превращающего фермента (АПФ) расположена на мембране эндотелиальных клеток. 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% - на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является непременным атрибутом эндотелиальной дисфункции [31].

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина-II (А-II), оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции AT_1 -рецепторов гладко-мышечного каркаса сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно с эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO-ЭФР и повышению тонуса гладко-мышечного каркаса сосудов [32].

Обсуждаются два основных механизма влияния ингибиторов АПФ (иАПФ) на эндотелиальную функцию [33].

Известно, что иАПФ приводят к увеличению тканевого брадикинина. Вазопротективные, антипролиферативные и антисклеротические свойства и, кроме того, острые вазодилаторные эффекты иАПФ можно объяснить эндотелийзависимыми реакциями, связанными со свойствами иАПФ предотвращать расщепление брадикинина. Брадикинин является мощным стимулятором высвобождения эндотелийзависимых расслабляющих факторов, таких, как оксид азота, эндотелийзависимый фактор гиперполяризации и простагландин (PGI_2). Эндотелиальный фактор гиперполяризации представляет собой нестойкий метаболит арахидоновой кислоты, его высвобождение зависит от концентрации внутриклеточного кальция и кальциймодулина, и его влияние на эндотелийзависимое расслабление связано с размером сосудов и наиболее значительно в небольших артериях. Проста-

гландин, образуясь в эндотелиальных клетках, активирует аденилатциклазу гладкомышечных клеток, увеличивая образование цАМФ, ослабляющий эффект которого усиливает вазодилатацию, вызываемую NO [34]. Усиление эндотелийзависимой релаксации в ответ на повышение локального брадикинина объясняет острые вазодилатирующие эффекты иАПФ у больных с гипертонической АГ [35].

Другим механизмом воздействия иАПФ на эндотелиальную функцию является блокада образования А-II, который рассматривается как индуктор оксидантного стресса. Экспериментально продемонстрировано увеличение образования активных форм кислорода (супероксид анион) под действием А-II. Механизмы действия А-II на продукцию супероксид аниона связаны со стимуляцией НАДФН/НАДН оксидаз [36]. Таким образом, снижение уровня А-II приводит к уменьшению оксидантного стресса, продукты которого снижают активность NO. А-II во многом обладает противоположным действием по отношению к NO и в настоящее время признается практически его антагонистом. Ингибирование АПФ может восстанавливать баланс между двумя вазоактивными системами – А-II и оксида азота.

На моделях гипертензии у животных и при АГ у человека доказано, что иАПФ улучшают ацетилхолинпосредованную и брадикинобусловленную дилатацию артерий различной локализации (эпикардальные артерии и микрососуды у пациентов с ИБС и АГ, плечевая артерия, сосуды почек) [37, 38]. Способность иАПФ улучшать эндотелиальную функцию и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрирована в исследовании TREND [39]. Это первое клиническое исследование, подтвердившее данные многочисленных экспериментальных работ о наличии у иАПФ эндотелиймодулирующих и антиатеросклеротических свойств [40].

Таким образом, в настоящее время происходит накопление новых данных о специфических механизмах эндотелиальной дисфункции при АГ. Происходит дополнение и переосмысление действия традиционных гипотензивных препаратов с точки зрения воздей-

ствия на эндотелий, раскрываются механизмы вазопротективного и органопротективного действия кардиоваскулярных препаратов за счет модуляции продукции NO. Все это открывает новые терапевтические возможности, формирует новые терапевтические мишени при различных кардиоваскулярных заболеваниях, в том числе АГ. В связи с вышесказанным логичным и перспективным подходом является активный поиск лекарственных комбинаций, способных оказывать влияние на различные патофизиологические механизмы формирования АГ, в том числе и на дисфункцию сосудистого эндотелия у больных АГ, перенесших ОРВИ.

**Перспективы комбинированной
(иАПФ+диуретик) терапии больных
артериальной гипертензией, перенесших
острые респираторные вирусные
инфекции**

Следует подчеркнуть, что первые фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов появились еще в начале 1960-х годов. Они были представлены следующими составами: резерпин + гидралазин + гидрохлоротиазид; α -метилдопа + гидрохлоротиазид; гидрохлоротиазид + калийсберегающие диуретики. В середине 80-х годов доминировала тактика дифференцированного выбора препаратов и применения их в режиме монотерапии. Комбинированная терапия рекомендовалась на поздних этапах лечения. Применение диуретиков, особенно в высоких дозах, приводило к активации симпатoadреналовой системы (САС) и РААС с возможной активацией вазопрессина; вазодилататоров – к активации САС и задержке жидкости [41].

Новый виток в истории комбинированной антигипертензивной терапии ознаменован осмыслением того, что комбинированная рациональная антигипертензивная терапия может быть средством первого выбора, особенно у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [42]. Таковыми пациентами можно считать больных АГ, перенесших ОРВИ, в особенности грипп.

Одной из самых распространенных во всем мире достаточно типичных и эффективных комбинаций считается комбинация иАПФ и диуретика. В этой наиболее рациональной комбинации ярко продемонстрированы комплементарность механизмов действия обоих препаратов. ИАПФ индуцирует большее снижение АД тогда, когда происходит активация РААС. Диуретики способствуют уменьшению объема циркулирующей плазмы крови, увеличивая натрийурез, что вызывает повышение продукции ренина, а применение иАПФ преодолевает реактивный выброс ренина в ответ на прием диуретика. Существует целый ряд комбинированных препаратов на основе иАПФ и диуретика: эналаприл и гидрохлортиазид, квинаприл и гидрохлортиазид. К этой же группе относится фиксированная низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида. Ее особенностью является сочетание компонентов в низких, не применяемых в обычной терапевтической практике дозах (2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида). На сегодняшний день использование именно низкодозовой комбинации антигипертензивных средств с самого начала лечения АГ рассматривается как новый подход в терапии пациентов с АГ, позволяющий более эффективно контролировать АД при меньшем риске развития побочных реакций [5]. В течение последних 6-7 лет в Европе комбинация периндоприла и индапамида зарекомендовала себя как эффективный антигипертензивный препарат, применяемый в качестве терапии первого выбора при лечении АГ. Долгосрочная эффективность низкодозовой комбинации периндоприла 2 мг/индапамида 0,625 мг была продемонстрирована в международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 253 пациента с АГ 1-2-й степени. Отмечена высокая частота нормализации АД [43]. Профиль безопасности данной комбинации оставался неизменным на протяжении всего периода исследования, а частота возникновения и клиническое проявление побочных эффектов не отличались от таковых в группе плацебо.

В то же время, в большом количестве исследований было показано, что одним из важ-

ных патогенетических звеньев прогрессирования АГ является нарушение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия, которое проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на воздействие эндотелийопосредованных стимулов [44].

В связи с этим нам представляются достаточно перспективными вопросы коррекции артериального давления у больных АГ, перенесших ОРВИ, применением комбинированных, тропных к эндотелию гипотензивных препаратов, поскольку на сегодняшний день имеются работы, доказывающие, что ОРВИ способствуют развитию нарушений функции сосудистого эндотелия [19].

Заключение

Таким образом, доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний вообще и АГ в частности большое значение имеет эндотелиальная дисфункция, которая может усугубляться при ОРВИ. Наиболее эффективным средством терапии эндотелиальной дисфункции являются иАПФ, преимущество которых связано с замедлением дегградации брадикинина и восстановлением функции рецепторного аппарата эндотелия. Среди иАПФ наиболее эффективными для этой цели представляются препараты, которые обладают высокой афинностью к тканевой РААС – периндоприл или квинаприл.

Литература

1. Первый Доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертонии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ1) // Клиническая фармакология и терапия. – Кардиология, основанная на доказательствах. – 2000. – №3. – Спец. вып. – 104 с.
2. Сидоренко, Г. И. Артериальная гипертония (проблемы адекватной гипотензивной терапии и профилактики) / Г. И. Сидоренко // Медицинские новости. – 2006. – №7. – С. 7 - 10.
3. Шальнова, С. А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.00.06 / С. А. Шальнова. – М., 1999. – 26 с.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии: Приказ №273 Министерства Здраво-
- охранения Республики Беларусь от 14.04.2006 г. – Прил. №3.
5. Бова, А. А. Комбинированная лекарственная терапия при артериальной гипертензии / А. А. Бова, Е. Л. Трисветова, П. П. Пашкевич // Медицинские новости. – 2006. – №7. – С. 23-28.
6. Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VII) // JAMA. – 2003. – Vol. 19, N5. – 227 p.
7. Carretero, O. A. Treatment of Essential Hypertension / O. A. Carretero, S. Oparil // Circulation. – 2000. – N3. – P. 446-453.
8. Carretero, O. A. Definition and etiology of Essential hypertension / O. A. Carretero, S. Oparil // Circulation. – 2000. – N3. – P. 329-350.
9. Колобухина, Л. В. Вирусные инфекции дыхательных путей / Л. В. Колобухина // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, №13-14. – С. 18-24.
10. Беляева, А. Л. Современное состояние проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний / А. Л. Беляева, А. Н. Слепушкин // РЭТ-инфо. – 2003. – №4. – С. 29-33.
11. Семенов, Б. Ф. Вакцинопрофилактика инфаркта, инсульта и летальности при эпидемиологическом подъеме гриппа / Б. Ф. Семенов, В. И. Покровский // Журнал микробиологии. – 2004. – №2. – С. 95-99.
12. Зарубина, Е. Г. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний / Е. Г. Зарубина, Е. А. Мишина, М. А. Осадчук // Клиническая медицина. – 2006. – №5. – С. 31-34.
13. Колобухина, Л. В. Новые стандарты лекарственной терапии гриппа / Л. В. Колобухина // Русский медицинский журнал. – 2005. – №21. – С. 14-29.
14. Филиппов, А. Е. Динамика смертности от ишемической болезни сердца среди жителей Санкт-Петербурга за восьмилетний период времени и ее связь с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями / А. Е. Филиппов, А. С. Свистов, Ю. В. Лобзин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2005. – Т. 13, №2. – С. 129-133.
15. Богомолов, Б. П. Нарушения микроциркуляции и гемореологии при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных ишемической болезнью сердца / Б. П. Богомолов, А. В. Девяткин, В. Г. Баринков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – №2. – С. 53-59.
16. Богомолов, Б. П. Острые респираторные заболевания и сердце / Б. П. Богомолов, Т. Н. Молькова, А. В. Девяткин; под ред. Б. П. Богомолова. – М., 2003. – 213 с.
17. Бабенкова, Л. В. Факторы риска острого нарушения мозгового кровообращения / Л. В. Бабенкова // Вестник ВГМУ. – 2006. – №6. – С. 23-28.
18. Бабенкова, Л. В. Распространенность факторов риска артериальной гипертензии у больных артериальной гипертензией, часто и длительно болеющих острыми респираторными вирусными инфекция-

- ми / Л. В. Бабенкова, Г. И. Юпатов // Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации: материалы науч.-практич. конф., Витебск, 26-27 апреля 2007 г. / Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск, 2007. – С. 258-260.
19. Юпатов, Г. И. Роль оксида азота в патогенезе сосудистых поражений при острых респираторных вирусных инфекциях у больных артериальной гипертензией / Г. И. Юпатов, Л. В. Бабенкова // Медицинская панорама. – 2007. – №12. – С. 18-22.
 20. Brilla, C. G. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease with influenzae / C. G. Brilla, R. C. H. Funck // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N12. – P. 838-893.
 21. Panza, J. A. Endothelial dysfunction in essential hypertension / J. A. Panza // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20. – N4. – Suppl. II. – P. 26-33.
 22. Furchgott, R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki // Nature. – 1980. – Vol. 288, N2. – P. 373-376.
 23. Коркушко, О. В. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы / О. В. Коркушко, В. Ю. Лишневская // Кривобіг та гемостаз. – 2003. – №3. – С. 4-14.
 24. Корж, А. Н. Патогенетические и терапевтические аспекты эндотелиальной дисфункции при хронической сердечной недостаточности / А. Н. Корж // Кривобіг та гемостаз. – 2003. – №2. – С. 16-21.
 25. Taddei, S. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors / S. Taddei, A. Salvetti // Clin. Exp. Hypertens. – 1996. – N3-4. – P. 323-325.
 26. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei [et al.] // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1998. – N2. – P. 203-209.
 27. Изменения эндотелия при сердечно-сосудистой патологии у пожилых. Сигнальные молекулы и функции эндотелия / К. И. Прощаев [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – №11. – С. 9-13.
 28. Furchgott, R. F. Endothelium-derived relaxing and contracting factors / R. F. Furchgott, P. M. Vanhoutte // FASEB J. – 1989. – N3. – P. 2007-2018.
 29. Малышев, И. Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. Б. Манухин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, №4. – С. 992-1006.
 30. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68-76.
 31. Остроумова, О. Д. Органопротективный эффект антигипертензивных препаратов: имеет ли это значение для клинической практики? / О. Д. Остроумова, О. В. Головина, Н. Л. Ролик // Consilium medicum. – 2004. – №5. – С. 28-32.
 32. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients / J. Chalmers [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 18, N4. – P. 3.
 33. Luscher, T. F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels / T. F. Luscher // Lung. – 1990. – Vol. 168, N2. – P. 27-34.
 34. Stimulation of prostaglandin formation by vasoactive mediators in cultured human endothelial cells / F. Alhenc Gelas [et al.] // Basic. Res. Cardiol. – 1982. – Vol. 24, N6. – P. 723-742.
 35. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells / K. K. Griendling [et al.] // Circ. Res. – 1994. – Vol. 74, N3. – P. 1141-1148.
 36. Modulation of ACE inhibitor efficacy on coronary endothelial dysfunction by low density lipoprotein cholesterol / B. Pitt [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – Suppl. 2 A; 70A. – Abstr. 7145.
 37. Clozel, M. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats / M. Clozel, H. Kuhn, F. Hefti // Hypertension. – 1990. – Vol. 16, N2. – P. 532-540.
 38. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study / G. B. J. Mancini [et al.] // Circulation. – 1996. – Vol. 94, N2. – P. 258-265.
 39. Comparative study of four antihypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease / T. J. Anderson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 31. – Suppl. 2 A; 327A. – Abstr. 1239.
 40. Preliminary biochemical characterization of two angiotensin II receptor subtypes / S. Whitebread [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989. – Vol. 9, N4. – P. 284-291.
 41. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor B in rat glomerular mesangial cells / S. Kagami [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93, N4. – P. 2431-2437.
 42. Etude HOT: efficacite et tolerance a 36 mois / D. Herpin [et al.] // Arch. Mal. Coeur. – 1998. – Vol. 91, N2. – P. 1043-1048.
 43. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril 2 mg/indapamide 0,625 mg combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to-moderate hypertension / A. Castaigne [et al.] // Clin. Exp. Hypertension. – 1999. – Vol. 21, N6. – P. 1097-1100.
 44. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography / K. Tyama [et al.] // Amer. Heart J. – 1996. N3. – P. 77

Поступила 29.05.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

АБЗИМНАЯ АКТИВНОСТЬ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯМИ, КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

КУНДЕР Е.В., ЛИТВЯКОВ А.М., ГЕНЕРАЛОВ И.И.

*УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет»;
кафедра госпитальной терапии*

Резюме. В статье приводятся результаты исследования каталитической (деполимеризующей и оксидоредуктазной) активности поликлональных иммуноглобулинов у больных спондилоартропатиями (псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом, реактивными артритами). Установлено, что абсолютные уровни дезоксирибонуклеазной (ДНКазной), протеолитической (БАПНА-амидазной) и супероксиддисмутазной активности иммуноглобулинов у пациентов со спондилоартропатиями достоверно превышают контрольные значения. Больные псориатическим артритом демонстрируют наибольшие уровни изученных видов абзимной активности по сравнению с другими вариантами спондилоартропатий. Проанализированы корреляционные взаимоотношения между уровнями абзимной активности и некоторыми клиническими и лабораторными показателями. На основе определения абзимной ДНКазной активности разработаны критерии дифференциальной диагностики спондилоартропатий. Выявление ДНКазной активности иммуноглобулинов, равной 3,5 и более баллов, позволяет дифференцировать псориатический артрит от других вариантов спондилоартропатий, чувствительность метода составляет 73%, специфичность равна 84%.

Ключевые слова: спондилоартропатии, иммуноглобулины, каталитическая активность.

Abstract. Polyclonal IgG catalytic (depolymerising and oxydoreductase) activity in patients with spondyloarthropathies (psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, reactive arthritis) and healthy donors was evaluated. The levels of DNase, BAPNA-amidase and superoxydismutase activities were significantly higher in patients with spondyloarthropathies in comparison with healthy controls. The patients with psoriatic arthritis demonstrate the highest level of catalytic IgG activity. The correlation between DNase, BAPNA-amidase and superoxydismutase activities with some clinical and laboratory findings were analysed. The detection of high IgG catalytic activity levels in patients with spondyloarthropathies confirms the autoimmune origin of these diseases, indicates the role of abzymes in their immunopathogenesis and the evaluation of catalytic activity levels may be of additional diagnostic significance. The determination of the increased levels of abzyme DNase activity (3,5 and more points) may be applied for differentiation of psoriatic arthritis from other spondyloarthropathies with diagnostic sensitivity 73% and specificity 84%.

Спондилоартропатии объединяют заболевания, характеризующиеся прогрессирующим хроническим воспалительным процессом с поражением осевого скелета и периферических суставов. Типичными представителями данной патологии являются псо-

риатический артрит (ПА), реактивные артриты (РеА) и анкилозирующий спондилит (АС). В настоящее время наблюдается рост данных заболеваний, возрастает потеря трудоспособности, ухудшается качество жизни больных [9]. Возникает необходимость дальнейшего изучения данных заболеваний, разработки новых методов их диагностики и лечения. В последние годы значительные возможности для

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

исследования иммунологических изменений при различных заболеваниях открывает абзимология – активно развивающееся направление иммунологии, посвященное изучению каталитических свойств иммуноглобулинов [2]. К настоящему времени доказано существование абзимов – антител и иммуноглобулинов (ИГ), способных катализировать большинство значимых биоорганических реакций. Абзимная активность изучается при системных заболеваниях соединительной ткани, ревматоидном артрите, при заболеваниях щитовидной железы, инфекционной патологии и др. [3, 4].

Целью работы было проведение исследования каталитической активности поликлональных иммуноглобулинов у больных спондилоартропатиями для разработки новых методов диагностики.

Методы

Всего в исследовании приняло участие 255 пациентов со спондилоартропатиями (98 – с псориатическим артритом, 51 – с анкилозирующим спондилитом и 106 – с реактивным хламидиоиндуцированным артритом). Принадлежность заболеваний к спондилоартропатиям устанавливалась в соответствии с общими классификационными критериями спондилоартропатий Amor B. et al. [6]. Средний возраст пациентов со спондилоартропатиями равнялся $40,1 \pm 0,8$ лет, мужчин обследовано 153 (60%), женщин – 102 (40%). Средний возраст мужчин составил $38,5 \pm 0,9$ лет, женщин – $42,5 \pm 1,3$ года.

Диагноз ПА выставлялся согласно критериям по Mathies [8], а также согласно диагностическим критериям и критериям исключения ПА Института ревматологии РАМН (1989) [1]. Средний возраст пациентов с псориатическим артритом составил $47,1 \pm 1,2$ лет, наблюдалось 44 мужчины (45%), средний возраст которых составил $43,8 \pm 1,6$ года и 54 женщины, их средний возраст равнялся $49,7 \pm 1,6$ лет. На отягощенную по псориазу наследственность указали 22 пациента (22,4%). Средняя длительность кожного псориаза у обследованных пациентов составила $17,2 \pm 1,1$ лет.

Распространенный характер кожного псориаза имели 60 больных (61%), ограниченный – 38 (39%). У 62 (62%) пациентов диагностирован обыкновенный (вульгарный) псориаз, у 14 (14%) – обыкновенный и интертригинозный, у 9 (9%) – эритродермический и у 4 больных (4%) выявлен экссудативный псориаз. Стационарную стадию псориаза демонстрировали 75 больных (75%), регрессирующую – 10 (10%), стационарно-регрессирующую – 13 (13%). Непрерывно рецидивирующее течение псориаза диагностировано в 58 случаях (60%), торпидное – в 13 (13%). Псориатическая ониходистрофия выявлена у 74 пациентов (75%). Средняя длительность поражения ногтей равнялась $5,9 \pm 0,5$ года. Средняя длительность суставного синдрома в данной группе больных составила $6,8 \pm 0,6$ года. У 88 пациентов (90%) кожный псориаз предшествовал суставному синдрому, в 6 случаях (6%) кожный и суставной синдром развились одновременно, а у 4 больных (4%) кожный псориаз появился после реализации суставного синдрома. Псориатический полиартрит выявлен у 87 пациентов (88%), олигоартрит – у 12 (12%), дактилит – у 26 (27%), сакроилеит – у 36 (37%), спондилит – у 51 (52%). При обследовании активность воспалительного процесса 1 степени (по СОЭ) определена в 42 случаях (43%), 2 степени – в 41 (42%), 3 степени – в 15 (15%). Рентгенологическая 1 стадия артрита на момент осмотра не была выявлена ни у одного пациента, 2 стадия – у 63 (64%), 3 стадия – у 24 (23%), 4 стадия – у 12 пациентов (13%). 68 больных (69%) имели 1 степень недостаточности функции опорно-двигательного аппарата, 24 (24%) – 2 степень, 6 (7%) – 3 степень. Длительность лечения кожного псориаза в обследованной группе больных составила $9,6 \pm 0,8$ лет. Длительность лечения нестероидными противовоспалительными препаратами по поводу суставного синдрома составила $4,9 \pm 0,4$ лет. Средняя длительность лечения базисными средствами составила $2,3 \pm 0,4$ года. Базисное лечение получали ранее лишь 45 пациентов (46%), причем у 18 из них (40%), оно было нерегулярным.

Группа больных РеА состояла из 106 больных, из которых мужчин было 63 (60%), женщин – 43 (40%). Средний возраст боль-

ных был равен $32,1 \pm 0,9$ года. Средний возраст мужчин составил $30,6 \pm 1,2$ лет, женщин – $34,2 \pm 1,4$ года. Средняя длительность заболевания равнялась $1,6 \pm 0,3$ года. У 49 (46%) пациентов диагностирован полиартрит, у 50 (47%) – олигоартрит, сакроилеит определялся в 21 случае (20%), спондилит – в 28 (26%), ахиллобурсит – в 62 (59%). Среди мужчин клинически выраженный уретрит наблюдался у 54 больных (86%), простатит – у 29 (46%), баланит – у 1 (1,6%), орхит – у 3 (5%), цервицит – у 41 пациентки (95%), эрозия шейки матки – у 14 (33%). Активность воспалительного процесса (по СОЭ) 1 степени определялась в 39 случаях (37%), второй – в 31 случае (30%), третьей – в 36 случаях (33%). При рентгенологическом исследовании суставов первая стадия артрита определялась у 43 больных (41%), вторая – у 60 (56%), третья – у 3 (3%). Для диагностики урогенитальной инфекции у больных данной группы использовались методы микроскопии, бактериологические методы, РИФ и ПЦР, а также культуральный метод. У 85 больных (80%) констатировано наличие хламидийной инфекции, у 14 больных (13%) – сочетание хламидийной инфекции и трихомониаза, у 3 (3%) – сочетание хламидийной, уреоплазменной инфекции и трихомониаза, у 4 (4%) – изолированная уреоплазменная инфекция. Недостаточность функций суставов 1 степени определялась у 102 больных (96%), второй – у 4 (4%) больных.

Диагноз анкилозирующего спондилита выставлялся в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [7]. Средний возраст обследованных пациентов составил $43,7 \pm 1,4$ года, мужчин было 49 (96%), женщин – 2 (4%). Средняя длительность болезни составила у пациентов этой группы $16,3 \pm 4,3$ года. Центральная форма заболева-

ния была выявлена у 41 пациента (80%), ризомелическая – у 8 (16%), периферическая – у 2 (4%). Активность заболевания 1 степени (с учетом уровня СОЭ и С-реактивного белка) была выявлена у 12 больных (24%), 2 – у 24 (47%), 3 – у 15 пациентов (29%). Все пациенты демонстрировали высокую активность заболевания по индексу BASDAI. Среднее значение данного показателя у обследованных нами больных равнялось $62,3 \pm 2,1$. Рентгенологическая 1 стадия выявлена не была, 2-я определялась у 12 пациентов (24%), 3-я – у 19 (36%), 4-я – у 20 больных (40%). Среднее значение индекса BASRI у наших пациентов равнялось $8,9 \pm 0,3$. Функциональную недостаточность 1 степени имели 12 пациентов (23%), 2 степени – 20 (40%), 3 степени – 19 больных (37%). Среднее значение индекса BASFI у обследованных нами лиц составило $70,8 \pm 2,7$. Средняя длительность терапии НПВП у пациентов этой группы равнялась $6,3 \pm 1,1$ года. Длительность базисной терапии составила $0,76 \pm 0,3$ года. Базисные препараты до обследования периодически принимали 11 пациентов (22%).

Контрольная группа состояла из 69 здоровых доноров Витебской областной станции переливания крови, мужчин было 44 (64%), женщин – 25 (36%). Средний возраст здоровых лиц составил $36,1 \pm 1,1$ лет, мужчин – $34,9 \pm 1,5$ лет, женщин – $38,3 \pm 1,5$ лет.

Выделение препаратов поликлональных ИГ класса G 1,2 и 4 подклассов из сыворотки крови проводили комбинированным риванол-аффиннохроматографическим методом. Контроль чистоты полученных ИГ проводили с помощью электрофореза в полиакриламидном геле в системе буферов по Laemmli с использованием 10% или 12% разделяющего геля в присутствии додецилсульфата натрия по методам, изложенным в [2].

Таблица 1

Параметры тестов для оценки их диагностической эффективности

Параметры	Болезнь присутствует	Болезнь отсутствует
Результат положительный	a – истинно положительный	b – ложно-положительный
Результат отрицательный	c – ложно-отрицательный	d – истинно отрицательный

В полученных препаратах поликлональных ИГ определяли следующие виды каталитической активности: деполимеризующая (ДНКазная и БАПНА-амидазная) и оксидоредуктазная (каталазная и супероксиддисмутазная).

Постановка реакций каталитической активности иммуноглобулинов осуществлялась согласно методикам, разработанным нами и апробированным на различных биологических моделях [3,4].

Уровни каталазной и СОД активности выражали в условных единицах (УЕ), БАПНА-амидазной – в единицах оптической плотности (ЕОП). Результаты определения абзимной активности выражали следующим образом: для каталазной и СОД реакций формула расчета активности имела следующий вид:

$$A = (E_k - E_o) / E_{kx} \times 100\%,$$

где А – активность препарата, Е_к – средняя оптическая плотность контрольных проб, Е_о – средняя оптическая плотность опытных проб.

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

$$A = E_o - E_k,$$

где А – активность препарата, Е_к – средняя оптическая плотность контрольных проб, Е_о – средняя оптическая плотность опытных проб.

Достоверность различий определяли с помощью параметрических (Стьюдента) в случае нормального распределения и непараметрических (Манна-Уитни) критериев статистики.

Для оценки диагностической точности разработанных лабораторных тестов проводился расчет операционных характеристик [5]. Для этого определяли параметры тестов, представленные в таблице 1.

Рассчитывались следующие характеристики тестов:

1. Диагностическая чувствительность $a/(a+c)$;
2. Диагностическая специфичность $d/(b+d)$;
3. Предсказательная ценность положительного результата $a/(a+d)$;
4. Предсказательная ценность отрицательного результата $d/(d+c)$;

5. Диагностическая эффективность теста $(a+d)/(a+b+c+d)$;

6. Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) $a/(a+c)/b/(b+d)$;

7. Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) $c/(a+c)/d/(b+d)$.

Результаты и обсуждение

Уровень ДНКазной активности ИГ при спондилоартропатиях достоверно ($p < 0,001$) отличался от величины данной активности у здоровых лиц ($2,8 \pm 0,08$ по сравнению с $0,43 \pm 0,08$). ДНКазная активность ИГ при ПА достоверно ($p < 0,001$) отличалась от контрольного уровня ($3,7 \pm 0,08$ по сравнению с $0,43 \pm 0,08$). ДНКазная активность у больных РеА достоверно ($p < 0,001$) отличалась от контрольной ($2,5 \pm 0,1$ по сравнению с $0,43 \pm 0,08$). Уровень ДНКазной активности при АС достоверно ($p < 0,001$) отличался от контрольного значения ($1,5 \pm 0,14$ по сравнению с $0,43 \pm 0,08$). ДНКазная активность у больных недифференцированными артритами достоверно ($p < 0,001$) отличалась от контрольной ($2,5 \pm 0,2$ по сравнению с $0,43 \pm 0,08$). Уровень ДНКазной активности при псориатическом артрите достоверно ($p < 0,001$) преобладал над данным видом активности у всех обследованных лиц со спондилоартропатиями, а также у больных с недифференцированными артритами ($p < 0,001$).

БАПНА-амидазная активность у больных спондилоартропатиями достоверно ($p < 0,05$) отличалась от контрольных значений ($0,042 \pm 0,009$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$). БАПНА-амидазная активность при ПА достоверно ($p < 0,05$) превышала контрольную ($0,051 \pm 0,017$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$). БАПНА-амидазная активность при РеА также достоверно ($p < 0,05$) превышала таковую у здоровых лиц ($0,061 \pm 0,023$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$). БАПНА-амидазная активность при АС достоверно отличалась ($p < 0,05$) от контрольной ($0,02 \pm 0,024$ по сравнению с $0,012 \pm 0,001$).

Уровень каталазной активности ИГ при спондилоартропатиях достоверно ($p > 0,05$) не отличался от величины данного вида активности у здоровых лиц ($4,7 \pm 0,46$ по сравнению

с $4,3 \pm 0,625$). Каталазная активность ИГ у больных ПА достоверно не превышала ($p > 0,05$) контрольные значения ($4,18 \pm 0,48$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Каталазная активность ИГ при РеА также достоверно превышала ($p < 0,05$) таковую у здоровых лиц ($5,98 \pm 0,85$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Каталазная активность ИГ у пациентов с АС имела значения, не отличающиеся достоверно ($p > 0,05$) от контрольных значений ($4,9 \pm 0,68$ по сравнению с $4,3 \pm 0,625$). Среди больных с ПА, РеА, а также АС уровни каталазной активности статистически не различались ($p > 0,05$).

СОД активность у всех больных достоверно ($p < 0,001$) превышала контрольные значения ($23,6 \pm 0,84$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$). При ПА данная активность достоверно ($p < 0,001$) отличалась от контрольной ($24,7 \pm 1,1$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$). СОД активность ИГ у больных РеА также достоверно ($p < 0,001$) отличалась от величины данного вида активности среди доноров ($21,7 \pm 1,2$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$). Уровень СОД активности у больных АС достоверно ($p < 0,001$) отличался от донорского значения ($16,4 \pm 1,23$ по сравнению с $4,1 \pm 0,67$).

При проведении корреляционного анализа между величинами изученных уровней каталитической активности иммуноглобулинов и клиническими данными, а также лабораторными изменениями у обследованных больных получены результаты, представленные в таблице 2.

В результате расчета операционных характеристик разработанного метода дифференциальной диагностики спондилоартропатий для различных величин ДНКазной активности, выраженной в баллах, было установлено, что оптимальные уровни данных операционных характеристик соответствуют ДНКазной активности, равной 3,5 баллам. Результаты расчета операционных характеристик определения ДНКазной активности иммуноглобулинов представлены в таблице 3.

Согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов [10], наиболее полезными для диагностики ревматических заболеваний являются лабораторные тесты с ОП+>5 и ОП-<0,2; полезными – с ОП+>2 и

?5, ОП->0,2 и ?0,5; не имеющими пользы – с ОП+?2 и ОП->0,5. Таким образом, использование определения ДНКазной активности иммуноглобулинов соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Обсуждение

Таким образом, в крови пациентов со спондилоартропатиями циркулируют антитела, обладающие собственной деполимеризующей и оксидоредуктазной активностью. Наибольшие уровни ДНКазной активности отмечены при ПА, что доказывает более выраженную аутоиммунную агрессию при данном заболевании по сравнению с другими заболеваниями из группы спондилоартропатий. ДНКазная активность антител находится в прямой корреляционной зависимости с различными клиническими (пролиферативные явления в суставах, поражение кожи) и лабораторными показателями (количеством лейкоцитов, эритроцитов, уровнем циркулирующих иммунных комплексов), что доказывает ее участие в патогенетических процессах при хроническом аутоиммунном воспалении. Корреляция ДНКазной активности ИГ с количеством Т – активных лимфоцитов при ПА свидетельствует об участии абзимов в иммунопатологических процессах при этом заболевании. Обратная корреляция ДНКазной активности ИГ с проводимым базисным лечением подтверждает абсолютную необходимость лечения базисными препаратами.

Каталазная активность ИГ при спондилоартропатиях имеет однообразные уровни во всех обследованных группах больных. Данная активность, вероятно, обладает исходно протективным действием.

БАПНА-амидазная активность ИГ при спондилоартропатиях достоверно превышает контрольные значения, однако демонстрирует однообразные и достаточно низкие уровни, что снижает ее диагностическую ценность при данных заболеваниях.

Супероксиддисмутазная активность у пациентов спондилоартропатиями превышает контрольные величины. Вероятно, при псориазе СОД активность имеет протективное

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа показателей абзимной активности и клинико-лабораторных признаков спондилоартропатий

Коррелирующие признаки	Показатели корреляции		
	Коэффициент корреляции, r	Уровень значимости, p	Число наблюдений, n
Спондилоартропатии			
ДНКазная активность ИГ и наличие пролиферативных явлений в суставах	0,42	0,0001	255
ДНКазная активность ИГ и наличие артрита суставов кистей	0,47	0,0001	245
ДНКазная активность и поражение кожи	0,57	0,0001	245
ДНКазная активность ИГ и количество Т-активных лимфоцитов	0,24	0,014	104
Псориатический артрит			
ДНКазная активность ИГ и экссудативный псориаз	0,6	0,0001	98
ДНКазная активность ИГ и непрерывно рецидивирующее течение псориаза	0,74	0,0016	57
ДНКазная активность ИГ и длительность ониходистрофии	0,36	0,0056	57
ДНКазная активность и количество Т-активных лимфоцитов	0,53	0,0001	59
ДНКазная активность и рентгенологическая стадия артрита	-0,3	0,026	57
ДНКазная активность ИГ и наличие сакроилеита	0,42	0,0001	98
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия спондилита	0,28	0,035	57
СОД активность ИГ и наличие экссудативного псориаза	0,58	0,0012	28
Реактивные артриты			
ДНКазная активность ИГ и наличие спондилоартрита	0,27	0,0048	105
ДНКазная активность ИГ и активность (по СОЭ)	0,33	0,0007	105
ДНКазная активность ИГ и количество лейкоцитов в крови	0,37	0,0001	106
ДНКазная активность ИГ и количество эритроцитов в крови	-0,25	0,0275	106
ДНКазная активность ИГ и количество Т-лимфоцитов	0,31	0,04	42
ДНКазная активность и антибактериальная терапия	-0,55	0,019	18
Анкилозирующий спондилит			
ДНКазная активность ИГ и стадия сакроилеита	0,3	0,035	51
ДНКазная активность ИГ и лечение сульфасалазином	-0,36	0,05	29
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия сакроилеита	-0,61	0,0059	19
БАПНА-амидазная активность ИГ и стадия спондилита	-0,47	0,0412	19
ДНКазная активность и СОД активность	-0,44	0,04	22
БАПНА-амидазная активность и стадия заболевания	-0,58	0,0044	22
БАПНА-амидазная активность и BASDAI	-0,63	0,0018	22

Таблица 3

Результаты расчета операционных характеристик определения ДНКазной активности сывороток крови у обследованных пациентов

Характеристики теста	ПА и АС	ПА и РеА	ПА и (АС+РеА)
Диагностическая чувствительность	73%	73%	73%
Диагностическая специфичность	90%	80%	84%
Предсказательная ценность положительного результата	93%	77%	73%
Предсказательная ценность отрицательного результата	63%	76%	83%
Диагностическая эффективность	78,5%	76,5%	79%
Отношение правдоподобия положительного результата (ОП+)	7,4	3,7	4,4
Отношение правдоподобия отрицательного результата (ОП-)	0,3	0,34	0,33

значение, разрушая избыточное количество супероксида. При разнообразной патологии (в том числе и при псориазе) увеличение активности СОД может рассматриваться как защитный противовоспалительный механизм.

Проведенный расчет операционных характеристик теста дифференциальной диагностики спондилоартропатий на основе определения ДНКазной активности иммуноглобулинов демонстрирует возможность использования методик оценки каталитической активности иммуноглобулинов для диагностики заболеваний. Если за диагностический уровень псориатического артрита принять ДНКазную активность иммуноглобулинов, равную 4 баллам и более, то чувствительность метода составляет 73%, а специфичность равна 84%. Отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП+) равняется 4,4, отношение правдоподобия отрицательного результата теста (ОП-) равно 0,33.

Заключение

1. При спондилоартропатиях в крови у пациентов обнаруживаются абзимы, обладающие деполимеризующей и оксидоредуктазной активностью.

2. Изученные виды абзимной активности коррелируют с клиническими признаками заболеваний, показателями иммунитета и проводимыми лечебными мероприятиями.

3. Определение ДНКазной активности поликлональных иммуноглобулинов для диф-

ференциальной диагностики спондилоартропатий соответствует критериям полезных диагностических тестов.

Литература

1. Агабабова, Э.Р. Разработка и апробация диагностических критериев псориатического артрита / Э.Р. Агабабова, В.В. Бадокин, Ш. Эрдес // Тер. архив. – 1989. – №12. – С.117-121.
2. Генералов, И.И. Абзимная активность иммуноглобулинов / И.И. Генералов. – Витебск, 2000. – 167с.
3. Генералов, И.И. Поликлональные каталитические иммуноглобулины: причины появления, механизмы действия, патогенетическое и клиническое значение / И.И. Генералов // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2002. – №2. – С. 19-37.
4. Генералов, И.И. Абзимная активность препаратов IgG у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / И.И. Генералов, Е.В. Сидорская // Иммунология. – 1998. – №3. – С. 54-56.
5. Насонов, Е.Л. Современные стандарты лабораторной диагностики ревматических заболеваний / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова. – Москва, 2006. – 70с.
6. Amor, B. Les criteries de spondyloarthropathies de classification et/ou daide au diagnostic? / B. Amor, M. Dougados, V. Lustrat // Rev. Rheumatol. – 1995. – Vol.62. – P. 11-16.
7. Dougados. M. The European Spondyloarthropathy Study Group: preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy / M. Dougados, S. van der Linder, R. Juhlin // Arthritis Rheum. – 1991. – Vol.34. – P.1218-1227.
8. Mathies, H. Psoriatic arthritis / H. Mathies // Acta Med. Austriaca. – 1974. – Vol.1. – P.3-12.
9. Mease, P. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis / P. Mease, B.S. Goffe // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52, №1. – P. 1-19.
10. Shojania, K. What laboratory tests are needed? / K. Shojania // CMAJ. – 2000. – Vol.162. – P.743-746.

Поступила 26.08.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ТИПОВ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ВЕГЕТАТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

МАКСИМОВИЧ Н.А.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»;
кафедра педиатрии №2*

Резюме. У 190 здоровых и 324 детей и подростков с выполнен тест с реактивной гиперемией. У 47 % больных с вегетативной дисфункцией выявлена дисфункция эндотелия.

Установлено, что на раннем этапе восстановления после дозированной физической нагрузки 66,2% больных с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией имели гипертонический тип реакции и активацию хронотропной функции сердца. Установлено, что избыточное повышение артериального давления на физическую нагрузку у них связано с патологическим снижением продукции оксида азота в эндотелии и снижением роли вазодилаторных реакций. В покое у больных с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией чаще отмечались повышенное нормальное артериальное давление, сердечные, головные боли и длительный анамнез заболевания.

Ключевые слова: вегетативная и эндотелиальная дисфункция, физическая нагрузка, дети и подростки.

Abstract. Reactive hyperemia test was conducted in 190 healthy subjects and 324 children and adolescents with vegetative dysfunction. Endothelium dysfunction was revealed in 47% of patients.

The excessive increase of their arterial pressure after physical load depended on pathological decrease of nitric oxide production and inhibition of vasodilatative reactions. The patients with vegetative and endothelial dysfunction more often had the increased normal arterial pressure, heart pain and headaches, extrasystole and longer history of the disease.

Функциональные пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН) широко применяются в диагностике [13, 16] и контроле за эффективностью реабилитации [4, 11] при многих заболеваниях у взрослых и детей, в том числе при вегетативной дисфункции (ВД) [2,3]. В педиатрической практике ВД, как правило, шифруется согласно МКБ-10 (ВОЗ, 1993) в рубрике G 90.9 - рас-

стройства вегетативной нервной системы неуточненные.

Многочисленные симптомы вегетативных сосудистых расстройств, характерные для одной из частых форм ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы с традиционным названием «нейроциркуляторная дистония», причиняют много беспокойств больным и их родственникам, усиливаясь, как правило, при физической нагрузке [2, 3, 5].

Диагностика ВД в значительной степени базируется на выявлении у обследуемых ряда

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский медицинский университет, каф. педиатрии №2, тел. +375-152-433257. - Максимович Н.А.

патологических типов восстановительных гемодинамических реакций на физическую нагрузку (гипертонический, гипотонический или дистонический), однако роль оксида азота (NO) в их формировании не изучена [2, 3].

Перспектива в решении данного вопроса появилась вследствие научных достижений последних двух десятилетий. Во-первых, полученные факты свидетельствуют об участии NO эндотелиального происхождения в механизмах местной ауторегуляции кровообращения [7, 9, 10, 17-21]. Во-вторых, разработана унифицированная методика изучения роли NO в обеспечении перфузии тканей при различных заболеваниях путем выполнения неинвазивного скринингового функционального теста с реактивной гиперемией [6, 7, 17, 21]. В-третьих, убедительно доказано, что выявляемая у многих больных кардиологического профиля дисфункция эндотелия (ДЭ) со снижением продукции оксида азота является ранним признаком и спутником атерогенного поражения сосудов [7, 10, 17, 20, 21].

Роль эндотелиального NO в реализации дилататорных свойств сосудов у детей и подростков с ВД в условиях физической активности не получила должного отражения в научной литературе. Не изучена роль АД и хронотропной функции сердца в обеспечении перфузии тканей при сниженной NO-синтазной активности эндотелия как в условиях дозированной физической нагрузки, так и на этапах восстановления после нее. Не оценена роль NO в патогенезе вегетативных сосудистых расстройств при данной патологии. Не определена роль NO в патогенезе манифестации ряда клинических признаков данного заболевания (кардиалгии, «перебои» в области сердца и др.) в состоянии физической активности, зачастую не являющейся избыточно интенсивной. Данная проблема, являясь клинически и социально значимой у детей и подростков с вегетативными расстройствами, практически не изучена.

В повседневной практике врача-педиатра широко применяется оценка гемодинамики по восстановительному периоду после выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой по Мартине-Кушелевскому (1, 8, 14)

в модификации Н. А. Шалкова [8]. Проба является легко и быстро выполнимой, адекватной жизнедеятельности ребенка, индивидуально стандартизированной, безопасной, достаточно полно отражает состояние сердечно-сосудистой системы [2], что делает ее незаменимой в решении многих клинических и научно-прикладных проблем в педиатрии. Она широко используется с целью диагностики гемодинамических типов ВД, вегетативного обеспечения (ВО), дифференциального диагноза функциональных и органических изменений в сердечно-сосудистой системе, а также для выработки адекватного режима двигательной активности ребенка при различных уровнях его тренированности [1, 14].

Целью работы является определение патогенетической роли сниженной эндотелий зависимой дилатации сосудов в формировании патологических типов гемодинамических реакций на физическую нагрузку у детей и подростков с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы.

Методы

Исследования выполнены у 514 детей и подростков обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. Контрольную группу составили 190 здоровых детей и подростков. В основную группу вошли 324 ребенка и подростка с ВД с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы, находившихся на стационарном обследовании и лечении в условиях соматического отделения УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. У больных с целью верификации диагноза выполнено полное клиническое, инструментальное и лабораторное обследование.

Электроплетизмографическая оценка NO-синтазной активности эндотелия сосудов предплечья осуществлялась по общепринятой методике [17, 21] в модификации [6, 9] на реоанализаторе (Реоанализатор 5А-05, Украина). С этой целью использовали тест с постоклюзионной реактивной гиперемией. Выраженность зависимой от эндотелия дилатации сосудов определяли по степени максимального увеличения пульсового кровотока ($\Delta PK_{\text{макс}}$.)

в предплечье в первые 2 минуты после 4-х минутной окклюзии плечевой артерии. Окклюзия плечевой артерии достигалась путем наложения на плечо манжеты тонометра и повышения в ней давления на 50 мм рт. ст., превышающего зарегистрированные у обследуемого значения систолического артериального давления ($AD_{\text{сист.}}$). Для оценки состояния эндотелий независимых (миогенных) механизмов вазодилатации изучали степень увеличения кровотока в предплечье после приема нитроглицерина (0,01 мг/кг). Увеличение $\Delta PK_{\text{макс.}}$ после окклюзии меньше, чем на 10%, трактовали как снижение NO-синтазной активности эндотелия, а увеличение $\Delta PK_{\text{макс.}}$ в предплечье на 19% и больше - как нормальную способность миоцитов отвечать на действие экзогенного NO, свидетельствующую о сохранении эндотелий независимого механизма вазодилатации [9, 17, 21].

По результатам теста с реактивной гиперемией основная группа детей и подростков с ВД была разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – с ДЭ (n=153) и 2-я – без ДЭ (n=171). Исследуемые группы больных детей и подростков (основная и контрольная) были однотипными по половым, возрастным и массовым показателям ($p > 0,05$). Первая и вторая подгруппы больных с ВД также не различались по полу, возрасту и росту ($p > 0,05$).

ВО гемодинамики у детей и подростков с ВД оценивали путем интегрального анализа закономерностей изменения АД и ЧСС после физической нагрузки. Под ВО деятельности организма понимали поддержание оптимального уровня функционирования вегетативной нервной системы при предъявленной организму дозированной физической нагрузки (ДФН) с учетом физической тренированности, пола и личностных особенностей пациента.

В связи с вышеизложенным, а также с целью определения патогенетической роли эндотелий зависимой дилатации сосудов в формировании патологических гемодинамических реакций на физическую нагрузку у детей и подростков с вегетативными расстройствами нами у всех детей и подростков использована проба с ДФН в модификации Н.А.

Шалкова № 6 [8]. Методика выполнения пробы была следующей. После измерения ЧСС и АД у обследуемого, находившегося в горизонтальном положении в течение 10-15 минут, он принимал вертикальное положение и выполнял 20 глубоких приседаний за 30 секунд. После быстрого перехода пациента в горизонтальное положение у него синхронно измеряли АД и ЧСС через 1, 3, 5 и 10 минут. По характеру изменения показателей у обследуемых диагностировали гипотонический, нормотонический и гипертонический типы ответа на физическую нагрузку, а также замедленный (позже 5 минут) тип восстановления показателей гемодинамики после физической нагрузки. Кроме этого у всех детей и подростков оценивали клинические признаки ухудшения самочувствия (кардиалгии и т.д.).

Полученные результаты обработаны с использованием стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами параметрической и непараметрической статистики: критериев Wilcoxon, Mann-Whitney, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Spearman при уровне значимости $< 0,05$ и представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонения ($M \pm STD$).

Результаты и их обсуждение

При выполнении теста в реактивной гиперемии у детей и подростков с ВД основной группы $\Delta PK_{\text{макс.}}$ по сравнению с исходными данными, составило $12,8 \pm 4,95\%$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе – $19,1 \pm 4,14\%$ ($p < 0,001$).

$\Delta PK_{\text{макс.}}$ в предплечье после сублингвального приема нитроглицерина, по сравнению с исходными данными, наблюдали на 6-й минуте, как у больных с ВД основной группы – до $33,0 \pm 11,4\%$ ($p < 0,001$), 1-й подгруппы – до $32 \pm 11,0\%$ ($p < 0,001$), 2-й подгруппы – до $34 \pm 11,8$ ($p < 0,001$), так и у здоровых детей и подростков – $33,0 \pm 12,7\%$ ($p < 0,001$), что свидетельствует об отсутствии нарушений эндотелий независимой вазодилатации (гуанилатциклазной активности гладкомышечных клеток) периферических сосудов обследованных детей и подростков.

Результаты, полученные при выполнении теста с реактивной гиперемией, показали, что у больных с ВД основной группы, в отличие от здоровых, наблюдается депрессия эндотелий зависимой дилатации сосудов. Однако, $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ превысило критический уровень ($<10\%$), что не позволило рассматривать выявленные изменения эндотелий зависимой вазодилатации в этой группе как патологические.

В 1-й подгруппе $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ составило $6,8 \pm 2,09\%$, что меньше, чем у детей и подростков 2-й подгруппы ($15,6 \pm 3,51\%$, $p < 0,001$), основной группы ($12,8 \pm 4,95\%$, $p < 0,001$) и у здоровых детей и подростков ($19,1 \pm 4,14\%$, $p < 0,001$).

В соответствии с результатами, полученными при анализе индивидуальных значений $\Delta\text{ПК}_{\text{макс.}}$ доказано, что основная группа больных по состоянию эндотелий зависимой регуляции сосудистого тонуса является неодно-

родной. У 47% пациентов с ВД имеет место ДЭ со снижением NO-синтазной активности эндотелия сосудов менее $<10\%$, а у 53% больных ДЭ отсутствует.

В соответствии с целью работы были проведены исследования по изучению характера изменения интегральных показателей центральной гемодинамики (АД, ЧСС) после ДФН у детей и подростков с ВД (табл.).

На 1-й и 3-й минутах после ДФН у детей и подростков 1-й и 2-й подгрупп основной и контрольной групп, по сравнению с исходными данными, отмечено увеличение ЧСС ($p < 0,05$), АД_{сис.} ($p < 0,05$) и АД_{диаст.} ($p < 0,05$), за исключением АД_{диаст.} в контрольной группе и АД_{сис.} – в основной группе ($p > 0,05$). К 5-й минуте выявленные изменения во всех группах нивелировались.

По сравнению с контрольной группой, у больных с ВД 1-й подгруппы и основной

Таблица

Частота сердечных сокращений (в мин.) и артериальное давление (мм рт. ст.) до и после выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН) у больных с вегетативной дисфункцией (ВД) основной группы, а также у больных с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и без ДЭ

Группы и подгруппы детей и подростков	Показатели	Исходные значения	Значения после ДФН		
			1 мин.	3 мин.	5 мин.
Основная группа n=324	ЧСС	$82 \pm 11,0^{***}$	$107 \pm 13,0^{***}$	$86 \pm 14,8^{***}$	$82 \pm 12,8^{***}$
	АД _{сис.}	$110 \pm 15,2^*$	$124 \pm 29,4$	$115 \pm 20,5^*$	$111 \pm 16,3^*$
	АД _{диаст.}	$65 \pm 12,5^{***}$	$69 \pm 26,2^{***}$	$68 \pm 19,4^{***}$	$66 \pm 12,9$
Больные с ВД с ДЭ (подгруппа 1, n=153)	ЧСС	$85 \pm 9,8^{***}$	$112 \pm 12,1^{***}$	$90 \pm 15,1^{***}$	$85 \pm 12,4^{***}$
	АД _{сис.}	$116 \pm 12,2^{***}$	$136 \pm 23,8^{***}$	$124 \pm 16,8^{***}$	$118 \pm 13,3^{***}$
	АД _{диаст.}	$71 \pm 10,4^{**}$	$82 \pm 19,6^{***}$	$77 \pm 15,2^{***}$	$72 \pm 10,7^{**}$
Больные с ВД без ДЭ (подгруппа 2, n=171)	ЧСС	$79 \pm 11,4^{\#}$	$103 \pm 12,4^{***\#\#}$	$82 \pm 13,4^{\#\#}$	$79 \pm 12,6^{\#\#}$
	АД _{сис.}	$104 \pm 15,3^{***\#\#}$	$114 \pm 30,0^{***\#\#}$	$108 \pm 20,5^{***\#\#}$	$105 \pm 16,2^{***\#\#}$
	АД _{диаст.}	$60 \pm 12,2^{***\#\#}$	$58 \pm 26,2^{***\#\#}$	$60 \pm 19,1^{***\#\#}$	$61 \pm 12,4^{***\#\#}$
Контрольная группа (n=190)	ЧСС	$74 \pm 11,5$	$107 \pm 47,3^{***}$	$76 \pm 14,4^{***}$	$74 \pm 12,5$
	АД _{сис.}	$109 \pm 11,9$	$128 \pm 16,1^{***}$	$113 \pm 16,1^{***}$	$108 \pm 14,1$
	АД _{диаст.}	$67 \pm 10,6$	$68 \pm 18,9$	$67 \pm 16,6$	$67 \pm 13,8$

Данные в таблице представлены в виде: $M \pm \text{STD}$, где M – среднее значение показателя, STD – стандартное отклонение средней величины.

Условные обозначения: *, **, *** – статистически значимые различия с исходными значениями показателей после ДФН с вероятностью ошибки - $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно. #, ##, ### – статистически значимые различия с исходными данными показателей основной группы, 1-й и 2-й подгрупп с контрольной группой с вероятностью ошибки – $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно. #, ##, ### – статистически значимые различия показателей 1 и 2 подгрупп больных с вероятностью ошибки – $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

группы обнаружены более высокие значения ЧСС ($p < 0,05$), а в 1-й подгруппе АД_{сис.} и АД_{диаст.} в исходных условиях ($p < 0,05$), на 1-й ($p < 0,05$), 3-й ($p < 0,05$) и 5-й ($p < 0,05$) минутах после ДФН. По сравнению со здоровыми детьми и подростками у больных основной группы более высокие значения АД_{диаст.} и АД_{сис.} выявлены в исходных условиях ($P < 0,05$), а АД_{сис.} – на 3-й и 5-й минутах после ДФН.

Во 2-й подгруппе АД_{сис.} и АД_{диаст.} были более низкими ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, как до, так и после ДФН, а также в исходных условиях, в то время как ЧСС оказалась более высокой в исходных условиях ($p < 0,05$) и на 3-й ($p < 0,05$) и 5-й ($p < 0,05$) минутах после ДФН.

У больных с ВД и с ДЭ, по сравнению с больными без ДЭ, отмечалось повышение в исходных условиях ЧСС с $79 \pm 11,4$ в минуту до $85 \pm 9,8$ в минуту ($p < 0,05$), АД_{сис.} – с $104 \pm 15,3$ мм рт. ст. до $116 \pm 12,2$ мм рт. ст., ($p < 0,001$) и АД_{диаст.} – с $60 \pm 12,2$ мм рт. ст. до $71 \pm 10,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); на 1-й минуте восстановления после ДФН: ЧСС – с $103 \pm 12,1$ в минуту до $112 \pm 12,4$ в минуту ($p < 0,05$), АД_{сис.} – с $114 \pm 30,0$ мм рт. ст. до $136 \pm 23,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и АД_{диаст.} – с $58 \pm 26,2$ мм рт. ст. до $82 \pm 19,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и на 3-й минуте восстановления: ЧСС – с $82 \pm 13,4$ в минуту до $90 \pm 15,5$ в минуту ($p < 0,05$), АД_{сис.} – с $108 \pm 20,5$ мм рт. ст. до $124 \pm 16,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$) и АД_{диаст.} – с $60 \pm 19,1$ мм рт. ст. до $77 \pm 15,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

У больных основной группы реализовались отрицательные линейные корреляционные зависимости между $\Delta \text{ПК}_{\text{макс.}}$ при выполнении теста с реактивной гиперемией с ЧСС после ДФН на 1-й ($r = -0,36$, $p < 0,001$), на 3-й ($r = -0,29$, $p < 0,001$) и на 5-й ($r = -0,26$, $p < 0,001$) минутах, АД_{диаст.} и АД_{сис.} ($r = -0,44$, $p < 0,001$ и $r = -0,45$, $p < 0,001$, соответственно) в исходных условиях, а также после ДФН на 1-й ($r = -0,44$, $p < 0,001$ и $r = -0,47$, $p < 0,001$), на 3-й ($r = -0,44$, $p < 0,001$ и $r = -0,49$, $p < 0,001$) и на 5-й ($r = -0,45$, $p < 0,001$ и $r = -0,46$, $p < 0,001$) минутах.

Клинический анализ полученных данных показал, что у больных с ВД и с ДЭ гипертонический тип реакции на ДФН наблюдался чаще (66,2%), чем у детей и подростков

в основной (37,9%, $p < 0,001$) и контрольной (23,2%, $p < 0,001$) группах, а также во 2-й подгруппе (13,0%, $p < 0,001$) больных (рисунок). Гипотонический тип реакции у больных с ДЭ наблюдался в 17,6% случаев, что больше, чем в контрольной группе (6,3%, $p < 0,01$), но меньше, чем в основной группе (37,2%, $p < 0,001$) и во 2-й подгруппе (54,5%, $p < 0,001$) обследованных. Нормотонический тип реакции на ДФН наблюдался только у 16,2% больных с ДЭ, что меньше, чем в контрольной (70,5%, $p < 0,001$) и основной (24,9%, $p < 0,05$) группах, а также во 2-й подгруппе без ДЭ (32,5%, $p < 0,001$).

Важно отметить, что повышенное АД у детей и подростков с ДЭ в 10,3% случаев не возвращалось к исходным значениям к 5-й минуте после ДФН, что больше, чем во 2-й подгруппе (3,9%, $p < 0,001$). Однако повышение АД у одной десятой части больных со сниженной NO-синтазной активностью эндотелия оказалось неэффективным, что проявилось в замедленном его восстановлении после ДФН. Неизвестно, какие из факторов усугубляют процесс восстановления АД у данной категории детей.

У детей и подростков с ВД в основной группе реализовались корреляционные зависимости между $\Delta \text{ПК}_{\text{макс.}}$ с частотой манифестации гипертонического ($r = -0,53$, $p < 0,001$) и гипотонического ($r = 0,37$, $p < 0,001$) типов восстановительной реакции на ДФН.

Предполагается, что у больных с ДЭ снижение образования оксида азота эндотелием приводит к выраженной вазоконстрикции периферических сосудов, гипоперфузии тканей и клинической манифестации вегетативных расстройств.

Отмечено, что у больных с ВД реализовались корреляционные зависимости между гипертоническим и гипотоническим типами восстановительной реакции на ДФН с частотой головных болей ($r = 0,50$, $p < 0,005$ и $r = -0,23$, $p < 0,005$), соответственно, болей в области сердца ($r = 0,40$, $p < 0,001$ и $r = -0,45$, $p < 0,001$), с частотой сочетанных кардиалгий и головных болей ($r = 0,63$, $p < 0,001$ и $r = -0,42$, $p < 0,001$), с частотой эпизодов повышенного

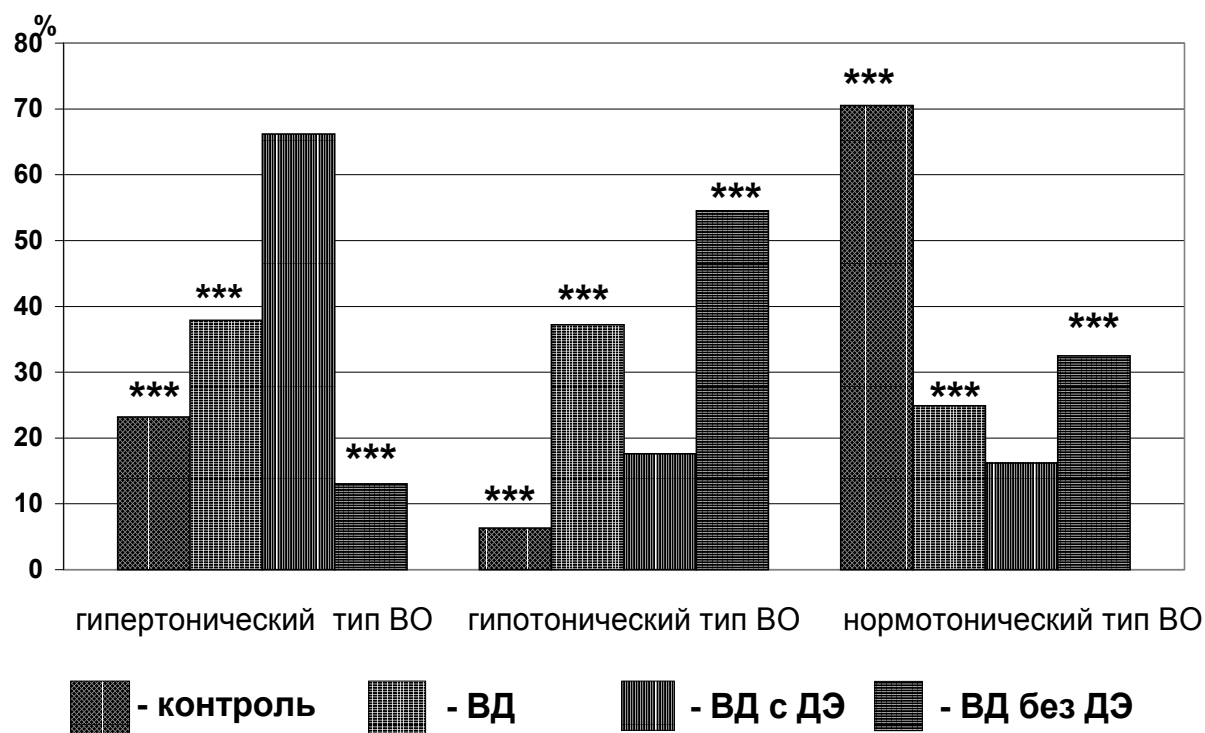


Рис. Характеристика вегетативного обеспечения (ВО) ранней восстановительной стадии после дозированной физической нагрузки у больных с вегетативной дисфункцией (ВД) основной группы, а также с дисфункцией эндотелия (ДЭ) и без ДЭ (пояснения по ходу текста).
 Условные обозначения: *, **, *** - статистически значимые различия показателей 1-й (ВД с ДЭ) подгруппы с показателями 2-й (ВД без ДЭ) подгруппы, основной (ВД) и контрольной групп с вероятностью ошибки - $p < 0,05$; $p < 0,01$ и $p < 0,001$, соответственно.

нормального АД ($r = 0,62$, $p < 0,001$ и $r = -0,70$, $p < 0,001$) и с длительностью анамнеза заболевания ($r = 0,77$, $p < 0,001$ и $r = -0,28$, $p < 0,001$).

В основной группе больных с ВД реализовались умеренные отрицательные корреляционные зависимости между $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ в тесте с реактивной гиперемией и частотой головных болей ($r = -0,40$, $p < 0,001$), болей в сердце ($r = -0,51$, $p < 0,001$), частотой сочетанных кардиалгий и головных болей ($r = -0,53$, $p < 0,001$), эпизодов пониженного нормального ($r = -0,51$, $p < 0,001$) и повышенного нормального ($r = -0,49$, $p < 0,001$) АД_{сис.} при его суточном изучении, а также длительностью анамнеза заболевания ($r = -0,40$, $p < 0,001$).

У больных с ДЭ, по сравнению с подгруппой без ДЭ, более чем в 2 раза чаще наблюдались головные боли (у 73,5% и у 36,4%, соответственно, $p < 0,001$), боли в области сердца (у 100,0% и у 55,8%, $p < 0,001$) и в 3,5

раза чаще отмечалось сочетание головных болей и болей в области сердца (у 73,5% и у 20,8%, $p < 0,001$). У больных 1-й подгруппы, по сравнению со 2-й подгруппой, более чем в 3 раза чаще наблюдались транзиторные эпизоды повышенного нормального АД (92,6% и 29,9%, $p < 0,001$). У значительного количества больных без ДЭ (71,4%) отмечались эпизоды низкого нормального АД ($p < 0,001$). У 11,7% больных ВД без ДЭ, в отличие от больных ВД с ДЭ, отмечались обморочные состояния ($p < 0,001$). У больных с ДЭ длительность анамнеза заболевания составила $7,6 \pm 0,18$ месяца, в то время как у пациентов без ДЭ она была в 2 раза короче ($3,7 \pm 0,07$ месяца, $p < 0,001$).

Таким образом, более высокая частота основных симптомов клинических проявлений ВД у больных с ДЭ, реализованные корреляционные зависимости между $\Delta\text{ПК}_{\text{макс}}$ с частотой

той манифестации гипертонического и гипотонического типа восстановительной реакции на ДФН, а также всех перечисленных показателей – с частотой и длительностью основных клинических проявлений ВД, свидетельствует о взаимозависимости и взаимообусловленности выявленных закономерностей.

Установлено, что у детей и подростков 1-й подгруппы при усилении депрессии NO-синтазной активности и снижении эндотелий зависимой вазодилатации усиливается влияние прессорных центральных механизмов поддержания АД, в результате чего оно повышается не только на этапе восстановления после ДФН, но и в исходных условиях.

Заключение

1. Установлено, что у больных с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией вследствие сниженной NO-синтазной активности эндотелия гипертонический тип реакции на ДФН реализуется у 66,2% пациентов, в то время как без эндотелиальной дисфункции – только у 13,0% ($p < 0,001$) больных. Таким образом, уменьшение эндотелий зависимой дилатации сосудов у больных с ВД приводит к формированию гипертонического типа реакции на физическую нагрузку, который является патологическим. Доказано, что на раннем этапе восстановления после дозированной физической нагрузки у больных с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией поддержание адекватной перфузии тканей в условиях периферической вазоконстрикции достигается центральными регуляторными механизмами путем чрезмерного усиления хронотропной функции сердца и повышения АД. Это приводит к тому, что у 2/3 больных с ВД восстановительная реакция на дозированную физическую нагрузку носит патологический гипертонический характер, а у 1/10 части больных – характеризуется замедленным восстановлением.

2. У больных с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией, по сравнению с пациентами без ДЭ, более чем в 2 раза чаще наблюдались головные боли ($p < 0,001$), боли в области сердца ($p < 0,001$), в 3,5 раза чаще отмечалось сочетание головных болей и болей

в области сердца ($p < 0,001$), в 3 раза чаще наблюдались транзиторные эпизоды повышенного нормального АД, а анамнез заболевания с момента госпитализации до клинической манифестации признаков заболевания был в 2 раза длиннее ($p < 0,001$). Вышеизложенное, а также характер корреляционных зависимостей, реализованных между значением $\Delta PK_{\text{макс}}$ (как показателем ДЭ) и частотой клинических проявлений ВД свидетельствует об отсутствии адекватной компенсации нарушенной периферической гемодинамики (вследствие патологического снижения NO-синтазной активности эндотелия) центральными механизмами нейроэндокринной регуляции, что и приводит к манифестации клинических признаков «вегетативных расстройств». Таким образом, доказана существенная роль дисфункции эндотелия в патогенезе манифестации клинических признаков ВД у детей и подростков.

Литература

1. Амосов, Н. М. Физическая активность и сердце / Н. М. Амосов, Я. А. Бендет. – Киев: Здоровье, 1989. – 214 с.
2. Белоконов, Н. А. Болезни сердца и сосудов у детей: руководство для врачей: в 2 т. / Н. А. Белоконов, М. Б. Кубергер. – М.: Медицина, 1987. – Т. 2. – 447 с.
3. Беляева, Л. М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л. М. Беляева, Е. К. Хрусталева. – Мн.: Выш. шк., 2003. – 365 с.
4. Бирюченко, М. В. Прогностическая значимость эпизодов ишемии в оценке течения коронарной недостаточности / М. В. Бирюченко, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова // Вестник аритмологии. – 2008. – №174. – С. 80.
5. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А. Вейн. – М., 1998. – С. 12 - 32.
6. Вильчук, К. У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации / К. У. Вильчук, Н. А. Максимович, Н. Е. Максимович // МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.
7. Затейщикова, А. А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования и клиническое значение / А. А. Затейщикова, Д. А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – №9. – С. 68-80.
8. Мазурин, А. В. Пропедевтика детских болезней / А. В. Мазурин, И. М. Воронцов. – Москва, Медицина, 1985. – 432 с.
9. Максимович, Н. А. Диагностика дисфункции эндотелия у детей с нейроциркуляторной дистонией: тест с реактивной гиперемией / Н. А. Максимович //

- Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2005. №3. – Сообщ. 1. – С. 100 - 103.
10. Манак, Н. А. Связь между функциональной и органической патологией в кардиологии / Н. А. Манак, В. Н. Гайдук // Здоровоохранение. – 2001. – №12. – С.24-26.
11. Позднякова, Н. В. Сигнал-усредненная ЭКГ и вариабельность ритма сердца в оценке терапии ивабрадином. / Н. В. Позднякова, И. П. Татарченко, М. В. - Бирюченко // Вестник аритмологии. – 2008. – №175. – С. 80.
12. Сидоренко, Г. И. Перспективы функциональной диагностики при артериальной гипертензии / Г. И. Сидоренко // Кардиология. – 1998. – №3. – С.4-11.
13. Трешкур, Т. В. Фармакологические пробы при стресс-индуцированной желудочковой тахикардии. Вестник аритмологии./ Т. В. Трешкур, Е. В. Пармон, М. А. Овечкина. – 2008. – №170. – С. 79.
14. Тихвинский, С. В. Детская спортивная медицина: руководство для врачей / С. В. Тихвинский, С. В. Хрущев. – М.: Медицина, 1991. – 560 с.
15. Томашик, Е. А. Функциональные пробы в клинике и спорте: методическое пособие для студентов и врачей / Е. А. Томашик, Л. А. Пирогова, Н. И. Велитченко. – 1994, Гродно. – 38 с.
16. Щеглова, Л. В. Гемодинамические факторы нарушений ритма сердца у женщин трудоспособного возраста / Л. В. Щеглова, М. В. Авдеева // Вестник аритмологии. – 2008. – №184. – С. 82.
17. Non – invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111 - 1115.
18. Furchgott, R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzski // Nature. – 1980. – Vol. 288. – P. 373-376.
19. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular System: An overviews / L. J. Ignarro [et al.] // Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol.34. – P. 876-884.
20. Moncada, S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109-142.
21. Vogel, R. A. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation / R. A. Vogel // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88, № 2A. – P. 31-34.

Поступила 02.06.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

КУБРАКОВ К.М., КОСИНЕЦ А.Н., СКРЕБЛО Е.И.

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

Резюме. Статья посвящена диагностике нарушений системы иммунитета у нейрохирургических больных с гнойно-воспалительными осложнениями (ГВО). Проведено исследование иммунологической реактивности у 59 пациентов с послеоперационными гнойными осложнениями (менингоэнцефалиты (МЭ), абсцессы головного мозга (АГМ), субдуральные эмпиемы, остеомиелиты костей черепа, нагноения послеоперационных ран). Выявлены тяжелые нарушения регуляции иммунного ответа, что подтверждалось нарушением функциональной активности неспецифических факторов защиты (ФИ, ФЧ, НСТст), клеточного иммунитета с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Е-РОК⁺, CD3⁺, CD4⁺) снижением ИРИ, экспрессии рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах (CD25⁺). При сравнении лабораторных данных не установлено статистически значимых различий в изменениях иммунного статуса у больных с послеоперационными МЭ, АГМ, субдуральными эмпиемами, остеомиелитами костей черепа, нагноениями послеоперационных ран ($p > 0,05$). Полученные результаты позволяют считать, что нарушения иммунного ответа не зависят от вида ГВО, являясь общим патогенетическим звеном патологического процесса.

Ключевые слова: иммунитет, нейрохирургия, гнойно-воспалительные осложнения.

Abstract. The article is dedicated to diagnosing of the damages of the immunity system in neurosurgical patients with pyo-inflammatory complications. The study of immune reaction was conducted in 59 patients with postoperative purulent complications (meningoencephalitis, brain abscesses, subdural empyema, osteomyelitis of the skull bones, suppurations of postoperative wounds). Bad damages of immune answer regulation confirmed by the damage of the functional activity of nonspecific factors of protection (FI, FCH, NSTst), cellular immunity with disbalance of immunoregulation subpopulation of T-lymphocytes (E-ROK⁺, CD3⁺, CD4⁺) by IRI reduction, expression of receptors to IL-2 on T-lymphocytes (CD25⁺) were determined. On comparing laboratory data statistically significant differences in the changes of immunity status in patients with postoperative meningoencephalitis, brain abscesses, subdural empyema, osteomyelitis of the skull bones, suppurations of postoperative wounds ($r > 0,05$) were not determined. The obtained results allow to consider that immunity answer damages do not depend on the type of pyo-inflammatory complications, being the general pathogenetic link of the pathological process.

Тенденция роста нейрохирургической заболеваемости в мире влечет за собой необходимость интенсивной проработки проблем, связанных с иммунореактивностью, что вызвано, прежде всего, увеличением

частоты и тяжести внутричерепных ГВО [2, 10, 13, 14]. Исходя из современных данных дефекты иммунной системы у нейрохирургических больных с ГВО тесно связаны и с другими патогенетическими звеньями этого состояния и методами его лечения, в частности с операционным стрессом, антибиотикотерапией, нейроэндокринными изменениями и эндогенной интоксикацией [3, 13, 15, 20, 21].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии – Кубраков К.М.

Травматическая болезнь головного мозга с точки зрения адаптивных реакций иммунной системы характеризуется отдельными иммунными синдромами, степень проявления которых зависит от тяжести поражения: при сотрясении головного мозга – стрессорный иммунодефицит и обратимая нейросенсибилизация; при ушибе головного мозга легкой степени тяжести – нейросенсибилизация и синдром нарушения барьерной функции; при ушибе средней и тяжелой степени – пограничная иммунодисфункция; у пострадавших с летальным исходом – нейрогенная иммунодисфункция и иммунный паралич [2, 3, 19].

В ответ на травму в периферической крови пациентов выявляются не только значительные сдвиги в популяционном составе лейкоцитов, но и резкие изменения их функциональной активности, приводящие к тяжелым нарушениям регуляции иммунного ответа. Так, нарушение продукции ИЛ-2 Т-лимфоцитами, появление растворимых форм рецептора к этому цитокину, подавляет нормальную воспалительную реакцию, нарушает регуляцию сетевых цитокиновых взаимодействий, проявлением которых может быть генерализованное подавление или активация клеток иммунной системы [1, 3, 6, 10, 22]. При этом возникает реальная угроза возникновения вторичных ГВО, которые возникают у 11,1% больных в остром периоде ЧМТ, а при проникающих ранениях – у 20% пострадавших [4, 10, 13, 17, 22]. Развитие вторичного иммунодефицита также может приводить к аутоиммунным реакциям.

Установленные изменения при ЧМТ лежат и в основе нарушения физиологического равновесия между свертывающей и противосвертывающей системами с развитием ДВС-синдрома [1, 9]. К числу наиболее характерных черт ДВС-синдрома у пациентов с ЧМТ следует отнести его тромбоэмболический характер, обусловленный истощением всех противосвертывающих систем, происходящим на фоне низкой антитромбогенной активности сосудистой стенки и активации сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза [8].

Нормальное функционирование иммунной системы является одним из определяющих условий адекватного состояния физиологических систем организма [5, 13, 15]. Снижение иммунологической реактивности населения определяет особенности формирования, течения и прогноза заболеваний, в том числе и нейрохирургических [5, 15]. Иммунная система является определяющим регуляторным и эффекторным звеном поддержания генетической однородности организма, а нарушение ее реактивности – ключевым фактором патогенеза хирургической инфекции.

Цель исследования – изучить состояние иммунного статуса у нейрохирургических больных с гнойно-воспалительными осложнениями. Установить зависимость иммунологических нарушений от вида гнойно-воспалительного процесса.

Методы

В период с 2005 по 2007 года под нашим наблюдением находилось 59 пациентов (мужчин – 47 (79,66%), женщин – 12 (20,34%), средний возраст $43,83 \pm 16,16$ года). Все пациенты были оперированы: по поводу тяжелой ЗЧМТ – 25 больных, тяжелой ОЧМТ – 23, тяжелой спинномозговой травмы – 2, нетравматических внутримозговых гематом – 4 и 5 больных по поводу опухоли головного мозга. Послеоперационный период осложнился у 30 больных развитием МЭ, у 7 – АГМ, у 5 – субдуральной эмпиемой, нагноением послеоперационной раны – у 6 больных, у 11 больных остеомиелитом костей черепа.

Для проведения лабораторных исследований у пациентов производили забор крови в количестве 20 мл из локтевой вены в утренние часы (с 8.00 до 9.00) натощак.

Лабораторные исследования включали:

1. Общий анализ крови (определение количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы периферической крови и СОЭ), выполнялся общепринятыми унифицированными методами;

2. Иммунограмма.

Иммунограмма включала следующие параметры:

- количество Т-лимфоцитов (Е-РОК⁺ и CD3⁺)
- количество В-лимфоцитов (CD22⁺)
- количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, определяли методом Е-РОК и фенотипированием с помощью анти-CD диагностикумов [7];
- концентрацию IgA, IgG, IgM в сыворотке – методом РИД (Mancini);
- концентрацию ЦИК в сыворотке – методом ПЭГ преципитации (Haskova);
- фагоцитарную активность нейтрофилов – в реакции фагоцитоза с *S. aureus* с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ).
- спонтанный и стимулированный вариант теста восстановления тетразолиевого синего (НСТ).

3. Оценку иммунных расстройств производили по формуле, предложенной Земсковым А.М. [16]. Степень иммунных расстройств для этой цели рассчитывалась по предложенной автором формуле:

$$\left(\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right) \cdot 100$$

В случае получения положительных значений оценивали степень активации (стимуляции) иммунной системы «+», при отрицательных значениях – степень иммунной недостаточности «–». Если полученные значения лежат в интервале 1-33% – это соответствует первой (1) степени иммунных расстройств, от 34 до 66% – второй (2) степени иммунных расстройств, в пределах 67-100% и выше – третьей (3) степени иммунных расстройств. В последних двух случаях, а также при пограничном значении I и II степени, устранение иммунных расстройств обязательно [16].

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц Excel 7. (Microsoft, USA) и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, USA). С помощью описательной статистики определяли среднее значение показателя, стандартное отклонение (M±SD). Для сравнения показателей до и после лечения использовали критерий Уилкоксона.

При сравнении двух групп применяли критерий Манна-Уитни, нескольких групп – критерий Крускала-Уоллиса [11].

Результаты и обсуждение

В развитии ГВО у нейрохирургических больных важная роль принадлежит специфической иммунологической реактивности организма [12, 13]. Иммунная система является определяющим эффекторным и регуляторным звеном поддержания генетической однородности организма, а нарушение иммунологической резистентности – ключевым фактором патогенеза хирургической инфекции [5, 10, 18]. Поэтому знание особенностей иммунодефицитных состояний при МЭ, АГМ, раневой инфекции позволит рационально проводить иммунотерапию.

Состояние иммунитета при послеоперационных менингоэнцефалитах.

У 30 больных с МЭ выявлено снижение уровня Т-лимфоцитов Е-РОК⁺ (p<0,001), CD3⁺ (p<0,001), увеличение концентрации IgM (p<0,01), ЦИК (p<0,001), что характерно для острого гнойно-воспалительного процесса. Однако снижение ИРИ (p<0,001), ФИ (p<0,01), ФЧ (p<0,05), НСТст (p<0,05) и экспрессии маркеров активации на Т-лимфоцитах – CD4⁺, CD25⁺ (p<0,05) указывает на тяжелое, неблагоприятное течение воспалительного процесса с подавлением функциональной активности Т-лимфоцитов (табл.).

Гемограмма указывает на острую воспалительную реакцию: лейкоцитоз – 11,84±4,04×10⁹/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево – п 7±6%, с 73±9%, э 2±1%, л 11±8%, м 5±4%, увеличение СОЭ – 37,02±19,71 мм/ч.

Формула расстройств иммунной системы для больных с МЭ характеризуется 1-3 степенью иммунных расстройств:

Лейк. ³⁺ Лимф. ²⁻ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ ИРИ ²⁻ CD22⁺ CD25⁺ ЦИК ³⁺ ФИ¹⁻ ФЧ¹⁻ IgA ¹⁺ IgG ¹⁻ IgM ²⁺.

Состояние иммунитета у больных с абсцессами головного мозга и субдуральными эмпиемами.

У 12 больных с АГМ и субдуральными эмпиемами выявлена депрессия Т-клеточно-

Таблица

**Иммунологические показатели у нейрохирургических больных
с послеоперационными ГВО**

Показатели		Доноры (n=20)	МЭ (n=30)	АГМ+СЭ (n=12)	ОМ+РИ (n=17)
Та	%	26,60±3,25	25,03±8,01	23,70±8,19	24,94±10,07
Е-РОК ⁺	%	62,10±3,14	47,73±8,50*↓	45,41±12,85*↓	49,44±6,62*↓
CD3 ⁺	%	59,30±3,16	38±5,50*↓	40,83±3,86*↓	38,40±3,04*↓
CD4 ⁺	%	42±4,20	25,58±5,59*↓	25,58±4,10*↓	28,16±5,24*↓
CD8 ⁺	%	22,55±2,92	25,08±8,81	24,66±5,66	22,66±7,17
CD22 ⁺	%	19,85±2,60	16,69±4,09**↓	18±5,69	16,63±4,94↓
CD25 ⁺	%	18,95±2,91	15,53±5,20***↓	15,66±1,36**↓	15,66±4,17
ИРИ		1,87±0,25	1,02±0,63*↓	1,03±0,72*↓	1,25±0,74*↓
ЦИК	ус. ед.	40,80±16,19	97,60±50,98*↑	95,66±65,13**↑	98,23±60,86*↑
НСТ сп	%	9,5±1,50	15,42±10,02	10±3,26	18,60±9,56
НСТ ст	%	58±6,01	45,85±14,19***↓	42,25±18,12	52,25±4,83
ФИ	%	79,30±9,13	65,18±17,84**↓	70,83±15,85	70,88±13,25***↓
ФЧ	%	10,14±2,09	8,34±3,09***↓	8,07±1,86**↓	7,87±2,50**↓
Jg A	г/л	2,52±1,34	2,79±1,26	3,10±1,11	2,25±0,66
Ig G	г/л	17,22±1,80	15,31±4,99	18,75±5,54	13,96±5,42***↓
Jg M	г/л	1,29±0,53	1,87±0,68***↑	2,08±0,43***↑	2,05±0,65***↑

Примечание: * – отличие от доноров $p < 0,001$, ** – отличие от доноров $p < 0,01$, *** – отличие от доноров $p < 0,05$. МЭ – менингоэнцефалит; АГМ+СЭ – абсцесс головного мозга и субдуральная эмпиема; ОМ+РИ – остеомиелит костей черепа и раневая инфекция. * – сравнение между группами с $p < 0,05$.

го звена иммунитета, выражающаяся в снижении уровня Е-РОК⁺ ($p < 0,001$), CD3⁺ ($p < 0,001$), наблюдалось увеличение концентрации IgM ($p < 0,01$), концентрации ЦИК ($p < 0,01$). Эти изменения указывают на острый инфекционно-воспалительный процесс. Снижение иммунорегуляторного индекса ($p < 0,001$) и экспрессии рецептора к ИЛ-2 (CD25⁺) ($p < 0,01$), а также показателей фагоцитоза: ФИ и ФЧ ($p < 0,01$), НСТст характеризуют процесс как тяжелый, с высоким риском неблагоприятного исхода.

В общем анализе крови выявлен лейкоцитоз – $12,93 \pm 5,03 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево – п $6 \pm 5\%$, с $73 \pm 11\%$, э $2 \pm 1\%$, б 1% л $11 \pm 9\%$, м $7 \pm 5\%$, СОЭ – $44,25 \pm 17,49$ мм/ч., которые также указывали на острую воспалительную реакцию.

Показатели иммунограммы имели отклонения 1-3 степени и отражены в представленной формуле расстройств иммунной системы:

Лейк. ³⁺ Лимф. ²⁻ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ ИРИ ²⁻ CD22⁺ CD25⁺ ЦИК ³⁺ ФИ⁺ ФЧ⁺ IgA ¹⁺ IgG ¹⁺ IgM ²⁺.

Состояние иммунитета при остеомиелитах костей черепа, нагноениях послеоперационных ран.

При исследовании показателей иммунограммы у 17 пациентов выявлены признаки, характерные для острого инфекционно-воспалительного процесса: снижение Е-РОК⁺ ($p < 0,001$), CD3⁺ ($p < 0,001$), увеличение содержания концентрации IgM ($p < 0,01$), ЦИК ($p < 0,001$). При этом определялось снижение ИРИ ($p < 0,001$), ФИ ($p < 0,05$) и ФЧ ($p < 0,01$), НСТст, что является признаком снижения реактивности иммунной системы и характерно для тяжелого течения воспаления.

Показатели общего анализа крови соответствовали острой воспалительной реакции: лейкоцитоз – $9,66 \pm 3,16 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево – п $6 \pm 5\%$, с $67 \pm 9\%$, э $2 \pm 1\%$, л $19 \pm 9\%$, м $6 \pm 4\%$, повышение СОЭ до $21,64 \pm 15,19$ мм/ч.

Формула расстройств иммунной системы у больных с остеомиелитами костей черепа и нагноениями послеоперационных ран отражает 1-3 степень иммунных расстройств:

Лейк. ¹⁺ Лимф. ²⁻ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ ИРИ ¹⁻ CD22⁺ CD25⁺ ЦИК ³⁺ ФИ ¹⁻ ФЧ ¹⁻ IgA ¹⁻ IgG ¹⁻ IgM ²⁺.

Заключение

Таким образом, при оценке состояния иммунной системы у нейрохирургических больных с послеоперационными ГВО выявлены тяжелые нарушения регуляции иммунного ответа, что подтверждается достоверным снижением показателей функциональной активности неспецифических факторов защиты (ФИ, ФЧ) ($p < 0,05$), изменением метаболической активности нейтрофилов в НСТ-тесте (повышение спонтанного НСТ-теста, достоверное снижение стимулированного НСТ-теста ($p < 0,05$), а вследствие этого истощение функционального резерва нейтрофильных фагоцитов), изменениями Т-клеточного звена иммунитета с подавлением их функциональной активности (достоверное снижение E-РОК⁺ ($p < 0,001$), CD3⁺ ($p < 0,001$), CD4⁺ ($p < 0,001$), ИРИ ($p < 0,001$), гипоекспрессией рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах (CD25⁺) ($p < 0,05$)), увеличением концентрации JgM ($p < 0,001$), концентрации ЦИК ($p < 0,001$), достоверным снижением содержания В-лимфоцитов (CD22⁺) ($p < 0,05$), JgG ($p < 0,05$).

Независимо от патологии преобладал комбинированный тип иммунных нарушений, который характеризуется изменениями одновременно клеточного, гуморального и неспецифического звеньев иммунитета.

При сравнении лабораторных данных нами не было установлено статистически значимых различий в изменениях иммунного статуса у больных с послеоперационными МЭ, АГМ, субдуральными эмпиемами, остеомиелитами костей черепа, нагноениями послеоперационных ран ($p > 0,05$).

Полученные результаты позволяют считать, что нарушения иммунного ответа не зависят от вида ГВО, являясь общим патогенетическим звеном патологического процесса. Поэтому иммунокорригирующая терапия для больных с различными видами ГВО может быть одинаковой.

В совокупности, полученные результаты указывают на значение нарушений иммунитета в патогенезе ГВО у нейрохирургических больных, определяют необходимость своевременного выявления и коррекции этих нарушений путем включения в комплексное лечение иммуностропных средств, что позволяет не только сократить сроки лечения и реабилитации, но и увеличить выживаемость пациентов.

Литература

1. Ванданов, Б.К. Состояние гемостаза и уровня провоспалительных цитокинов у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой / Б.К. Ванданов, С.А. Матузов, В.А. Сизоненко // Новые технологии в нейрохирургии: материалы VII Международного симпозиума, Санкт-Петербург 27-29 мая 2004 г. – С. 198-199.
2. Горбунов, В.И. Травматическая болезнь головного мозга: Периоды течения и иммунопатологические синдромы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.28 / В. И. Горбунов. – М., 2000. – 369 с.
3. Горбунов, В.И. Иммунные нарушения при черепно-мозговой травме / В.И. Горбунов // Нейротравматология. – М., 1994. – С. 78-80.
4. Лебедев, В.В. Неотложная нейрохирургия / В.В. Лебедев, В.В. Крылов. – М.: «Медицина», 2000. – 567 с.
5. Лебедев, К.А. Иммунная недостаточность (выявление и лечение) / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. – Москва: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. – 443 с.
6. Неврология. Под ред. М. Самуэльса. Пер. с англ. – М., Практика, 1997. – 640 с.
7. Новиков, Д.К. Клеточные методы иммунодиагностики / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – Минск: Беларусь, 1979. – 222 с.
8. Повреждение сосудистого эндотелия и нарушения системы регуляции агрегатного состояния крови у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / Н.В. Говорова [и др.] // Анестезиология и реаниматология – 2004. – № 6. – С. 32-35.
9. Повреждения сосудистого эндотелия и нарушения системы гемостаза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / А.Ю. Войнов [и др.] // Омский научный вестник. – 2003. – №3 (24). – С. 76-80.
10. Практическая нейрохирургия: Руководство для врачей / под ред. Б.В. Гайдара. – СПб., Гиппократ, 2002. – 648 с.
11. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М., Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
12. Роль оценки функционального состояния клеточного иммунитета у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде травматичес-

- кой болезни / А.Б. Кукарин [и др.] // Человек и здоровье: материалы симпозиума. – СПб., 2004. – С.40.
13. Старченко, А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А.А. Старченко. В 2-х частях. – Санкт-Петербургское медицинское изд-во, 2001. – Ч. 2. – 324 с.
14. Сумная, Д.Б. Новые методы иммунокоррекции в комплексной терапии больных с черепно-мозговой травмой Новые технологии в здравоохранении / Д.Б. Сумная // Сборн. Научн.-практ. работ врачей ЛПУ и уч. Гос. Мед. академии. – Челябинск, 2000. – С. 338-339.
15. Трофимов, А. Иммунологические аспекты послеоперационного периода при черепно-мозговой травме / А. Трофимов, А. Кукарин, М. Юрьев // IY Съезд нейрохирургов России: тез. докл. – Москва, 2006. – С. 376.
16. Тысяча формул клинической иммунологии: Справочник / Под ред. А.М. Земскова. – Москва: Медицина для всех. 2003. – 332 с.
17. Driscoll, P. Acute medical emergencies. The Practical Approach / P Driscoll [et al]. - BMA House, Tavistock Square, London., 2001. – 454 p.
18. Immunorehabilitation in severe trauma and surgery sepsis with the Roncoleukin® (human interleukin-2 from yeast) / J.N. Tsybin [et al.] // Intern. J. Immunorehabilitation. – 2000. – № 1. (suppl.). – P. 359- 360.
19. Hughes, R. Neurological Emergencies / R. Hughes. – 4th Eedition. – London, 2003. – 479 p.
20. Munster, A.M. Post-traumatic immunosuppression is due to activation of suppressor cella / A.M. Munster / Lancet. – 1976. – № 1. – P. 13-29.
21. Oberritter, H. Effect of functional stimulation on ascorbate content in phagocytes under physiological and pathological condition / H. Oberritter, B. Glatthaar, V. Moser // Int.Arch.Allergy. – 1986. – Vol. 81, № 1. – P. 46-50.
22. Pietro, M. Merritt's Neurology Handbook / M. Pietro. – 2-nd Edition. – Copyright B©2006 Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 689 p.
-
-

Поступила 30.08.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.

© БЕЛЯВСКИЙ Н.Н., 2008

ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ ПО ДАННЫМ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБИЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

БЕЛЯВСКИЙ Н.Н.

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

Резюме. Целью настоящего исследования являлась объективизация изменений состояния вегетативной регуляции с помощью спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у больных после перенесенных транзиторных ишемических атак (ТИА) на фоне общепринятой медикаментозной терапии и при комплексном лечении заболевания с использованием интервальной гипоксической тренировки (ИГТ). Проведено комплексное обследование, включавшее компьютерную кардиоинтервалографию со спектральным анализом вариабельности сердечного ритма, 36 больных с ТИА, получавших курс ИГТ на фоне медикаментозной терапии, 36 пациентов с ТИА, получавших только медикаментозную терапию и 25 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста. В течение первых трех недель после перенесенных ТИА у больных на фоне патогенетической медикаментозной терапии наблюдались напряжение и дисбаланс систем регуляции вегетативного гомеостаза при одновременном нарушении различных контуров регуляции сердечного ритма. Использование ИГТ значительно повышало эффективность комплексной терапии больных с ТИА, что проявлялось достоверным положительным изменением всех контуров вегетативной регуляции сердечной деятельности и выраженным улучшением самочувствия больных, в особенности к концу курса лечения.

Ключевые слова: вегетативная регуляция, транзиторные ишемические атаки, интервальная гипоксическая тренировка, спектральный анализ, вариабельность сердечного ритма.

Abstract. The aim of this investigation was the objectification of vegetative regulation state changes by means of spectral analysis of heart rhythm variability in patients after suffered transient ischemic attacks (TIA) during traditional medicament treatment and during complex treatment including interval hypoxic training (IHT). A complex examination including computer cardiointervalography with spectral analysis of heart rhythm variability of 36 patients with TIA receiving IHT together with medicament treatment, 36 patients with TIA receiving medicament treatment alone and 25 age-matched practically healthy volunteers was carried out. Tension and disbalance of the systems of vegetative homeostasis regulation with simultaneous disorder of different contours of cardiac rhythm regulation were revealed in patients receiving medicament treatment alone during the first three weeks after suffered TIA. The use of IHT markedly improved the efficacy of complex treatment of patients with TIA that manifested itself in significant positive changes of all contours of cardiac functions vegetative regulation and in significant improvement of patients condition, especially, by the end of treatment course.

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

Изучению состояния вегетативной регуляции с помощью спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у больных с различными вариантами острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) уделяется всевозрастающее внимание [14, 16-18]. С помощью данного метода исследования были выявлены особенности изменения состояния вегетативной регуляции при различной локализации очагов поражения при мозговых инсультах (право- и левополушарные, стволовые инсульты), было показано значение анализа динамики изменений вегетативной регуляции для оценки тяжести течения инсульта, прогнозирования его исходов, возможных осложнений и даже определения вероятности смерти пациентов [14, 16-18]. Транзиторные ишемические атаки (ТИА) являются одним из распространенных вариантов ОНМК и, несмотря на использование медикаментозной патогенетической терапии, характеризуются высокой частотой возникновения мозгового инсульта уже в ближайшее время после перенесенного заболевания [4, 6, 7, 13]. В то же время, изменения состояния вегетативной регуляции у больных после перенесенной ТИА изучены недостаточно, имеются лишь единичные противоречивые литературные данные об использовании в указанных целях спектрального анализа вариабельности сердечного ритма. Эффективность использования интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) в комплексной терапии и профилактике ТИА была уже показана нами ранее [3, 9]. Целью настоящего исследования была объективизация изменений состояния вегетативной регуляции с помощью спектрального анализа вариабельности сердечного ритма у больных после перенесенных ТИА на фоне общепринятой медикаментозной терапии и при комплексном лечении заболевания с использованием ИГТ.

Методы

Методом простой рандомизации были выделены две группы. Первая группа включала 36 больных 39-65 лет (средний возраст $54,4 \pm 1,8$ лет) с ТИА в каротидном (КБ) и вертебрально-базилярном (ВББ) бассейнах (14 и

22 пациента соответственно), у которых в комплексном лечении на фоне медикаментозной патогенетической терапии была применена ИГТ спустя 6-10 дней от начала заболевания. Вторую группу (группу сравнения), сопоставимую с первой как по возрасту пациентов (средний возраст $53,9 \pm 1,7$ лет), так и по соотношению бассейнов нарушения мозгового кровообращения (КБ и ВББ соответственно в 13 и 22 случаях), составили 36 больных с ТИА, получавших только медикаментозную терапию, включавшую прием дезагрегантов, нитроглицерина, гипотензивных препаратов (по показаниям). Контролем служили 25 практически здоровых добровольцев сопоставимого возраста (средний возраст $53,1 \pm 1,7$ лет).

Комплексное обследование пациентов, помимо клинических и лабораторных методов, включало использование нейровизуализации (КТ или МРТ). Всем больным проведена ультразвуковая доплерография экстракраниальных отделов церебральных артерий и транскраниальная доплерография, а большинству из них – и дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов головного мозга.

Исследование и анализ показателей вариабельности сердечного ритма производились в соответствии с международными рекомендациями [2, 5, 15] в некоторой модификации [1]. Компьютерная кардиоинтервалография производилась с помощью комплекса, включавшего усилитель электроэнцефалографа EEG 16S и персональный компьютер. Вегетативный тонус больных исследовали в положении лежа, вегетативное обеспечение деятельности – в ортостатической пробе (при переходе в положение сидя). Запись сигналов от грудного отведения ЭКГ с их аналого-цифровым преобразованием и сохранением данных в памяти компьютера производилась после 10-минутной адаптации больного в положении лежа в течение 3-5 минут (анализировались не менее 300 кардиоинтервалов), затем в течение такого же периода времени в положении больного сидя. С помощью специальных программ на компьютере проводился расчет следующих показателей: Мо (мода) – наиболее часто встречающееся значение ЧСС, АМо (амплитуда моды в процентах), ΔХ (вариаци-

онный размах ЧСС), ИН (индекс напряжения, усл. ед.) [2]. Производился анализ мощности следующих частотных составляющих сердечного ритма (в условных единицах): VLF (Very Low Frequency) – очень низкочастотного диапазона (0-0,033 Гц), LF (Low Frequency) – низкочастотного (0,033-0,11 Гц), HF (High Frequency) – высокочастотного (0,11-0,5 Гц). Дополнительно вычислялся $Ip1$ – индекс централизации управления сердечным ритмом (в усл. единицах) по формуле: $Ip1 = (VLF + LF) / HF$, а также $Ip2$ – индекс активации подкорковых центров (в усл. единицах) по формуле: $Ip2 = VLF / LF$.

Мощность высокочастотных колебаний сердечного ритма рассматривается как показатель, отражающий активность автономных парасимпатических механизмов; мощность низкочастотного диапазона – как показатель состояния регуляции сосудистого тонуса, активности вазомоторного центра; мощность очень низкочастотного диапазона – как показатель активности надсегментарных механизмов эрготропной направленности (в первую очередь гипоталамического уровня). Индекс активации подкорковых центров ($Ip2$) свидетельствует о балансе активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Индекс централизации управления сердечным ритмом ($Ip1$) отражает соотношение активности эрготропных вегетативных механизмов и парасимпатического отдела ВНС [2, 5, 15].

Исследования проводили до начала, в середине и по окончании курса лечения (соответственно на первой, второй и третьей неделе после перенесенной ТИА).

Назначение ИГТ производилось при отсутствии противопоказаний (острые инфекционные, острые соматические заболевания и др.). Методика ИГТ состояла в следующем: в течение 5 минут больные дышали гипоксической газовой смесью, содержащей 10-12% кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении. Затем следовал 5-минутный интервал, во время которого больные дышали атмосферным воздухом (содержание кислорода 20,9%). Один сеанс ИГТ включал 6 циклов дыхания гипоксической газовой смесью с ука-

занными выше нормоксическими интервалами. Общее время гипоксического воздействия составляло 30 минут. Курс лечения состоял из 10-15 сеансов, которые проводили ежедневно. Получение нормобарической гипоксической газовой смеси с регулируемой концентрацией кислорода осуществляли на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы «Био-Нова-204». Гипоксический тест (вдыхание гипоксической смеси в течение 10 минут) с целью оценки переносимости гипоксии проводили всем больным до начала ИГТ. Во время теста непрерывно регистрировали насыщение капиллярной крови кислородом пульсоксиметром Mindray PM 600, частоту сердечных сокращений, частоту дыхания. До начала, на 4-й и 9-й минутах теста измеряли артериальное давление. Исследование УНВ проводили до начала, в середине и по окончании курса лечения (соответственно на первой, второй и третьей неделе после перенесенной ТИА), в утренние часы суток, до приема медикаментозных препаратов. Расчет и анализ числовых характеристик полученных результатов проведен с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и Statistica-6.0.

Результаты и обсуждение

Клинические симптомы, наблюдавшиеся у больных в момент приступа ТИА, отражали вовлечение в патологический процесс соответствующего бассейна кровоснабжения головного мозга. Объективное неврологическое обследование пациентов свидетельствовало об отсутствии очаговых поражений головного мозга, указывающих на перенесенные мозговые инсульты. У 26 и 27 больных первой и второй группы соответственно причиной ТИА была изолированная артериальная гипертензия. У 10 и 9 пациентов первой и второй группы соответственно ТИА имели место на фоне гемодинамически значимого поражения позвоночных или сонных артерий (в соответствии с бассейном нарушения кровообращения). Больные с кардиоэмболическим генезом ТИА не включались в настоящее исследование ввиду наличия противопоказаний к проведению ИГТ. У 33,3

и 31,4 % больных соответственно первой и второй группы по данным нейровизуализации (КТ или МРТ головного мозга) имелись признаки церебральной микроангиопатии, свидетельствующие о наличии дисциркуляторной энцефалопатии. При этом ни у одного из обследованных пациентов при проведении нейровизуализации не было выявлено признаков инфаркта мозга.

В соответствии с существующими критериями [2, 5], у большинства лиц контрольной группы (84 %) наблюдался нормотонический тип распределения кардиоинтервалов; у остальных 16 % обследованных имело место умеренное преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ваготония).

На первой неделе после перенесенного заболевания у 27,8 и 25% пациентов первой и второй групп соответственно наблюдалось умеренное преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (симпатикотония). У 13,9 и 19,4% пациентов первой и второй групп соответственно имело место умеренное преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ваготония). У 58,3 и 55,6% пациентов первой и второй групп соответственно наблюдался нормотонический тип распределения кардиоинтервалов. Как видно из таблиц 2 и 3, на первой неделе после перенесенных ТИА у

больных обеих групп, в целом, наблюдались напряжение и дисбаланс систем регуляции вегетативного гомеостаза. Об этом свидетельствовали достоверно более высокие, чем в контрольной группе, средние значения ИН при сниженном уровне ΔX . Спектральный анализ волновой структуры сердечного ритма свидетельствовал о более низкой средней мощности всех частотных составляющих сердечного ритма по сравнению с контрольной группой. Однако достоверно отличались от контрольных только значения средней мощности низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) составляющих сердечного ритма. В обеих группах достоверно более высокими, чем в контрольной группе, были значения индекса активации подкорковых центров ($Ip2$). Вегетативное обеспечение деятельности у пациентов с ТИА, оцениваемое во время ортостатической пробы, в отличие от практически здоровых людей, характеризовалось избыточной активацией очень низкочастотных (VLF) колебаний сердечного ритма ($p < 0,01$). Так, если в контрольной группе средняя мощность очень низкочастотных (VLF) колебаний сердечного ритма во время ортостатической пробы увеличивалась в 2,8 раза, то у больных с ТИА – в 6,6 раза. У большинства пациентов обеих групп на первой неделе после перенесенной ТИА при отсутствии очаговой симптоматики в неврологическом статусе сохранялись жалобы на головную боль

Таблица 1

Частота наиболее распространенных субъективных клинических симптомов у больных после перенесенных ТИА, в %

Клинические симптомы	Сроки обследования больных после перенесенных ТИА					
	1-я неделя		2-я неделя		3-я неделя	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Периодическая головная боль	72,2	75	22,2	36,1	8,3*	25,0
Эпизодическое головокружение	27,8	25,0	13,9	22,2	2,8*	16,7
Тяжесть в голове	33,3	30,6	13,9	22,2	5,6*	19,4
Общая слабость	30,6	33,3	11,1	19,4	2,8*	16,7
Сердцебиение	25,0	25,0	16,7	22,2	2,8*	16,7
Нарушение памяти	19,4	16,7	11,1	13,9	2,8*	13,9

Примечание: 1) 1-я группа – больные, получавшие ИГТ на фоне медикаментозной терапии; 2-я группа – больные, получавшие только медикаментозную терапию; 2) достоверность различий

* – $p < 0,05$ при сравнении больных 1-й и 2-й групп.

и головокружение, тяжесть в голове, общую слабость и др. (таблица 1).

На второй неделе после перенесенной ТИА изменения вегетативной регуляции в анализируемых группах имели определенное сходство (табл. 2 и 3). По-прежнему имели место дисбаланс и напряжение систем регуляции вегетативного гомеостаза: средние величины ИН у больных второй группы оставались достоверно выше контрольных значений, а у пациентов первой группы даже несколько возрастали. Однако имелись и различия: средняя величина дисперсии кардиоинтервалов у пациентов первой группы уже не отличалась достоверно от контрольных значений (табл. 3). Спектральный анализ волновой структуры сердечного ритма у больных с ТИА на фоне медикаментозной терапии (табл. 2) свидетельствовал о более низкой средней мощности низкочастотных (LF) и высокочастотных (HF) колебаний сердечного ритма по сравнению с контрольной группой. По-прежнему достоверно более высокими, чем в контрольной группе, были значения индекса активации подкорковых центров (Ip2). В то же время у пациентов, получавших в комплексной терапии ИГТ, показатель средней мощности высокочастотных (HF) колебаний сердечного ритма уже не отличался достоверно от контрольных значений, сохранялось лишь некоторое снижение по сравнению с контролем средних значений мощности низкочастотных (LF) колебаний сердечного ритма. Средняя величина индекса активации подкорковых центров (Ip2) у лиц данной группы уже не отличалась

достоверно от контроля. На второй неделе после перенесенной ТИА вегетативное обеспечение деятельности (в ортостатической пробе) у обследованных обеих групп продолжало характеризоваться избыточной активацией очень низкочастотных (VLF) колебаний сердечного ритма ($p < 0,01$). Более выраженной положительной динамике изменений вегетативной регуляции у больных с ТИА при использовании ИГТ на фоне фармакотерапии соответствовало и более выраженное улучшение самочувствия по сравнению с пациентами, получавшими только медикаментозную патогенетическую терапию (таблица 1).

На третьей неделе после перенесенной ТИА у больных при применении одной медикаментозной патогенетической терапии о сохраняющемся напряжении систем регуляции вегетативного гомеостаза свидетельствовало повышение ИН (табл. 2). У 19,4% пациентов сохранялось умеренное преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, у 16,7% – умеренное преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у 63,9% – наблюдался нормотонический тип распределения кардиоинтервалов. Вегетативное обеспечение деятельности, как и ранее, продолжало характеризоваться избыточной активацией очень низкочастотных (VLF) колебаний сердечного ритма ($p < 0,01$). У больных же на фоне применения в комплексной терапии ИГТ (табл. 3) средние величины всех анализируемых параметров вариабельности сердечного ритма, характеризую-

Таблица 2

Динамика изменений показателей вариабельности сердечного ритма у больных после перенесенной ТИА при применении только медикаментозной патогенетической терапии

Показатели	Контроль	Больные с ТИА		
		1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя
Мо, ЧСС	64,3±1,1	65,4±2,4	64,7±2,1	64,8±3,4
АМо, %	27,2±1,1	27,9±1,7	26,7±1,5	27,7±2,1
ΔХ, ЧСС	12,0±1,0	8,9±0,7*	9,2±0,7*	10,2±1,5
ИН, усл. ед.	2,9±0,2	3,9±0,4*	3,9±0,6*	3,7±0,5*
VLF, усл. ед.	273,1±38,3	229,7±36,1	218,4±29,5	242,4±70,7
LF, усл. ед.	162,1±15,5	117,7±18,1*	112,8±26,3*	146,2±38,4
HF, усл. ед.	275,9±42,7	155,0±21,9*	168,3±34,8*	183,2±41,2
Ip1, усл. ед.	1,9±0,3	2,4±0,4	2,0±0,4	2,2±0,3
Ip2, усл. ед.	1,8±0,2	2,1±0,3*	2,0±0,2*	1,9±0,2

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

Таблица 3

Динамика изменений показателей вариабельности сердечного ритма у больных после перенесенной ТИА при применении в комплексной терапии ИГТ

Показатели	Контроль	Больные с ТИА		
		1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя
Mo, ЧСС	64,3±1,1	65,2±1,5	64,6±2,4	63,9±1,8
AMo, %	27,2±1,1	28,3±2,2	28,5±1,8	27,1±1,1
ΔX, ЧСС	12,0±1,0	8,8±0,5*	10,2±1,0	11,1±0,9
ИН, усл. ед.	2,9±0,2	3,8±0,3*	4,4±0,7*	3,1±0,2
VLF, усл. ед.	273,1±38,3	237,6±31,7	197,3±27,9	262,8±45,6
LF, усл. ед.	162,1±15,5	114,6±16,1*	122,9±16,7*	166,9±32,9
HF, усл. ед.	275,9±42,7	165,7±22,9*	233,0±37,9	268,4±48,5
Ip1, усл. ед.	1,9±0,3	2,3±0,4	1,8±0,2	1,8±0,2
Ip2, усл. ед.	1,8±0,2	2,1±0,3*	1,9±0,2	1,8±0,2

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

щих состояние вегетативного тонуса, уже достоверно не отличались от контрольных значений. У 11,1% пациентов сохранялось умеренное преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы, у 11,1% – умеренное преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у 77,8% – наблюдался нормотонический тип распределения кардиоинтервалов. Вегетативное обеспечение деятельности у обследованных данной группы уже значительно меньше отличалось от контроля, чем на второй неделе после перенесенной ТИА (средняя величина мощности очень низкочастотных (VLF) колебаний сердечного ритма в ортостатической пробе находилась на грани достоверных отличий от контрольных значений – $p = 0,048$). Более выраженной положительной динамикой изменений вегетативной регуляции у пациентов с ТИА, получавших в комплексном лечении ИГТ, соответствовала достоверно более выраженная положительная динамика клинических симптомов заболевания по сравнению с больными, получавшими только медикаментозную патогенетическую терапию (таблица 1).

Среднее значение ИН на первой неделе после перенесенной атаки во всех группах обследованных было более значительным ($p < 0,01$) у больных с ТИА в вертебрально-базилярном бассейне по сравнению с пациентами, у которых ТИА имела место в каротидном бассейне. Указанное различие уменьшалось к концу курса лечения в группе

больных, получавших только медикаментозную терапию ($p < 0,05$), и полностью нивелировалось у пациентов при использовании в комплексном лечении ИГТ.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных после перенесенных ТИА имеет место напряжение и дисбаланс систем регуляции вегетативного гомеостаза при одновременном нарушении различных контуров регуляции сердечного ритма. Это хорошо заметно при анализе уровней средней мощности частотных составляющих сердечного ритма на первой неделе после перенесенной ТИА. Снижение средней мощности высокочастотных (HF) колебаний, по данным большинства исследователей, свидетельствует о торможении активности автономного контура регуляции, за который ответственен парасимпатический отдел ВНС, что сопровождается смещением баланса вегетативного тонуса в сторону преобладания симпатического отдела. Снижение же средней мощности низкочастотных колебаний (LF), по общепринятому мнению, указывает на расстройство регуляции сосудистого тонуса, снижение активности вазомоторного центра. Менее значительное снижение (не достигавшее достоверного уровня) средней мощности очень низкочастотных колебаний (VLF) свидетельствует о некотором снижении влияний со стороны надсегментарного (центрального) контура регуляции, уменьшении церебральных эрготропных влияний вследствие нарушения функционального состояния мозга, связанного с

расстройством процессов метаболизма и возникновением энергодефицитного состояния в ткани мозга [2, 5]. Нарушение всех контуров регуляции вегетативного гомеостаза со снижением спектральной мощности всех частотных составляющих сердечного ритма (HF, LF, VLF) было показано у больных после перенесенных ишемических инсультов [16-18]. Отличительной особенностью расстройств вегетативного гомеостаза, по полученным нами данным, у больных после перенесенных ТИА по сравнению с пациентами после перенесенных ишемических инсультов было менее выраженное нарушение надсегментарного (центрального) контура регуляции, проявлявшееся менее значительным снижением (не достигавшим достоверного уровня) средней мощности очень низкочастотных колебаний сердечного ритма (VLF). Возникающие сложные расстройства вегетативной регуляции сердечного ритма у больных после перенесенных ТИА могут быть объяснены как обратимым ишемическим повреждением церебральных структур во время приступа заболевания, так и соответствующим преморбидным фоном (у подавляющего числа пациентов имела артериальная гипертензия, в ряде случаев сочетавшаяся с атеросклеротическим поражением церебральных сосудов). С учетом изложенного, можно объяснить также нарушения вегетативного обеспечения деятельности (избыточная активация очень низкочастотных (VLF) колебаний сердечного ритма при выполнении ортостатической пробы). Вполне объяснимо также, что преходящее ишемическое поражение стволовых структур у больных с ТИА в вертебрально-базиллярном бассейне вызывало в последующем у этих больных более выраженные расстройства вегетативной регуляции.

Изменения вегетативной регуляции на второй неделе после перенесенной ТИА у больных, получавших только медикаментозную патогенетическую терапию, имели минимальные различия по сравнению с первой неделей после перенесенной атаки. У пациентов же, получавших в комплексной терапии ИГТ, изменения вегетативной регуляции характеризовались отчетливым развитием саногенетических процессов. Активация автономного

контура регуляции, парасимпатического отдела ВНС сопровождалась достоверным увеличением средней мощности высокочастотных (HF) колебаний, что приводило к нормализации средней величины дисперсии кардиоинтервалов. Однако расстройства вегетативной регуляции у больных этой группы оставались достаточно выраженными, о чем свидетельствовало даже некоторое возрастание ИН. Наблюдавшееся при этом некоторое снижение (не достигавшее достоверного уровня) средних значений мощности очень низкочастотных колебаний (VLF) сердечного ритма, очевидно, свидетельствовало о происходящих процессах перестройки функциональной активности надсегментарного (центрального) контура регуляции и дисбалансе церебральных эрготропных влияний. Небольшое напряжение реакций стресс-синдрома как проявление общей адаптационной реакции больных с ТИА под влиянием гипоксического воздействия, наблюдающееся в середине курса терапии (после 5-6 процедур ИГТ) и полностью исчезающее к концу курса лечения, было показано нами ранее [9].

На третьей неделе после перенесенной ТИА у больных, получавших только медикаментозную патогенетическую терапию, в результате саногенетических процессов о дисбалансе регуляции вегетативного тонуса свидетельствовали только повышенные значения индекса напряжения. Другие, в том числе и спектральные характеристики вариабельности сердечного ритма, не отличались от контрольных значений. Данное противоречие, вероятно, может быть объяснено особой чувствительностью такого интегрального показателя, как индекс напряжения, к малейшему дисбалансу различных контуров регуляции сердечного ритма, что подтверждается также данными других исследований [2, 5]. Об отсутствии полного баланса всех контуров вегетативной регуляции у пациентов, получавших только медикаментозную терапию, свидетельствовало также сохранение достаточно выраженных изменений вегетативного обеспечения деятельности, характеризовавшееся избыточной активацией очень низкочастотных колебаний сердечного ритма.

Исходя из литературных данных, специфическими проявлениями адаптации к гипок-

сии является более совершенный захват, доставка и утилизация кислорода тканями, а также повышение количества эритроцитов и гемоглобина в крови и соответственно увеличение количества растворенного в крови кислорода. При этом повышается проницаемость сосудисто-клеточных мембран, улучшается газообмен между кровью и клетками мозга за счет включения резервных и образования новых капилляров [8, 10-12]. К концу курса терапии при применении ИГТ мы наблюдали положительное влияние уже сформировавшейся адаптации к гипоксии на все контуры вегетативной регуляции больных, проявлявшееся нормализацией всех (в том числе спектральных) показателей, характеризующих состояние вегетативного тонуса, и отчетливым улучшением характеристик вегетативного обеспечения деятельности, что сопровождалось достоверным снижением частоты субъективных клинических симптомов.

Заключение

Таким образом, в течение первых трех недель после перенесенных ТИА у больных на фоне патогенетической медикаментозной терапии наблюдались напряжение и дисбаланс систем регуляции вегетативного гомеостаза при одновременном нарушении различных контуров регуляции сердечного ритма. Использование интервальной гипоксической тренировки значительно повышало эффективность комплексной терапии больных с транзиторными ишемическими атаками, что проявлялось достоверным положительным изменением всех контуров вегетативной регуляции сердечной деятельности и выраженным улучшением самочувствия больных, в особенности к концу курса лечения.

Литература

1. Алексеенко, Ю. В. Легкая черепно-мозговая травма / Ю. В. Алексеенко. – Витебск: Издательство ВГМУ, 2001. – 155 с.
2. Баяевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риска развития заболеваний / Р. М. Баяевский, А.Л. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 265 с.
3. Белявский, Н. Н. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики транзиторных церебральных ишемических атак / Н. Н. Белявский, В. И. Кузнецов, С. А. Лихачев // Медицинские новости. – 2002. – №6. – С. 54-57.
4. Болезни нервной системы. Руководство для врачей: в 2 т. / Н. Н. Яхно [и др.]. – М.: Медицина, 1995. – Т. 1. – 656 с.
5. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / А. М. Вейн [и др.]; под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 752 с.
6. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская. – М.: Медицина, 1997. – 288 с.
7. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М.: Медицина, 2001. – 328 с.
8. Лукьянова, Л. Д. Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии / Л. Д. Лукьянова // Hypoxia Medical Journal. – 2002. – Vol. 10, N 3-4. – P.30-43.
9. Кузнецов, В. И. Механизмы терапевтического действия интервальной гипоксической тренировки у больных с транзиторными ишемическими атаками на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза / В. И. Кузнецов, Н. Н. Белявский // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: доклады Междунар. академии проблем гипоксии; под ред. Р. Б. Стрелкова. – Москва, 2005. – Т. IV. – С. 48-54.
10. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: Hypoxia Medical ltd, 1993. – 331 с.
11. Новиков, В. С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В. С. Новиков, Е. Б. Шустов, В. В. Горанчук. – СПб.: Наука, 1998. – 544 с.
12. Цветкова, А. М. Применение адаптационной концепции в практической медицине: интервальная гипоксическая тренировка / А. М. Цветкова, Е. Н. Ткачук // Hypoxia Medical Journal. – 2005. – Vol. 13, N1-2. – P. 2-9.
13. Does cerebral infarction after a previous warning occur in the same vascular territory? / J. P. Cillessen [et al.] // Stroke. – 1993. – Vol. 24. – P. 351-354.
14. Cardiac Autonomic Derangement and Arrhythmias in Right-Sided Stroke With Insular Involvement / F. Colivicchi [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2094-2098.
15. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of pacing and electrophysiology // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
16. Autonomic Function Is Impaired in Elderly Stroke Survivors / A. McLaren [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1026-1030.
17. Naver, H.K. Reduced Heart Rate Variability After Right-Sided Stroke / H. K. Naver, C. Blomstrand, B. G. Wallin // Stroke. – 1996. – Vol. 27. – P. 247-251.
18. Cardiac Baroreceptor Sensitivity Is Impaired After Acute Stroke / T. G. Robinson [et al.] // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 1671-1676.

Поступила 24.06.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ЗАЩИТНЫЕ ФАКТОРЫ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ

ВОЛКОВИЧ Т.К.

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

Резюме. В настоящее время современная офтальмология, вооруженная высокотехнологичной аппаратурой и широким спектром лекарственных препаратов, достигла высокого уровня. Несмотря на это, важное место в диагностике заболеваний органа зрения занимает изучение компонентов слезной жидкости. В литературе имеются сообщения о диагностической ценности ее исследования при диабетической ретинопатии, кератоконусе, глаукоме, катаракте и других заболеваниях. Тем не менее, остается актуальным изучение патогенетических механизмов развития воспалительной патологии роговицы, такой, как бактериальные и вирусные кератиты. Пониманию специфического иммунопатологического механизма развития данных заболеваний и их осложнений, своевременной диагностике и патогенетически ориентированной терапии может способствовать комплексное изучение факторов неспецифической защиты, иммунологической реактивности и цитокинов слезной жидкости.

Ключевые слова: слезная жидкость, неспецифические факторы защиты, факторы иммунологической резистентности, цитокины.

Abstract. Nowadays modern ophthalmology armed with the hi-tech equipment and a wide spectrum of medicinal preparations has reached a high level. Despite this, an important place in the diagnosing of eye diseases occupies the study of lacrimal liquid components. In literature sources there are reports about diagnostic value of lacrimal liquid investigation in diabetic retinopathy, keratoconus, glaucoma, cataract and other diseases. Nevertheless, the studying of pathogenetic mechanisms of the development of cornea inflammatory pathology, such as bacterial and viral keratitis, remains urgent. Complex studying of nonspecific protection factors, immunologic reactivity and cytokines of lacrimal liquid, may contribute to the understanding of specific immunopathological mechanism of the development of these diseases and their complications, duly diagnosing and pathogenetically oriented treatment.

Большое значение в диагностике заболеваний организма различной этиологии имеет изучение состава биологических жидкостей. Для органа зрения жидкостью, отражающей метаболические процессы, происходящие в его тканях, является слеза. При заболеваниях глаза ее состав может значительно изменяться. Исследование иммунного статуса слезной жидкости при воспалительной

офтальмопатологии является перспективным и в тоже время малоизученным направлением для прогнозирования течения заболевания и оценки проведенного лечения.

Слезка – это прозрачная бесцветная жидкость, слабощелочной реакции с pH 6.5-7.8 и удельным весом 1,001-1,008, постоянно увлажняющая поверхность роговицы, конъюнктивы глазного яблока, век, конъюнктивальных сводов и имеющая многокомпонентный состав. В ней осуществляется ряд метаболических процессов и иммунологических реакций. Она име-

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, моб. + 375 293 92 58 70, e-mail: t.volkovich@rambler.ru. – Волкович Т.К.

ет большое значение для осуществления нормального функционирования органа зрения – правильное преломление лучей света, очищение конъюнктивальной полости от микроорганизмов и инородных тел, предотвращение высыхания поверхности глазного яблока и обеспечение его питания [1, 10].

В конъюнктивальной полости здорового человека постоянно содержится около 6-7 мкл слезной жидкости. Она равномерно распределена за счет поверхностного натяжения, сил гравитации и мигательных движений век. В структурном отношении слезная пленка состоит из 3 слоев: муцинового, водянистого и липидного. Каждый из слоев имеет свои морфологические и функциональные особенности.

Муциновый слой толщиной 0.02-0.05 мкм покрывает роговичный и конъюнктивальный эпителий. Он сглаживает все неровности между микроворсинками и микроскладками наружной клеточной мембраны. Муциновый слой играет роль посредника связывания воды – превращение гидрофобной поверхности эпителия роговицы в гидрофильную для тесного контакта со слезной жидкостью [10].

Водянистый слой слезной пленки толщиной около 10 мкм состоит из растворимых в воде электролитов и органических веществ. Постоянное его обновление обеспечивает поступление кислорода и питательных веществ к эпителию роговицы и конъюнктивы и удаление отмирающих клеток, углекислого газа и продуктов метаболизма [10].

Липидный (наружный) слой представляет собой тонкую пленку толщиной 0.004-0.4 мкм. Он предохраняет водянистый слой от высыхания, повышает стабильность слезной пленки, является «смазкой» тарзальной конъюнктивы для оптимального скольжения по главному яблоку [10].

Слеза имеет сложный многокомпонентный состав: секрет главной и добавочных слезных желез Краузе и Вольфринга, продукты секреции мейбомиевых желез и железистых клеток. Благодаря проницаемости стенок сосудов в конъюнктивальную полость проходят и некоторые вещества из плазмы крови. Слезная жидкость здоровых людей содержит

широкий спектр различных биохимических веществ, таких, как факторы неспецифической защиты и иммунологической реактивности, медиаторы вегетативной нервной системы, цитокины, ферменты, биологические активные вещества, продукты углеводного и белкового, жирового и минерального обменов тканей, компоненты системы гемостаза [10]. Они поддерживают кислотно-щелочное равновесие и гомеостаз слезы.

Факторы неспецифической защиты

Содержание белков в слезной жидкости варьирует от 300 мг до 800 мг [9]. К факторам неспецифической защиты относятся лизоцим, лактоферрин, β -лизин, церулоплазмин, фракции С-3 и С-4 комплемента, простагландины групп Е и F, гистамин, ингибиторы протеолитических ферментов и др. Данные об их концентрации в слезной жидкости и функции представлены в таблице 1 [10].

Лизоцим синтезируется в слезных железах и выделяется вместе со слезой и регулирует проницаемость мембран и тканевых барьеров. Он не участвует в иммунологических реакциях, но обладает высокой бактерицидной активностью. Подобно лизоциму, но в меньшей степени действуют на бактерии лактоферрин и церулоплазмин. Неспецифическим антибактериальным действием обладает β -лизин, который осуществляет лизис клеточных мембран бактерий [9, 10].

Гистамин и простагландины являются медиаторами воспаления. Наличие их в малых количествах в слезной жидкости здорового человека говорит о готовности конъюнктивы к воспалительной защитной реакции [9]. При воспалительных заболеваниях в слезе значительно повышается концентрация гистамина и простагландина, а также появляются белки сыворотки крови (трансферрин, С-реактивный белок) и медиаторы воспаления (интерферон и серотонин) [10].

Нормальное функционирование эпителия глазной поверхности поддерживается различными компонентами слезной жидкости. При патологическом нарушении прекорнеальной слезной пленки возникает синдром сухо-

Таблица 1

Факторы неспецифической защиты слезной жидкости

Субстанции	Биологическая функция	Концентрация
Лизоцим (мурамидаза)	Бактерицидное действие в отношении грамположительной микрофлоры, за исключением золотистого стафилококка. Стимулирует репаративные процессы.	1.33 ± 0.69 мг/мл, снижается с возрастом и в ночное время
Лактоферрин	Бактерицидное действие, уступающее по силе мурамидазе. Ингибирует систему комплемента слезы. Связывает ионы железа.	1.7 ± 2.2 мг/мл, снижается с возрастом
β -лизин (нелизоцимный антибактериальный фактор)	Бактеростатическое и бактерицидное действие за счет лизиса клеточной стенки бактерии.	Достоверно не известна
Гистамин	Медиатор воспалительных реакций.	5.0 мг/мл
A1-антитрипсин	Ингибитор протеолитических ферментов эндогенного и экзогенного происхождения	0.30 ± 0.03 мг%
A2-макроглобулин	Ингибитор протеолитических ферментов, антикоагулянт	0.50 ± 0.07 мг%
Простагландины	Регуляторы гуморального иммунитета. Прямые медиаторы воспалительных реакций	Pg E – 82 пг/мл, Pg – следы

го глаза и возможно развитие бактериальной или вирусной инфекции. Уменьшение секреции компонентов слезы (муцин, лизоцим, лактоферрин и др.) приводит к изменению эпителия роговицы, нарушению репаративных процессов [8, 13, 18, 21, 23].

Факторы иммунологической реактивности

К факторам иммунологической реактивности слезной жидкости относятся иммуноглобулины классов A, G, M, D и E. Данные об их концентрации в слезе и функциях представлены в таблице 2 [10]. Иммуноглобулин A секретируется главной и добавочными слезными железами. При воспалительных процессах в переднем отделе глаза Ig A выделяется антителообразующими клетками, инфильтрирующими конъюнктиву. С возрастом концентрация Ig A в слезной жидкости повышается. Иммуноглобулины G, M и D попадают в слезу через стенки кровеносных сосудов. Иммуноглобулин M в слезной жидкости в норме обнаруживается в очень небольших количествах. Концентрацию иммуноглобулина D достоверно определить не удастся [9, 10]. Изменение концентрации иммуноглобулинов классов A, G, M, D, E может свидетельствовать о различ-

ных патологических процессах, происходящих в тканях глаза.

В тканях роговицы и конъюнктивы иммуноглобулины образуют иммунные комплексы с антигенами вирусной и бактериальной природы, при участии фракции комплемента являются первым защитным барьером глаза от чужеродных агентов [10].

Исследование факторов местного иммунитета слезной жидкости достаточно широко используется в клинической практике. Так, в литературе имеется множество сообщений об их изучении при вирусных, бактериальных, аутоиммунных заболеваниях, диабетической ретинопатии и глаукоме [2, 3, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 20].

Анализ иммунологических показателей слезной жидкости был проведен у больных кератоконусом с различными клиническими типами течения. При прогрессирующем течении наблюдался более высокий уровень иммуноглобулина A, нежели у больных с длительной ремиссией заболевания. Максимальные значения уровня общего содержания Ig A, а также Ig M были выявлены при остром течении кератоконуса. У больных в остром периоде концентрация Ig G была в 2-4 раза ниже, чем в периоде длительной ремиссии и при прогрессирующем течении [2].

Таблица 2

Факторы иммунологической реактивности

Субстанции	Биологическая функция	Концентрация
Иммуноглобулины А	Специфические антитела, препятствующие адсорбции бактерий	0.12 – 0.17 г/л
Иммуноглобулины G	Специфические антитела. Связывают антигены и участвуют в их последующей элиминации. Фиксируют комплемент и содействуют фагоцитозу.	0.14 – 0.95 г/л, снижается с возрастом
Иммуноглобулины М	Фиксируют комплемент, являясь предвестником в цитотоксических реакциях.	$3.7 \times 10^4 - 9.0 \times 10^4$ г/л
Иммуноглобулины D	Регулируют иммунный ответ в тканях глаза (предположительно)	Следы
Иммуноглобулины E	Посредники в аллергических реакциях. Связывают антигены и стимулируют лаброциты	$2.0 \times 10^4 - 5.0 \times 10^4$ г/л

При исследовании слезной жидкости у больных с диабетической ретинопатией иммуноглобулин М обнаруживается в 100% случаев, что свидетельствует о повреждении сосудистой стенки [14, 20].

При синдроме сухого глаза, помимо изменения содержания в слезной жидкости факторов неспецифической защиты, также наблюдаются нарушения в иммунном статусе: концентрация иммуноглобулина А снижается, а иммуноглобулина G увеличивается [13, 18].

При воспалительных заболеваниях глаз в слезной жидкости наблюдается повышение концентраций иммуноглобулинов А, G, М [9, 10]. При аллергических конъюнктивитах в слезе обнаруживается иммуноглобулин Е, который в норме не присутствует [9].

Цитокины

В иммунном ответе, помимо факторов иммунологической реактивности, принимают активное участие цитокины – биологически активные вещества пептидной природы [5, 6, 7, 22]. Цитокины регулируют характер, глубину, продолжительность воспаления и иммунного ответа [5, 6, 7, 22]. Основными группами цитокинов являются интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухолей, колониестимулирующие факторы, хемокины и факторы роста [6]. При офтальмологических заболеваниях наиболее изучены интерфероны, интер-

лейкины, факторы некроза опухолей [3, 4, 6, 11, 12, 14, 15, 16, 22].

Интерфероны (ИФН) – группа секреторных гликопротеидов, обладающих следующими свойствами: антивирусным, антипролиферативным. Участвуют в регуляции процессов клеточной дифференцировки, стимуляции процессов апоптоза, уменьшении образования фиброза, усилении действия цитостатических препаратов [5]. Они подразделяются на ИФН-α (лейкоцитарный), ИФН-β (фибробластный) и ИФН-γ (иммунный).

При диабетической ретинопатии маркером прогрессирования заболевания может служить повышение уровня ИФН-γ, в то же время есть тенденция к снижению ИФН-α, что говорит о дефиците антипролиферативных факторов [12, 20].

Интерлейкины (ИЛ) – секреторные регуляторные белки, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и связь ее с другими системами организма [6]. Среди широкого спектра интерлейкинов наиболее изучены в офтальмологии про- и противовоспалительные интерлейкины. ИЛ-1 является активатором Т-, В-клеток, индуктором белков острой фазы воспаления. Противовоспалительные цитокины: интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО) – принимают участие в индукции и дальнейшем раз-

витии процессов воспаления и повреждения тканей [7]. ИЛ-4 является мощным ростовым фактором для В-лимфоцитов, способствует активации и размножению покоящихся клеток, усиливает выработку Ig E и Ig G. ИЛ-10 является иммуносупрессивным цитокином, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, синтез Ig M и Ig A [5]. При первичных (в остром периоде травмы роговицы) и вторичных (на фоне дистрофических изменений роговицы) бактериальных кератитах было установлено, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α и ИЛ-1 β) в слезной жидкости значительно влияет на характер течения бактериальных кератитов [15, 19]. Локальная гиперпродукция провоспалительных цитокинов в слезной жидкости на фоне первичного бактериального кератита является маркером развития осложнений. При вторичном бактериальном кератите длительное течение воспалительного процесса и тяжелые деструктивные осложнения сопровождаются низким уровнем содержания ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , отсутствием подъема ИЛ-8 [15, 16, 19].

Также было определено, что при данном заболевании ИЛ-8 обнаруживается в слезной жидкости уже через 8-10 часов после проникновения инфекционного агента в роговицу [17].

Факторы некроза опухолей (ФНО) – цитокины с широким спектром действия, усиливающие разрушение опухолевых клеток [5, 6, 11]. Было обнаружено повышение продукции этих цитокинов у больных глаукомой, катарактой, офтальмогерпесом [12].

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о необходимости изучения слезной жидкости и диагностической ценности полученных результатов для клиницистов. Для понимания специфического иммунопатологического механизма заболевания необходимо исследование факторов неспецифической защиты, иммунологической реактивности и цитокинов. Комплексное изучение слезной жидкости при бактериальных и вирусных кератитах может открыть новые возможности для своевременной диагностики и патогенетически ориентированной терапии данных заболеваний.

Литература

1. Глазные болезни / под ред. В. Г. Копаровой. – М.: Медицина, 2002. – 560 с.
2. Горскова, Е. Н. Характеристика иммунологических показателей слезной жидкости у больных с различными типами течения кератоконуса / Е. Н. Горскова, Е. Н. Севостьянов, С. Н. Теплова // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 4. – С. 23-25.
3. Евсеев, С. В. Особенности иммунобиохимических изменений в начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16/С.В. Евсеев–Новосибирск., 2007. – 22 с.
4. К вопросу о теоретическом обосновании методики локальной экспресс-аутоцитокинотерапии / Е.А.Каспарова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 3. – С. 25-27.
5. Кадагидзе, З. Г. Цитокины / З. Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, № 3. – С.131- 139.
6. Каспарова, Е. А. О применении цитокинов и их комплексов в офтальмологии / Е. А. Каспарова // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 4. – С. 47-49.
7. Ковальчук, Л. В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция / Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская // Иммунология. – 1995. – №3. – С. 4-6.
8. Кудряшова, Ю. И. Роль слезной жидкости, ее количественного и качественного состава в развитии синдрома «сухого глаза» / Кудряшова Ю. И. // Вестник офтальмологии. – 2002. – № 6. С. 51-54.
9. Пучковская, Н. А. Иммунология глазной патологии / Н. А. Пучковская, Н. С. Шульгина, М. Г. Минеев, Р. К. Игнатов. – М.: Медицина, 1983. – 207 с.
10. Сомов, Е. Е. Слеза. Физиология, методы исследования, клиника / Е. Е. Сомов, В. В. Бржеский. – СПб.: Наука, 1994. – 156 с.
11. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 1. Фактор некроза опухоли альфа / О.С.Слепова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1998. – № 3. – С. 28-32.
12. Сравнительное исследование роли цитокинов при разных формах глазных заболеваний. Сообщение 2. Диабетическая ретинопатия / О.С.Слепова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2001. – № 3. – С. 35-37.
13. Сухой кератоконъюнктивит при синдроме Шегрена: диагностическое значение изменения относительного белкового состава слезы / Т. Н. Сафронова [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1998. – № 2. – С. 40-42.
14. Харинцева, С.В. Роль изменений слезной жидкости и функционального состояния сетчатки у больных с диабетической ретинопатией / С.В. Харинцева [и др.] // Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2004. – Прил. № 1. – С. 80-82.
15. Шаимова, В. А. Роль интерлейкина-1 в патогенезе различных форм бактериальных кератитов / В.А. Шаимова, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 30-33.

-
16. Шаимова, В.А. Иммунологические аспекты в патогенезе бактериальных кератитов / В.А. Шаимова // Известия Челябинского научного центра [Электронный ресурс]. – 2005. – вып. 4 (30). – Режим доступа: <http://csc.ac.ru/ej/file/1745.pdf>. – Дата доступа: 20.08.08.
 17. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study / Fr. Schaefer [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2001. – № 85. – P. 842-847.
 18. Differentiation of Lipid Tear Deficiency Dry Eye by Kinetic Analysis of Tear Interference Images / E. Goto [et al.] // Arch Ophthalmol. – 2003. – № 121. – P. 173-180.
 19. Flagellin Suppresses the Inflammatory Response and Enhances Bacterial Clearance in a Murine Model of Pseudomonas aeruginosa Keratitis / Ashok Kumar [et al.] // Infection and Immunity. – 2008. – Vol. 76, No. 1. – P. 89-96.
 20. Goebbels, M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics / M. Goebbels // British Journal of Ophthalmology. – 2000. – № 84. – P. 19-21.
 21. Holly, F. J. Tear physiology and dry eyes / F. J. Holly, M. A. Lemp // Survey of Ophthalmology. – 1977. – Vol. 22, Issue 2. – P. 69-87.
 22. Inflammatory cytokine of basal and reflex tears analysed by multicytokine assay / S. Sonoda [et al.] // British Journal of Ophthalmology. – 2006. – № 90. – P. 120-122.
 23. The composition and interfacial properties of tears, tear substitutes and tear models / A. M. Bright [et al.] // Journal of The British Contact Lens Association. – 1993. – Vol. 16, Issue 2. – P. 57-66.
-
-

*Поступила 16.08.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.*

ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

СЕМЕНОВ Д.М., НОВИКОВ П.Д., ЗАНЬКО С.Н., ДМИТРАЧЕНКО Т.И.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В статье представлен анализ иммунологических изменений у женщин репродуктивного возраста при различных клинических вариантах папилломавирусной инфекции. Сформулированы прогностические критерии, определяющие течение патологического процесса. Намечены пути повышения эффективности лечения ВПЧ-инфекции.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, иммунный ответ, интерлейкин-2.

Abstract. In this article the results of the analysis of the immunological changes in women of the reproductive age on various clinical variants of the papilloma virus infection are presented. The prognostic criteria predetermining pathological process course are formulated. The ways to increase the efficiency of HPV infection treatment are outlined.

Ключевой концепцией этиопатогенеза рака шейки матки признана вирусная гипотеза, центральное место в которой занимает вирус папилломы человека (ВПЧ), обладающий наибольшим онкогенным потенциалом и являющийся основным экзогенным фактором цервикального канцерогенеза [1, 2]. Среди эндогенных модифицирующих факторов в генезе малигнизации эпителия шейки матки наиболее значимой представляется роль иммунной системы [3]. Иммунологическая недостаточность на фоне ВПЧ приводит к низкой эффективности общепринятых методов лечения и высокому проценту рецидивирования, что ведет к признанию необходимости сочетания этиотропного лечения этих болезней с иммунокоррекцией [4].

Целью данной работы явилось изучение иммунологического статуса у женщин, инфици-

рованных различными типами ВПЧ, и разработка комплексного подхода к лечению женщин репродуктивного возраста с заболеваниями шейки матки, обусловленными папилломавирусной инфекцией.

Методы

Под наблюдением находилось 47 женщин фертильного возраста (23-35 лет) с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции (классификация Lacey C.J., Gross G.) [5]. Определение ВПЧ производилось с помощью полимеразной цепной реакции. Для обнаружения ДНК ВПЧ использовались тест-системы: – АмплиСенс ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 35H, 39, 45, 52, 58, 59, 67 АмплиСенс ВПЧ (НПФ «ДНК-технологии» г. Москва).

Для оценки напряженности клеточного иммунного ответа к антигенам рекомбинантного основного капсидного белка (L1) ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов применяли следующие иммунологические тесты:

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии. – Семенов Д.М.

– Реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены ВПЧ.

– Реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) на антигены ВПЧ с добавлением в бластные культуры клеток интерлейкина-2.

– Определение иммунофенотипа лимфоцитов с использованием стабильных диагностических маркеров на основе моноклональных антител (МКАТ) к CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD22+ – рецепторам лимфоцитов.

– Реакция сенсибилизации лимфоцитов к антигенам, по определению усиления экспрессии на них рецептора к интерлейкину-2 под влиянием антигенов ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов.

– Определение в сыворотке крови иммуноглобулинов G, M, A.

Результаты и обсуждение

При проведении реакции бластной трансформации лимфоцитов на антигены ВПЧ у большинства пациенток с латентной и субклинической формой течения инфекционного процесса, инфицированных высоко онкогенными типами ВПЧ, нами была выявлена сенсибилизация Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ (Таблица 1). В то же время, у части больных ВПЧ-инфекцией (42%) с клинически выраженными формами заболевания отсутствует сенсибилизация Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ.

С целью выяснения механизмов, препятствующих формированию сенсибилизации Т-лимфоцитов к антигенам ВПЧ, нами дополнительно проведена постановка РБТЛ с до-

бавлением интерлейкина-2 в бластные культуры клеток, стимулированных антигенами ВПЧ. Проведенные исследования показали, что при всех клинических формах течения ВПЧ-инфекции, имело место увеличение частоты положительных значений РБТЛ на антигены вируса после добавления интерлейкина-2. Значительно чаще сенсибилизация лимфоцитов к антигенам ВПЧ после добавления в бластные культуры клеток интерлейкина-2 (IL-2) наблюдалась у пациенток с латентным течением ВПЧ-инфекции. Установленные нами факты свидетельствуют о том, что у части больных имеет место недостаточная продукция интерлейкина-2.

Проведенный сравнительный анализ уровня сенсибилизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ при постановке РБТЛ с добавлением в культуры бластных клеток и IL-2 и без добавления IL-2 показал статистически значимые различия (критерий Вилкоксона) (Таблица 2).

Средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ составлял: при латентной инфекции – 4,6%, при добавлении IL-2 в культуру клеток – 5,9% ($p < 0,001$). При субклинической форме средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ составлял 4,9%, при добавлении IL-2 в культуру клеток – 6,2% ($p < 0,001$). При клинической форме 4,9% и 6,2% соответственно ($p = 0,003$).

Проведенный анализ также подтверждает факт недостаточной продукции эндогенного IL-2 в ответ на антиген ВПЧ при всех клинических вариантах течения папилломавирусной инфекции. Данное обстоятельство может

Таблица 1

Частота положительных значений РБТЛ у пациенток с различными клиническими вариантами течения папилломавирусной инфекции при стимуляции клеток антигенами ВПЧ и добавлении в культуру клеток интерлейкина-2 человека

	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ абс. (% $\pm m$)	Частота положительных РБТЛ к АГ ВПЧ при добавлении IL-2 абс. (% $\pm m$)
Латентная инфекция (n-21)	13 (61,9 $\pm$ 10,9)	17 (80,9 $\pm$ 8,8)
Субклиническая форма (n-15)	9 (60 $\pm$ 13,9)	10 (66,7 $\pm$ 12,6)
Клиническая форма (n-11)	5 (45,5 $\pm$ 15,8)	7 (63,6 $\pm$ 15,2)
Всего (n-47)	27 (57,5 $\pm$ 7,3)	34 (72,3 $\pm$ 6,6)

Таблица 2

Степень сенсibilизации лимфоцитов к антигенам ВПЧ у пациенток с различными клиническими вариантами течения папилломавирусной инфекции

	Средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ (M±m)	Средний уровень бластных клеток при стимуляции АГ ВПЧ при добавлении IL 2 (M±m)	p - level
Латентная инфекция (n-21)	4,6±0,15	5,9±0,15	p<0,001
Субклиническая форма (n-15)	4,8±0,21	6,2±0,18	p<0,001
Клиническая форма (n-11)	4,9±1,14	6,2±0,2	p=0,003
Всего (n-47)	4,8±0,2	6,1±0,2	p<0,001

быть объяснено тем, что периферические Т-клетки являются долгоживущими и, будучи активированы определенными сигналами, выполняют следующие функции: пролиферацию, дифференцировку, продукцию лимфокинов. Т-клетки (как и В-клетки) могут быть активированы специфически – антиген – специфической (моноклональной) активацией и неспецифически – индуцированием поликлональными активаторами (митогенами). В первом случае происходит бластная трансформация лимфоцитов с последующими серийными делениями, во втором случае бластная трансформация не происходит – митогены вызывают однократное митотическое деление.

Важным этапом при различных вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции является поддержание и регуляция иммунного ответа. Регуляция осуществляется Т-лимфоцитами: Т-хелперами-1 и Т-хелперами-2, в которые в процессе иммунного ответа в периферических лимфоидных органах превращаются выходящие из тимуса Т-хелперы-О. Особой функцией лимфоцитов является предотвращение и подавление иммунного ответа – супрессия. Как прямая антиген – специализированная супрессия, так и опосредованная антиген – специфическая супрессия, играют значительную роль в различных фазах иммунорегуляции, периферической толерантности и сдерживании аутоиммунитета. Установленное нами отсутствие пролиферации в ответ на стимуляцию специфическим антигеном иммунокомпетентных клеток у ряда больных, инфицированных ВПЧ, в большей степени

было выражено при наличии клинических проявлений инфекции.

Нельзя исключить, что дефекты специфического клеточно-опосредованного иммунного ответа могут быть следствием вмешательства инфекционных агентов. В частности, геном ВПЧ кодирует белок, препятствующий транскрипции и трансляции антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС – major histocompatibility complex) I класса. Другой продукт гена ВПЧ может связываться непосредственно с МНС I класса в цитоплазме клеток и препятствовать их экспрессии на клеточных мембранах. Это приводит к снижению экспрессии молекул МНС I на поверхности клеток и предохраняет инфицированные клетки от атаки CD8+ CTL [6].

Для уточнения механизмов формирования иммунного ответа у больных ВПЧ-инфекцией нами проведено изучение иммунофенотипа лимфоцитов. При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции у пациенток, инфицированных ВПЧ, статистически значимо чаще, по сравнению с группой контроля, определялось снижение CD2+, CD3+, CD4+ рецепторов лимфоидных клеток и повышение CD22+, CD25+ рецепторов лимфоцитов.

Снижение CD2+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 16 (76,2±9,5%) пациенток при латентном течении инфекции (p<0,001). При субклинической форме течения инфекционного процесса снижение CD2+ рецепторов выявлено у 8 (53,3±13,3%) пациенток (p<0,001), при клинической форме у 6 (54,6±15,8%) пациенток (p<0,05), в группе

контроля снижение CD2+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 2 ($10 \pm 6,9\%$) пациенток.

Снижение CD3+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 19 ($90,5 \pm 6,6\%$) пациенток с латентным течением инфекции ($p < 0,001$), у 11 ($73,3 \pm 11,8\%$) пациенток с субклиническими проявлениями инфекции ($p < 0,001$), у 8 ($72,7 \pm 14,1\%$) пациенток при клиническом течении инфекции ($p < 0,001$) и только у 2 ($10 \pm 6,9\%$) пациенток группы контроля.

Снижение CD4+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 17 ($80,9 \pm 8,8\%$) пациенток с латентным течением инфекции ($p < 0,001$), у 10 ($66,7 \pm 12,6\%$) пациенток с субклиническими проявлениями инфекции ($p < 0,001$), у 7 ($63,6 \pm 15,2\%$) пациенток при клиническом течении инфекции ($p < 0,001$) и только у 1 ($5 \pm 5,0\%$) пациентки группы контроля.

Снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ) выявлено у 11 ($52,4 \pm 11,2\%$) пациенток с латентным течением инфекции ($p < 0,05$), у 7 ($46,7 \pm 13,3\%$) пациенток с субклиническими проявлениями инфекции ($p < 0,05$), у 7 ($63,6 \pm 15,2\%$) пациенток при клиническом течении инфекции ($p < 0,001$), и только у 1 ($5 \pm 5,0\%$) пациентки группы контроля.

Повышение CD22+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 9 ($42,9 \pm 11,1\%$) пациенток с латентным течением инфекции ($p < 0,05$), у 3 ($20 \pm 10,7\%$) пациенток с субклиническими проявлениями инфекции ($p > 0,05$), у 1 ($9,1 \pm 9,1\%$) пациентки при клиническом течении инфекции ($p > 0,05$), у 1 ($5 \pm 5,0\%$) пациентки в группе контроля.

Повышение CD25+ рецепторов на лимфоидных клетках выявлено у 19 ($90,5 \pm 6,6\%$) пациенток с латентным течением инфекции ($p < 0,001$), у 14 ($93,3 \pm 6,7\%$) пациенток с субклиническими проявлениями инфекции ($p < 0,001$), у 10 ($90,9 \pm 9,1\%$) пациенток при клиническом течении инфекции ($p < 0,001$), и только у 2 ($10 \pm 6,9\%$) пациенток в группе контроля.

Статистически значимых различий уровня CD8+ рецепторов на лимфоидных клетках у пациенток, инфицированных ВПЧ, и в группе контроля выявлено не было.

Установленный нами дефект Т-хелперного звена иммунной системы (статис-

тически значимое снижение CD4+ рецепторов лимфоцитов) у пациенток с различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции объясняет длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений.

Общеизвестно, что высокоаффинный рецептор составляет 10% от количества всех рецепторов IL2 на клетках-мишенях. Он состоит из 3 цепей: две цепи IL2R- α (CD25, p55), и IL2R- β (CD122, p75) работают в качестве связывающего лиганда, а третья цепь IL2R- γ (CD132, p64) обеспечивает проведение сигнала. Цепь IL2R- β (CD122) постоянно экспрессируется на покоящихся Т-лимфоцитах и NK клетках. Предшественники Т-лимфоцитов экспрессируют IL2R- α (CD25, p55) цепь, но лишены высокоаффинных рецепторов, для появления которых необходима активация клетки. При прямом действии IL2 они отвечают пролиферацией. Следующий тип IL-2R – это рецептор промежуточной аффинности. Он состоит только из двух цепей: IL2R- β (CD122) и IL2R- γ (CD132) цепи. Рецептор низкой аффинности состоит только из легкой цепи IL2R- α (CD25) [7].

С одной стороны, полученные данные вносят дополнения в расшифровку механизмов прогрессии опухолевой трансформации эпителиальных клеток вирусом папилломы человека, с другой стороны – указывает на недостаточность продукции эндогенного интерлейкина-2 у больных, инфицированных ВПЧ.

Данное утверждение подтверждает проведенный нами анализ частоты усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к интерлейкину-2 под влиянием антигена ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у больных с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции (Таблица 3).

Как видно из представленных в таблице данных, при стимуляции антигенами ВПЧ не наблюдается увеличения экспрессии рецепторов на лимфоцитах к интерлейкину-2 при всех клинических формах течения ВПЧ-инфекции.

Увеличение экспрессии активированными клетками мишенями на своей мембране

Таблица 3

Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием антигена ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у больных с различными вариантами течения ВПЧ инфекции

	Частота усиления экспрессии на лимфоцитах рецептора к IL-2 под влиянием АГ ВПЧ 6, 11, 16, 18 типов у больных с различными вариантами течения ВПЧ инфекции абс. (%±m)			
	Латентная инфекция (n-21)	Субклиническая форма (n-15)	Клиническая форма (n-11)	Контроль (n-20)
прирост до 10% - «-» - отрицательная реакция	6 (28,6±10,1)	4 (27,6±11,8)	3 (27,3±14,1)	1 (5±5,0)
прирост 10-15% - «+-» - сомнительная реакция	3 (14,3±7,8)	3 (20±10,7)	0	4 (20±9,2)
прирост 15-25% - «+» - положительная реакция	11 (52,4±11,2)	6 (40±13,1)	4 (36,7±15,2)	7 (35±10,9)
прирост 25-30% - «++» - высоко положительная реакция	2 (9,5±6,6)	0	1 (9,1±9,1)	6 (30±10,5)
прирост более 30% - «+++» - очень высоко положительная реакция	2 (9,5±6,6)	2 (13,3±9,1)	0	2 (10±6,9)

*Статистически значимо по отношению к контрольной группе ($p<0,05$).

рецепторов к интерлейкину-2 возникает только при достаточной продукции эндогенного интерлейкина-2, в чем и заключается одна из биологических функций данного медиатора иммунного ответа.

Полученные данные подтверждают данные о недостаточной продукции интерлейкина-2 у больных ВПЧ-инфекцией.

Нами проведен анализ состояния основных Ig (G, M, A) в сыворотке крови у больных с различными вариантами течения инфекционного процесса. Содержание Ig (A, M, G) у женщин с папилломавирусной инфекцией отличалось от пациенток контрольной группы.

При исследовании уровня IgA в сыворотке крови у больных ВПЧ, нами было выявлено статистически значимое снижение его продукции в по отношению к показателю контрольной группы. Снижение IgA было выявлено у 18 (38,3±7,2%) женщин, инфицированных ВПЧ и у 2 (10±6,9%) женщин группы контроля ($p<0,01$). Низкий уровень IgA создает возможность для персистенции и реинфицирования ВПЧ.

Содержание IgM в крови у пациенток, инфицированных ВПЧ, статистически значимо превышало значение этого показателя кон-

трольной группы. Высокие значения IgM (более 1,3 г/л) среди пациенток, инфицированных ВПЧ, выявлено у 38 (80,9±5,8%) женщин и у 3 (15±8,2%) женщин группы контроля ($p<0,001$). В то же время, низкие значения IgM (менее 0,9г/л) выявлялись с одинаковой частотой у 5 (10,6±4,5%) женщин, инфицированных ВПЧ, и 2 (10±6,9%) женщин группы контроля). Установленный нами факт преимущественного синтеза IgM у пациенток, инфицированных ВПЧ, может служить признаком нарушения регуляторной функции Т-лимфоцитов-хелперов.

Содержание IgG, важнейшего иммуноглобулина, определяющего завершенность и эффективность иммунного ответа, в группе женщин, инфицированных ВПЧ, было ниже уровня контрольной группы. Низкие значения IgG (менее 8г/л) были выявлены у 10 (21,3±6%) женщин, инфицированных ВПЧ, и у 1 (5±5%) женщины группы контроля ($p<0,05$).

Таким образом, у большинства пациенток с ВПЧ-инфекцией имела место недостаточность гуморального звена иммунитета (гипореактивность или снижение продукции ключевого Ig - IgG, несмотря на наличие инфекции).

Таблица 4

Уровень интерлейкина-2 (пг\мл) в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции

	Уровень интерлейкина-2 (М±m)	p - level
Латентная инфекция (n-21)	23,52±4,96	p <0,001
Субклиническая форма (n-15)	25,27±4,86	p <0,001
Клиническая форма (n-11)	24,82±4,29	p <0,001
Контрольная группа (n-20)	44,95±4,4	

В проведенных нами исследованиях с добавлением в бластные культуры клеток АГ ВПЧ и интерлейкина-2, было установлено, что процент положительных значений РБТЛ возрастал. Это указывало на недостаточную продукцию интерлейкина-2 у определенной группы больных, инфицированных ВПЧ.

Полученные результаты вызвали необходимость проведения исследований по определению уровня интерлейкина-2 в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции (Таблица 4). Было установлено, что при всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции уровень интерлейкина-2 был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля (p <0,001).

Концентрация интерлейкина-2 в сыворотке крови пациенток, инфицированных ВПЧ, находилась в диапазоне от 0 до 34 пг/мл, в контрольной группе – в диапазоне от 0 до 55 пг/мл. Средний уровень интерлейкина-2 у пациенток с латентным течением инфекции составил 23,52±4,96 пг/мл. Средний уровень интерлейкина-2 у пациенток при субклинической инфекции составил 25,27±4,86 пг/мл. Средний уровень интерлейкина-2 у пациенток с клиническими проявлениями инфекции составил 24,82±4,29 пг/мл. Статистически значимых различий уровня интерлейкина-2 у пациенток с латентной, субклинической и

клинической формами течения инфекционного процесса выявлено не было.

Активированные Т-лимфоциты выделяют много цитокинов (γ-интерферон, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), способствующих, главным образом, выработке В-лимфоцитами антител различных подклассов. Цитокины вместе со специфическим антигеном стимулируют бласттрансформацию В-лимфоцитов с последующей экспансией именно данного, специфического клона и превращением большинства В-клеток в антителпродуцирующие клетки – плазматические клетки. Учитывая существенное значение медиаторов иммунного ответа в степени ответа лимфоцитов на специфические антигены, нами дополнительно проведены исследования по определению уровня интерлейкина-4 в крови пациенток, инфицированных ВПЧ (Таблица 5).

Концентрация интерлейкина-4 в сыворотке крови пациенток, инфицированных ВПЧ, находилась в диапазоне от 0 до 54 пг/мл, в контрольной группе – в диапазоне от 0 до 32 пг/мл. Проведенные нами исследования не выявили изменений в уровнях интерлейкина-4 в крови пациенток с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции по сравнению с группой контроля.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациенток с ВПЧ-инфек-

Таблица 5

Уровень интерлейкина-4 (пг\мл) в крови пациенток с различными вариантами течения ВПЧ-инфекции

	Уровень интерлейкина-4 (М±m)	p - level
Латентная инфекция (n-21)	26,71±6,23	p >0,05
Субклиническая форма (n-15)	24,73±6,39	p >0,05
Клиническая форма (n-11)	26,27±10,53	p >0,05
Контрольная группа (n-20)	24,55±4	

цией недостаточность клеточного иммунного ответа обусловлена дефицитом продукции интерлейкина-2.

Заключение

При всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции у пациенток статистически значимо чаще определялось снижение CD2+, CD3+, CD4+ рецепторов лимфоцитов, снижение иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+.

Установленный нами дефект Т-хелперного звена иммунной системы (статистически значимое снижение CD4+ рецепторов лимфоцитов) у пациенток с различными клиническими вариантами ВПЧ-инфекции объясняет длительное течение инфекционного процесса и склонность к активации с развитием субклинических и клинических проявлений.

Установленный нами факт высокой экспрессии IL2R- α (CD25+) и усиления пролиферации Т-лимфоцитов в бластных культурах клеток на АГ ВПЧ после добавления интерлейкина-2, у больных с различными клиническими вариантами течения ВПЧ-инфекции, указывает на недостаточность продукции эндогенного интерлейкина-2.

Нормализация клеточного звена иммунитета и устранение дефицита выработки

эндогенного интерлейкина-2 будет способствовать адекватному иммунному ответу и, в конечном итоге, элиминации ВПЧ.

Литература

1. Минкина, Г. Н. Предрак шейки матки / Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин, Г. А. Франк. – М. Аэрограф-Медиа – 2001. – С. 76-79.
2. Новиков, А. И. Инфекции, передаваемые половым путем, и эктоцервикс / А. И. Новиков, А. В. Кононов, И. Г. Ваганова. – М.: Медицина, 2002. – С. 34 - 59.
3. Benton, C. Human papillomavirus in the immunosuppressed / C. Benton, H. Shahidullah, J. A. Hunter // Papillomavirus Rep. – 2002. – N 3. – P. 23-26.
4. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis/ K. Bodner [et al.] // Anticancer Res. – 2002. – Vol.22, N 6B. – P.3733-3736.
5. Wick, M. J. Diagnosis of human papillomavirus gynecologic infections / M. J. Wick // Clin. Lab. Med. – 2000. – Vol. 20, N 2. – P. 271-287.
6. CD4-Positive and CD8-Positive Cytotoxic T Lymphocytes Contribute to Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Responses / Mayumi Nakagawa [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1999. – Vol. 6, N 4. – P. 494-498.
7. Carol, B. DNA array analysis of interleukin-2-regulated immediate/early genes / B. Carol, A. S. Kendall // Medical Immunology [Electronic resource] November 2002. – Mode of access: <http://www.medimmunol.com/content/1/1/2>. – Date of access: April 22, 2008.

Поступила 14.08.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ: ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* НА РЕПАРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

КОНАХОВИЧ И.И., МАТВЕЕНКО М.Е., САЧЕК М.М., ДЫБАЛЬ А.Б., РЯЩИКОВ А.А.

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

Резюме. Целью исследования было изучить морфологические изменения в слизистой оболочке желудка у больных с острыми отравлениями веществами разъедающего действия (ООВРД) в зависимости от наличия инфекции *H.pylori*. Обследованы в динамике 79 пациентов с ООВРД, проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница» (28 женщин и 51 мужчина). Всем больным проводили фиброгастродуоденоскопию с биопсией из сохраненных участков слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим исследованием.

Было установлено, что ООВРД у большинства больных (82,3 % случаев) как с катаральным, так и с эрозивно-коррозивным гастритом возникало на фоне хронического воспаления. У *H.pylori*-позитивных пациентов с эрозивно-коррозивными повреждениями желудка, в схему лечения которых не включалась эрадикационная терапия, эпителизация эрозий в антральном отделе СОЖ замедлялась. Включение эрадикационной терапии *H.pylori* в схему лечения больных привело к достоверному снижению выраженности хронического воспаления и активности гастрита ($p < 0,05$). Является целесообразным включение в схему лечения больных с ООВРД, инфицированных *H. pylori*, эрадикационной терапии.

Ключевые слова: острые отравления веществами разъедающего действия, *Helicobacter pylori*, слизистая оболочка желудка, репаративный процесс.

Abstract. The research objective was to study morphological changes in the mucous membrane of the stomach in patients with acute poisoning with corrosive substances (APCS) depending on the presence of *H.pylori* infection. 79 patients with APCS receiving treatment at the department of acute poisoning of the Vitebsk Regional Clinical Hospital (28 women and 51 men) were examined in dynamics. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with biopsy from the saved sites of the mucous membrane of the stomach with the subsequent histological investigation.

APCS in the majority of patients (82,3% of cases) both with catarrhal, and with erosive-corrosive gastritis were determined to develop against the background of chronic inflammation. In *H.pylori*-positive patients with erosive-corrosive gastric damages whose treatment scheme did not include eradication therapy, erosions epithelization in the antral part of the gastric mucous membrane (GMM) slowed down. The inclusion of *H.pylori* eradication therapy in the scheme of patients treatment has led to reliable decrease in the expressiveness of chronic inflammation and activity of gastritis ($p < 0,05$). The inclusion of eradication therapy in the treatment scheme of patients with APCS, infected with *H.pylori* is expedient.

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

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), больные с острыми отравлениями составляют 15-20% всех больных, экстренно поступающих на стационарное лечение [18]. В нозологической структуре отравлений острые отравления веществами разъедающего действия (ООВРД) занимают третье место и являются одними из наиболее частых бытовых отравлений [6, 11, 16].

Заболеваемость ООВРД за период с 1996 по 2006 год в г. Витебске и Витебской области на 100000 населения составила 24,09 и 16,83 человек соответственно. Динамика заболеваемости за этот период свидетельствует о тенденции к снижению данной патологии в области и ее росте в г. Витебске. Частота встречаемости ООВРД возрастает в группе лиц трудоспособного возраста (73,4% больных) с пиком в возрастной группе от 40 до 49 лет, что имеет важное социальное значение [3, 7]. Одной из задач Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2007 – 2010 годы является реализация мер, направленных на профилактику и сокращение травматизма, отравлений, инвалидности, снижение предотвратимой смертности, что позволит реально улучшить ситуацию по данным показателям в Беларуси в ближайшие годы и в перспективе [17].

Особенность патогенеза острых отравлений веществами разъедающего действия (ООВРД) – развитие ожоговой болезни вследствие местного прижигающего действия на ткани и общего резорбтивного действия. Повреждение тканей обусловлено разрушением клеточных мембран слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и клеточных мембран сосудистой стенки в результате растворения липидов [11]. Разъедающие вещества повреждают поверхностный слой покровного эпителия слизистой оболочки, по мере увеличения экспозиции патологический процесс переходит на подслизистую основу и мышечную оболочку [16].

Helicobacter pylori является одним из наиболее распространенных возбудителей инфекции у человека. Около 50% населения

во всем мире инфицировано этим микроорганизмом [20]. В развивающихся странах инфицированность составляет 80-90%, в то время как в развитых странах, например в США, – 30-40%, что связано с социально-экономическими факторами [19, 23].

Инфицированность *Helicobacter pylori* населения Витебской области молодого и среднего возраста составляет около 73,4% [4]. Инфицированность *Helicobacter pylori* больных с ООВРД составляет 76,5% [8]. Максимальная частота встречаемости *H. pylori* в СОЖ больных с ООВРД среди различных возрастных групп приходится на пациентов в возрасте до 40 лет и составляет 84,2% (от 70% до 90%) [9].

На сегодняшний день доказано, что *Helicobacter pylori* в значительной степени влияет на морфологическое состояние слизистой оболочки желудка (СОЖ) [13, 21]. *Helicobacter pylori*-ассоциированная инфекция приводит к ослаблению защитных факторов СОЖ. Спектр неблагоприятного влияния *Helicobacter pylori* на СОЖ достаточно многообразен: выработка ряда ферментов (уреазы, протеазы, фосфолипазы), а также различных цитотоксинов. Основными мишенями в СОЖ для *Helicobacter pylori* являются эпителиоциты, нейроэндокринные клетки, лейкоциты и лимфоциты, что приводит к развитию воспаления в СОЖ и нарушению клеточного обновления [1]. Обсеменение СОЖ *Helicobacter pylori* сопровождается развитием поверхностного гастрита, который переходит в хронический, характеризующийся снижением продукции и нарушением качественного состава желудочной слизи, уменьшением выработки бикарбонатов, ухудшением процессов регенерации и кровотока в слизистой оболочке, снижением содержания простагландинов в стенке желудка, повышением уровня гастрина и снижением уровня соматостатина с последующим усилением секреции соляной кислоты [12, 14]. Инфекция *Helicobacter pylori* в последующем является причиной развития хронического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и рака желудка [12].

До настоящего времени роль инфекции *H. pylori* как агрессивного фактора, воздействующего на цитопротективные механизмы СОЖ, у больных с ООВРД не выяснена. В связи с этим целью исследования было изучить морфологические изменения в слизистой оболочке желудка у больных с острыми отравлениями веществами разъедающего действия в зависимости от наличия инфекции *H. pylori*.

Методы

Обследованы в динамике 79 пациентов с ООВРД, проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница», из них 28 женщин и 51 мужчина в возрасте от 17 до 89 лет (средний возраст $46 \pm 2,0$ лет). 73,4% – пациенты трудоспособного возраста. Этиологическими факторами являлись: кислоты – у 35 пациентов, щелочи – у 22, неизвестные ВРД – у 18, окислители – у 4. В исследуемой группе пациентов с ООВРД 30% больных страдали хроническим алкоголизмом. В подавляющем большинстве случаев (74,6% случаев) причиной острого отравления было случайное употребление жидкости, обладающей разъедающим действием, каждый четвертый случай являлся суицидной попыткой.

Всем больным проводили фиброгастроудоденоскопию (ФГДС) с биопсией из сохраненных участков СОЖ по схеме: передняя стенка антрального отдела желудка, задняя стенка антрального отдела желудка, передняя стенка верхней трети желудка, задняя стенка верхней трети желудка с последующим гистологическим исследованием [1]. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Гимзе, альциановым синим (рН 1,0 и 2,5), проводили ШИК-реакцию. У 50 пациентов (63,3%), с выявленным при ФГДС катаральным гастритом, забор биоптатов проводили на 3 ± 1 сутки и затем на 10 ± 2 сутки. У 29 (36,7%) пациентов наблюдали эрозивно-коррозивный гастрит, у них забор биопсийного материала проводили на $10 \pm 2,9$ сутки и затем на $20 \pm 3,7$ сутки. Морфологические изменения СОЖ оценивали в соответствии с критериями Хьюстонской модификации Сидней-

ской системы (атрофия, воспаление, активность воспаления, лимфоидные фолликулы, кишечная метаплазия) [1]. Степень атрофии СОЖ определяли по уменьшению количества антральных или фундальных желез желудка. Выраженность воспаления учитывали по интенсивности инфильтрации собственной пластинки СОЖ лимфоцитами и плазматическими клетками. Активность воспалительного процесса определяли по количеству в инфильтрате нейтрофилов, кишечную метаплазию – по распространенности в биоптате. Степень развития лимфоидных фолликулов оценивали по следующим критериям: 1 балл – скопление лимфоцитов, не достигшее формы и величины фолликула, 2 балла – лимфоидные фолликулы без реактивного центра, 3 балла – лимфоидные фолликулы с реактивным центром; также в биоптате подсчитывалось количество лимфоидных фолликулов [1]. Все показатели оценивали в баллах (0, 1, 2, 3) и проводили анализ количественных значений выраженности признака [14]. Для диагностики *H. pylori* быстрым уреазным тестом использовали тест-систему «ProntoDry» (фирма МІС, Швейцария). При морфологическом исследовании биоптата *H. pylori* определяли при увеличении $\times 1000$. Плотность колонизации *H. pylori* оценивали в баллах в соответствии с методикой Л.И. Аруина и соавт.: (+) – слабая степень обсемененности, (++) – умеренная, (+++) – выраженная [1].

Эрадикационная терапия основывалась на рекомендациях Маастрихтского консенсуса III [15, 22]. У пациентов в течение 7-10 дней использовали схему тройной терапии, включавшую ингибитор протонной помпы (омепразол), кларитромицин и амоксициллин.

Пациенты с ООВРД были разделены на 4 группы: первая – больные с катаральным гастритом и наличием инфекции *H. pylori*, в схему лечения которых не включалась эрадикационная терапия; вторая – больные с катаральным гастритом, не инфицированные *H. pylori*, лечение которых не включало эрадикационную терапию; третья – больные с эрозивно-коррозивным гастритом и наличием инфекции *H. pylori*, в схему лечения которых не включалась эрадикация *H. pylori*; четвертая

– больные с эрозивно-коррозивным гастритом и наличием инфекции *H.pylori*, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия. По половому и возрастному составу группы не отличались. Сравнение морфологических признаков осуществляли попарно внутри группы до лечения и через 10 суток, считая выборки связанными. Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Вилкоксона с помощью пакета программ Statistica 6.0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Исходные морфологические показатели СОЖ достоверно не различались в группах больных с катаральным гастритом по данным ФГДС ($p > 0,1$).

В первой группе пациентов до лечения, не включавшего эрадикацию *H.pylori*, в антральном отделе СОЖ наблюдали хронический гастрит у 84,1% больных, на фоне которого острые эрозии имели место в 5,4% случаев. Поверхностный гастрит отмечали у 15,9%, на его фоне острые эрозии обнаружили у 28,6% пациентов. Динамика морфологических измене-

ний в антральном отделе СОЖ свидетельствовала о незначительном уменьшении после проведенного лечения признаков хронического гастрита у 78,6% больных и увеличении встречаемости поверхностного гастрита (21,4% больных), эрозии не отмечали. В СОЖ антрального отдела (таблица 1) после лечения атрофия, хроническое воспаление, активность воспаления были выражены слабо, наблюдали умеренную распространенность кишечной метаплазии и степень развития лимфоидных фолликулов, плотность колонизации *H.pylori* оставалась слабой. Однако данные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,41$). В верхней трети СОЖ у данной группы пациентов до лечения наблюдали хронический гастрит у 47,5% больных, среди них эрозии отмечали в 26,3%. Поверхностный гастрит имел место у 52,5%, эрозии на фоне поверхностного гастрита обнаруживали в 19% случаев. После проведенного лечения в слизистой оболочке верхней трети желудка наблюдали незначительное снижение распространенности хронического (42,3% пациентов) и соответственно увеличение поверхностного гастрита (57,7%). Отмечали заживление эрозий, последние сохранялись у 6,7%

Таблица 1

Морфологические изменения (в баллах) в антральной части желудка ($M \pm \sigma$)

признак	катаральный гастрит			
	наличие инфекции <i>H.pylori</i>		отсутствие инфекции <i>H.pylori</i>	
	отсутствие эрадикационной терапии		отсутствие эрадикационной терапии	
	3 $\pm$ 0,9 сутки (n=26)	10 $\pm$ 2 сутки (n=17)	3 $\pm$ 0,9 сутки (n=5)	10 $\pm$ 2 сутки (n=9)
Атрофия	1,3 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,6	1,3 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,6
<i>p</i>	0,42		1,00	
Воспаление	1,8 $\pm$ 0,4	1,9 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,5
<i>p</i>	0,83		0,31	
Активность	1,2 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 0,4	1,1 $\pm$ 0,5
<i>p</i>	0,94		1,00	
Лимфоидные фолликулы	2,2 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,5	2,0 $\pm$ 0	0,7 $\pm$ 0,7
<i>p</i>	0,90		0,74	
Кишечная метаплазия	1,0 $\pm$ 0	1,5 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0	0,5 $\pm$ 0,5
<i>p</i>	0,12		0,72	
Плотность колонизации <i>H.pylori</i>	0,9 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2	0	0
<i>p</i>	0,41		-	

больных на фоне поверхностного гастрита. В динамике в верхней трети СОЖ (таблица 2) сохранялись слабая выраженность атрофии и активности воспаления, умеренная выраженность хронического воспаления, уменьшилась до слабой реактивность лимфоидных фолликулов, увеличилась до умеренной распространенность кишечной метаплазии, инфицированность *H.pylori* оставалась слабой. Морфологические изменения до и после лечения у данной группы больных не были статистически достоверными ($p > 0,11$).

Во второй группе пациентов до лечения, не включавшего эрадикацию *H.pylori*, в антральном отделе СОЖ наблюдался хронический гастрит у 80% больных, поверхностный гастрит – у 20%. Динамика морфологических изменений в антральном отделе СОЖ свидетельствовала о сохранении после проведенного лечения признаков хронического (у 78,6% больных) и поверхностного гастрита (21,4%). В СОЖ антрального отдела (таблица 1) после лечения атрофия, хроническое воспаление, активность воспаления, распространенность кишечной метаплазии были выражены слабо, снизилась до слабой степень развития лимфоидных фолликулов. Однако дан-

ные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,31$). В верхней трети СОЖ у данной группы пациентов до лечения имели место хронический гастрит у 25% больных, поверхностный гастрит – у 75%. После 10 дней лечения в слизистой оболочке верхней трети желудка наблюдали увеличение распространенности хронического (53,9% пациентов) и уменьшение распространенности поверхностного гастрита (46,1%), у одного пациента на фоне хронического гастрита отмечали эрозии (14,3 %). В динамике в верхней трети СОЖ (таблица 2) сохранялись слабые атрофия, хроническое воспаление, активность, распространенность кишечной метаплазии, лимфоидные фолликулы не отмечались. Морфологические изменения у данной группы пациентов не были статистически достоверными ($p > 0,41$).

При сравнении между собой морфологии *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов с катаральным гастритом после проведенного лечения, не включавшего эрадикацию, выявили, что вышеописанные степени развития лимфоидных фолликулов в верхней трети желудка достоверно различались ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2

Морфологические изменения (в баллах) в верхней трети желудка (М ± σ)

признак	катаральный гастрит			
	наличие инфекции <i>H.pylori</i>		отсутствие инфекции <i>H.pylori</i>	
	отсутствие эрадикационной терапии		отсутствие эрадикационной терапии	
	3 ± 0,9 сутки (n=26)	10 ± 2 сутки (n=17)	3 ± 0,9 сутки (n=5)	10 ± 2 сутки (n=9)
Атрофия	1,4 ± 0,8	1,3 ± 0,9	1,3 ± 0,6	1,4 ± 0,7
<i>p</i>	0,40		1,00	
Воспаление	1,5 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,5
<i>p</i>	0,31		0,41	
Активность	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,4
<i>p</i>	0,62		0,64	
Лимфоидные фолликулы	2,8 ± 0,5	2,1 ± 0,5	2 ± 0	0
<i>p</i>	0,11		1,00	
Кишечная метаплазия	1,0 ± 0	1,4 ± 0	0	1,3 ± 0,6
<i>p</i>	0,43		0,14	
Плотность колонизации <i>H.pylori</i>	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0	0
<i>p</i>	0,82		-	

Таблица 3

Морфологические изменения (в баллах) в антральной части желудка ($M \pm \sigma$)

признак	эрозивно-коррозивный гастрит			
	наличие инфекции <i>H.pylori</i>		наличие инфекции <i>H.pylori</i>	
	отсутствие эрадикационной терапии <i>H.pylori</i>		проведение эрадикации <i>H.pylori</i>	
	10 $\pm$ 2,9 сутки (n=10)	20 $\pm$ 3,7 сутки (n=7)	до эрадикации (10 $\pm$ 2,9 сутки) (n=9)	после эрадикации (20 $\pm$ 3,7 сутки) (n=12)
Атрофия	2,0 $\pm$ 0,7	1,9 $\pm$ 0,8	1,0 $\pm$ 0,7	1,3 $\pm$ 0,9
<i>p</i>	0,31		0,33	
Воспаление	1,9 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,5	1,9 $\pm$ 0,3	1,4 $\pm$ 0,6
<i>p</i>	0,11		0,04	
Активность	1,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,7
<i>p</i>	0,92		0,83	
Лимфоидные фолликулы	2,0 $\pm$ 0	2,0 $\pm$ 0	2,0 $\pm$ 0	0
<i>p</i>	1,00		1,00	
Кишечная метаплазия	1,3 $\pm$ 0,6	1,0 $\pm$ 0	1,0 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,4
<i>p</i>	0,12		0,61	
Плотность колонизации <i>H.pylori</i>	0,9 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
<i>p</i>	0,24		0,92	

Исходные морфологические показатели СОЖ в группах больных с эрозивно-коррозивным гастритом, инфицированных *H.pylori* с проведением эрадикационной терапии и без нее, достоверно различались по показателям плотности колонизации *H.pylori* и выраженности атрофии в антральном отделе СОЖ, которые были более выраженными в группе больных без проведения эрадикации ($p < 0,01$).

В третьей группе пациентов до лечения, не включавшего эрадикацию *H.pylori*, в антральном отделе СОЖ наблюдали хронический гастрит у 93,7%, острые эрозии на его фоне имели место у каждого пятого пациента (20%). Поверхностный гастрит отмечали у 6,3%. После проведенного лечения в антральном отделе СОЖ во всех случаях наблюдали хронический гастрит. Острые эрозии на фоне хронического гастрита отмечали у 14,3 % пациентов. В СОЖ антрального отдела (таблица 3) после лечения сохранялись умеренные атрофия, выраженность хронического воспаления, степень развития лимфоидных фолликулов, слабая активность и плотность колонизации *H.pylori*, уменьшилась до слабой распространенность кишечной метаплазии. Однако эти

морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,11$). В верхней трети СОЖ у данной группы пациентов до лечения хронический гастрит наблюдали у 60% больных, поверхностный гастрит – у 40%. Острые эрозии на фоне хронического гастрита имели место в 11,1% случаев, на фоне поверхностного гастрита их отмечали в каждом втором случае. После проведенного лечения в слизистой оболочке верхней трети желудка наблюдали увеличение распространенности хронического (62,5% пациентов) и некоторое уменьшение поверхностного гастрита (37,5%), отмечали полную эпителизацию эрозий. В динамике в верхней трети СОЖ (таблица 4) сохранялись слабая выраженность атрофии и активности воспаления, умеренная выраженность хронического воспаления и реактивность лимфоидных фолликулов; кишечная метаплазия не выявлялась, обсемененность инфекцией *H.pylori* оставалась слабой. Данные морфологические изменения не были статистически достоверными ($p > 0,08$).

В четвертой группе больных до начала эрадикации инфекции *H.pylori* в антральном отделе СОЖ наблюдали хронический гастрит

у 92,3% больных, поверхностный гастрит – у 7,7%. Острые эрозии на фоне хронического гастрита имели место у 16,7% пациентов. После 10 дней эрадикационной терапии в антральном отделе СОЖ хронический и поверхностный гастрит в 87% и 13% случаев соответственно. Количество эрозий на фоне хронического гастрита уменьшилось, они имели место лишь у одного пациента, что составило 5%. В СОЖ антрального отдела (таблица 3) после лечения сохранялась слабая атрофия ($p > 0,05$), уменьшилась до слабой выраженность хронического воспаления ($p < 0,05$), сохранялись слабая активность воспаления и распространенность кишечной метаплазии ($p > 0,05$), лимфоидные фолликулы не выявляли. В антральном отделе желудка морфологически плотность колонизации *H.pylori* несколько снизилась, но оставалась слабой ($p > 0,05$). В верхней трети СОЖ у данной группы пациентов до начала эрадикационной терапии наблюдали хронический гастрит у 84,6% больных, из них эрозии на фоне хронического гастрита отмечали в 16,7% случаев. Поверхностный гастрит имел место у 8,3%. После проведенного лечения в слизистой оболочке верхней

трети желудка наблюдали хронический гастрит у 67,4% пациентов, поверхностный гастрит – у 32,6%, отмечали полное заживление эрозий. В динамике в верхней трети СОЖ (таблица 4) сохранялись слабая выраженность атрофии ($p > 0,05$), уменьшилась до слабой выраженность хронического воспаления ($p < 0,05$) и распространенность кишечной метаплазии ($p > 0,05$), несколько уменьшилась выраженность активности ($p < 0,05$), уменьшилась до умеренной реактивности лимфоидных фолликулов ($p > 0,05$), отмечалась полная эрадикация инфекции *H.pylori* ($p > 0,05$).

Обсуждение

В результате проведенных исследований было показано, что острое отравление веществами разъедающего действия у большинства больных (82,3% случаев) как с катаральным, так и с эрозивно-коррозивным гастритом, возникало на фоне хронического воспаления. У *H.pylori*-позитивных пациентов с катаральным гастритом после лечения, не включавшего эрадикационную терапию, имела место положительная динамика: распространенность хро-

Таблица 4

Морфологические изменения (в баллах) в верхней трети желудка ($M \pm \sigma$)

признак	эрозивно-коррозивный гастрит			
	наличие инфекции <i>H.pylori</i>		наличие инфекции <i>H.pylori</i>	
	отсутствие эрадикационной терапии <i>H.pylori</i>		проведение эрадикации <i>H.pylori</i>	
	10 $\pm$ 2,9 сутки (n=10)	20 $\pm$ 3,7 сутки (n=7)	до эрадикации (10 $\pm$ 2,9 сутки) (n=9)	после эрадикации (20 $\pm$ 3,7 сутки) (n=12)
Атрофия	1,4 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,8	1,1 $\pm$ 0,3
<i>p</i>	1,00		0,34	
Воспаление	1,7 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,5	1,7 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,4
<i>p</i>	0,52		0,01	
Активность	1,0 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,2	1,0 $\pm$ 0,5	0,4 $\pm$ 0,1
<i>p</i>	0,08		0,02	
Лимфоидные фолликулы	2,0 $\pm$ 0	2,0 $\pm$ 0	2,5 $\pm$ 0,7	1,7 $\pm$ 0,8
<i>p</i>	1,00		0,98	
Кишечная метаплазия	2,0 $\pm$ 0	2,0 $\pm$ 0	1,8 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0
<i>p</i>	1,00		0,08	
Плотность колонизации <i>H.pylori</i>	0,5 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1	0
<i>p</i>	0,83		0,34	

нического гастрита несколько уменьшалась, а поверхностного увеличивалась, острые эрозии, вызванные воздействием на слизистую оболочку веществ разъедающего действия, эпителизовались, но при этом в некоторых случаях (6,7% пациентов) они сохранялись. У *H.pylori*-негативных больных с катаральным гастритом морфологическое исследование биоптатов показало, что в антральном отделе желудка за период 10 суток лечения, не включавшего эрадикацию, распространенность хронического гастрита в антральном отделе желудка снизилась, а поверхностного гастрита – увеличилась, что свидетельствовало о положительной динамике репаративной способности СОЖ в отсутствии *H.pylori*-ассоциированной инфекции. У *H.pylori*-позитивных пациентов степень развития лимфоидных фолликулов в СОЖ после лечения, не включавшего эрадикацию, осталась умеренно выраженной ($p > 0,05$), в то время как у *H.pylori*-негативных больных реактивность лимфоидных фолликулов снизилась в антральном отделе до слабой выраженности ($p > 0,05$), а в фундальном отделе фолликулы совсем не выявлялись. Достоверное различие в степени развития лимфоидных фолликулов в фундальном отделе желудка *H.pylori*-позитивных и у *H.pylori*-негативных пациентов после лечения, не включавшего эрадикацию, также свидетельствовало о негативном влиянии *H.pylori* на процессы восстановления СОЖ. Однако следует учесть, что другие морфологические изменения в СОЖ не являлись статистически достоверными, в связи с чем имеется необходимость дальнейшего изучения роли *H.pylori*-ассоциированной инфекции на репаративные процессы при ожоге СОЖ легкой степени.

Научно доказанным является тот факт, что *H.pylori*-ассоциированная инфекция представляет собой наиболее значимый фактор формирования и хронизации гастродуоденальных эрозий и язв [2, 10]. Учитывая достаточно высокую частоту встречаемости *H.pylori* у больных с ООВРД (76,5%) и тот факт, что данная инфекция является фактором агрессии, который нарушает цитопротективные свойства СОЖ, вполне понятным становится

явление замедления репаративных процессов в СОЖ, поврежденной веществами разъедающего действия, в присутствии *H.pylori* [8]. В проведенном нами исследовании было показано, что у пациентов с эрозивно-коррозивным гастритом, инфицированных *H.pylori*, после лечения, не включавшего эрадикационную терапию, в антральном отделе СОЖ на $20 \pm 3,7$ сутки отмечали эрозии на фоне хронического гастрита, в верхней трети желудка к этому времени наблюдали положительную динамику: полную эпителизацию эрозий, однако при этом распространенность хронического гастрита несколько увеличилась, а поверхностный гастрит стал наблюдаться реже. Статистически значимых изменений выраженности атрофии, воспаления, активности воспаления, распространенности кишечной метаплазии, степени распространенности лимфоидных фолликулов, плотности колонизации *H.pylori* в СОЖ не обнаружили.

В то время как при изучении морфологических изменений у пациентов с эрозивно-коррозивным гастритом, инфицированных *H.pylori*, после проведения эрадикационной терапии в антральном отделе СОЖ отмечали выраженную положительную динамику: увеличение распространенности поверхностного гастрита и уменьшение хронического гастрита, активное заживление эрозий. На 20-е сутки лишь у одного больного они еще сохранялись в незначительном количестве. В верхней трети желудка наблюдали аналогичные явления: увеличение встречаемости поверхностного гастрита, снижение распространенности хронического гастрита и, одновременно с этим, полное заживление эрозий. После эрадикации *H.pylori* в антральном отделе достоверно уменьшилась выраженность хронического воспаления, в верхней трети желудка достоверно уменьшились выраженность воспаления и его активность ($p < 0,05$). На фоне слабой обсемененности *H.pylori* реактивность лимфоидных фолликулов уменьшилась, а при его отсутствии – лимфоидные фолликулы не выявлялись.

Эффективность схем антигеликобактерной терапии на основе омепразола, кларит-

ромицина и амоксициллина была доказана в результате проведения многоцентровых исследований МАСН 1 и МАСН 2 [5]. Установлено, что успешная эрадикация *H.pylori* вызывает исчезновение или уменьшение морфологических признаков воспаления СОЖ [13].

Таким образом, является вполне обоснованной необходимость включения в схему лечения больных с ООВРД, инфицированных *H.pylori*, эрадикационной терапии, где в качестве антисекреторного лекарственного средства используется ингибитор протонной помпы.

Заключение

1. Острое отравление веществами разъедающего действия у большинства больных (82,3% случаев) как с катаральным, так и с эрозивно-коррозионным гастритом возникало на фоне хронического воспаления.

2. У *H.pylori*-позитивных пациентов с эрозивно-коррозионными повреждениями желудка, в схему лечения которых не включалась эрадикационная терапия, эпителизация эрозий в антральном отделе СОЖ замедлялась.

3. Включение эрадикационной терапии *H.pylori* в схему лечения больных привело к достоверному снижению выраженности хронического воспаления и активности гастрита ($p < 0,05$).

4. Является целесообразным включение в схему лечения больных с ООВРД, инфицированных *H. pylori*, эрадикационной терапии.

Литература

1. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капулер, В. А. Исаков. – Москва: Триада-Х, 1998. – С. 69-119 с.
2. Васильев, Ю. В. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненная кровотечением и *Helicobacter pylori* / Ю. В. Васильев // Consilium medicum. – 2002. – № 5. – 11 с.
3. Дыбаль, А. Б. Острые отравления веществами раздражающего действия: эпидемиологические аспекты / А. Б. Дыбаль, М. М. Сачек, А. В. Коробейников // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 61 науч. сессии ун-та, Витебск, 21-22 марта, 2006 г. – С. 449-452.
4. Инструкция по применению Эмпирической эрадикационной терапии при дуоденальных язвах: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.07.05. – Минск, 2006. – 3 с.
5. Исаков, В.А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – Москва, 2003. – 412 с.
6. 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.
7. Заболеваемость острыми отравлениями веществами разъедающего действия / И. И. Конахович [и др.] // Достижения фундаментальной и клинической медицины и фармации: материалы 63 сессии ун-та, Витебск, 26-27 марта, 2008 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: В.П. Дейкало [и др.]. – Витебск, 2008. – С.21-23.
8. Острые отравления веществами разъедающего действия и *Helicobacter pylori*-ассоциированная инфекция / И. И. Конахович [и др.] // Тезисы докладов VI съезда анестезиол.-реаниматол. / Бел. общество анестезиол.-реаниматологов, Бел. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2008. – Вып. VI: Новые технологии в анестезиологии и интенсивной терапии. – С. 90-91.
9. Конахович, И. И. Острые отравления веществами разъедающего действия и *Helicobacter pylori* / И. И. Конахович [и др.] // Медицинская панорама. – 2007. – Т. 78, № 10. – С.48-51.
10. Кудрявцева, Л. В. Биологические свойства *Helicobacter pylori* / Л. В. Кудрявцева // Альманах клинической медицины. – 2006. – Т. XIV. – С. 39-46.
11. Лужников, Е. А. Острые отравления: руководство для врачей / Е. А. Лужников, Л. Г. Костомарова. – Москва: Медицина, 2000. – 308 с.
12. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в современной клинической практике: учеб. пособие / под ред. А. Л. Верткина. – Москва, 2007. – С. 47-59.
13. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на морфологические изменения слизистой оболочки желудка / С. И. Пиманов [и др.] // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, № 5. – С. 22-27.
14. Динамика морфологических и функциональных характеристик слизистой оболочки желудка после эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с язвами двенадцатиперстной кишки / С. И. Пиманов [и др.] // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78, № 2. – С. 26-31.
15. Пиманов, С. И. Что происходит после эрадикации *Helicobacter pylori*: ожидаемые, доказанные и спорные эффекты / С. И. Пиманов, Е. В. Макаренко, Ю. И. Королева // Российск. журнал гастроэнтер., гепатолог., колопроктолог. – 2007. – № 1. – С. 48-55.
16. Пинчук, Т. Рефлюкс-эзофагит при химическом ожоге желудка / Т. Пинчук, М. Абакумов, К. Ильяшенко // Врач. – 2004. – № 8. – С. 31-33.

17. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2006 - 2010 годы: Постановление Совета Министров Республики Беларусь от 22 сентября 2005 г, №1049; регистр.номер 5/16544.
18. Прасмыцкий, О. Т. Основы токсикологии: методич. рекомендации / О. Т. Прасмыцкий, И. З. Ялоневский; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2007. – 52 с.
19. Цыркунов, А. В. Хеликобактерная инфекция (хеликобактериоз): учеб.-метод. пособие для врач. и студ. / А. В. Цыркунов [и др.]; Мин. здравоохран. Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т, Гродн. обл. клин. б-ца, 1134 воен. госпиталь ВС Респ. Беларусь. – Гродно, 2007. – 52 с.
20. Burton, A. *Helicobacter pylori* very old / A. Burton, D. Bonn // Lancet Infect. Dis. – 2003. – № 3. – P. 6-9.
21. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2 – 2000 consensus report / P. Malfertheiner [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – № 16. – P. 167–180.
22. Malfertheiner, P. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // Eur. Gastroenterol. Rev. – 2005. – Vol. 59, N 62. – P. 1-4. [<http://www.helicobacter.org/download/>].
23. Antimicrobial resistance incidence and risk factors among *Helicobacter pylori* - infected persons, United States / M. William [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10, N 6. – P. 1088-99.

Поступила 08.07.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.



КРИТЕРИИ ОТНЕСЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ К ОТПУСКУ БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА

КУГАЧ В.В., ТАРАСОВА Е.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра организации и экономики фармации*

Резюме. В статье приведены результаты анализа мнения врачей и фармацевтических работников о критериях отнесения лекарственных средств к отпуску без рецепта врача. В работе были использованы методы экспертных оценок, математико-статистические, контент-анализ, логико-теоретические. На основании проведенного исследования разработаны критерии отнесения ЛС к отпуску без рецепта врача.

Ключевые слова: лекарственные средства, реализация ЛС без рецепта врача.

Abstract. In the article the results of the analysis of doctors and pharmaceutical workers opinion about the criteria to classify drugs as over-the-counter ones are presented. Such methods as expert judgement, mathematical-statistical, content-analysis, logical-theoretical have been used in this work. The criteria for the classification of drugs as over-the-counter ones have been elaborated on the basis of the research carried out.

В разных странах существуют различные подходы к критериям отнесения лекарственных средств (ЛС) к безрецептурному отпуску, и перечень ЛС, реализуемых без рецепта врача, также варьирует. Поэтому лекарственные средства, которые отнесены к безрецептурным в одной стране, могут отпускаться по рецепту в другой [1, 2].

Мировая практика предусматривает распределение ЛС по различным категориям. Например, в Великобритании все ЛС разделены на три категории: ЛС, отпускаемые только по рецепту врача; безрецептурные ЛС, разрешенные для продажи через общую торговую сеть; безрецептурные ЛС, отпускаемые только через аптеки. В Чехии ЛС делятся на: ЛС, отпускаемые только по рецепту; рецептурные ЛС, разрешенные для безрецептурного отпуска; ЛС, разрешенные для продажи не в аптеках [2].

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра ОЭФ. - Тарасова Е.Н.

На статус ЛС может оказывать влияние социальный аспект. Так, например, в странах с развитой системой страховой медицины, ЛС, которое по своим фармакологическим свойствам может быть отнесено к безрецептурным, часто имеет статус рецептурного, так как в данном случае пациент получает возмещение из страхового фонда [1].

В Испании ЛС делятся на ЛС, отпускаемые только по рецепту; безрецептурные ЛС, применяемые исключительно для самолечения, затраты на их приобретение не возмещаются; безрецептурные ЛС, которые могут отпускаться как по рецепту врача, так и без рецепта [2, 3].

В Республике Беларусь согласно «Закону о лекарственных средствах» от 20 июля 2006 г. № 161 – розничная реализация ЛС осуществляется по рецепту и без рецепта врача [4].

В нашей стране отсутствуют научно обоснованные критерии отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску. По-

этому целью исследования было разработать критерии отнесения ЛС к отпуску без рецепта врача.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

- 1) изучить мнение врачей и фармацевтических работников о критериях отнесения ЛС к безрецептурному отпуску;
- 2) определить согласованность мнений в группе экспертов-врачей и в группе экспертов-провизоров (фармацевтов);
- 3) определить согласованность мнений между медицинскими и фармацевтическими работниками;
- 4) изучить категории отпуска лекарственных средств в зарубежных странах.

Методы

В работе использовали методы экспертных оценок, математико-статистические, контент-анализ, логико-теоретические.

Необходимое и достаточное число экспертов (n), согласно статистическому подходу, определяли [5, 6]:

$$n = \frac{t_p^2}{\varepsilon_1^2} \quad (1)$$

где t_p^2 – показатель достоверности для заданной доверительной вероятности $P = 0,95$; ε_1 – задаваемая до начала опроса предельно допустимая ошибка, выраженная в долях среднего квадратического отклонения:

$$\varepsilon_1 = \frac{\varepsilon}{\sigma} \quad (2)$$

где ε – абсолютная погрешность;

σ – среднее квадратическое отклонение.

При доверительной вероятности $P = 0,95$ значение t находили по таблице значений функции Лапласа из условия $\Phi(t) = P/2$. По таблице нашли $t = 1,96$. Приняв $\varepsilon_1 = 0,5$ [6], получили необходимое число экспертов, равное 15:

$$n = \frac{1,96^2}{0,5^2} = 15 \quad (3)$$

Если удастся подобрать большое число экспертов, то достоверность результата их работы повышается. Валидность коллективной

оценки с ростом количества состава группы увеличивается [6].

При проведении исследования было опрошено 110 врачей из поликлиник различных областных центров Республики Беларусь и 303 фармацевтических работника.

Анкеты для врачей и провизоров были утверждены в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь (20.12.2006 г.). С целью изучения мнения фармацевтических и медицинских работников о критериях отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску экспертам было предложено расположить по мере значимости следующие критерии:

- а) отсутствие ограничений применения для детей и лиц пожилого возраста;
- б) качество;
- в) наличие достаточного опыта применения ЛС;
- г) безопасность;
- д) эффективность;
- е) невысокая стоимость ЛС;
- ж) удобная упаковка;
- з) простота схемы приема;
- и) дозировка;
- к) количество доз в упаковке;
- л) отсутствие в фармакологической характеристике сведений об отрицательном влиянии действующих веществ на печень, почки, сердечную деятельность;
- м) легко распознаваемые симптомы заболевания самим пациентом;
- н) лекарственное средство не нанесет большого вреда здоровью при неправильном применении или небольшой передозировке.

Также были заданы вопросы, какие критерии они бы еще добавили к вышеперечисленным и какие бы исключили.

Анкеты были обработаны с учетом коэффициента компетентности (K_k) экспертов. При расчете коэффициента компетентности нами оценивались объективные показатели, связанные с опытом профессиональной деятельности. При этом эксперт мог быть оценен от 1 до 10 баллов, а коэффициент компетентности, соответственно, от 0,1 до 1,0 (таблица 1).

Таблица 1

Данные, необходимые для расчета коэффициента компетентности

Показатели	Баллы
Уровень образования	
Высшее	2
Среднее	1
Стаж работы по специальности	
0 – 1 год	0
2 – 5 лет	1
6 – 10 лет	2
11 – 15 лет	3
16 – 20 лет	4
Более 20 лет	5
Квалификационная категория	
Без категории	0
Вторая	1
Первая	2
Высшая	3

Для получения необходимых данных по критериям отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску были отобраны анкеты с коэффициентом компетентности (K_k) > 0,5 врачей (78 анкет) и фармацевтических работников (235 анкет) (обработке подвергались только правильно заполненные по рассматриваемому блоку вопросов).

При этом эксперт с коэффициентом компетентности 0,5 со средним образованием имел стаж работы по специальности минимум 16 лет, а при наличии минимум второй квалификационной категории – стаж работы 11 лет и более. Эксперт с коэффициентом компетентности 0,5 с высшим образованием имел стаж работы 11 лет и более, а при наличии минимум второй квалификационной категории – более 6 лет.

В группе врачей у 13% экспертов $K_k = 0,5$; у 8% $K_k = 0,6$; у 11% $K_k = 0,7$; у 29% $K_k = 0,8$; у 33% $K_k = 0,9$; и у 6% экспертов $K_k = 1,0$. В группе фармацевтических работников у 9% экспертов $K_k = 0,5$; у 24% $K_k = 0,6$; у 22% $K_k = 0,7$; у 14% $K_k = 0,8$; у 23% $K_k = 0,9$; и у 7% экспертов $K_k = 1,0$.

При обработке данных в случае, когда эксперт присвоил различным объектам один и тот же ранг, объектам присваивались стандартизированные ранги. Значение стандарти-

зированного ранга равнялось среднему арифметическому суммы мест, поделенных между собой объектами с одинаковыми рангами. Сумма стандартизированных рангов (S), полученных в результате ранжирования n объектов, равнялась сумме первых n чисел натурального ряда, то есть [7, 8, 9]:

$$S = \frac{n(n+1)}{2} \quad (4)$$

Для характеристики согласованности индивидуальных ранжировок отдельно в группе врачей и в группе фармацевтических работников применяли коэффициент конкордации Кендэла (W) [7, 8, 10, 11, 12, 13].

$$W = \frac{12 \sum_{i=1}^n (S_i - \bar{S})^2}{m^2 (n^3 - n)} \quad (5)$$

где S_i – сумма рангов, полученных данным объектом во всех ранжировках;

$\bar{S}$ – средняя сумма рангов, полученная одним объектом;

m – число экспертов;

n – число ранжируемых объектов.

В случае связанных рангов, когда какой-либо эксперт присвоил нескольким объектам одинаковые ранги, коэффициент согласованности рассчитывали по формуле [7, 8, 10, 11, 12, 13]:

$$W = \frac{12 \sum_{i=1}^n (S_i - \bar{S})^2}{m^2 (n^3 - n) - m \sum_{i=1}^m T_i} \quad (6)$$

$$T_i = \sum_{l=1}^{L_i} (t_{il}^3 - t_{il}) \quad (7)$$

T_i – показатель связанных рангов в ранжировке i -го эксперта;

L_i – число групп решений с совпавшими рангами в совокупности решений i -го эксперта;

l – номер группы с совпавшими рангами;

t_{il} – число совпадений i -го эксперта в группе с номером l .

Коэффициент конкордации также применяли для поиска экспертов, предложивших ранжировки, наиболее отличающиеся от групповых (так называемых «еретиков»). Для этого, после вычисления W для всей группы экспертов в целом, вычисляли коэффициент конкордации для группы, из которой один эксперт исключен. При этом считали, что если значение W повышалось, то исключенная ранжировка «разрыхляла» группу. Исключая поочередно каждого эксперта, находили эксперта, ранжировка которого наиболее сильно разрыхляла группу.

Оценку значимости коэффициента конкордации W проводили по критерию χ^2 Пирсона при наличии связанных рангов (отдельно в группе врачей и фармацевтических работников) [7, 8, 10, 11, 12, 13]:

$$\chi^2 = \frac{12S}{mn(n+1) - \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^m T_i} \quad (8)$$

Рассчитанные значения χ^2 сравнивали с табличными $\chi^2_{\text{таб}}(\alpha, \kappa)$, с уровнем значимости α и числом степеней свободы $\kappa = n - 1$.

Для характеристики степени согласованности двух ранжировок (врачей и фармацевтических работников) между собой использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) [7, 8, 11, 12, 13]:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum_{j=1}^n (x_i - y_i)^2}{n(n^2 - 1)} \quad (9)$$

где x_i, y_i – ранги сопряженных значений признаков;

n – число ранжируемых объектов.

Для проверки значимости рангового коэффициента корреляции определяли порог, ниже которого коэффициент корреляции считался незначимым. Определение порога осуществляли в предположении, что имела место независимость ранжировок. При выполнении нуль-гипотезы отклонения расчетных значений коэффициента корреляции от нуля носят случайный характер и подчиняются нормальному распределению. Если отклонение оказывается превосходящим по величине установленный порог, нуль-гипотеза отклоняется, и коэффициент корреляции считается значимым. Для установления порога использовали формулу [11]:

$$\delta = \frac{1}{\sqrt{m-1}} \Psi\left(1 - \frac{\alpha}{2}\right) \quad (10)$$

где m – количество ранжируемых объектов;

α – вероятность, задающая уровень возможной ошибки;

$\Psi(x) = \Phi^{-1}(x)$ – функция, обратная функции нормального закона распределения.

Контент-анализ применяли при анализе открытых вопросов анкет.

Результаты и их обсуждение

При обработке данных нами были получены ранжировки критериев отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску отдельно в группе врачей и в группе фармацевтических работников.

Для характеристики согласованности индивидуальных ранжировок рассчитали коэффициент конкордации Кендэла (W).

В группе фармацевтических работников получили $W=0,52$; в группе врачей $W=0,50$.

Оценку значимости рассчитанных значений коэффициента конкордации W проводили по критерию χ^2 Пирсона при наличии связанных рангов. Получили: χ^2 (врачи) = 150,7; χ^2 (фармацевтические работники) = 927,5

Рассчитанные значения χ^2 сравнивали с табличными $\chi^2_{\text{таб}}(\alpha, \kappa)$, с уровнем значимости

ти $\alpha=0,05$ и числом степеней свободы $k=12$. При этом $\chi^2_{\text{таб}}(\alpha, k) = 21,0$. Так как $\chi^2 > \chi^2_{\text{таб}}(\alpha, k)$, то с вероятностью 95% установили, что мнение экспертов является согласованным.

Полученные ранжировки в группе врачей и фармацевтических работников представлены в таблице 2.

Для характеристики степени согласованности полученных ранжировок врачей и фармацевтических работников между собой рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмэна (r). Получили $r=0,91$.

Для проверки значимости рангового коэффициента корреляции определили порог, ниже которого коэффициент корреляции считался незначимым. Получили $d = 0,57$.

Так как $r = 0,91 > 0,57$, следовательно, коэффициент корреляции признали значимым, а мнение провизоров и врачей согласованным.

Так как безопасность, эффективность и качество являются критериями и для лекарственных средств, реализуемых по рецепту врача, мы решили выделить данные критерии из общего списка, отметив для лекарственных средств, реализуемых без рецепта врача, лишь

особые требования. Получили следующие ранги (таблица 3).

В данном случае коэффициент ранговой корреляции Спирмэна $r=0,99$, при этом $d=0,65$. Так как $r = 0,99 > 0,65$, то коэффициент корреляции признали значимым. Таким образом, мнение врачей и фармацевтических работников хорошо согласованно.

Эксперты в анкетах также отметили критерии отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску, которые они бы исключили из вышеперечисленных. По данному вопросу высказалось 139 фармацевтических работников и 27 врачей. Из них 58% экспертов-провизоров (фармацевтов) исключили бы из критериев отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску невысокую стоимость лекарственного средства, 54% – количество доз в упаковке, 47% – удобную упаковку, 27% – дозировку. Врачи-эксперты исключили бы удобную упаковку (59%), невысокую стоимость лекарственного средства (56%), количество доз в упаковке (44%), дозировку (30%).

Таким образом, с учетом ранжировки критериев мы исключили невысокую сто-

Таблица 2

Ранги критериев отнесения ЛС к безрецептурному отпуску

Критерий	Ранги	
	Врачи	Провизоры (фармацевты)
а) отсутствие ограничений применения для детей и лиц пожилого возраста	2	2
б) качество	6	4
в) наличие достаточного опыта применения ЛС	4	5
г) безопасность	1	1
д) эффективность	7	3
е) невысокая стоимость ЛС	11	11
ж) удобная упаковка	12	12
з) простая схема приема	9	9
и) дозировка	10	10
к) количество доз в упаковке	13	13
л) отсутствие в фармакологической характеристике сведений об отрицательном влиянии действующих веществ на печень, почки, сердечную деятельность	5	7
м) легко распознаваемые симптомы заболевания самим пациентом	8	8
н) лекарственное средство не нанесет большого вреда здоровью при неправильном применении или небольшой передозировке	3	6

Таблица 3

**Ранги критериев отнесения ЛС к безрецептурному отпуску
(исключая безопасность, эффективность и качество)**

Критерий	Ранги	
	Врачи	Провизоры (фармацевты)
а) отсутствие ограничений применения для детей и лиц пожилого возраста	1	1
в) наличие достаточного опыта применения ЛС	3	2
е) невысокая стоимость ЛС	8	8
ж) удобная упаковка	9	9
з) простая схема приема	6	6
и) дозировка	7	7
к) количество доз в упаковке	10	10
л) отсутствие в фармакологической характеристике сведений об отрицательном влиянии действующих веществ на печень, почки, сердечную деятельность	4	4
м) легко распознаваемые симптомы заболевания самим пациентом	5	5
н) лекарственное средство не нанесет большого вреда здоровью при неправильном применении или небольшой передозировке	2	3

имость лекарственного средства, удобную упаковку и количество доз в упаковке.

Нами также проведен анализ ответов экспертов на вопрос, какие еще критерии отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску они бы предложили. Среди предложенных критериев можно отметить следующие:

эксперты-врачи – прием лекарственных средств длительное время при хронических заболеваниях ($K_k = 0,8$); отсутствие в фармакологической характеристике привыкания к лекарственному средству или лекарственной зависимости ($K_k = 0,8$);

эксперты-провизоры (фармацевты) – вид лекарственной формы ($K_k = 0,9$); постоянный прием лекарственных средств при хронических и длительных заболеваниях ($K_k = 0,9$); минимальная выраженность побочных эффектов ($K_k = 0,6$).

На основании полученной информации и анализа категорий отпуска лекарственных средств в зарубежных странах с применением логико-теоретических методов нами были разработаны критерии отнесения лекарственных средств к безрецептурному отпуску.

Лекарственные средства, реализуемые без рецепта врача, как и все ЛС, должны отвечать требованиям *безопасности, эффективности и качества*.

Согласно Закону о лекарственных средствах, *безопасность* ЛС – положительная характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценки риска причинения вреда жизни и здоровью человека.

Эффективность ЛС – характеристика степени положительного влияния лекарственного средства на течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, реабилитацию больных путем внутреннего или внешнего применения.

Качество ЛС – соответствие лекарственного средства отечественного производства требованиям фармакопейной статьи, а лекарственного средства зарубежного производства – требованиям нормативного документа его производителя, содержащего показатели и методы контроля за качеством лекарственного средства.

Однако к критерию *безопасности* лекарственного средства, реализуемого без рецеп-

та врача, должны предъявляться повышенные требования, так как потребитель принимает его без медицинского наблюдения.

Специфические критерии для безрецептурных лекарственных средств:

Путь введения лекарственного средства не требует помощи медицинского персонала – все лекарственные формы для инъекций относятся к рецептурному отпуску.

Отсутствие ограничений применения для детей и лиц пожилого возраста – если нельзя применять данное лекарственное средство детям до определенного возраста, в перечне должны быть соответствующие указания. Например, ацетилсалициловая кислота – для лечения детей до 12 лет (Австрия, Ирландия), до 3 лет (Греция), до 16 лет (Испания) – отпуск по рецепту врача; Фамотидин (в Ирландии) – для лечения детей старше 16 лет – отпуск без рецепта врача.

Лекарственное средство не нанесет большого вреда здоровью при неправильном применении или небольшой передозировке – у лекарственного средства безрецептурного отпуска должна быть большая широта терапевтического действия и широкий диапазон терапевтических концентраций.

Наличие опыта применения лекарственного средства (лекарственное средство применяется давно, у широкой группы людей, побочные эффекты лекарственного средства изучены) – при определении длительности применения лекарственного средства можно использовать опыт его применения в других странах. Так, в мировой практике, как правило, все новые лекарственные средства на рынке, несмотря на наличие данных о безопасности, первые пять лет относятся к рецептурным.

Отсутствие в фармакологической характеристике сведений о кардиотоксическом, гепатотоксическом, нефротоксическом действии лекарственного средства – если при длительном применении и в больших дозировках возможно проявление данных эффектов – потребителю необходимо об этом знать. Например, у парацетамола – при длительном применении в больших дозах возможно гепатотоксическое действие.

Легко распознаваемые симптомы заболевания самим пациентом – симптомы, при которых показано безрецептурное лекарственное средство, должны иметь возможность правильной оценки пациентом.

Простая схема приема лекарственного средства – при применении лекарственного средства безрецептурного отпуска у потребителя не должно возникать трудностей, связанных с расчетом разовой, суточной и курсовой дозы. Трудности могут вызвать расчет дозировки лекарственного средства на 1 кг массы тела (например, мг/кг, мкг/кг) или исходя из величины поверхности тела (на 1 м²).

Определенная дозировка для некоторых лекарственных средств. Некоторые монопрепараты реализуются без рецепта врача в определенной дозировке, например, Фамотидин – 10 мг (Финляндия, Франция, Германия, Ирландия, Великобритания, Польша, Россия).

В составе комбинированных – например, кодеин в составе определенных комбинированных лекарственных средств в дозировке 8 мг, 10 мг (Россия), 20 мг (Франция, Ирландия), 15 мг или 15 мг/мл в сиропах от кашля (Нидерланды), 20 мг или 1,5% (Великобритания) и в определенном количестве реализуются без рецепта врача.

Определенная лекарственная форма лекарственного средства. Например, Ацикловир – мазь глазная, крем для наружного применения, мазь для наружного применения (Россия), мазь (Финляндия), крем (Великобритания); Кромогликат – глазные капли (Австрия, Болгария, Польша), глазная мазь (Франция), глазные капли и капли для носа (Ирландия, Испания) – отпуск без рецепта врача.

Количество доз при отпуске лекарственных средств – ограничение отпуска лекарственного средства в количестве доз для своевременного в случае необходимости обращения пациента к специалисту.

Отсутствие сведений о применении лекарственного средства с иной целью, отличной от показаний к применению – если имеются сведения о неправильном применении лекарственного средства, его нельзя отнести к безрецептурным, так как может нанести существенный вред здоровью. Например, Ди-

фенгидрамин (Димедрол) во многих странах отпускается без рецепта врача (Австрия, Бельгия, Франция, Германия, Греция, Ирландия, Италия, Португалия, Испания, Великобритания, Чешская Республика, Аргентина, Канада, Япония, Корея, Мексика, Сингапур, США). Однако в нашей стране отнести Дифенгидрамин к безрецептурному отпуску невозможно, так как известно о его применении с целью, отличной от показаний к применению.

Заключение

В результате проведенного исследования определено согласованное мнение специалистов (отдельно в группе экспертов-врачей и фармацевтических работников) по поводу критериев отнесения лекарственных средств к отпуску без рецепта врача. Доказано согласованное мнение между медицинскими работниками и провизорами (фармацевтами) по данному вопросу.

На основании проведенного исследования разработаны критерии для классификации лекарственных средств, подлежащих отпуску без рецепта врача.

Литература

1. Четкие критерии – меньше ошибок // Еженедельник Аптека [Электронный ресурс]. – 2005. – №33 (504). – Режим доступа: <http://www.apteka.ua/archives/504/index.html>. - Дата доступа: 04.01.2006.
2. Тарасова, Е.Н. Некоторые аспекты безрецептурного отпуска лекарственных средств / Е.Н. Тарасова, В.В. Кугач // Вестник фармации. – 2006. - № 1 (31). – С. 9 – 18.
3. Кугач, В.В. Фармация Испании / В.В. Кугач, А. Лопес-Сантьяго, Е.Н. Тарасова // Рецепт. – 2006. - № 6 (50). – С. 14 – 18.
4. О лекарственных средствах: Закон Респ. Беларусь от 20 июля 2006 г., № 161-3 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь. – 2006. – № 122. – 2/1258.
5. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс; под ред. Ю.П. Аддлера, В.Г. Горского. – М: Статистика, 1976. – 598 с.
6. Методы организации экспертизы и обработки экспертных оценок в менеджменте: учеб.-методич. пособие / Воронежский государственный университет; авт.-сост. В.Н. Эйтингон, М.А. Кравец, Н.П. Панкратова. – Воронеж, 2004. – 44 с.
7. Бешелев, С.Д. Математико-статистические методы экспертных оценок / С.Д. Бешелев, Ф.Г. Гурвич. – М: Статистика, 1980. – 160 с.
8. Гинзбург, А.И. Статистика / А.И. Гинзбург. – СПб: Питер, 2002. – 128 с.
9. Метод ранжирования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.sseu.ru/edumat/ei/optimize/15.htm>. - Дата доступа: 04.10.2007.
10. Лазеева, М.П. Использование статистических критериев проверки гипотез для оценки информативности факторов / М.П. Лазеева, А.А. Лопатин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://conference.kemsu.ru/GetDocsFile?id=9185&table=papers_file&tape=0&conn=confDB. - Дата доступа 03.10.2007.
11. Тинякова, В.И. Математические методы обработки экспертной информации: пособие / В.И. Тинякова. – Воронеж, 2006. – 68 с.
12. Экспертные оценки в социологических исследованиях / С.Б. Крымский [и др.]. – Киев: Наукова думка, 1990. – 320 с.
13. Шмерлинг, Д.С. О проверке согласованности мнений экспертов / Д.С. Шмерлинг // Статистические методы анализа экспертных оценок: ученые записки по статистике / под ред. Ю.Н. Тюрина, А.А. Френкель. – М: Наука, 1977. – С. 77 – 83.

Поступила 28.08.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕДУР ПРИЕМКИ В АПТЕЧНОМ СКЛАДЕ

МАСТЫКОВ А.Н., КУГАЧ В.В., РЕМПЕЛЬ А.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра организации и экономики фармации*

Резюме. В работе представлены результаты сравнения эффективности процедур приемки лекарственных средств и других товаров, используемых в складах системы РУП «Фармация» с предлагаемой унифицированной процедурой. Методика оценки процедур основана на компьютерном моделировании процесса приемки, выполненного при помощи специально разработанной программы.

Ключевые слова: лекарственные средства, оптовая реализация, имитационное моделирование.

Abstract. In the article the results of efficiency comparison of procedures of acceptance of medical products and other goods, which are used in warehouses of RUP «Pharmacy» system, with the suggested unified procedure are presented. The technique of procedures estimation is based on computer modeling of the acceptance process executed by means of specially elaborated program.

Оптовая реализация лекарственных средств в Республике Беларусь должна осуществляться с соблюдением требований Надлежащей практики оптовой реализации [*1]. Обязательным условием при осуществлении данного вида деятельности является наличие в организации действующей системы обеспечения качества. Письменные инструкции, описывающие выполнение отдельных работ (рабочие инструкции и стандартные операционные процедуры), составляют основу этой системы. Стандартизация отдельных компонентов деятельности посредством введения СОП и РИ позволяет гарантировать соблюдение требований законодательства и сохранение качества лекарственных средств на этапе оптовой реализации.

В выполненных нами исследованиях было установлено, что процедуры, используемые в аптечных складах системы РУП «Фармация», имеют значительные отличия в последовательности выполняемых работ. Также отличаются качественный и количественный состав работников приемного отдела [2]. В связи с этим актуальной задачей является создание унифицированной процедуры приемки и разработка методики оценки ее эффективности. Для решения подобных задач применяется имитационное моделирование [3].

Цель настоящей работы – сравнение эффективности используемых аптечными складами системы РУП «Фармация» и предложенных нами унифицированных процедур приемки.

Методы

Исследованием были охвачены все аптечные склады системы РУП «Фармация»:

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра ОЭФ. - Мاستыков А.Н.

РУП «БелФармация», РУП «Минская фармация», Брестское, Витебское, Гомельское, Гродненское и Могилевское РУП «Фармация».

Для описания входной последовательности поставок использовали следующие характеристики:

1) тип поставки – Dt (Delivery type), который может принимать одно из трех значений: 1 – для поставок от организаций-посредников, расположенных на территории Республики Беларусь, 2 – прямые поставки от иностранных компаний, 3 – поставки от отечественных заводов-производителей;

2) количество ТТН или других товарных документов, сопровождающих груз – I (Invoice). Некоторые организации при отправке товара не печатают приложений к ТТН, если вся заказанная номенклатура не вмещается на один бланк, то одна поставка сопровождается несколькими ТТН;

3) количество транспортных мест – B (Box);

4) количество наименований товаров, включенных в поставку – N (Name);

5) количество индивидуальных упаковок – P (Piece);

6) время прихода поставки на аптечный склад организации – T (Time).

Время выполнения одного программного цикла выбрали равным одной минуте. Все значения времени, задаваемые в виде параметров или получаемые при работе модели, также выражали в минутах. За начало отсчета принимали время начала эксперимента. Фрагмент файла, описывающего входную последовательность поставок, представлен в таблице 1.

При определении характеристик поставок использовали реальные данные, получен-

ные методом непосредственного наблюдения. Общее количество поставок тестовой последовательности составило 452, общее моделируемое время работы склада – 4 недели.

При расчете критериев эффективности были использованы данные по 2-ой и 3-ей неделям работы склада (255 поставок).

Описание аптечного склада и алгоритма процедуры приемки выполняли на основе ранее разработанных для каждого аптечного склада сетевых моделей [2] и предложенной унифицированной процедуры приемки. Сетевая модель позволила разделить процесс приемки на составляющие его работы и определить взаимосвязь между ними.

При определении времени выполнения операции использовали линейные однофакторные зависимости вида (1) [5]:

$$t_i = a_{0,i} + a_{1,i} \times P_D, \quad (1)$$

где t_i – время выполнения i -той операции над поставкой;

$a_{0,i}$ и $a_{1,i}$ – коэффициенты;

P_D – одна из характеристик поставки (I, B, N, P).

Определение коэффициентов проводили методом наименьших квадратов. Для автоматизации расчетов использовали приложение MS Excel. Исходные данные для их нахождения получали методом фотографии рабочего времени. Оценку приемлемости полученных результатов для целей исследования проводили по величине коэффициента парной линейной корреляции [5]. Для некоторых операций коэффициенты формулы (1) были определены с помощью хронометража (критерий приемлемости результатов – коэффициент устойчивости хронометражного ряда) [6]. В отношении ряда операций было установлено

Таблица 1

Фрагмент входной последовательности поставок

Номер поставки	Характеристики поставки					
	Dt	I	B	N	P	T, мин
...	...	...	...	...	...	...
100	2	1	86	1	11000	2397
101	1	1	32	6	1400	2403
102	1	1	20	6	1410	2415
103	1	3	50	15	2550	2418
...	...	...	...	...	...	...

отсутствие корреляции между временем выполнения и характеристиками поставки. В этом случае время рассчитывали по методике, используемой для анализа вероятностных сетей (2) [7]:

$$t_i = \frac{t_{\min} \times 3 + t_{\max} \times 2}{5}, \quad (2)$$

где t_i – время выполнения i -той операции над поставкой (соответствует математическому ожиданию при бета-распределении случайной величины – времени выполнения операции);

$t_{\min}$ – минимальное время выполнения операции;

$t_{\max}$ – максимальное время выполнения операции.

Для работы программы имитационного моделирования использовали универсальную форму записи (выражение 3):

$$t_i = a_0 + a_{1,I} \cdot I + a_{1,B} \cdot B + a_{1,N} \cdot N + a_{1,P} \cdot P, \quad (3)$$

где t_i – время выполнения i -той операции над поставкой;

$a_0, a_{1,I}, a_{1,B}, a_{1,N}, a_{1,P}$ – коэффициенты (параметры), определяемые для каждой операции приемки;

I, B, N, P – характеристики поставки.

Построение имитационной модели проводили в следующей последовательности:

1. Осуществляли описание аптечного склада на этапе приемки с учетом наименова-

ний должностей и количества работников, выполняемых работ и их характеристик.

2. Определяли коэффициенты уравнения (3), позволяющие рассчитать время выполнения той или иной операции.

3. Разрабатывали программу, осуществляющую имитационное моделирование процесса приемки.

Программа имитационного моделирования выводила результаты работы в файл. Каждая запись файла содержала идентификатор поставки, шифр операции, наименование должности исполнителя, время, когда операция была размещена в очередь на выполнение, а также время начала и окончания ее выполнения. Полученные данные импортировали в базу данных, созданную при помощи приложения Microsoft Access.

Для оценки эффективности процедуры приемки использовали критерии:

1. S_{ir} – среднее значение времени от момента поступления товара на склад до начала его реализации. Этот показатель следует считать наиболее важным при оценке эффективности процедуры приемки, поскольку, чем он меньше, тем быстрее начинается реализация поступающего товара.

Передача товара на реализацию, как правило, не является заключительным этапом приемки, что учитывали при расчетах. Мо-

Таблица 2

Характеристики процедур приемки

Тип поставки	Количество этапов процедуры							
	Унифицированная процедура	Склад А	Склад В	Склад С	Склад D	Склад Е	Склад F	Склад G
От оптовых посредников:								
- до передачи на реализацию	11	15	14	14	13	15	12	16
- всего	16	20	19	16	19	17	15	20
По прямым поставкам и поставкам от отечественных производителей:								
- до передачи на реализацию	15	19	18	23	19	22	15	20
- всего	21	24	22	25	24	24	18	24

мент передачи товара на реализацию зависит от типа поставки. В таблице 2 представлены данные по общему количеству этапов в процедурах приемки и моменту передачи товара на реализацию в различных организациях.

2. J_{is} – затраты времени работников приемного отдела на выполнение приемки товаров. Вторым показателем отражает трудоемкость процедуры. Затраты рабочего времени на выполнение работ процедур приемки рассчитывали путем суммирования времени их выпол-

нения по всем анализируемым поставкам тестовой последовательности.

3. K_{ij} – коэффициент использования рабочего времени, который рассчитывали как отношение времени, затраченного работником на выполнение операций приемки, ко всему рабочему времени. При восьмичасовом рабочем дне и пятидневной рабочей неделе общее рабочее время каждого работника составляло 4800 часов в течение двух недель.

Таблица 3

Формализованное описание унифицированной процедуры приемки

Наименование должности (количество работников)	Список выполняемых работ		Характеристики работ		
	Шифр	Наименование	Приоритет	Предшествующие работы	Код операции
Провизор приемного отдела (4)	1:1,2	Проверка товарных документов	5	0	11
	1:2,4	Проверка документов качества по ТТН	6	1:1,2	25
	1:4,5	Проверка товарных мест + оформление 2-4 экземпляра ТТН	7	1:2,4	101
	1:5,6	Проверка поставленного товара + приемочный контроль + оформление 1 экземпляра ТТН	8	1:4,5; 1:2,3	102
	1:12,13	Подписание приемных актов в приемном отделе	10	1:11,12	15
	2:1,2	Проверка товарных документов	1	0	11
	2:4,8	Проверка поставленного товара + проведение прием. контр. + оформление 1 экземпляра ТТН, проверка документов качества	2	2:2,4	103
	2:8,9	Проверка информации в БД + печать Акта отбора образцов + печать документов для лаборатории	3	2:4,8; 2:3,5	104
	2:9,10	Корректировка информации в БД + печать внутренних накладных с указанием адресов хранения	4	2:8,9	105
Оператор (2)	2:17,18	Подписание приемных актов в приемном отделе	9	2:15,17	15
	1:6,7	Ввод информации о поставке в компьютерную БД + сканирование документов качества + печать внутренних накладных	3	1:5,6	106
	1:11,12	Печать приемных актов	5	1:8,10; 1:7,9	20
	2:2,4	Внесение информации о поставке в компьютерную БД + сканирование договора на поставку	1	2:1,2	107
	2:11,13	Сканирование документов качества	2	2:9,11	26
	2:15,17	Печать приемных актов	4	2:12,14; 2:11,13; 2:4,6	20

Таблица 3 (продолжение)

Наименование должности (количество работников)	Список выполняемых работ		Характеристики работ		
	Шифр	Наименование	Приоритет	Предшествующие работы	Код операции
Грузчики (3)	1:2,3	Разгрузка	2	1:1,2	113
	1:7,8	Передача товара в отдел	4	1:6,7	113
	2:2,3	Разгрузка	1	2:1,2	113
	2:10,12	Передача товара в отдел	3	2:9,10	113
Кладовщики (1)	2:3,5	Распаковка, сортировка товара	1	2:2,3	2
Экономист	2:4,6	Печать протокола согласования цен	1	2:2,4	21
Работник участка хранения	1:8,10	Передача документов в бухгалтерию	2	1:7,8	108
	1:13,14	Формирование цен	4	1:12,13	109
	2:12,14	Проверка товара, подтверждение размещения в информационной системе склада	1	2:10,12	108
	2:18,19	Подписание приемных актов в отделе хранения	3	2:17,18	109
Заведующий аптечным складом	1:14,15	Проверка товара, подтверждение размещения в информационной системе	1	1:13,14	28
	2:19,20	Подписание приемных актов в отделе хранения	1	2:18,19	28
Работники бухгалтерии	1:7,9	Утверждение приемных актов	2	1:6,7	27
	1:15,16	Утверждение приемных актов	1	1:14,15	0
	2:15,16	Передача приемных актов в бухгалтерию	1	2:12,14; 2:11,13; 2:4,6	0
	2:20,21	Передача приемных актов в бухгалтерию	1	2:19,20; 2:15,16	0
Информационная система	1:10,11	Передача товара на реализацию	1	1:8,10; 1:7,9	0
	2:14,15	Передача товара на реализацию (автоматически)	1	2:12,14; 2:11,13; 2:4,6	0
Работники контрольно-аналитической лаборатории	2:9,11	Анализ образцов	1	2:8,9	24

Таблица 4

Количество работников на этапе приемки (унифицированная процедура)

Наименование должности	Количество работников						
	Склад А	Склад В	Склад С	Склад D	Склад Е	Склад F	Склад G
Провизор ПО	4	3	3	6	4	4	2
Оператор	2	2	3	3	3	3	3
Грузчики	3	2	3	2	2	3	2
Кладовщики	1	1	1	1	1	1	1

Результаты и их обсуждение

На основании сетевых моделей для всех исследуемых складов и унифицированной процедуры приемки было составлено формализованное описание, которое включало перечень должностей работников, участвующих в процедуре, их количество, список выполняемых работ и последовательность их выполнения, порядок взаимодействия работников (в таблице 3 представлен пример описания унифицированной процедуры).

Данные таблицы 3 использовались программой имитационного моделирования в

процессе выполнения эксперимента при формировании списка доступных для выполнения работ.

При изучении работы аптечных складов нами установлено, что количество работников, занятых приемкой лекарственных средств и других товаров в разных аптечных организациях различно, что также учитывалось при выполнении имитационного моделирования (таблица 4).

Далее были получены коэффициенты для уравнения (3), позволяющие рассчитать время выполнения той или иной операции (таблица 5).

Таблица 5

Параметры операций процедуры приемки

Код операц ии	Наименование операции	Параметры уравнения 3				
		a_0	$a_{1,I}$	$a_{1,B}$	$a_{1,N}$	$a_{1,P}$
<i>Элементарные операции</i>						
0	Оприходование товара в бухгалтерии	0	0	0	0	0
1	Разгрузка автотранспорта, передача товара в отдел хранения	9,5	0	0,326	0	0
2	Распаковка и сортировка товара	2,3	0	0,271	0	0
3	Проверка индивидуальных упаковок	0	0	0	0	0,05
4	Проверка поставки по количеству мест	3	0	0	0	0
5	Проверка соответствия фактически поставленного товара товарным документам	0,3	0	0	1,02	0
6	Проведение приемочного контроля ЛС (приемка по качеству ИМН и других товаров аптечного ассортимента), отбор образцов	2	0	0	0,681	0
7	Регистрация образцов в Журнале регистрации результатов анализа, написание акта отбора образцов	0	0	0	1,65	0
8	Передача образцов в лабораторию	5	0	0	0	0
9	Проверка товара в отделе хранения	336	0	0	0	0
10	Проверка товарных документов	0	0,2	0	0	0
11	Подбор спецификаций	5	0	0	0	0
12	Проверка спецификаций	1	0,2	0	0	0
13	Организация разгрузки	6,4	0	0	0	0
14	Регистрация товарных документов в приемном отделе	0	1,28	0	0	0
15	Оформление 2-4 экземпляра ТТН, подписание НВП, подписание ПА	0	0,71	0	0	0
16	Оформление 1 экземпляра ТТН (оформление инвойса или счета-фактуры)	0	1,37	0	0	0
17	Проверка ПА (черновики ПА)	0	0	0	0,531	0
18	Регистрация результатов анализа	1,5	0	0	1,27	0
19	Внесение информации о поставке в электронную базу данных (работа с компьютерной БД)	0	0	0	0,422	0

Продолжение таблицы 5

Код операции	Наименование операции	Параметры уравнения 3				
		a_0	$a_{1,I}$	$a_{1,B}$	$a_{1,N}$	$a_{1,P}$
20	Составление НВП, ПА, черновиков ПА	1	1,05	0	0	0
21	Формирование цен (поставки 1 типа)	280	0	0	0	0
22	Формирование цен (поставки 2 и 3 типов)	480	0	0	0	0
23	Выполнение анализа (поставки 3 типа)	180	0	0	0	0
24	Выполнение анализа (поставки 2 типа)	288	0	0	0	0
25	Проверка наличия документов качества на весь товар	0	0	0	0,65	0
26	Сканирование ДК	0	0	0	1	0
27	Печать протокола формирования цен	2,1	0	0	0,42	0
28	Утверждение ПА	120	0	0	0	0
29	Снятие копий документов для лаборатории	20	0	0	0	0
30	Передача ПА в отделы хранения	1,02	0	0	0	0
31	Передача информации в сектор цен (товара на реализацию)	0	0,45	0	0	0
32	Перевозка товара	96	0	0	0	0
<i>Производные операции</i>						
101	Проверка по местам + Оформление 2-4 ТТН	3	0,71	0	0	0
102	Проверка количества + проведение прием. контр + оформление ТТН	0,3	1,37	0	1,7	0
103	Проверка количества + проведение прием. контр. + оформление ТТН + проверка ДК	0,3	2,08	0	2,35	0
104	Проверка информации в БД + печать Акта отбора образцов + печать документов для лаборатории	2	0	0	0,141	0
105	Корректировка информации в БД + печать НВП с указанием адресов хранения	2	0,2	0	0,05	0
106	Введение информации о поставке в компьютерную БД + сканирование ДК + печать НВП	0	0	0	1,422	0
107	Введение информации о поставке в компьютерную БД + сканирование договора	0	1	0	0,422	0
108	Проверка товара + подтверждение размещения в информационной системе	20	0	0	0,141	0
109	Подписание ПА в отделе хранения	20	0,71	0	0	0
110	Проверка количества + проведение приемочного контроля	5	0	0	6,62	0
111	Регистрация ТТН + копирование ТТН	20	1,37	0	0	0
112	Печать стеллажных карточек	1	0	0	0,083	0
113	Передача товара в отдел	5	0	0,163	0	0

При определении времени выполнения каждой операции программа имитационного моделирования извлекала из таблицы 5 соответствующие значения коэффициентов (по коду операции) и умножала на характеристики принимаемой поставки (таблица 1) в соответствии с уравнением (3). Поскольку значения

характеристик поставки, входящие в уравнение (3), не зависят друг от друга, то соотношение времени выполнения различных операций для разных поставок не является постоянным. Так, для поставки, состоящей из большого количества товара одного наименования, наиболее длительными будут операции раз-

Таблица 6

Время выполнения операций приемки — поставки 101 в Складе D

Должность работника	Шифр операции	Время, мин			Длительность, мин	
		размещения операции	начала выполнения	окончания выполнения	ожидания	выполнения
Провизор-приемщик	1,2	2403	2403	2408	0	5
Грузчики	2,3	2408	2514	2533	106	19
Провизор-приемщик	2,4	2408	2408	2414	0	6
Провизор-приемщик	4,5	2533	2533	2534	0	1
Специалист по качеству	5,6	2534	2534	2540	0	6
Специалист по качеству	6,7	2540	2540	2544	0	4
Провизор-приемщик	7,8	2544	2956	2957	0	2
Грузчики	7,9	2544	2544	2546	412	1
Фармацевт-оператор	8,10	2546	2546	2549	0	3
Специалист по качеству	10,11	2549	2549	2553	0	4
Фармацевт-оператор	11,12	2553	2553	2554	0	1
Экономист	12,13	2554	2554	2834	0	280
Фармацевт-оператор	13,14	2834	2834	2836	0	2
Провизор-приемщик	14,15	2836	2836	2837	0	1
Фармацевт-оператор	15,16	2837	2837	2838	0	1
Зав. отделом хранения	16,17	2957	2957	3293	0	336
Зав. аптечным складом	17,18	3293	3293	3413	0	120
Бухгалтер	18,19	3413	3413	3414	0	1

Таблица 7

Время выполнения операций приемки поставки 101 (унифицированная процедура, Склад D)

Исполнитель	Шифр операции	Время, мин			Длительность, мин	
		размещения операции	начала выполнения	окончания выполнения	ожидания	выполнения
Провизор приемного отдела	1,2	2403	2403	2408	0	5
Грузчики	2,3	2408	2413	2423	5	10
Провизор приемного отдела	2,4	2408	2408	2412	0	4
Провизор приемного отдела	4,5	2412	2412	2415	0	3
Провизор приемного отдела	5,6	2423	2423	2434	0	11
Оператор	6,7	2434	2434	2443	0	9
Грузчики	7,8	2443	2443	2447	12	10
Бухгалтер	7,9	2443	2455	2465	0	4
Работник участка хранения	8,10	2465	2465	2485	0	20
Информационная система	10,11	2485	2486	2488	0	1
Оператор	11,12	2485	2485	2486	1	2
Провизор приемного отдела	12,13	2488	2488	2489	0	1
Работник участка хранения	13,14	2489	2489	2509	0	20
Заведующий аптечным складом	14,15	2509	2509	2629	0	120
Бухгалтер	15,16	2629	2629	2630	0	1

грузки и передачи товара в отделы хранения. Для поставки, содержащей небольшое количество, но много наименований, больше времени будет потрачено на приемочный контроль и внесение информации в базу данных.

В результате выполнения имитационного моделирования 14-ти процедур приемки была получена база данных, содержащая более 104 000 записей. В качестве примера в таблице 6 представлены данные, полученные для поставки 101 в Складе D.

Представленный фрагмент файла отчета наглядно демонстрирует, что в Складе D имеет место недостаток грузчиков: время выполнения разгрузки товара значительно меньше времени ожидания (шифр операции 1,2).

Применение унифицированной процедуры позволило значительно сократить время ожидания операции разгрузки товара (таблица 7).

На основании полученных данных были рассчитаны показатели эффективности процедур приемки.

Таблица 8
Время от момента поступления товара на аптечный склад до начала его реализации, S_{tr}

Тип постав-ки	Наименование организации	Количество поставок	Время от момента поступления товара до начала реализации, ч				Выигрыш во времени приемки, ч
			Существующая процедура		Унифицированная процедура		
			Общее	Среднее	Общее	Среднее	
1	Склад А	193	9654	50,0	268	1,4	48,6
2		10	567	56,7	79	7,9	48,9
3		22	1255	57,0	168	7,6	49,4
всего		225	11476	51,0	514	2,3	48,7
1	Склад В	193	1330	6,9	317	1,6	5,3
2		10	471	47,1	79	7,9	39,2
3		22	1077	48,9	168	7,6	41,3
всего		225	2878	12,8	563	2,5	10,3
1	Склад С	193	2583	13,4	414	2,1	11,2
2		10	146	14,6	79	7,9	6,7
3		22	328	14,9	171	7,8	7,1
всего		225	3057	13,6	664	3,0	10,6
1	Склад D	193	6124	31,7	263	1,4	30,4
2		10	217	21,7	78	7,8	13,9
3		22	493	22,4	167	7,6	14,8
всего		225	6834	30,4	508	2,3	28,1
1	Склад Е	193	34248	177,4	1102	5,7	171,7
2		10	905	90,5	82	8,2	82,3
3		22	2045	92,9	175	7,9	85,0
всего		225	37197	165,3	1358	6,0	159,3
1	Склад F	193	1922	10,0	411	2,1	7,8
2		10	144	14,4	79	7,9	6,6
3		22	335	15,2	171	7,8	7,4
всего		225	2401	10,7	661	2,9	7,7
1	Склад G	193	1411	7,3	457	2,4	4,9
2		10	146	14,6	79	7,9	6,7
3		22	304	13,8	173	7,9	6,0
всего		225	1861	8,3	710	3,2	5,1

Тип поставки: 1 – от организаций-посредников, расположенных на территории Республики Беларусь, 2 – прямые поставки от иностранных компаний, 3 – поставки от отечественных заводов-производителей.

Значение времени от момента поступления товара на аптечный склад до начала его реализации $S_{\text{ир}}$, полученное для различных организаций, представлено в таблице 8 в разрезе поставок различных типов и в сравнении с соответствующей унифицированной процедурой.

Как показали результаты исследования, при переходе на унифицированную процедуру приемку время от поступления товара до передачи его на реализацию во всех случаях уменьшается. Сокращение этого показателя для аптечных складов составило от 5 до 60 часов. Наиболее близкими к унифицированной про-

цедуре оказались результаты Склада В.

Результаты расчетов затрат рабочего времени работников приемного отдела на проведение процедуры приемки $J_{\text{ис}}$ представлены в таблице 9.

Процедура, используемая в аптечном Складе В, характеризуется минимальной трудоемкостью для работников приемного отдела (в среднем 1,17 человека-часа на одну поставку). Унифицированная процедура требует на 5,7% процентов больше трудовых затрат (1,23 человека-часа), однако преимущества унифицированной процедуры выражаются более низким значением показателя $S_{\text{ир}}$. В ос-

Таблица 9

Затраты рабочего времени работниками приемного отдела на проведение процедуры приемки

Наименование организации	Затраты времени на проведение приемки, человеко-часов	
	Суммарные по всем поставкам	В среднем на одну поставку
Склад А	715	2,80
Склад В	301	1,17
Склад С	466	1,82
Склад D	409	1,60
Склад Е	507	1,98
Склад F	508	1,98
Склад G	501	1,95
Унифицированная процедура (значения одинаковы для всех организаций)	318	1,23

Таблица 10

Коэффициент использования рабочего времени работниками приемного отдела при использовании унифицированной процедуры приемки $K_{\text{и}}$

Наименование должности	Коэффициент использования рабочего времени $K_{\text{и}}$						
	Склад А	Склад В	Склад С	Склад D	Склад Е	Склад F	Склад G
Провизор ПО 1	0,60	0,65	0,66	0,60	0,62	0,61	0,84
Провизор ПО 2	0,46	0,53	0,53	0,42	0,46	0,46	0,78
Провизор ПО 3	0,33	0,44	0,42	0,30	0,30	0,31	
Провизор ПО 4	0,23			0,16	0,23	0,24	
Провизор ПО 5				0,08			
Провизор ПО 6				0,05			
Грузчики 1	0,54	0,69	0,57	0,67	0,68	0,53	0,68
Грузчики 2	0,37	0,53	0,39	0,55	0,55	0,39	0,54
Грузчики 3	0,31		0,26			0,30	
Кладовщики 1	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36	0,36
Оператор 1	0,47	0,47	0,41	0,42	0,44	0,42	0,44
Оператор 2	0,30	0,30	0,26	0,25	0,22	0,24	0,23
Оператор 3			0,10	0,10	0,11	0,11	0,11

тальных случаях трудоемкость снизилась на 0,43-1,57 человеко-часа.

Имитационное моделирование позволило выявить влияние количества работников приемного отдела на эффективность использования рабочего времени $K_{\text{и}}$. В таблице 10 представлены значения $K_{\text{и}}$ для унифицированной процедуры приемки.

Таким образом, при использовании унифицированной процедуры приемки оптимальным является следующий количественный состав работников приемного отдела:

1) провизоров приемного отдела (приемка по количеству и качеству, отбор образцов, работа с лабораторией) – 3 должности;

2) оператор (внесение информации в базу данных, печать приемных актов) – 2 должности;

3) грузчики (разгрузка автотранспорта, передача товара в отделы хранения) – 3 бригады по 2 или 3 человека;

4) кладовщики (распаковка и сортировка товара, проверка индивидуальных упаковок) – 1 бригада (2-4 человека).

При использовании этого состава численность работников приемного отдела в 5-ти из 7-ми складов РУП «Фармация» может быть сокращена (за счет фармацевтического персонала), на двух складах потребуется увеличить число грузчиков. Коэффициент использования рабочего времени работниками приемного отдела при этом составит 30-65%, что обеспечивает достаточный резерв на случай увеличения товарооборота склада.

Заключение

1. Показано, что имитационное моделирование с использованием разработанной компьютерной программы позволяет произвести оценку эффективности процедур приемки лекарственных средств и других товаров, используемых в складах системы РУП «Фармация», и предложенной унифицированной процедуры.

2. Установлено, что унифицированная процедура приемки обеспечивает сокращение времени передачи поступающего товара на

реализацию на 5- 60 часов. Трудоемкость процедуры приемки в шести складах снизилась на 0,43-1,57 человеко-часа, в одном складе увеличилась на 0,06 человеко-часа (Склад В).

3. Доказано, что применение унифицированной процедуры приемки позволит в 5-ти складах сократить количество работников с фармацевтическим образованием, в 2-х складах потребует увеличения числа грузчиков.

4. Определено, что коэффициент использования рабочего времени работниками приемного отдела при внедрении унифицированной процедуры составит 30-65%, что обеспечивает достаточный резерв на случай увеличения товарооборота склада.

Литература

1. Об утверждении Надлежащей практики оптовой реализации: постановление Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 15 января 2007 г., №6 // Нац. реестр правовых актов Респ. Беларусь, 2007 г., №30, 8/15812.
2. Мастыков, А.Н. Сравнительный анализ процедур, используемых в аптечных складах системы РУП «Фармация» при приемке лекарственных средств и других товаров / А.Н. Мастыков, В.В. Кугач // Вестник фармации. – 2008. - №2 (40). – С. 47-58.
3. Атаманов, Д.Ю. Распределение затрат при калькуляции себестоимости традиционным и операционно-ориентированным методом / Д.Ю. Атаманов // Маркетинг в России и за рубежом. -2006. - № 3. – С. 24-28.
4. Кузнецов, А.В. Высшая математика: Математическое программирование: Учебник – 2-е изд., перераб. и. доп. / А.В. Кузнецов, В.А. Сакович, Н.И. Холод; под общ. ред. А.В. Кузнецова. – Мн.: Выш. шк., 2001. – 351 с.
5. Гришин, А.Ф. Статистические модели в экономике / А.Ф. Гришин, С.Ф. Котов-Дарти, В.Н. Ягунов; под ред. А.Ф. Гришина. – Ростов н/Д: Феникс, 2005. – 344 с.
6. Гандина, Н.М. Экономика и нормирование труда: Учебное пособие / Н.М. Гандина. - И.: Изд-во ИГЭА, 1994. – 105 с.
7. Костевич, Л.С. Основы сетевого планирования и управления / Л.С. Костевич // Руководство к решению задач по математическому программированию: Учеб. пособие / А.В. Кузнецов, Н.И. Холод, Л.С. Костевич; под общ. ред. А.В. Кузнецова. – 2-е изд., перераб. и. доп. – Мн.: Выш. шк., 2001. – Гл. 12. – С. 292-356.

Поступила 29.08.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 г.

© ЧЕРКАСОВА О.А., 2008

ДЕЗИНФЕКЦИЯ ВОДЫ ПЛАВАТЕЛЬНЫХ БАССЕЙНОВ ЭЛЕКТРОЛИЗНЫМ РАСТВОРОМ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИ АКТИВИРОВАННЫМ РАСТВОРОМ АНОЛИТА НЕЙТРАЛЬНОГО

ЧЕРКАСОВА О.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра общей гигиены и экологии*

Резюме. Гипохлорит натрия, производимый на установке типа «ГПХН» ЗАО «Белстройтехнология» (г. Минск, Республика Беларусь) с бездиафрагменным реактором, и анолит нейтральный, производимый на установке типа «Аквамед» УП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь) с диафрагменным реактором, можно применять для обеззараживания плавательных бассейнов. Целью данной работы была разработка технологии обеззараживания воды плавательных бассейнов детского, оздоровительного и спортивного назначения анолитом нейтральным и проверка качества дезинфекции плавательных бассейнов гипохлоритом натрия и анолитом нейтральным. В результате исследований установлена рабочая доза дезинфектанта с учетом хлорпотребности воды, которая обеспечивает биоцидную эффективность и содержание остаточного хлора в воде бассейнов. После дезинфекции воды анолитом нейтральным биоцидный эффект и содержание остаточного хлора в воде отмечены больше, чем после дезинфекции гипохлоритом натрия, что связано с физико-химическим составом анолита нейтрального. Добавление раствора анолита нейтрального в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее окислительно-восстановительный потенциал, что является необходимым условием качественной дезинфекции. Применение дезинфицирующих растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального обеспечивает качественную дезинфекцию воды плавательных бассейнов.

Ключевые слова: бассейн, дезинфекция, электролиз, электрохимическая активация, гипохлорит натрия, анолит нейтральный.

Abstract. Sodium hypochlorite, received by means of «GPCN»-type apparatus, having no diaphragm reactor, of the closed joint-stock company «Belstroytekhlogiya» (Minsk, Republic of Belarus) and neutral anolyte, received by means of «AQUAMED»-type apparatus, having diaphragm reactor, of the unitary enterprise «Aquapribor» (Gomel, Republic of Belarus) can be applied for swimming pools disinfection. The aim of this study was to develop a technology of water treatment of the sport, sanitation and children swimming pools with neutral anolyte and to check the quality of swimming pools disinfection with sodium hypochlorite and neutral anolyte. As a result of the investigation the working dose of the disinfectant was determined with regard to water chlorine requirement, which assures the biocidal efficacy and residual chlorine content in water of the swimming pools. After water disinfection with neutral anolyte the biocidal effect and the content of residual chlorine in water were noted more, than after disinfection with sodium hypochlorite, this being connected with neutral anolyte physical and chemical composition. The addition of neutral anolyte solution into water does not change pH of water and increases its redox potential, this being necessary condition of high-quality disinfection. The application of sodium hypochlorite and neutral anolyte disinfectants assures proper disinfection of water in swimming pools.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии. - Черкасова О.А.

Обеспечение санитарно-гигиенического режима в плавательных бассейнах является важной задачей. Для профилактической обработки воды, помещений и оборудования в плавательных бассейнах как в Республике Беларусь, так и за рубежом широко применяются хлорсодержащие соединения, полученные химическим путем (хлорная известь, гипохлорит кальция нейтральный марки А, гипохлорит натрия технический марки А и Б, хлорамин, полидез, славин и др.) [1-4].

При выборе дезинфицирующих средств предпочтение отдается средствам, обладающим широким спектром антимикробного действия, малой токсичностью, длительными сроками использования, медленным формированием резистентных вариантов микроорганизмов, низкой агрессивностью по отношению к материалам, экологической безопасностью, стабильностью при хранении и транспортировке, низкой стоимостью [5]. В настоящее время путем электролиза и электрохимической активации водных растворов поваренной соли получены эффективные, экологически чистые и токсикологически безопасные хлорсодержащие дезинфектанты - гипохлорит натрия и анолит нейтральный, которые применяются для дезинфекции воды плавательных бассейнов [6]. Они обладают высоким бактерицидным, фунгицидным, вирулоцидным эффектом, низкой коррозионной и деструктивной активностью по отношению к изделиям из различных материалов [5,7-11,12]. Экологичность растворов обусловлена их естественным свойством самопроизвольно релаксировать без образования токсичных соединений ксенобиотиков. Способность растворов деградировать в течение 5-10 суток до исходного продукта – минерализованной воды, не требует их нейтрализации после использования [9].

Кроме того, в процессе широкого практического использования было обнаружено, что применение анолита вместо хлора способствует быстрой очистке фильтров от микроорганизмов, которые обычно живут и размножаются под слоем жировых и белковых отложений на фильтрующем материале [13].

Гипохлорит натрия и анолит нейтральный соответствуют нормативным показателям

безопасности и эффективности дезинфекционных средств для обеззараживания воды, помещений и оборудования плавательных бассейнов, согласно требованиям СанПиН 2.1.2.10-39-2002. Растворы не оказывают токсического действия на организм, относятся к малоопасным химическим соединениям (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), придают воде идеальную прозрачность, не раздражают кожу и глаза, уменьшают выделение хлора в воздух над поверхностью воды в бассейне [13-16].

Гипохлорит натрия, производимый на установке типа «ГПХН» ЗАО «Белстройтехнология» (г. Минск, Республика Беларусь) с диафрагменным реактором, и анолит нейтральный, производимый на установке типа «Аквamed» УП «Акваприбор» (г. Гомель, Республика Беларусь) с диафрагменным реактором, можно применять для обеззараживания плавательных бассейнов. Однако рабочая доза, бактерицидная эффективность и влияние на качество воды бассейнов данных растворов до настоящего времени изучены недостаточно. Кроме того, нет технологии обеззараживания воды электрохимически активированным анолитом нейтральным для различных видов бассейнов. В связи с этим, целью данной работы была разработка технологии обеззараживания воды плавательных бассейнов детского, оздоровительного и спортивного назначения анолитом нейтральным и проверка качества дезинфекции плавательных бассейнов гипохлоритом натрия и анолитом нейтральным.

Методы

Исследования проводились на кафедре общей гигиены и экологии, в плавательных бассейнах «ГДЮСШ № 6», «ГДЮСШ № 7», «СДЮШОР № 1», «СОШ № 59», «СОШ № 57», «Гомельская Ирининская гимназия» г. Гомеля и ДВС «Садко» г. Новополоцка.

Электрохимической активации на установке с диафрагменным реактором типа «Аквamed» подвергали водный раствор хлорида натрия с концентрацией 5 г/дм³ при производительности установки 56 дм³/ч и силе тока 9 А. В полученном растворе анолита нейтраль-

ного определяли рН, окислительно-восстановительный потенциал (ОВП, х. с. э., мВ), поверхностное натяжение ($\sigma \times 10^{-3}$, Дж/м²), концентрацию активного хлора (C_{ax} , мг/дм³).

ОВП и рН определяли потенциометрическим методом на рН-метре-милливольтметре рН-340, поверхностное натяжение – методом наибольшего давления в пузырьке [17,18], концентрацию активного хлора – методом йодометрического титрования [19].

При определении дозы дезинфицирующих растворов и содержания в них активного хлора исходили из хлорпоглощаемости воды и некоторого избытка хлора, обеспечивающего бактерицидный эффект [20]. Для воды бассейна для детей 1-6 лет содержание свободного остаточного хлора допускается на уровне 0,1-0,3 мг/дм³, при условии, что колифаги в воде не должны обнаруживаться. Для бассейнов спортивного вида остаточный свободный хлор должен быть в пределах 0,3-0,5 мг/дм³, а для бассейнов оздоровительного вида – 0,5-0,7 мг/дм³. При этом после слива воды и дезинфекции чаши бассейна в него заливается вода водопроводная и добавляется дезинфектант с учетом хлорпотребности воды [1].

Хлорпотребность воды – количество миллиграммов активного хлора, необходимое для обеззараживания 1 дм³ воды, определяли опытным путем. В 5 сосудов наливали по 1 дм³ воды водопроводной и добавляли пипеткой раствор анолита нейтрального с концентрацией активного хлора 426,28 мг/дм³ в следующих количествах: в 1-й сосуд – 1,2 см³ (0,5 мг активного хлора на 1 дм³ воды), во 2-й – 2,3 см³ (1 мг/дм³), в 3-й – 2,8 см³ (1,2 мг/дм³), в 4-й – 3,1 см³ (1,35 мг/дм³), в 5-й – 3,5 см³ (1,5 мг/дм³), в 6-й – 4,6 см³ (2 мг/дм³), в 7-й – 5,8 см³ (2,5 мг/дм³), в 8-й – 7 см³ (3 мг/дм³). Содержимое каждого сосуда тщательно перемешивали стеклянной палочкой и через 30 мин определяли в воде количество остаточного хлора [21]. Для точного количественного определения остаточного хлора использовали два метода: йодометрический – для определения общего остаточного хлора и титрования метиловым оранжевым – для определения свободного остаточного хлора [22].

Количество связанного остаточного хлора и хлорпоглощаемость воды определяли математическим методом.

Для контроля качества воды до и после обработки электрохимически активированным водно-солевым раствором потенциометрическим методом определяли ее рН и ОВП [17,18].

Оценка качества дезинфекции воды в бассейнах г. Гомеля «ГДЮСШ № 6», «ГДЮСШ № 7», «СДЮШОР № 1» и г. Новополоцка ДВС «Садко», где применялся электролизный гипохлорит натрия, и «СОШ № 59», «СОШ № 57», «Гомельская Ирининская гимназия», где использовался электрохимически активированный анолит нейтральный, изучалась по данным ГУ «ГГЦГЭ» и ГУ «НГЦГЭ».

Результаты обрабатывали статистически, достоверность различий учитывали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В процессе электрохимической активации на установке типа «Аквamed» был получен раствор, представляющий собой смесь метастабильных пероксидных соединений с $C_{ax} = 426,28$ мг/дм³, рН = 6,8 ед., ОВП = +958,5 мВ (х. с. э.), $y = 72,64 \times 10^{-3}$ Дж/м². Данный раствор анолита нейтрального использовался для обработки воды водопроводной. Результаты обработки воды различными концентрациями активного хлора в анолите нейтральном представлены в таблице 1.

Между содержанием активного хлора в анолите и содержанием остаточного общего и свободного хлора в воде после дезинфекции выявлена сильная прямая корреляционная связь (соответственно $r_{xy} = 0,99$, $r_{xy} = 0,99$). Между содержанием активного хлора в анолите и содержанием общего связанного хлора в воде выявлена заметная прямая корреляционная связь ($r_{xy} = 0,56$), а между содержанием активного хлора в анолите и хлорпоглощаемостью воды – умеренная ($r_{xy} = 0,49$). Это свидетельствовало о том, что с увеличением содержания активного хлора в анолите увеличивается содержание остаточного (общего и свободного) хлора в воде.

Таблица 1

Содержание остаточного хлора в воде после обработки анолитом нейтральным

Хлор активный, мг/дм ³	Объем анолита нейтрального, см ³	Остаточный хлор, мг/дм ³			Хлорпоглощаемость воды, мг/дм ³
		Общий	Свободный	Связанный	
0,5	1,2	0,12 ± 0,007	0,08 ± 0,004	0,03 ± 0,005	0,39 ± 0,007
1	2,3	0,59 ± 0,06	0,25 ± 0,03	0,34 ± 0,04	0,34 ± 0,03
1,2	2,8	0,9 ± 0,04	0,48 ± 0,01	0,37 ± 0,03	0,3 ± 0,04
1,35	3,1	1,03 ± 0,03	0,65 ± 0,01	0,38 ± 0,04	0,32 ± 0,03
1,5	3,5	1,2 ± 0,04	0,81 ± 0,02	0,33 ± 0,02	0,3 ± 0,04
2	4,6	1,5 ± 0,04	1,17 ± 0,03	0,33 ± 0,02	0,5 ± 0,04
2,5	5,8	1,97 ± 0,03	1,62 ± 0,07	0,35 ± 0,05	0,53 ± 0,03
3	7	2,6 ± 0,03	2,33 ± 0,007	0,28 ± 0,03	0,4 ± 0,03

В результате исследований установлено, что при добавлении в воду 0,5 мг активного хлора, что эквивалентно 1,2 см³ анолита нейтрального с концентрацией 426,28 мг/дм³, в воде содержание общего хлора было 0,12 мг/дм³, свободного – 0,08 мг/дм³ и связанного – 0,03 мг/дм³. Хлорпоглощаемость воды составила 0,39 мг/дм³.

Анализ результатов показал, что при добавлении в воду 1 мг активного хлора, что эквивалентно 2,3 см³ анолита нейтрального, в воде обнаружено содержание общего хлора достоверно выше в 4,92 раза, свободного – в 3,13 раза и связанного – в 11,33 раза ($P < 0,001$) по сравнению с содержанием в анолите 0,5 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,34 мг/дм³, что в 0,87 раза ($P > 0,05$) ниже хлорпоглощаемости воды при добавлении 0,5 мг активного хлора.

Добавление в воду 1,2 мг активного хлора, что эквивалентно 2,8 см³ анолита нейтрального, привело к получению воды с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,5 раза ($P < 0,01$), свободного – в 1,92 раза ($P < 0,001$) и связанного – выше в 1,1 раза ($P > 0,05$) по сравнению с содержанием в анолите 1 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,3 мг/дм³, что ниже, чем при 1 мг активного хлора в 0,88 раза ($P > 0,05$).

При добавлении в воду 1,35 мг активного хлора, что эквивалентно 3,1 см³ анолита нейтрального, была получена вода с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,14 раза ($P < 0,01$) и свободного – в 1,35 раза

($P < 0,001$), количество связанного хлора практически не изменилось по сравнению с содержанием в анолите 1,2 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,32 мг/дм³, что выше, чем при 1,2 мг активного хлора в 1,07 раза ($P > 0,05$).

Добавление в воду 1,5 мг активного хлора, что эквивалентно 3,5 см³ анолита нейтрального, привело к получению воды с содержанием общего хлора достоверно выше в 2,03 раза, свободного – в 3,24 раза ($P < 0,001$) и связанного – ниже в 0,97 раза ($P > 0,05$) по сравнению с содержанием в анолите 1 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,3 мг/дм³, что ниже, чем при 1 мг активного хлора в 0,88 раза ($P > 0,05$).

При добавлении в воду 2 мг активного хлора, что эквивалентно 4,6 см³ анолита нейтрального, была получена вода с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,25 раза и свободного – в 1,44 раза ($P < 0,001$), количество связанного хлора не изменилось по сравнению с содержанием в анолите 1,5 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды составила 0,5 мг/дм³, что достоверно выше, чем при 1,5 мг активного хлора в 1,67 раза ($P < 0,01$).

Добавление в воду 2,5 мг активного хлора, что эквивалентно 5,8 см³ анолита нейтрального, привело к получению воды с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,31 раза, свободного – в 1,38 раза ($P < 0,001$) и связанного – выше в 1,06 раза ($P > 0,05$) по сравнению с содержанием в анолите 2 мг активного хлора. Хлорпоглощаемость воды соста-

вила 0,53 мг/дм³, что выше, чем при 2 мг активного хлора в 1,06 раза ($P > 0,05$).

При добавлении в воду 3 мг активного хлора, что эквивалентно 7 см³ анолита нейтрального, была получена вода с содержанием общего хлора достоверно выше в 1,21 раза и свободного – в 1,25 раза ($P < 0,001$) по сравнению с содержанием в анолите 2,5 мг активного хлора. Количество связанного хлора было ниже в 0,8 раза ($P > 0,05$), а хлорпоглощаемость воды составила 0,4 мг/дм³, что достоверно ниже, чем при 2,5 мг активного хлора в 0,75 раза ($P < 0,05$).

Таким образом, статистически достоверен процесс увеличения общего и свободного хлора в зависимости от содержания активного хлора в анолите нейтральном.

В результате исследования было установлено, что при дезинфекции воды для бассейна для детей 1-6 лет необходимой концентрацией активного хлора в анолите нейтральном является 1 мг/дм³, для бассейнов спортивного вида – 1,2 мг/дм³, а для бассейнов оздоровительного вида – 1,35 мг/дм³.

После дезинфекции воды гипохлоритом натрия при добавлении в воду 1,5 мг/дм³ активного хлора содержание свободного остаточного хлора было $0,5 \pm 0,04$ мг/дм³ [23], а при добавлении в воду 1,5 мг/дм³ активного хлора в составе анолита нейтрального – $0,81 \pm 0,02$ мг/дм³. Анализ данных содержания остаточного свободного хлора в воде после обработки гипохлоритом натрия и анолитом нейтральным показал, что содержание ос-

таточного хлора после дезинфекции воды анолитом нейтральным было больше, чем после дезинфекции гипохлоритом натрия. Это связано с тем, что в составе анолита нейтрального, кроме соединений хлора, присутствуют метастабильные пероксидные соединения, которые также обуславливают бактерицидный эффект, поэтому после процесса дезинфекции в воде, обеззараженной анолитом нейтральным, осталось большее количество хлора и эффект «последствия» такой воды будет несколько дольше, чем воды, обеззараженной гипохлоритом натрия. Однако оба эти дезинфекционные средства могут быть рекомендованы в практику обеззараживания бассейнов.

Результаты изучения влияния анолита нейтрального на качество воды представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что добавление анолита нейтрального в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее окислительно-восстановительный потенциал, что является преимуществом перед традиционно используемыми дезсредствами, изменяющими pH воды и, тем самым, ухудшающими ее качество.

Качество воды бассейнов г. Гомеля и г. Новополюцка после дезинфекции гипохлоритом натрия и анолитом нейтральным изучалось по физико-химическим и микробиологическим показателям. По результатам физико-химических показателей установлено, что запахи воды в ваннах бассейнов был в пределах $0,67 \pm 0,33$ - $1,67 \pm 0,49$ балла, цветность – $6,67 \pm 1,67$ - $9,17 \pm 2,01^\circ$, мутность – $0,16 \pm$

Таблица 2

Физико-химические параметры воды до и после обработки анолитом нейтральным

Хлор активный, мг/дм ³	Объем анолита нейтрального, см ³	pH воды, ед.		ОВП воды, мВ	
		До обработки	После обработки	До обработки	После обработки
0,5	1,2	$7,38 \pm 0,02$	$7,39 \pm 0,02$	$+486,2 \pm 7,28$	$+531 \pm 18,81$
1	2,3	$7,41 \pm 0,02$	$7,41 \pm 0,02$	$+507,5 \pm 5,28$	$+587,7 \pm 4,33$
1,2	2,8	$7,42 \pm 0,01$	$7,44 \pm 0,01$	$+508,2 \pm 4,56$	$+592,3 \pm 3,59$
1,35	3,1	$7,39 \pm 0,01$	$7,44 \pm 0,01$	$+504,7 \pm 2,39$	$+596,7 \pm 4,58$
1,5	3,5	$7,35 \pm 0,02$	$7,36 \pm 0,02$	$+504,8 \pm 2,1$	$+606,5 \pm 3,57$
2	4,6	$7,36 \pm 0,01$	$7,39 \pm 0,01$	$+501 \pm 3,44$	$+613,5 \pm 7,81$
2,5	5,8	$7,4 \pm 0,02$	$7,42 \pm 0,02$	$+506,7 \pm 4,29$	$+663,2 \pm 6,72$
3	7	$7,4 \pm 0,02$	$7,41 \pm 0,02$	$+508,8 \pm 5,72$	$+697 \pm 1,84$

0,04 - 0,29 ± 0,11 мг/дм³, аммонийные ионы – 0,05 ± 0,002 - 0,14 ± 0,02 мг/дм³, хлориды – 42,22 ± 14,73 - 222,19 ± 1,96 мг/дм³, общий остаточный хлор – 0,68 ± 0,08 - 1,13 ± 0,14 мг/дм³, свободный остаточный хлор – 0,07 ± 0,01 - 0,48 ± 0,18 мг/дм³. По результатам микробиологических показателей установлено, что общее микробное число было в пределах 0,17 ± 0,17 - 1,67 ± 0,21 КОЕ/см³, общие колиформные бактерии, термотолерантные колиформные бактерии, стафилококк золотистый и колифаги не были обнаружены в 100 см³ исследуемой воды.

По данным СанПиН 2.1.2.10-39-2002, запах воды в ванне бассейна должен быть не более 3-х баллов, цветность – 20°, мутность – 2 мг/дм³, аммонийные ионы – 4 мг/дм³, хлориды – 700 мг/дм³ при обеззараживании воды электролизным гипохлоритом натрия и 550 мг/дм³ при обеззараживании воды другими реагентами, свободный остаточный хлор – 0,3-0,5 для спортивных, 0,5-0,7 – для оздоровительных и 0,1-0,3 мг/дм³ – для детских бассейнов. Допускается содержание свободного остаточного хлора менее 0,3 мг/дм³ при концентрации общего остаточного хлора на уровне 0,8-1,2 мг/дм³. Общее микробное число должно быть не более 50 КОЕ/см³, общие колиформные бактерии, термотолерантные колиформные бактерии, стафилококк золотистый и колифаги не должны обнаруживаться в 100 см³ исследуемой воды [1]. По результатам данных видно, что качество воды бассейнов г. Гомеля и г. Новополоцка после дезинфекции гипохлоритом натрия и анолитом нейтральным, полученными на отечественных установках, соответствует требованиям СанПиН 2.1.2.10-39-2002 «Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов».

Заключение

Электролизные водно-солевые растворы гипохлорита натрия и электрохимически активированные водно-солевые растворы анолита нейтрального, получаемые на отечественных установках типа «ГПХН» и типа «Аквamed», обладают физико-химическими

свойствами и биоцидной активностью, отвечающими предъявляемым требованиям к дезинфицирующим средствам, что позволяет рекомендовать их для практического применения в плавательных бассейнах, что подтверждается исследованиями ряда авторов [6, 8, 11, 12]. Рабочая доза дезинфектанта установлена с учетом хлорпотребности воды и обеспечивает бактерицидную эффективность и содержание остаточного хлора в воде бассейна в соответствии с требованиями СанПиН 2.1.2.10-39-2002 «Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов». Добавление раствора анолита нейтрального в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее окислительно-восстановительный потенциал, что является необходимым условием качественной дезинфекции.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. На установке типа «Аквamed» с диафрагменным реактором при электрохимической активации 0,5 % раствора натрия хлорида при производительности установки 32 дм³/ч и силе тока 8 А получается раствор, представляющий собой смесь метастабильных пероксидных соединений с $C_{ax} = 426,28$ мг/дм³, pH = 6,8 ед., ОВП = +958,5 мВ (х. с. э.), $s = 72,64 \times 10^{-3}$ Дж/м² для дезинфекции воды, поверхностей помещений и оборудования плавательных бассейнов.

2. Для дезинфекции воды бассейна для детей 1-6 лет необходимой концентрацией активного хлора в анолите нейтральном является 1 мг/дм³, для бассейнов спортивного вида – 1,2 мг/дм³, а для бассейнов оздоровительного вида – 1,35 мг/дм³.

3. Добавление анолита нейтрального в воду не изменяет pH воды и увеличивает ее окислительно-восстановительный потенциал, что является преимуществом перед традиционно используемыми дезсредствами, изменяющими pH воды и, тем самым, ухудшающими ее качество.

4. После дезинфекции одинаковой дозой активного хлора в составе анолита нейтрального содержание остаточного хлора в воде отмечено больше, чем после дезинфекции ги-

похлоритом натрия. В частности, при добавлении в воду 1,5 мг/дм³ активного хлора в составе гипохлорита натрия содержание остаточного свободного хлора было 0,5 мг/дм³ и хлорпоглощаемость воды – 0,47 мг/дм³, а при добавлении в воду 1,5 мг/дм³ активного хлора в составе анолита нейтрального – 0,81 мг/дм³ и 0,3 мг/дм³ соответственно.

5. Применение дезинфицирующих растворов гипохлорита натрия и анолита нейтрального, полученных на отечественных установках типа «ГПХН» и «Аквamed», обеспечивает качественную дезинфекцию воды плавательных бассейнов по физико-химическим и микробиологическим показателям.

Литература

1. СанПиН 2.1.2.10-39-2002 «Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов»: утв. Постановлением глав. гос. сан. врача РБ 31.12.02. – Минск: ГУ «РЦГЭ и ОЗ» МЗ РБ, 2003. – 11 с.
2. Disinfectants and disinfectant by-products: International Program on Chemical Safety / G. Amy [et al]; World Health Organization. – Geneva, 2000. – 499 p.
3. 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.
4. Guidelines for safe recreational water environments. Volume 2: Swimming pools and similar environments / World Health Organization. – Geneva, 2006. – 139 p.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Оценка антимикробной активности электрохимически активированного раствора поваренной соли, полученного на установке типа «БАВР» / А.А. Адарченко [и др.] // Здравоохранение. – 1998. – №3. – С. 38-39.
9. Миклис, Н.И. Гигиеническая оценка электрохимически активированного анолита / Н.И. Миклис, С.И. Бурак // Актуальные вопросы современной медицины: материалы 56-ой итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ, Витебск, 28-29 апреля 2004 г. / Витебск. гос. мед. ун-т; редкол.: А.П. Солодков [и др.]. – Витебск, 2004. – С. 315–317.
10. 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.
11. Применение электролитического гипохлорита натрия в дезинфекционной практике / С.М. Лебедев [и др.] // Медицинские новости. – 1999. – №10. – С. 34-35.
12. К вопросу биологического действия электрохимически активированных растворов / В.В. Торопков [и др.] // Первый международный симпозиум «Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности»: тезисы докладов и краткие сообщения, Москва, 1997 г. / Всеросс. науч.-иссл. и испыт. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – Москва, 1997. – С. 52-53.
13. Леонов, Б.И. Электрохимическая активация воды и водных растворов. Прошлое, настоящее, будущее / Б.И. Леонов // Первый международный симпозиум «Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности»: тезисы докладов и краткие сообщения, Москва, 1997 г. / Всеросс. науч.-иссл. и испыт. ин-т мед. техники; редкол.: В.М. Бахир [и др.]. – Москва, 1997. – С. 3-14.
14. 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.
15. 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.
16. Токсикологическая оценка раствора гипохлорита натрия, полученного электрохимическим способом / Л.В. Половинкин [и др.] // Современные проблемы гигиенической науки и практики: Сборник материалов Объединенного Пленума Республиканс-

- кой 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. 139-140.
17. Евстратова, К.И. Практикум по физической и коллоидной химии / К.И. Евстратова. – Москва: «Высшая школа», 1990. – 255 с.
18. Руководство к практическим занятиям по методам санитарно-гигиенических исследований: учебное пособие / З.Ф. Азевич [и др.]; под общ. ред. Л.Г. Подуновой. – Москва: Медицина, 1990. – 304 с.
19. ГОСТ 11086-76 «Гипохлорит натрия. Технические условия»: утв. Постановлением Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 24.05.76. – Москва: Издательство стандартов, 1986. – 9 с.
20. Лурье, Ю.Ю. Унифицированные методы анализа вод / Ю.Ю. Лурье: под. общ. ред. Ю.Ю. Лурье. – Москва: «Химия», 1971. – 376 с.
21. Руководство к лабораторным занятиям по коммунальной гигиене: учеб. пособие для вузов / Е.И. Гончарук [и др.]; под общ. ред. Е.И. Гончарука. 3-е изд. – Москва: Медицина, 1990. – 416 с.
22. ГОСТ 18190-72 «Вода питьевая. Методы определения содержания остаточного активного хлора»: утв. Постановлением Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 25.10.72. – Москва: Издательство стандартов, 1974. – 6 с.
23. Черкасова, О.А. Санитарная обработка плавательных бассейнов электрохимически активированными водно-солевыми растворами / О.А. Черкасова / Вестник ВГМУ. – 2007. - № 3. – С. 93-101.

*Поступила 23.06.2008 г.
Принята в печать 02.09.2008 г.*

© МИХАЛЕВИЧ П.Н., ШЕШКО В.Ф., 2008

ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ РАБОТЫ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ С СЕЛЬСКИМИ МЕДИЦИНСКИМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

МИХАЛЕВИЧ П.Н.* , ШЕШКО В.Ф.**

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Мозырская поликлиника №3***

Резюме. Перед сельским здравоохранением стоят большие задачи по улучшению материально-технической базы организаций сельского врачебного участка, дальнейшему совершенствованию и повышению уровня оказания медицинской помощи, улучшению показателей состояния здоровья сельского населения. Оказание врачом общей практики многопрофильной врачебной помощи решает интересы как системы здравоохранения (на уровне сельского врачебного участка нет профильных специалистов), так и населения (получение медицинской помощи по месту жительства сельского населения).

В статье рассмотрены современные представления об обеспечении преемственности работы врача общей практики в сельской местности с сельскими медицинскими организациями. Проведен аналитический обзор состояния проблемы по развитию института врача общей практики в сельской местности. Представлены основные недостатки в первичном звене сельского здравоохранения. Установлены особенности общеврачебной практики в сельской местности.

Ключевые слова: врач общей практики, преемственность работы, сельские медицинские организации.

Abstract. The most important tasks for the village health services are as follows: improvement of the material and technical basis of the country medical services, further development and higher level of the provided medical aid, improvement of the rural population health status. The general practitioner's versatile medical aid is beneficial both for the Health Service (as there are no medical specialists in the village) and for the patients: they don't need to go to the town or city clinic to get medical aid.

In this article modern views on the ensuring of the succession of general practitioner's work with rural medical institutions in the countryside have been considered. We have made an analytical survey of the problem regarding the development of GP's practice in the country. The main drawbacks in the village health services have been pointed out. The peculiarities of the general practice in the countryside have been determined.

Система здравоохранения любой страны состоит из двух частей: первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) и специализированной медицинской помощи. Отличие состоит в том, что в одних странах предпочтение отдается развитию ПМСП, а в других – специализированной медицинской

помощи. Сегодня работают две системы: стационары, в которых объем выполняемых манипуляций и функциональная способность врачей сведена до минимума, несмотря на то, что на две трети поликлиники укомплектованы «узкими» специалистами. Суть всех реформ на сегодняшний день сводится к четкому определению того, чем должны заниматься врачи первого контакта с пациентом [3].

По мнению некоторых авторов [2, 5, 6], общая врачебная практика (ОВП) не имеет аль-

Адрес для корреспонденции: 247760, Гомельская обл., г.Мозырь, бул. Юности, 109/27, моб. 8-033-6519300, 8-029-6072681. - Шешко В.Ф.

тернативы для сельской местности. Уровень жизни там ниже, чем в городах, люди болеют чаще, больше травм, а строить современные больницы даже в крупных селах не представляется возможным. В этих условиях решением проблемы должны стать врачи общей практики (ВОП), но при условии, что они будут должным образом подготовлены и обеспечены. ВОП может взять на себя 80% функций «узких» специалистов, что позволит на месте оказывать почти всю необходимую медицинскую помощь, разгрузить работу центральных районных поликлиник (ЦРП) и станций скорой медицинской помощи (ССМП).

Множество проблем здоровья, возникающих на уровне первого контакта пациентов с системой здравоохранения, могут быть решены в рамках ОВП, но ВОП должен при необходимости своевременно направлять пациентов к «узким» специалистам. ВОП берет на себя ответственность за принятие первичного решения, при необходимости консультируясь с «узкими» специалистами [1].

Отдельные авторы [4] считают, что «ВОП – это медицинский адвокат семьи»: в 93-95% всех случаев, кроме ВОП, пациенты данной семьи ни к кому больше не обращаются. И только в 5-7% случаев по инициативе ВОП пациенты направляются на консультацию к «узким» специалистам. Но после нее все равно возвращаются к ВОП.

Другие авторы [1, 7] считают, что «ВОП – это клиницист широкого профиля». Он должен иметь такой же уровень клинической компетентности, как и «узкие» специалисты. Считается, что к ВОП в странах Западной Европы обращается только четверть больных, а остальным оказывается само- или взаимопомощь. В свою очередь, девять из каждых десяти пациентов, ВОП лечит сам, а одного из них отправляет или к «узкому» специалисту, или в больницу.

Целью работы было проведение анализа особенностей деятельности ВОП.

Методы

Проведен социологический опрос 100 врачей сельского врачебного участка (СВУ),

согласно разработанной анкеты «об организации медицинского обслуживания населения СВУ». Проведен сравнительный анализ должностных инструкций ВОП и участкового врача в сельской местности. Проведен сравнительный анализ причин направления и количества направленных больных к профильным специалистам ВОП и участковым врачам. Изучены и проанализированы: укомплектованность врачебным, средним медицинским персоналом и уровень квалификации медицинского персонала в сельской местности.

Результаты и обсуждение

Особенности проживания в сельской местности (отдаленность от ЦРП, проблемы транспортной доступности, характер расселения сельского населения, постарение населения) оказывают значительное влияние на объем и уровень обеспечения медицинской помощью сельского населения.

Сохранение экстенсивного пути развития здравоохранения привело к возникновению стойких недостатков в первичном звене сельского здравоохранения:

- излишняя «узкая» специализация (включая «узкую» специализацию врачей терапевтического профиля);
- недостаточная квалификация врачей, оказывающих медицинскую помощь на догоспитальном этапе (врачи ЦРП – 72%, врачи СВУ – 46%);
- падение престижа врачей первичного звена сельского здравоохранения, в связи с «неперспективностью» работы;
- отсутствие врача, который взял бы на себя ответственность за здоровье пациента;
- возможность посещения профильных специалистов, минуя участкового врача;
- «дефицит» врачей, работающих в сельской местности (не превышает 75%);
- рост неудовлетворенности сельского населения условиями и местом оказания врачебной помощи.

Для современного этапа характерно интенсивное развитие сельского здравоохранения: сокращение количества сельских участковых больниц, а также преобразование их

в сельские врачебные амбулатории и больницы сестринского ухода, организация работы участкового врача на основе ОВП, внедрение стационарзамещающих технологий в виде дневных стационаров и стационаров на дому.

Основными причинами направления больных ВОП к профильным специалистам являются: консультация (41%), коррекция лечения (29%), диагностика (22%), медико-социальная экспертиза (8%). В то же время участковым врачом: коррекция лечения (43%), диагностика (37%), консультация (11%), медико-социальная экспертиза (9%).

ВОП направляет больных к следующим профильным специалистам: к окулисту (29%), к хирургу-травматологу (25%), к ЛОР-врачу (18%), к гинекологу (15%), к неврологу (11%). В то же время участковым врачом: к хирургу-травматологу (21%), к гинекологу (20%), к окулисту (18%), к ЛОР-врачу (17%), к неврологу (15%), а также к терапевту ЦРП (9%). Среднее количество направленных больных на консультацию к профильным специалистам: ВОП – 289,1‰, участковым врачом – 441,8‰.

Оказание многопрофильной врачебной помощи по месту жительства сельского населения приводит к снижению обращаемости к профильным специалистам в ЦРП, что позволяет снизить финансовые и временные затраты больных. В конечном итоге приводит к удовлетворению сельского населения оказанной медицинской помощью.

По данным социологического опроса врачей СВУ, обоснованный отбор пациентов на госпитализацию возможен за счет проведения следующих мероприятий: своевременное оказание многопрофильной врачебной помощи (68%), проведение профилактических мероприятий (57%), оказание неотложной и скорой медицинской помощи на дому (57%), проведение диспансерного наблюдения за здоровьем населения СВУ (54%), госпитализация в стационар больных, нуждающихся в круглосуточном медицинском наблюдении и лечении (51%).

Скорая и неотложная медицинская помощь в сельской местности имеет следующие особенности: доступность («безотказность»),

быстрота ее оказания («безотлагательность»), многопрофильность ее оказания («универсальность»), высокая ресурсная затратность, синдромальная диагностика заболеваний («неопределенность» диагностики).

Вызова, обслуженные ВОП: общее количество (601‰), «ложные» вызова (2‰), необоснованные вызова (5‰), повторные вызова (14‰), плановая перевозка больных в стационар (0,6‰). В то же время, вызова обслуженные ССМП: общее количество (226,9‰), «ложные» вызова (7‰), необоснованные вызова (16‰), повторные вызова (19‰), плановая перевозка больных в стационар (1,7‰).

ВОП тщательно отбираются пациенты на госпитализацию и более широко используются возможности стационарзамещающих технологий, что снижает объем стационарной помощи и уровень затрат на оплату круглосуточных госпитализаций. По данным некоторых авторов [7, 8], затраты на организацию условий оказания ВОП скорой и неотложной медицинской помощи окупаются за счет снижения количества вызовов и уровня затрат на их оплату.

С целью правильной организации оказания неотложной и скорой медицинской помощи в сельской местности и улучшения, в целом, качества медицинской помощи сельскому населению, по мнению ВОП, это возможно при выполнении следующих условий:

- оказание многопрофильной врачебной помощи (87%);
- динамическое наблюдение детей до 3-х летнего возраста (94%);
- обслуживание вызовов на дому (74%);
- проведение активного патронажа и выполнение медицинских манипуляций на дому (96%);
- своевременное выполнение профилактических прививок (51%);
- проведение информационной работы с населением (62%).

Проведенный сравнительный анализ должностных инструкций, объема и качества работы участкового врача и ВОП в сельской местности показывает, что ОВП имеет ряд особенностей, которые состоят в том, что ВОП:

– оказывает медицинскую помощь, как отдельным лицам, так и всем членам семьи (96%);

– использует современную доступную технологию в диагностике и лечении заболеваний (95%);

– имеет дело с болезнями на ранней стадии их проявления и в период ремиссии заболеваний (73%);

– обеспечивает этапность и преемственность в оказании медицинской помощи сельскому населению (84%);

– участвует в оказании медико-социальной помощи населению СБУ (71%);

– осуществляет непрерывное медицинское наблюдение за пациентами (62%);

– осуществляет санитарно-эпидемиологический контроль среды обитания и производственной сферы (84%);

– участвует в решении вопросов по улучшению здоровья населения СБУ, путем реализации государственных программ (92%).

Преемственность работы ВОП с профильными специалистами, со ССМП и стационарными организациями играет положительную роль:

– рациональное использование врачей первичного звена сельского здравоохранения;

– снижение затрат на стационарную помощь за счет динамического наблюдения за здоровьем пациентов и профилактики заболеваний;

– снижение затрат на оказание скорой медицинской помощи за счет обслуживания вызовов врачами и фельдшерами общей практики.

Основные принципы взаимодействия первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи:

– этапность оказания медицинской помощи;

– преемственность оказания медицинской помощи на различных этапах;

– доступность медицинской помощи населению СБУ;

– бесплатность медицинской помощи сельскому населению;

– государственное регулирование мероприятий по оказанию медицинской помощи сельскому населению.

Заключение

1. Установлены особенности деятельности ВОП в сельской местности, когда ВОП, используя доступную медицинскую технологию в диагностике и лечении, может оказывать многопрофильную врачебную помощь в рамках первичного звена сельского здравоохранения.

2. Положительная роль в создании преемственности работы ВОП со стационарными организациями, ССМП, профильными специалистами ЦРП заключается в снижении нагрузки на сельские медицинские организации и получении медицинской помощи сельским населением по месту своего жительства.

Литература

1. Вартанян, Ф. Е. Роль и место врачей общей практики в системе здравоохранения развитых стран / Ф. Е. Вартанян // Главврач. – 2003. – № 1. – С. 35-38.
2. Головской, Б. В. Семейная практика – путь решения некоторых проблем сельского здравоохранения / Б. В. Головской // Здравоохранение: Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера. – 2005. – № 1. – С. 39-41.
3. Денисов, И. Н. Перспективы развития общей врачебной практики в России / И. Н. Денисов // Менеджер здравоохранения. – 2004. – № 8. – С. 26-31.
4. Коротков, Ю. А. Некоторые аспекты работы врача общей практики в странах Западной Европы / Ю. А. Коротков, В. Е. Чернявский // Медицина. – 2001. – № 3. – С. 13-16.
5. Лаврищева, Г. А. Опыт внедрения общей врачебной практики в учреждениях сельской местности / Г. А. Лаврищева // Проблемы управления здравоохранением. – 2003. – № 4. – С. 24-28.
6. Сапрыкина, А. Г. Организация первичной медико-санитарной помощи сельскому населению по принципу общей врачебной практики / А. Г. Сапрыкина // Проблемы управления здравоохранением. – 2003. – № 12. – С. 5-13.
7. Чертухина, О. Б. Новая организационная модель в муниципальной системе здравоохранения – модель врача общей практики / О. Б. Чертухина // Экономика здравоохранения. – 2003. – № 9. – С. 9-13.
8. Шевский, В. И. Реформы системы медицинской помощи в Самарской области. Проблемы и перспективы / В. И. Шевский, В. В. Павлов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 1996. – № 1. – С. 25-28.

Поступила 23.06.2008 г.

Принята в печать 02.09.2008 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 использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в 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 рекомендуются 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 04.08.08 Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.-печ. л. 18,6

Тираж 150 экз. Заказ № 752 .

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.