

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 9

№ 2

2010



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

В Е С Т Н И К

**Витебского государственного медицинского
университета**

Том 9

№2

2010

**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*),
С.С. Алексанин (Санкт-Петербург), В.С. Глушанко, Н.С. Гурина, Г.Г. Воронов (Минск),
А.И. Жебентяев, В.И. Заяц, С.А. Кабанова, Н.Ю. Коневалова, А.Н. Косинец, Л.Е. Криштопов,
С.П. Кулик, З.С. Кунцевич, А.М. Литвяков, Н.Г. Луд, О.Д. Мяделец,
И.А. Наркевич (Санкт-Петербург), А.А. Пашков, В.П. Подпалов,
В.М. Семенов, В.И. Шебеко

Редакционный совет:

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

Секретариат:

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

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

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Бекиш В.Я., Гидранович В.И., Бекиш Л.Э., Коневалова Н.Ю., Зорина В.В., Пашинская Е.С.
Воздействие паразитов на организм млекопитающих и человека при беременности

Биохимия

Зверинский И.В., Мельниченко Н.Г., Поплавский В.П., Телегин П.Г., Лис Р.Е.
Морфофункциональные изменения в печени крыс при введении алкалоидов чистотела

Разводовский Ю.Е., Смирной В.Ю.

Влияние аминокислотных композиций на фонд свободных аминокислот миокарда при субхронической алкогольной интоксикации

Микробиология

Генералов И.И., Дмитраченко Т.И., Железняк Н.В., Стычневская Е.В., Зыкова О.С., Генералова А.Г., Жерулик С.В.
Абзимы с протеолитической и нуклеазной активностью при вирусных инфекциях

Патологическая анатомия

Лесничая О.В., Крылов Ю.В., Семенов Д.М., Гриб А.К.
Процессы клеточного обновления и их взаимосвязь с герпетическим поражением при тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии и раке шейки матки

Кардиология

Козловский В.И., Дубас И.О., Акулёнок А.В.
Сравнение частоты некоторых инфекционных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний в районе обслуживания поликлиники №2 г. Витебска

Антоньшева О.В., Козловский В.И.

Профиль личности, тревожные и депрессивные расстройства у больных артериальной гипертензией

Осмоловский А.Н.

Репозиция эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца при спонтанном прекращении временной электрокардиостимуляции

Бабенкова Л.В., Осмоловский А.Н.

Постконверсионная асистолия желудочков сердца у больных инфарктом миокарда и возможности ее профилактики

CONTENTS

Review

Bekish V.Ya., Gidranovich V.I., Bekish L.E., Konevalova N.Y., Zorina V.V., Pashinskaya E.S.
The influence of parasites on the organism of mammals and human beings in pregnancy

Biochemistry

Zverinsky I.V., Melnichenko N.G., Poplavsky V.P., Telegin P.G., Lis R.E.
Morphofunctional changes in the liver of rats on the administration of celandine alkaloids

Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y.

Influence of amino acids compositions on free amino acids pool of myocardium in subchronic alcohol intoxication

Microbiology

Generalov I.I., Dmitrachenko T.I., Zheleznyak N.V., Stychnevskaya E.V., Zyкова O.S., Generalova A.G., Zherulik S.V.
Abzymes with proteolytic and nuclease activities in viral infections

Pathological anatomy

Lesnichaya O.V., Krylov Yu.V., Semenov D.M., Grib A.K.
The processes of cellular restoration and their interrelation with herpes simplex virus infection in heavy degree cervical intraepithelial neoplasia and cancer of the uterus neck

Cardiology

Kozlovsky V.I., Dubas I.O., Akulyonok A.V.
The comparison of the incidence of some infectious respiratory and cardiovascular diseases in the district served by polyclinic N2 of the town of Vitebsk

Antonysheva O.V., Kozlovsky V.I.

Personality profile, anxiety and depression states in patients with arterial hypertension

Osmolovsky A.N.

Reposition of endocardial electrode in the cavity of the right ventricle on spontaneous termination of temporary electrocardiostimulation

Babenkova L.V., Osmolovsky A.N.

Postconversion asystole of the heart ventricles in patients with myocardial infarction and the possibilities of its prevention

Сиваков В.П. Стандартные нагрузочные пробы – фокус на артериальную гипертензию	68	Sivakov V.P. Standard loading tests - focus on arterial hypertension
Внутренние болезни		Internal medicine
Пальгуева А.Ю., Литвяков А.М. Ревматоидный артрит как фактор риска раннего развития атеросклероза	76	Palguyeva A.Y., Litvyakov A.M. Rheumatoid arthritis as a risk factor of early atherosclerosis development
Аллергология и иммунология		Allergology and immunology
Выхристенко Л.Р., Янченко В.В., Дудко Н.В., Цыманович С.Г. Изучение качества пероральных низкодозовых алерговакцин АВ-1П и АВ-2П	82	Vykhristenko L.R., Yanchenko V.V., Dudko N.V., Tsymanovich S.G. The research of low-dose oral AV-1P and AV-2P allergovaccines quality
Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р., Янченко В.В. Современные аспекты иммунореабилитации бронхиальной астмы	87	Smirnova O.V., Vykhristenko L.R., Yanchenko V.V. Modern aspects of immunorehabilitation of bronchial asthma
Акушерство и гинекология		Obstetrics and gynecology
Дивакова Т.С., Лобан Е.И., Пленина Л.В. Особенности уровня стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты	92	Divakova T.S., Loban E.I., Plenina L.V. The peculiarities of steroid and albuminous hormone levels in pregnant women with low placenta site
Лысенко О.В., Смирнова И.В. Медико-социальная характеристика женщин, направленных на экстракорпоральное оплодотворение и анализ неудачных попыток	97	Lysenko O.V., Smirnova I.V. Medicosocial characteristic of women referred for extracorporeal fertilization and the analysis of unsuccessful attempts
Можейко Л.Ф., Новикова Е.В. Изменения иммунного и прооксидантно-антиоксидантного статусов у девочек подростков после искусственного прерывания беременности	102	Mozheyko L.F., Novikova E.V. Changes of immune and prooxidant-antioxidant statuses in teen-agers after artificial interruption of pregnancy
Адель Буктор Нарушение венозного кровотока в малом тазу и эмоционального состояния женщин с хроническими тазовыми болями	111	Adel Buktor The disturbance of venous blood flow in small pelvis and of the emotional state of women with chronic pelvic pain
Педиатрия		Pediatrics
Шерешик Т.С., Шейбак Л.Н., Дорошенко Е.М. Предшественники и метаболиты катехоламинов сыворотки пуповинной крови доношенных новорождённых детей и адаптация после рождения	117	Shereshik T.S., Sheybak L.N., Doroshenko E.M. Precursors and catecholamine degradation products in umbilical cord blood serum of full-term neonates and adaptation after birth
Онкология		Oncology
Шляхтунов Е.А., Луд Н.Г., Солодков А.П., Хотетовская Ж.В. Особенности функции эндотелия при вторичной лимфедеме верхней конечности у больных раком молочной железы	122	Shlyakhtunov E.A., Lud N.G., Solodkov A.P., Khotetovskaya Zh.V. The peculiarities of endothelium function in secondary lymphedema of the upper limb in patients with breast cancer

Гигиена и экология

Шевчук Л.М., Науменко Т.Е.

Применение дифференцированной шкалы оценки класса опасности предприятия для обоснования мероприятий по защите здоровья населения от воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе

133

Инфекционные и паразитарные болезни

Логвиненко С.М.

Ликвидации инфекционной заболеваемости при освобождении Беларуси в годы великой отечественной войны

138

Зорина В.В., Гидранович В.И., Коневалова Н.Ю., Бекиш В.Я.

Эмбриотоксический эффект миграционного аскаридоза при специфическом лечении инвазии хозяина во время беременности

142

Семенов В.М., Бекиш В.Я., Коневалова Н.Ю., Бекиш Л.Э., Гидранович В.И., Зорина В.В.

Способ комбинированного лечения аскаридоза человека антигельминтиком в сочетании с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с селеном

148

Фармакология

Фролова А.В., Бузук Г.Н., Петров П.Т., Дунец Л.Н., Исайчук Д.В., Дубинчик Д.А.

Влияние вида упаковки на сохранение стерильности и фармакологической активности лекарственного средства «ФитоМП»

155

Судебно-медицинская экспертиза

Денисенко А.Г.

Определение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов для установления давности наступления смерти

161

Медицинская психология

Девярых С.Ю.

Психологические особенности мотивации сексуального воздержания в старшем юношеском возрасте (на примере студентов)

167

Педагогика и психология высшей школы

Беляева Л.Е., Шебеко В.И.

Результаты внедрения новой формы управляемой самостоятельной работы студентов в учебный процесс на кафедре патофизиологии

171

Правила для авторов

177

Ecology and hygiene

Shevchuk L.M., Naumenko T.E.

Using differentiated scale of the estimation of the class of danger of the enterprise for the substantiation of actions aimed at the protection of health of the population against the influence of polluting substances in the atmospheric air

Infectious and parasitic diseases

Logvinenko S.M.

Eradication of infectious diseases during the liberation of Belarus in the period of the Great Patriotic war

Zorina V.V., Gidranovich V.I., Konevalova N.Y., Bekish V.Ya.

Embryotoxic effect of migrating ascariasis on specific treatment of host invasion during pregnancy

Semenov V.M., Bekish V.Ya., Konevalova N.Y., Bekish L.E., Gidranovich V.I., Zorina V.V.

The method of combined treatment for ascariasis in human beings with antihelminthic agent coupled with ibuprofen and vitamins antioxidant complex with selenium

Pharmacology

Frolova A.V., Buzuk G.N., Petrov P.T., Dunets L.N., Isaychuk D.V., Dubinchik D.A.

The influence of packing type on the preservation of sterility and pharmacological activity of «PhytoMP» remedy

Forensic medical examination

Denisenko A.G.

The determination of the neutrophilic leukocytes functional activity for establishing the remoteness of death

Medical psychology

Devatykh S.Y.

Psychological characteristics of motivation of sexual abstinence in adolescence (using the students as an example)

Pedagogics and psychology of higher school

Belyaeva L.E., Shebeko V.I.

The results of introduction of innovation form of the operated self-dependent students' work into the teaching process at the chair of pathophysiology

Instructions for authors

ВОЗДЕЙСТВИЕ ПАЗАРИТОВ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

БЕКИШ В.Я., ГИДРАНОВИЧ В.И., БЕКИШ Л.Э., КОНЕВАЛОВА Н.Ю.,
ЗОРИНА В.В., ПАШИНСКАЯ Е.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В обзоре приводятся современные данные литературы и собственных исследований, характеризующие эмбриотоксическое, фетотоксическое, тератогенное, генотоксическое и цитотоксическое воздействие паразитических простейших, плоских и круглых червей на эмбрион или плод млекопитающих и человека. Показано, что паразиты нарушают развитие зародышей млекопитающих и человека или приводят к их гибели. Обсуждаются возможные механизмы морфологических и цитогенетических повреждений эмбриона или плода во время беременности инвазированного паразитами млекопитающих и человека.

Ключевые слова: паразиты, простейшие, гельминты, беременность хозяина.

Abstract. In the review modern literature data and the results of our own researches which describe embryotoxic, fetotoxic, teratogenic, genotoxic and cytotoxic influence of parasitic protozoans, flat and round worms on embryo or fetus of mammals and human beings are presented. It has been shown, that the parasites disturb the development of embryos of mammals and human beings or result in their death. The possible mechanisms of morphological and cytogenetic damages of embryo or fetus invaded during pregnancy by the parasites of mammals and human beings are discussed.

Этиология врожденных пороков плода не устанавливается более чем в 25% случаев, в большинстве случаев не удается выявить ведущий средовой фактор в группе пороков мультифакториального происхождения [52]. В Республике Беларусь ежегодно рождается свыше 3500 детей с наследственной и врожденной патологиями [48]. Возбудители паразитарных заболеваний у млекопитающих и человека в период беременности могут влиять на развитие плода и вызывать внутриматочное заражение эмбриона, проникая через плаценту [27]. Одним из малоизученных эмбриотоксических и терато-

генных факторов биологической природы относят паразитов и выделяемых ими секреторно-экскреторно-соматических продуктов жизнедеятельности. Проблема воздействия паразитов на организм женщины при беременности представляет большой интерес для современных паразитологов в связи с широким распространением инвазионных заболеваний в мире.

Среди паразитов, влияющих на течение беременности, рассматривают простейших и гельминтов.

В связи с этим целью нашего обзора была характеристика современных данных и собственных исследований, показывающих воздействие паразитических простейших и гельминтов на организм млекопитающих и человека при беременности.

Влияние простейших на течение беременности у человека

В современной литературе широко обсуждается вопрос о тератогенном воздействии возбудителей двух протозойных инвазий – малярии и токсоплазмоза.

Малярия у беременных женщин неблагоприятно воздействует на плод, что приводит к снижению его веса при рождении, увеличению риска преждевременных родов и развитию анемии у матери [27]. Клиническая картина малярии в период беременности зависит от иммунного статуса матери. Первородящие наиболее восприимчивы к инвазии, у них часто развивается анемия, которая приводит к их смерти во время беременности [34]. Врожденная малярия у плода развивается в присутствии материнских иммуноглобулинов и гемоглобина плода, но неизвестно, как внутриутробное заражение в дальнейшем воздействует на иммунную систему новорожденного [34]. У женщин, инвазированных возбудителем тропической малярии, с конца первого триместра беременности наблюдается четкое повышение паразитемии, симптомов заболевания и анемии по отношению к небеременным, а у 17,7% новорожденных отмечается снижение массы тела и их трансплацентарное инфицирование [12, 29]. По мнению P. Voeuf et al. [30], тропическая малярия сопровождается массивной инфильтрацией плаценты моноцитами и пигментными отложениями у беременных женщин, что приводит к гипоксии плода и нарушению его обеспечения питательными веществами.

Токсоплазмоз широко распространен среди животных и человека во всем мире. Наиболее часто заболевание встречается в странах Европы и больше всего во Франции (55%) [33]. Человек заражается токсоплазмами при употреблении в пищу сырого или плохо термически обработанного мяса, а также продуктов питания и сырой воды, загрязненных ооцистами паразита [11, 15]. Ежегодно токсоплазмозом инфицируется около 1% населения [24]. Серопораженность токсоплазмозом у женщин репродуктивного периода варьирует в мире от 4 до 100%. В странах Евро-

пы, Азии, Австралии и Америки первичное заражение *T. gondii* во время беременности наблюдается до 310 случаев на 10000 беременностей [40]. В Турции серопораженность токсоплазмозом у женщин репродуктивного возраста находится в пределах от 19,2 до 85%, а врожденный токсоплазмоз у детей наблюдается в 0,1% случаев [28]. У каждой третьей беременной женщины в Турции в первом триместре определяются специфические антитоксоплазмозные иммуноглобулины G [16]. Показатели инфицированности токсоплазмами в различных регионах России колеблются от 15 до 30%, а частота врожденного токсоплазмоза составляет 1-8 случаев на 1000 новорожденных [43].

В Республике Беларусь в последние 5 лет токсоплазмоз серологически определяется у беременных женщин и новорожденных в 22,4-26,8% случаев, ежегодно трем-пяти новорожденным выставляется диагноз врожденного токсоплазмоза с летальным исходом. При анализе результатов аутопсий в Минском городском патологоанатомическом бюро за 2002-2005 гг. морфологически было выявлено 29 случаев токсоплазмоза (3,07% среди инфекционных болезней) [49].

Хронический токсоплазмоз представляет большую угрозу для беременных женщин, так как трансплацентарное инфицирование может привести к преждевременным родам, гибели плода, развитию глухоты, слепоты, отставанию психофизического развития, церебральным параличам, микрофтальмией, гидроцефалией, микроцефалией, микрогирией, ложной порэнцефалией [42, 52]. При инфицировании беременной в первом триместре возможно самопроизвольное прерывание беременности [44]. Вероятность инфицирования плода составляет не более 15%, но тяжесть неврологических дефектов и риск возникновения хориоретинитов у плода выше, если инфекция возникла у женщины в первом триместре беременности. У инфицированных новорожденных врожденный токсоплазмоз часто проявляется в виде генерализованного поражения всего организма [42, 44, 50]. Поражения эмбриона в фетальном периоде могут формироваться в результате предшествую-

щих альтернативно-пролиферативных изменений, наблюдающихся преимущественно в коре больших полушарий, мягкой мозговой оболочке и сетчатке глаз [52].

Приобретенный токсоплазмоз у детей имеет неспецифические клинические признаки [54]. Лимфонодулярная форма острого токсоплазмоза проявляется длительным субфебрилитетом, лимфоаденопатией, гепатоспленомегалией без поражения ЦНС. Глазная форма острого токсоплазмоза манифестирует в виде хориоретинита, длительного субфебрилитета и признаков органического поражения ЦНС. Хронический токсоплазмоз имеет клинические признаки в виде длительного субфебрилитета, лимфоаденопатии, которые сопровождаются астеновегетативным синдромом.

В настоящее время показано, что лечение инвазированной матери не влияет на передачу заболевания плоду и незначительно воздействует на клинические проявления у новорожденного [27]. Поскольку лечение врожденного токсоплазмоза не изменялось на протяжении последних 55 лет, необходима разработка новых эффективных лекарственных препаратов.

Среди других простейших, как возможных биологических тератогенных факторов, представляют интерес возбудители неоспороза и трипаносомоза. Показано, что трансплацентарная передача *Neospora caninum* приводит к возникновению ранних аборт у крупного рогатого скота, гибели эмбрионов или к их врожденному заражению [37]. Человек не заражается неоспорозом, но эта инвазия встречается у приматов [27]. Африканский трипаносомоз у беременных женщин приводит к острому заболеванию плода, в то время как инвазия американским трипаносомозом протекает хронически и ее трансплацентарная передача в эндемичных районах наблюдается редко [27].

Влияние гельминтов на течение беременности у млекопитающих и человека

Влияние трематод на течение беременности у хозяина изучено только при шистосо-

мозах. Показано, что у беременных коров, инвазированных *Shistosoma mattheei*, наблюдается трансплацентарная передача специфических шистосоматидных антигенов и иммуноглобулинов G1 антител [41]. При экспериментальном шистосомозе беременность утяжеляет течение заболевания за счет стимуляции выработки специфических паразитарных интерлейкинов - 4 [35]. У пренатально зараженных свиней *Shistosoma japonicum* достоверно повышаются уровни интерлейкинов - 4, - 10, - 12 и фактора некроза опухолей- α по сравнению с контрольными животными [14]. У детей, родившихся от матерей, перенесших во время беременности шистосомоз Мэнсона, пролеченных антигельминтиками, в течение пяти лет снижается эффективность иммунизации, нарушается интеллектуальное развитие, повышается предрасположенность к инфекционным и паразитарным заболеваниям [1, 38].

В настоящее время имеется единственное сообщение о возможном внутриутробном заражении финнами цестод. Показано, что цистицерки *Taenia hydatigena* могут локализоваться в хорион-аллантаической мембране эмбриона у инвазированных животных [26].

Большой интерес при изучении взаимоотношений в системе паразит-хозяин при беременности придает паразитическим нематодам. К наиболее распространенным геогельминтозам относят аскаридоз, некатороз, трихоцефалез [2]. Основным осложнением гельминтозов при беременности считается анемия, развитие которой приводит к снижению роста плода, повышению перинатальной смертности и заболеваемости у новорожденных [13, 34]. В случаях снижения уровня гемоглобина менее 70 г/л у беременной женщины вероятность перинатальной смертности и гибели новорожденного увеличивается в 500 раз [34]. По мнению U. Herter et al. [39], беременность у женщин не снижает и не увеличивает их восприимчивость к аскаридозу, трихоцефалезу, некаторозу. В то же время показано, что аскаридоз и трихоцефалез наблюдаются у беременных жительниц Африки чаще (66%), чем у небеременных (36%) [18]. P.H. Nguyen et al. [16] при копрологическом обследовании населения Вьетнама установили,

что 76% женщин репродуктивного возраста инвазированы одним или несколькими видами геогельминтов, 36% – некаторами, 59% – аскаридами, 28% – власоглавами. По мнению авторов, высокая пораженность женщин репродуктивного возраста определяет необходимость проведения массовой дегельминтизации из-за опасности нарушения протекания беременности [17]. При обследовании беременных жительниц Восточной Кении было установлено, что у 76,2% паразитирует один вид геогельминтов (аскарида, некатор, власоглав), у 52,3% – вместе с *Ascaris lumbricoides*, у 39,5% – вместе с *Necator americanus* и у 29% – вместе с *Trichuris trichiura* [17]. Показано, что нахождение паразитов в билиарной системе печени у женщин, больных аскаридозом, приводит к спонтанным абортam или преждевременным родам [23]. М.В. Куропатенко и Т.И. Шпилева [47] установили, что у серопозитивных по токсокарозу женщин чаще наблюдаются осложнения во время беременности в виде раннего токсикоза, тошноты, рвоты, отеков, дерматозов, угроз прерывания беременности, многоводия. У новорожденных детей, рожденных от этих матерей, чаще встречаются низкие показатели по шкале Апгар, осложнения в виде интранатальной гипоксии, аллергодерматитов. По мнению авторов, наличие серопозитивности по токсокарозу у женщин репродуктивного возраста следует рассценивать как фактор риска акушерской и перинатальной патологии [47].

Наибольший объем исследований по изучению возможных эмбрио-, фетотоксических свойств различных компонентов из тканей аскарид в эксперименте был проведен J. Blazkowska и соавт. [5, 6, 7, 20, 21]. Самкам мышей линии BALB/C вводили внутривбрюшинно трипсиновый и α -химотрипсиновый ингибиторы из тканей *Ascaris suum* и *A. lumbricoides* в дозах 20-80 мг/кг/день с 8-го по 12-й дни беременности, а на 19-й день учитывали гибель и морфологические изменения эмбрионов. Установлено, что трипсиновый и α -химотрипсиновый ингибиторы обладают эмбриотоксическим и тератогенным действиями, достоверно повышая число погибших эмбрионов и вызывая рост числа зародышей

с расщелинами неба, микрогнатиями, сращением ребер, грыжами спинного и головного мозга [5, 7, 20]. Также были установлены эмбриотоксические и тератогенные воздействия гомогената из тканей акарид, трипсинового и α -химотрипсинового ингибиторов из тканей *A. suum* на куриные эмбрионы [6, 21].

При введении гомогената из тегументов аскарид (0,6-1,2 г белка аскарид/кг/день) беременным мышам на ранних стадиях органогенеза (5-9 дни беременности) наблюдалось снижение числа живых эмбрионов, увеличение количества резорбций, уменьшение оксификации скелета, а также рост числа эмбрионов с экзенцефалией, краниомегалией и внутренней гидроцефалией [3]. У сенсibilизированных беременных самок снижалась масса тела, увеличивались уровни смертности, вагинальных гемморагий, внутриматочных резорбций [3].

Внутривбрюшинное введение α -химотрипсинового ингибитора из тканей аскарид (40-300 мг/кг/день) на поздних стадиях органогенеза (8-12 дни гестации) обладает токсическим действием на течение беременности у мышей [8]. В низких дозах (40-80 мг/кг/день) α -химотрипсиновый ингибитор вызывал снижение числа живых плодов и увеличивал количество резорбций плодов, тогда как в высоких дозах (80-300 мг/кг/день) он обладал токсическим воздействием на организм самок. Токсическое влияние приводило к снижению массы тела самок, увеличению вагинальных гемморагий, внутриматочных резорбций, выкидышей и смертности, которые наблюдались сразу после введения α -химотрипсинового ингибитора [8]. По мнению J. Blazkowska и соавт. [8], половина летальной дозы ингибитора для самок составляет 116 мг/кг/день.

В дальнейшем было показано, что экстракт из свиных аскарид в высоких дозах (0,6-1,4 г белка из аскарид/кг/день) при его внутривбрюшинном введении на поздних стадиях органогенеза вызывал у беременных самок снижение массы тела, способствовал росту вагинальных гемморагий, внутриматочных резорбций и смертности животных [9]. Половина летальной дозы для самок составила 0,6-1,4 г белка из аскарид/кг/день [9].

После внутрибрюшинного введения α -химотрипсिनного ингибитора из тканей аскарид в суточной дозе 40-80 мг/кг с 12 по 15 дни гестации (стадия развития плода) у самок наблюдалась кровоточивость матки, увеличивалось число выкидышей, снижалась масса тела мышей [4]. Эмбриотоксический эффект ингибитора из аскарид характеризовался увеличением внутриматочной гибели плодов, снижением числа живых эмбрионов, оксификации скелета, патологическими изменениями в тканях и органах плодов, развитием гидронефроза [4].

Внутрибрюшинное введение пепсинового ингибитора из тканей свиной аскариды (100-300 мг/кг/день) самкам мышей линии BALB/c с 6-го по 15-ый дни беременности сопровождалось эмбриотоксическим эффектом, который характеризовался увеличением постимплантационной гибели в 4-11 раз за счет роста внутриматочных резорбций, гибели эмбрионов, а также характеризовался снижением массы эмбрионов, оксификации их скелетов, развитием у плодов гидронефроза и внутренней гидроцефалии [10].

При экспериментальном аскаридозе нами было установлено, что метаболиты мигрирующих личинок свиной аскариды обладают эмбриотоксическим воздействием к 14-му дню беременности, которое было обусловлено ростом предимплантационной гибели зародышей в 4,27-6 раз при оплодотворении после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии), а также увеличением постимплантационной гибели эмбрионов в 2,66-4,16 раза при заражении после наступления беременности (4-ый и 14-ый дни инвазии). Эмбриотоксический эффект сопровождался достоверным снижением массы эмбрионов и их краниокаудального размера в 1,07-1,63 раза [46].

При применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток установлено, что миграция личинок аскарид при заражении на 10-й день после оплодотворения (4-ый день инвазии) сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических клетках костного мозга самок и в клетках их эмбрионов на 14-ый день беременности [45]. Инвазия сопровождается увеличе-

нием количества однопочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга достоверно на 4,52% и в клетках эмбрионов на 3,77%, а также ростом числа апоптотических клеток в 7,2-12,3 раза. При оплодотворении на 4-ый и 10-ый дни после заражения (18-ый и 28-ой дни инвазии) мигрирующие личинки аскарид обладали генотоксическим воздействием на клетки эмбрионов в виде роста в 1,3-2,42 раза процента поврежденной ДНК. В клетках костного мозга самок и их эмбрионов синхронно наблюдался рост апоптотических клеток в 2,25-15 раз [45].

Среди биогельминтов, влияющих на протекание беременности у хозяина, рассматриваются трихинеллы и филярии. G.G. Nucez et al. в 2008 г. [18] при иммунологическом обследовании плаценты и пупочных канатиков, полученных от женщин, перенесших трихинеллез во время беременности, обнаружили специфические трихинеллезные антитела и иммуноглобулины G, E, A, M, что, по мнению авторов, может указывать на возможную трансплацентарную передачу личинок паразита [18].

Нами было установлено, что метаболиты половозрелых трихинелл и их личинок обладают эмбриотоксическим воздействием к 14-му дню беременности самок белых беспородных мышей, которое характеризуется при заражении животных на 1-ый и 10-ый дни беременности повышением предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов в 6-12 и в 5-5,6 раза соответственно на 14-ый (миграционная стадия) и 4-ый (кишечная стадия) дни инвазии [51]. Эмбриотоксический эффект трихинелл сопровождался уменьшением средней массы эмбрионов и краниокаудального размера в 1,07-1,60 раза по отношению к контрольным показателям. Инвазия трихинеллами к 14-му дню беременности мышей при скрещивании на 4-ый (кишечная стадия), 10-ый (миграционная стадия) и 21-ый (мышечная стадия) дни после заражения сопровождался эмбриотоксическим эффектом в виде роста предимплантационной гибели до 98-99%.

При применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток нами было

показано, что при заражении трихинеллами на 1-ый день после оплодотворения к 14-му дню инвазии наблюдаются генотоксический и цитотоксический эффекты в соматических клетках костного мозга самок и их эмбрионов, которые характеризовались достоверным увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга на 7% и в клетках эмбрионов на 8,24%, а также ростом числа апоптотических клеток в 5,8-9,9 раз [53]. При скрещивании на 13-й (миграционная стадия) и 21-й (мышечная стадия) дни после заражения к 27-му и 35-му дням инвазии секреторно-экскреторные продукты трихинелл обладали генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на клетки костного мозга самок в виде роста в 1,9-4,3 раза процента поврежденной ДНК, а также числа апоптотических клеток в 7-11 раз.

При экспериментальном нипостронгилоидозе показано, что беременность хозяина стимулирует развитие паразита и повышает выделение им яиц [36]. Не установлено достоверных отличий в морфологии внутренних органов, транспорте глюкозы при заражении лактирующих и нелактирующих самок мышей яйцами кишечной нематоды *Heligmosomoides polygugus*, и инвазия протекала одинаково [22]. В пупочных канатиках, полученных от беременных женщин, больных филяриозами, обнаружены высокие уровни специфических паразитарных антител и иммуноглобулинов Е, передающихся трансплацентарно и обуславливающих пренатальную сенсibilизацию плода к антигенам паразита [32]. У детей, рожденных от матерей, больных онхоцеркозом, установлена высокая предрасположенность к этому заболеванию [27]. Инвазии аскаридами, власоглавами, некаторами и мансонелами у беременных женщин, больных малярией, приводит к утяжелению анемии за счет снижения уровня гемоглобина и сывороточного железа по сравнению с наличием только одного заболевания [25, 31].

Заключение

Паразитические простейшие и гельминты представляют серьезную опасность для

организма женщины и плода во время беременности. Паразиты могут обладать эмбриотоксическим, фетотоксическим и тератогенным воздействиями на эмбрион или плод, нарушая его развитие или приводя последнего к гибели. При экспериментальных аскаридозе и трихинеллезе паразиты синхронно повреждают геном самок-мышей и их эмбрионов, обладая генотоксическим и цитотоксическим воздействиями. По нашему мнению, главным механизмом генотоксического и цитотоксического воздействия гельминтов на соматические и генеративные клетки хозяина служит развитие окислительного и нитрозирующего стресса. В случае снижения эффективности трансплацентарного барьера или проникновения паразитов через плаценту в эмбрион возможно нарушение баланса между выработкой активных форм кислорода, монооксида азота и работой системы антиоксидантной защиты в эмбриональных клетках. До сих пор неизвестно, как перенесенная паразитарная инвазия у беременных млекопитающих и человека влияет на дальнейшее антенатальное и постнатальное развитие потомства. Не изучено состояние генома организма хозяина и возможные эмбриотоксические изменения при специфической, патогенетической и антиоксидантной терапии во время беременности инвазированного гельминтами хозяина. Раскрытие генотоксических, цитотоксических, эмбриотоксических и тератогенных воздействий инвазии гельминтами на клетки млекопитающих даст возможность выявить факторы, определяющие врожденную патологию, объяснить передачу мутаций в генеративных клетках от инвазированных родительских особей потомкам, разработать способы профилактики врожденных уродств у млекопитающих и человека.

Литература

1. A randomised controlled trial of the effects of albendazole in pregnancy on maternal responses to mycobacterial antigens and infant responses to bacille Calmette-Guérin (BCG) immunisation / A.M. Elliott [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 5. – P. 115-123.
2. Soil-transmitted helminthes infections: ascariasis, trichuriasis, and hook-worm / J. Bethony [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1521-1532.

3. Blaszkowska, J. Disturbance of mouse pregnancy after injection of *Ascaris* homogenate during early organogenesis / J. Blaszkowska // *Wiad. Parazytol.* – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 369-378.
4. Blaszkowska, J. Effect of *Ascaris* chymotrypsin inhibitor on fetal development of mice / J. Blaszkowska // *Wiad. Parazytol.* – 2004. – Vol. 50, N 3. – P. 513-518.
5. Blaszkowska, J. Embryotoxic and teratogenic action of trypsin inhibitor of *Ascaris lumbricoides* in mice / J. Blaszkowska // *Acta Parasitologica.* – 1998. – Vol. 43, N 2. – P. 103-108.
6. Blaszkowska, J. The effect of *Ascaris suum* homogenate and its proteolysis inhibitors on chicken embryos / J. Blaszkowska // *Helminthologia.* – 1998. – Vol. 35, N 1. – P. 37-42.
7. Blaszkowska, J. The effect of *Ascaris* tegumental homogenate and 6-chymotrypsin inhibitor isolated from the nematode on mouse pregnancy / Blaszkowska, J. // *Helminthologia.* – 1999. – Vol. 36, N 4. – P. 225-234.
8. Blaszkowska, J. Preliminary evaluation of maternotoxic effect of *Ascaris* alpha-chymotrypsin inhibitor in mice / J. Blaszkowska, R. Kadlubowski // *Wiad. Parazytol.* – 2001. – Vol. 47, N 4. – P. 705-710.
9. Blaszkowska, J. Preliminary evaluation of maternotoxic effect of *Ascaris* extract in mice / J. Blaszkowska // *Wiad. Parazytol.* – 2003. – Vol. 49, N 2. – P. 187-194.
10. Blaszkowska, J. Prenatal toxicity of *Ascaris* pepsin inhibitor in mice / J. Blaszkowska // *Reprod. Toxicol.* – 2008. – Vol. 25, N 2. – P. 263-270.
11. Bowie, W.R. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water / W.R. Bowie, A.S. King, D.H. Werker // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350. – P. 173-177.
12. Characterization of malaria in pregnancy and identification of markers of placental infection with *Plasmodium falciparum* / M.F. Ofori [et al.] // Abstract of XIth International Congress of Parasitology, Glasgow, Scotland, 6-11 August, 2006 yr. – 2006. – P. 347.
13. Christian, P. Antenatal anthelmintic treatment, birth weight, and infant survival in rural Nepal / P. Christian, S.K. Khatry, K.P. Jr. West // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 981-983.
14. Cytokine mRNA profiles in pigs exposed prenatally and postnatally to *Schistosoma japonicum* / M.E. Techau [et al.] // *Vet. Res.* – 2007. – Vol. 38, N 1. – P. 25-36.
15. Dubley, J.P. Toxoplasmosis in sheep, goats, pigs, cattle and man / J.P. Dubley // Boca Raton, Florida: CRC Press. – 1988. – P. 61-114.
16. Ertug, S. Seroprevalence and risk factors for toxoplasma infection among pregnant women in Aydin province, Turkey / S. Ertug [et al.] // *BMC Public Health.* – 2005. – Vol. 5, N 66. – P. 321-328.
17. Geohelminth infections among pregnant women in Rural Western Kenya; a cross-sectional study / Anna M. van Eijk [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – Vol. 3, N 1. – P. 370-382.
18. Immunoparasitological evaluation of *Trichinella spiralis* infection during human pregnancy: a small case series / G.G. Nucez [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 102, № 7. – P. 662-668.
18. Increased prevalence of intestinal helminth infection during pregnancy in a Sub-Saharan African community / A.A. Adegnika [et al.] // *Wien. Klin. Wochenschr.* – 2007. – Vol. 119, N 23-24. – P. 712-716.
19. Intestinal helminth infections among reproductive age women in Vietnam: prevalence, co-infection and risk factors / P.H. Nguyen [et al.] // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* – 2006. – Vol. 37, N 5. – P. 865-874.
20. Kadlubowski, R. Teratogenic action of alpha-chymotrypsin inhibitor of *Ascaris lumbricoides* in mice / Med. Dosw. Mikrobiol. – 1993. – Vol. 45, N 3. – P. 401-405.
21. Kadlubowski, R. The effect of *Ascaris lumbricoides* suis homogenate and its trypsin inhibitor in chick embryo / R. Kadlubowski, J. Blaszkowska // *Wiad. Parazytol.* – 2000. – Vol. 46, N 3. – P. 369-378.
22. Kristan, D.M. Effects of intestinal nematodes during lactation: consequences for host morphology, physiology and offspring mass / D.M. Kristan // *J. Exp. Biol.* – 2002. – Vol. 205, № 24. – P. 3955-3965.
23. Management of biliary ascariasis in pregnancy / O.J. Shan [et al.] // *World. J. Surg.* – 2005. – Vol. 29, N 10. – P. 1294-1298.
24. Montoya, J.G. Toxoplasmosis / J.G. Montoya, E.G. Liesenfeld // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 1965-1972.
25. Malaria and hookworm infections in relation to haemoglobin and serum ferritin levels in pregnancy in Masindi district, western Uganda / R. Ndyomugenyi [et al.] // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 102, N 2. – P. 130-136.
26. *Cysticercus tenuicollis* vesicle in fetal structures: report of a case / R. Payan-Carreira [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2008. – Vol. 43, N 6. – P. 764-766.
27. Peterson, E. Parasite and pregnancy / E. Peterson // Abstract of XIth International Congress of Parasitology, Glasgow, Scotland, 6-11 August, 2006 yr. – P. 345.
28. Peterson, E. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis / E. Peterson, A. Pollak, I. Reiter-Owona // *Int. J. Parasitol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 115-144.
29. Phenotype and serological characterization *Plasmodium falciparum* freshly isolated from infected human placentas / N. Tuikue Ndam [et al.] // Abstract of XIth International Congress of Parasitology, Glasgow, Scotland, 6-11 August, 2006 yr. – P. 350.
30. Placental hypoxia and functional impairment in pregnancy-associated malaria / P. Boeuf [et al.] // Abstract of XIth International Congress of Parasitology, Glasgow, Scotland, 6-11 August, 2006 yr. – P. 348.
31. *Plasmodium falciparum* and helminth coinfection in a semi urban population of pregnant women in Uganda / S.D. Hillier [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198, N 6. – P. 920-927.
32. Prenatal allergic sensitization to helminth antigens in offspring of parasite-infected mothers / G.J. Weil [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 71, N 5. – P. 1124-1129.

33. Risk factors for toxoplasma infection in pregnancy: a case control study in France / L. Baril [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 31. – P. 305-309.
34. Santico, R. Effects of chronic parasitosis on women's health / R. Santico // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 1997. – Vol. 58, N 1. – P. 129-136.
35. Schistosoma-induced pathology is exacerbated and Th2 polarization is enhanced during pregnancy / I.O. Farah [et al.] // *In Vivo.* – 2007. – Vol. 21, N 4. – P. 599-602.
36. Swanson, J.A. Host influences on reproduction and establishment of mouse-adapted *Nippostrongylus brasiliensis* (Nematoda) / J.A. Swanson, L.W. Bone // *J. Parasitol.* – 1983. – Vol. 69, N 5. – P. 890-896.
37. The host-parasite relationship in pregnant cattle infected with *Neospora caninum* / E.A. Innes [et al.] // *Abstract of XIth International Congress of Parasitology, Glasgow, Scotland, 6-11 August, 2006.* – P. 346.
38. The impact of helminths on the response to immunization and on the incidence of infection and disease in childhood in Uganda: design of a randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial trial of deworming interventions delivered in pregnancy and early childhood / A.M. Elliott [et al.] // *Clinical Trials.* – 2007. – Vol. 4. – P. 42-45.
39. The influence of pregnancy on intestinal parasite infection in Thai women / U. Herter [et al.] // *Acta Trop.* – 2007. – Vol. 101, N 3. – P. 200-206.
40. Tenter, A.M. *Toxoplasma gondii*: from animals to human / A.M. Tenter, A.R. Heckeroth, L.M. Weiss // *Int. J. Parasitology.* – 2000. – Vol. 30. – P. 1217-1258.
41. Transplacental transfer of schistosomal circulating antigens in cows / S. Gabriel [et al.] // *Parasite Immunology.* – 2002. – Vol. 24, N 11-12. – P. 521-525.
42. Барычева, Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза / Л.Ю. Барычева // *Рос. вестн. перинатологии.* – 2004. – №2. – С.55-59.
43. Гончаров, Д.Б. Токсоплазмоз: роль в инфекционной патологии человека и методы диагностики / Д.Б. Гончаров // *Мед. паразитол.* – 2005. – №4. – С. 52-58.
44. Землянский, О.А. О сероэпидемиологии токсоплазмоза у беременных женщин и новорожденных / О.А. Землянский // *Медицинская паразитология.* – 2004. – №3. – С.40-42.
45. Зорина, В.В. Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности / В.В. Зорина, О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш // *Вестн. ВГМУ.* – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120-127.
46. Зорина, В.В. Эмбриотоксическое воздействие мигрирующих личинок свиной аскариды на млекопитающих / В.В. Зорина, В.Я. Бекиш // *Теория и практика борьбы с паразитарными заболеваниями: мат. докл. науч. конф., посвящ. 80-летию со дня рождения А.С. Бессонова.* – Вып. 10. – М., 2009. – С. 181-184.
47. Куропатенко, М.В. Токсокароз у беременных женщин / М.В. Куропатенко, Т.И. Шпилева // *Актуал. вопросы медицинской биологии и паразитологии: мат. юбилейной науч.-практ. конф., посвящ. 200-летию кафедры биологии им. акад. Е.Н. Павловского.* – СПб., 2009. – С. 61.
48. Лазюк, Г.И. Профилактика врожденных пороков развития медико-генетической службой / Г.И. Лазюк, О.В. Прибушня // *Здравоохранение.* – 2002. – № 4. – С. 2-4.
49. Недзведь, М.К. Частота и морфологическая диагностика токсоплазмоза в аутопсийном материале / М.К. Недзведь, Н.В. Корнев, Т.М. Недзведь // *Достижения и перспективы развития современной паразитологии: тр. V Респ. науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2006.* – С. 67-70.
50. Пашанина, Т.П. Распространение токсоплазмоза и методы его лабораторной диагностики / Т.П. Пашанина // *Медицинская паразитология.* – 2005. – №1. – С.51-54.
51. Пашинская, Е.С. Генотоксическое и цитотоксическое воздействие трихинеллезной инвазии на наследственный аппарат клеток эмбрионов и соматические клетки беременных мышей / Е.С. Пашинская, Е.Ю. Маханькова, В.Я. Бекиш, В.В. Побяржин // *Студенческая медицинская наука XXI в.: мат. VIII Международ. конф., 13-14 нояб. 2008 г./ под общ. ред. В.П. Дейкало.* – Витебск, 2008. – С. 287-289.
52. Тератология человека. Руководство для врачей / И. А. Кириллова [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. – 2-е изд., перер. и доп. – М.: Медицина, 1991. – С. 41-42.
53. Пашинская, Е.С. Показатели метода ДНК-комет в эмбриональных и соматических клетках мышей при трихинеллезе / Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин, В.Я. Бекиш // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Мат. 64 юбилейной науч. сессии ВГМУ, посвящ. 75 летию его образования, 26-27 марта 2009 г./ под ред. В.П. Дейкало.* – Витебск, 2009. – С. 580-582.
54. Ясинская, Л.И. Манифестация токсоплазмоза у детей / Л.И. Ясинская, И.Г. Германенко, Л.В. Зайцева // *Достижения и перспективы развития современной паразитологии: тр. V Респ. науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2006.* – С. 71-75.

Поступила 02.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ АЛКАЛОИДОВ ЧИСТОТЕЛА

ЗВЕРИНСКИЙ И.В.*, МЕЛЬНИЧЕНКО Н.Г.*, ПОПЛАВСКИЙ В.П.*, ТЕЛЕГИН П.Г.*, ЛИС Р.Е.**

ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»*,
Центральная научно-исследовательская лаборатория Гродненского государственного
медицинского университета**

Резюме. Исследовали влияние алкалоидов чистотела, выделенных из корневой части растения на структуру и функцию печени крыс. Установлено, что введение алкалоидов чистотела в дозах 5, 10 и 20 мг/кг, внутривентриально, в течение 10 дней приводило к активации цитохром Р450-зависимых монооксигеназ печени и увеличению образования тимол-альбумин-липидного комплекса в сыворотке крови (тимоловая проба). При введении алкалоидов в дозе 20 мг/кг наблюдалось снижение активности холинэстеразы в крови и выявлены признаки гепатита: диффузный лимфоцитоз, нейтрофилез и образование лимфогранул.

Ключевые слова: печень, алкалоиды чистотела, цитохром Р450, мезенхимально-воспалительный синдром.

Abstract. The effect of celandine alkaloids isolated from the root part of the plant on the structure and function of the liver of rats was studied. The administration of celandine alkaloids for 10 days at the doses 5, 10 and 20 mg/kg, intraperitoneally was determined to result in activation of cytochrome of P450-dependent monooxygenases of the liver and increase of thymol-albumin-lipid complex formation in blood serum thymol test. When celandine alkaloids were administered at the dose 20 mg/kg reduction in the activity of cholinesterase in blood serum was observed and hepatitis signs: diffuse lymphocytosis, neutrocytosis and lymphogranuloma formation were found.

Принято считать, что применение лекарственных трав или препаратов на их основе в терапии не оказывает токсического действия на печень. Однако анализ литературы показывает, что использование растительных препаратов в лечении может спровоцировать острую печеночную недостаточность [1].

В народной медицине Западной Европы, стран и Китая экстракты чистотела использовали в качестве противовоспалительных, противомикробных, противоопухоле-

вых и противовирусных средств. В настоящее время чистотел применяют в основном при заболеваниях печени, желчного пузыря и как болеутоляющее средство при язвенной болезни [2].

В последнее время в научной литературе, описан ряд случаев острого поражения печени после назначения экстракта чистотела. Отмена лекарственного средства чистотела приводила к нормализации функции печени. Природа этого феномена неизвестна [3].

Фармакологическая активность большинства средств из чистотела обусловлена, прежде всего, наличием в нем алкалоидов, имеющих разную фармакологическую активность [4]. Состав алкалоидов чистотела неоднозначен и по структуре может быть отнесен к разным ти-

Адрес для корреспонденции: 230030, г. Гродно, БЛК, 50, ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси», лаборатория биохимической токсикологии и наркологии, тел. 80152-436511, факс 8 0152 434121. – Зверинский И.В.

пам изохинолиновых производных: подгруппа протоберберина – берберин, коптизин, стилопин; подгруппа протопина – протопин, аллокриптопин; подгруппа бензофенонтридина – хелидонин, хелеритрин, хелирубин, сангвинарин [4]. Чешскими исследователями был изучен алкалоидный состав корней чистотела. Среди выделенных алкалоидов свыше 63% от суммарного состава приходилось на хелидонин, затем шел протопин – порядка 20%, аллокриптопин ~ 10.5% и гомохелидонин ~ 2%. Чуть менее 2% пришлось на долю вместе взятых сангвинарина, хелеритрина, хелирубина, хелилютина. Коризамин, берберин и коптизин вместе составили около 1%; стилопин, хеламин и хеламидин ~ 0.1, 0.2 и 0.3% соответственно [5].

Целью настоящего исследования было изучение действия суммы алкалоидов чистотела, выделенных из корневой части растения на структуру и функцию печени крыс.

Методы

Опыты проведены на 40 крысах-самцах породы Wistar массой 180-220 г. Крысы содержались на стандартном рационе вивария, при естественном освещении и температуре 23-25°C. Животные были разбиты на три экспериментальные группы (n=10). Первой группе животных вводили алкалоиды чистотела в дозе 5 мг/кг, второй – 10 мг/кг и третьей – 20 мг/кг. Алкалоиды вводили внутрибрюшинно, на протяжении 10 дней. Раствор суммы алкалоидов чистотела готовили непосредственно перед инъекцией. Для растворения алкалоидов использовали 0.05 М трис-HCl буфер pH 6.5. Контрольным животным вводили физиологический раствор в объеме 0.4 мл/100 г веса, внутрибрюшинно. Процентное содержание основных представителей изохинолиновых подгрупп во вводимой алкалоидной фракции было следующим: хелидонин – 43.5%; сангвинарин – 0.6%; хелеритрин – 1.1%; протопин – 28.9%; коптизин – 18.3% и берберин – 4.7%. Алкалоиды чистотела для исследований были любезно предоставлены Nowicky Pharma (Вена, Австрия).

Через 24 часа после последнего введения животных декапитировали. Производи-

ли забор крови. Вскрывали брюшную полость, отрезали часть печени для морфологического анализа, а оставшуюся печень промывали 1.15% раствором KCl. Методом дифференциального центрифугирования выделяли микросомальную фракцию печени. Микросомальный осадок ресуспендировали в 0.05 М трис-буфер содержащий 1мМ ЭДТА и 20% глицерина. Все процедуры производились при температуре +4°C. Микросомы замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C до последующих биохимических исследований.

В сыворотке крови определяли содержание среднемолекулярных пептидов, триглицеридов, тимол-липидного комплекса (тимоловая проба), активность АЛТ, АсАТ, щелочной и кислой фосфатаз, холинэстеразы с использованием коммерческих аналитических наборов Анализ-Х (Беларусь), Corma (Польша), Lachema (Чехия) согласно прилагаемым инструкциям.

Содержание цитохрома b5 в микросомальной фракции печени определяли по изменению разницы поглощения окисленной и восстановленной форм гемопротейна, а цитохрома P450 – по изменению величины поглощения комплекса восстановленного цитохрома P450 с окисью углерода при $\lambda=450$ нм. В качестве восстановителя гемопротейнов использовали дитионит. Концентрацию цитохрома b₅ рассчитывали по коэффициенту экстинкции $164 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, а цитохрома P450 – $91 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

Каталитическую активность цитохром P450-зависимых монооксигеназ печени оценивали путем измерения скорости деметилирования этилморфина (цитохром P450 3A-зависимая реакция) [6], аминопирина (цитохром P450 2C11 и 3A2-зависимая реакция) [7] и метанола (цитохром P450 2E1-зависимая реакция) [8] по образованию формальдегида. Реакции деалкилирования этилморфина (2 мМ), аминопирина (2 мМ) и метанола (3 мМ) проводили в 100 мМ трис-HCl буфера (pH 7.4), содержащего 16 мМ MgCl₂, 2 мМ NADPH, в течение 10 мин при 37°C. Образующийся формальдегид определяли по реакции Nash [9].

Содержание цитохромов и их каталитическую активность рассчитывали на 1 мг

микросомального белка, определяемого по методу Лоури [10].

Гистологические препараты печени готовили по стандартным методикам. Кусочки печени фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина с последующей проводкой через спирты, заключали в парафин, изготавливали серийные срезы толщиной 5-7 мкм, которые после депарафинирования окрашивали гематоксилином и эозином. Для получения микрофотографий использовалась установка с цифровой камерой Canon EOS 300D. Для определения площади ядер гепатоцитов применяли программу «Морфометрия-4» (РФ).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при введении суммы алкалоидов чистотела в дозах 5, 10 и 20 мг/кг/день, внутрибрюшинно, в течение 10 суток увеличивается активность цитохром Р450-зависимых монооксигеназ печени крыс. Так, активность этилморфин N-деметилазы

(цитохром Р450 3А-зависимая реакция) после введения алкалоидов чистотела в дозе 10 и 20 мг/кг возрастает в сравнении с контрольной группой на 34 и 26%% ($p<0.05$) соответственно. Активность аминопирин N-деметилазы увеличивается во всех трех экспериментальных группах на 48, 64 и 39%% ($p<0.05$). Каталитическая активность метанол О-деметилазы (цитохром Р450 2Е1-зависимая реакция) возрастает только в I и III группах на 28 и 60%% ($p<0.05$) в сравнении с контрольной группой (таблица).

Цитохром Р450-зависимые монооксигеназы являются суперсемейством ферментов, отвечающих за защиту организма от ксенобиотиков. В большинстве случаев при введении лекарственных препаратов или других ксенобиотиков наблюдается увеличение активности цитохрома Р450 как следствие адаптационной реакции организма к чужеродному веществу. Хорошо известно, что многие субстраты цитохрома Р450 обладают индуцирующим эффектом на гемопротеин. Анализ литературы показывает, что в метаболизме протопина участвуют изоформы Р450 2D1, 2C11, 3A4 и 1A2 [11], а берберина 2D6, 2C9 [12]. С другой

Таблица

Некоторые биохимические показатели крови и печени крыс после 10-дневного введения суммы алкалоидов чистотела в дозе 5, 10 и 20 мг/кг/день, внутрибрюшинно

Показатель	Контроль	I группа (5 мг/кг)	II группа (10 мг/кг)	III группа (20 мг/кг)
АлАТ, МЕ/л	41.73±3.66	49.25±3.45	45.76±5.74	41.96±5.26
АсАТ, МЕ/л	61.93±1.63	62.73±3.18	65.12±4.25	62.55±6.44
Щелочная фосфатаза, мкат/л	1.49±0.14	1.78±0.21	1.25±0.14	1.91±0.24
Кислая фосфатаза, нкат/л	579.7±87.2	365.0±68.9	426.7±54.6	416.9±99.3
Холинэстераза, мкКат/л	4.25±0.40	3.84±0.36	3.90±0.43	2.65±0.25*
Триглицериды, ммоль/л	0.67±0.11	0.41±0.12	0.47±0.11	1.04±0.32
Молекулы средней массы, г/л	1.34±0.08	1.10±0.10	1.38±0.12	1.48±0.12
Тимоловая проба, ед S-H	5.27±0.39	8.79±1.37*	8.88±1.12*	9.31±1.04*
Цитохром Р450, нмоль/мг белка	0.52±0.04	0.62±0.08	0.47±0.04	0.41±0.06
Цитохром b ₅ , нмоль/мг белка	0.37±0.03	0.41±0.04	0.37±0.03	0.45±0.05
Этилморфин N-деметилаза, нмоль НСНО/мин/мг белка	5.18±0.41	5.50±0.57	6.94±0.53*	6.53±1.09
Аминопирин N-деметилаза, нмоль НСНО/мин/мг белка	2.88±0.16	4.27±0.28*	4.74±0.09*	3.95±0.69*
Метанол О-деметилаза, нмоль НСНО/мин/мг белка	2.27±0.15	2.91±0.25*	2.62±0.09	3.62±0.78*

Примечание: * – $p<0.05$ к контролю.

стороны, сангвинарин взаимодействует с активным центром цитохрома P450 1A1 без дальнейшей метаболической трансформации [13]. Мы предполагаем, что при введении алкалоидов чистотела происходит активация цитохромов P450 3A1, 2C11 и 2E1.

Введение суммарной фракции алкалоидов чистотела в дозе 20 мг/кг на протяжении 10 дней вызывает снижение активности холинэстеразы в сыворотке крови на 38% ($p < 0.05$) (таблица). Синтез холинэстеразы, как и альбумина, происходит в гепатоцитах. Поэтому исследования активности холинэстеразы рассматривается как важный лабораторно-диагностический тест, отражающий, прежде всего, синтетическую функцию печени. Степень снижения активности фермента в крови соответствует тяжести и распространенности поражения печеночных клеток. Острые гепатиты, а также хронические заболевания печени характеризуются падением активности фермента [14]. В связи с тем, что снижение активности холинэстеразы при патологиях печени часто сопровождается увеличением активности АлАТ и АсАТ и тем фактом, что время полужизни фермента составляет 12-14 суток, мы полагаем, что падение активности холинэстеразы при введении алкалоидов чистотела связано в меньшей степени с деструктивным действием алкалоидов на паренхиму

печени и в большей степени с непосредственным прямым ингибированием фермента, что было ранее показано в ряде работ [15, 16].

Во всех трех экспериментальных группах статистически достоверно увеличены показатели тимоловой пробы на 66, 69 и 77% соответственно, которая относится к основным маркерным реакциям при мезенхимально-воспалительном синдроме печени. В основе развития данного синдрома лежат аутоиммунные процессы.

Анализ гистологических препаратов контрольной и опытных групп не выявил нарушений в архитектонике печени. Отчетливо просматривается дольковое строение, гепатоциты располагаются в виде балок, расходящихся радиально от центральной дольковой вены. Между балками находятся синусоиды. Долька окружена по периферии невыраженными прослойками междольковой соединительной ткани, содержащими печеночные триады. Внутريدольковые синусоиды выстланы плоскими эндотелиальными клетками, между которыми расположены Купферовские клетки. Также не выявлено статистически достоверных различий в средней площади ядер гепатоцитов между контрольной и опытными группами (рис. 1).

Однако на многих гистологических препаратах в III группе обнаружены признаки гепатита: диффузный лимфоцитоз, нейтрофилез

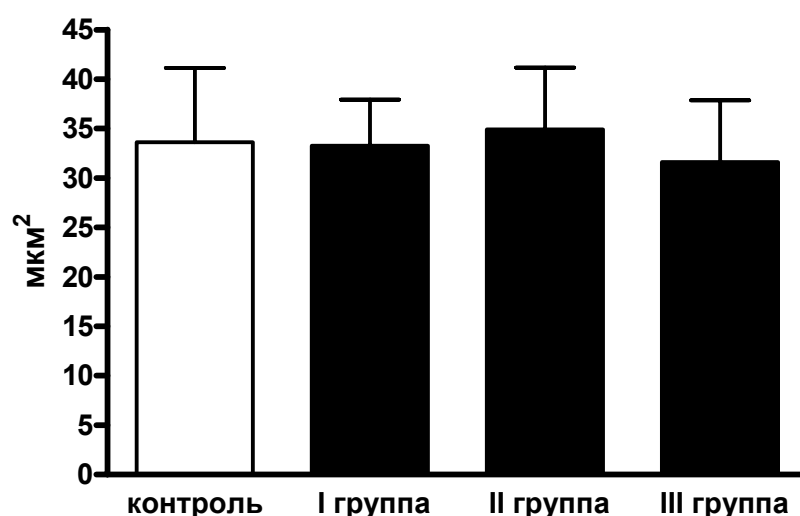


Рис. 1. Площадь ядер гепатоцитов после введения алкалоидов чистотела в дозах 5 (I группа), 10 (II группа) и 20 (III группа) мг/кг/день, внутрибрюшинно, в течение 10 дней.

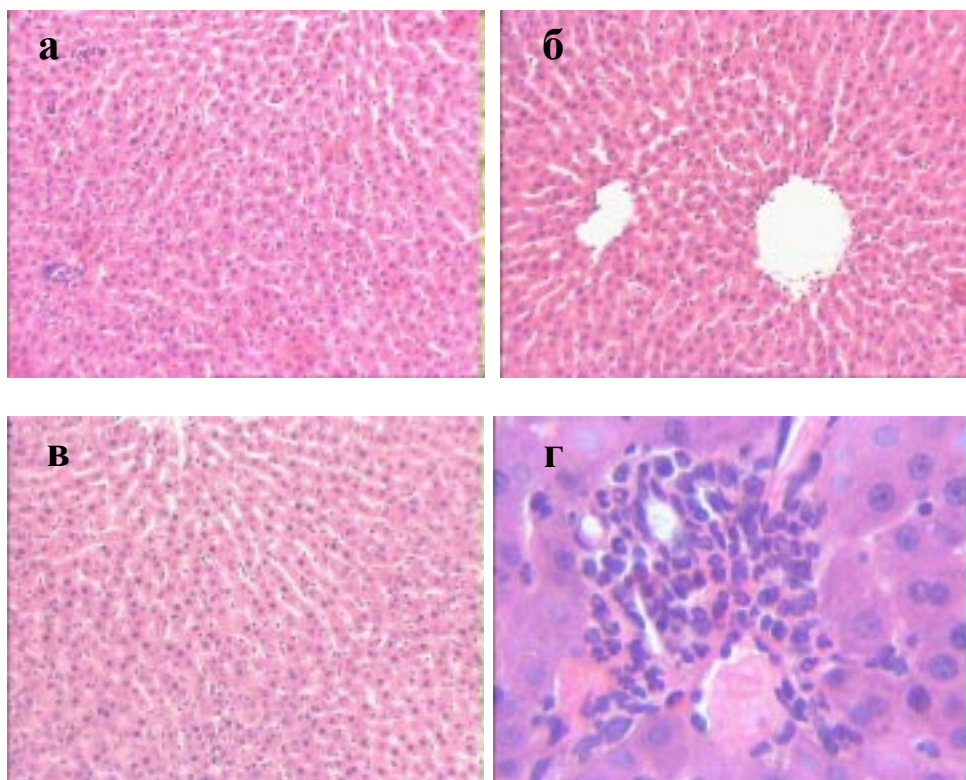


Рис. 2. Структура печеночной ткани после введения алкалоидов чистотела в дозе 20 мг/кг, в/б, в течение 10 дней. Окраска гематоксилин-эозин. а, б, в – (х 100) и г – (х 400).

и образование лимфогранулем (рис. 2 а, б, в). На одном препарате наблюдается выраженный гепатит, с перипортальным ступенчатым некрозом и очаговыми некрозами паренхимы (рис. 2 г).

Заключение

На основании полученных результатов мы предполагаем, что алкалоиды чистотела относятся к факультативным гепатотоксинам и способны инициировать мезенхимально-воспалительный синдром печени. В пользу этого предположения свидетельствуют следующие факты: отсутствие какого-либо дозозависимого эффекта, увеличение тимоловой пробы и печеночная лейкоцитарная инфильтрация портальных трактов.

При включении чистотела или лекарственных средств на его основе в комплексную терапию необходимо учитывать активирующий эффект алкалоидов чистотела на цитохром P450-зависимые монооксигеназы, а при наличии препаратов с узким терапевти-

ческим диапазоном целесообразно исключить чистотел из терапии с целью предупреждения возможных нежелательных межлекарственных взаимодействий.

Литература

1. Oral aloe vera-induced hepatitis / M. M. Bottenberg [et al.] // *Ann. Pharmacother.* – 2007. – Vol. 41, N 10. – P. 1740-1743
2. The greater celandine (*Chelidonium majus* L.)-review of present knowledge/ E. Taborska [et al.] // *Ceska Slov. Farm.* – 1995. – Vol. 44, N 2. – P. 71-75.
3. Acute hepatitis after use of a herbal preparation with greater celandine (*Chelidonium majus*) / A. P. Crijns [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2002. – Vol. 146, N 3. – P. 124-128.
4. Pharmacological activities of *Chelidonium majus* L. (*Papaveraceae*) / M. L. Colombo [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 1996. – Vol. 33, N 2. – P. 127-134.
5. Alkaloide der Mohngewächse (*Papaveraceae*) XXX. Über weitere Alkaloide aus der Wurzel von *Chelidonium majus* L. / J. Slavik [et al.] // *Coll.* – 1965. – Vol. 30, N 11. – P. 3697-3704.
6. Ethylmorphine N-demethylase activity as a marker for cytochrome P450 3A activity in rat hepatic microsomes / D. E. Amacher [et al.] // *Toxicology Letters.* – 1998. – Vol. 94. – P. 115-125.

7. Aminopyrine metabolism by multiple forms of cytochromes P-450 from rat liver microsomes: Simultaneous quantitation of four aminopyrine metabolites by high-performance liquid chromatography / S. Imaoka [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. – 1988. – Vol. 265, N 1. – P. 159-170.
8. Cytochrome P450IIE1: roles in nitrosamine metabolism and mechanism of regulations / C. S. Yang [et al.] // Drug Metabolism Reviews. – 1990. – Vol. 22, N 2/3. – P. 147-159.
9. Nash, T. The colometric estimation of formaldehyde by means of the hantzsch reaction / T. Nash // Biochem. J. – 1953. – Vol. 55. – P. 416-421.
10. Protein measurment with the folin phenol reagent / O. N. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.
11. Cytochrome P450 isoenzymes involved in rat liver microsomal metabolism of californine and protopine / L. D. Paul [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 485, N 1/3. – P. 69-79.
12. Human cytochrome p450 inhibition and metabolic-intermediate complex formation by goldenseal extract and its methylenedioxyphenyl components / P. Chatterjee [et al.] // Drug Metab. Dispos. – 2003. – Vol. 31, N 11. – P. 1391-1397.
13. Involvement of cytochrome P450 1A in sanguinarine detoxication / J. Vrba [et al.] // Toxicol. Lett. – 2004. – Vol. 151. – P. 375-387.
14. Williams, F. M. Clinical significance of esterases in man / F. M. Williams // Clin. Pharmacokinet. – 1985. – Vol. 10, N 5. – P. 392-403.
15. Acetylcholinesterase inhibitors from the aerial parts of *Corydalis speciosa* / D. K. Kim [et al.] // Arch. Pharm. Res. – 2004. – Vol. 27, N 11. – P. 1127-1131.
16. Protopine from *Corydalis ternata* has anticholinesterase and antiamnesic activities / S. R. Kim [et al.] // Planta Med. – 1999. – Vol. 65, N 3. – P. 218-212.

*Поступила 15.02.2010 г.
Принята в печать 03.06.2010 г.*

ВЛИЯНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ МИОКАРДА ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

РАЗВОДОВСКИЙ Ю.Е., СМЕРНОВ В.Ю.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Исследовано влияние двух аминокислотных композиций, состоящих из АРУЦ, таурина и триптофана на пул свободных аминокислот миокарда крыс при субхронической алкогольной интоксикации (СХАИ). Установлено, что СХАИ вызывает нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот в миокарде. Введение на фоне СХАИ аминокислотных композиций приводит к нормализации уровня некоторых аминокислот, но, вместе с тем, вызывает дисбаланс аминокислотного фонда миокарда.

Ключевые слова: аминокислоты, субхроническая алкогольная интоксикация, миокард, таурин, триптофан, АРУЦ.

Abstract. We investigated the effect of intragastric administration of compositions of BCAA and taurine with or without tryptophan on the pool of free amino acids in the myocardium of rats undergoing subchronic alcohol intoxication (SChAI). It was found that SChAI induced disturbance of the metabolism of sulfur containing amino acids. Administration of both amino acids compositions was found to normalize the levels of some amino acids, however, it causes amino acids pool disbalance in the myocardium.

Злоупотребление алкоголем приводит к поражению практически всех органов, в том числе сердца [3, 4, 14]. При алкогольном поражении сердца «включаются» следующие механизмы: прямое токсическое действие алкоголя и его метаболитов на сердечную мышцу, дефицит нутриентов, активация аутоиммунных процессов (образование антител к миозину и аддуктам белков с ацетальдегидом), накопление эстерофицированных жирных кислот, ингибирование окислительного фосфорилирования в митохондриях, ингибирование взаимодействия кальций-микрофиламенты, активация перекисного окисления липидов, наруше-

ние структуры клеточных мембран и повреждение находящихся на них рецепторов [6, 7, 8, 9, 11, 12, 13]. Имеются основания предполагать, что аминокислотный дисбаланс, вызванный хронической алкогольной интоксикацией, является одним из патогенетических механизмов развития алкогольной кардиомиопатии [3]. В частности, в одном из исследований было показано, что синдром отмены этанола сопровождается выраженным аминокислотным дисбалансом, проявляющимся в снижении уровня ряда незаменимых аминокислот (треонина, изолейцина, лейцина), а также концентраций серина и аспартата [1].

Актуальной задачей современных исследований является поиск средств метаболической коррекции последствий хронической алкогольной интоксикации среди субстанций

природного происхождения. Перспективными в этом смысле являются аминокислоты и их производные, поскольку они обладают минимальными побочными эффектами и высоким терапевтическим индексом [3, 5]. Из предложенных в последнее время средств метаболической коррекции последствий хронической алкогольной интоксикации перспективными являются аминокислотные композиции на основе таурина, триптофана и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ: L-изолейцина, L-валина и L-лейцина) [2]. В предыдущем исследовании было показано, что введение аминокислотной композиции, состоящей из АРУЦ и таурина, способно полностью нормализовать нарушения аминокислотного фонда миокарда, вызванные синдромом отмены этанола [1].

Целью настоящего исследования было изучение влияния аминокислотных композиций, состоящих из АРУЦ, таурина и триптофана, на аминокислотный пул миокарда при субхронической алкогольной интоксикации (СХАИ).

Методы

В эксперименте использовано 26 белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Раствор этанола (25% об/об) вводили внутрижелудочно равными объемами в дозе 14 мл/кг два раза в сутки на протяжении 28 суток. Композицию, состоящую из лейцина, валина, изолейцина и таурина (массовое соотношение 4:1:1:2), и композицию, состоящую из лейцина, валина, изолейцина, таурина и триптофана (массовое соотношение 4:1:1:2:1,6), вводили отдельным группам животных в виде водного раствора внутрижелудочно (20 мл/кг) через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении последних 10 дней алкоголизации. Суммарная суточная доза препаратов составляла 500 мг/кг и 600 мг/кг соответственно, для этанола – 7 мл/кг массы животных. Контрольные животные получали внутрижелудочно воду в эквивалентных количествах.

После забоя животных путем декапитации выделяли сердце, тщательно освобождая

ли его от крови путем промокания бумажным фильтром и замораживали в жидком азоте. Затем навески ткани сердца массой 100-150 мг гомогенизировались на холоду в 0,2 М хлорной кислоте с δ -аминовалерьяновой кислотой (250 мкМ) в качестве внутреннего стандарта в соотношении 100 мг ткани на 1 мл среды, полученные гомогенаты центрифугировались при 13000 g в течение 15 мин при температуре +4°C, после чего супернатанты немедленно отбирались в чистые пробирки, которые хранились при -78°C до анализа. После размораживания экстракты повторно центрифугировали.

Содержание свободных аминокислот и их производных определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с градиентным элюированием после предколоночной дериватизации с 0,4% о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4М Na-бортном буфере, pH 9,4. Для дериватизации вторичных аминокислот (пролина и оксипролина) проба далее смешивалась с раствором флуоренилметилхлороформатом (ФМОС-хлорид) в ацетонитриле (6 мг/мл). Детектирование осуществлялось по флуоресценции (231/445 нм, начиная с времени выхода пиков пролина и оксипролина и до конца хроматограммы – 260/313 нм) или по поглощению (для цистина). В методике использовались: концентрат стандартной смеси физиологических аминокислот фирмы «Calbiochem» (США), колонка Zorbax XDB C₈, 3,5 мкм, 3x150 мм. Подвижная фаза А: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 6,85, содержащий 20 мг/л ЭДТА; подвижная фаза В: водный раствор ацетонитрила (60% об.). Разделение проводили с градиентным элюированием от 5 до 100% В за 78 мин; температура колонки 37°C. Определение проводили с помощью хроматографа Agilent 1100, управление прибором и обработку данных – с помощью программы ChemStation A10.01. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч.

Статистическая обработка данных (описательная статистика, дисперсионный, корреляционный и дискриминантный анализ) реализована при помощи программы Statistica 7.0. Межгрупповые различия оценивались с

применением параметрических (НЗР-тест Фишера) или ранговых (тест Ньюмана-Кеулса) методов, в зависимости от того, имеются или нет отклонения от нормальности групповых выборок (что определялось при помощи теста Шапиро-Уилка). При анализе показателей, выборочные дисперсии которых имели выраженную негомогенность (цистатинин и про-

лин), использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса.

Результаты и обсуждение

Субхроническая алкогольная интоксикация сопровождалась снижением уровней цитруллина и фосфоэтаноламина, а также повышением уровня аланина в миокарде (табл. 1).

Таблица 1

Содержание свободных аминокислот и их производных в миокарде крыс после введения композиций на основе АРУЦ, таурина и триптофана при субхронической алкогольной интоксикации, нмоль/г. В таблице приведены средние групповые значения $\pm$ стандартная ошибка среднего

	Контроль	СХАИ	СХАИ + композиция АРУЦ+ таурин	СХАИ + композиция АРУЦ+ таурин+ триптофан
цистеат	8,27 $\pm$ 0,65	9,27 $\pm$ 0,58	10,29 $\pm$ 0,94	11,85 $\pm$ 1,03*
аспартат	1852 $\pm$ 167,68	1733,1 $\pm$ 143,0	1891,1 $\pm$ 105,4	2700,0 $\pm$ 205,6*†
глутамат	6925,1 $\pm$ 411,3	7839,7 $\pm$ 374,1	8913,4 $\pm$ 581,2*	9421,4 $\pm$ 268,9*
аспарагин	209,02 $\pm$ 16,50	234,40 $\pm$ 10,63	199,37 $\pm$ 10,84	236,68 $\pm$ 14,93
серин	573,20 $\pm$ 50,27	736,34 $\pm$ 51,90	745,46 $\pm$ 63,87	907,16 $\pm$ 87,36*†
глутамин	5003,1 $\pm$ 177,4	4846,2 $\pm$ 306,1	4970,7 $\pm$ 276,7	5808,8 $\pm$ 351,0
гистидин	249,66 $\pm$ 19,13	244,75 $\pm$ 23,84	238,03 $\pm$ 21,33	171,08 $\pm$ 11,72
глицин	708,15 $\pm$ 41,03	677,44 $\pm$ 33,37	798,86 $\pm$ 44,30†	656,92 $\pm$ 27,62
фенилаланин	628,97 $\pm$ 25,08	559,69 $\pm$ 6,29*	553,34 $\pm$ 33,69*	546,26 $\pm$ 17,16*
треонин	295,26 $\pm$ 27,29	261,92 $\pm$ 23,20	284,22 $\pm$ 48,01	248,29 $\pm$ 20,62
1-метилгистидин	3,20 $\pm$ 0,20	3,08 $\pm$ 0,30	2,78 $\pm$ 0,28	2,55 $\pm$ 0,30
цитруллин	227,16 $\pm$ 17,35	190,72 $\pm$ 10,89*	180,32 $\pm$ 14,25*	205,27 $\pm$ 12,47
аргинин	222,59 $\pm$ 8,99	263,52 $\pm$ 13,31	222,45 $\pm$ 22,31	201,45 $\pm$ 18,02†
β -аланин	23,24 $\pm$ 1,72	22,92 $\pm$ 1,76	18,57 $\pm$ 0,64	17,65 $\pm$ 1,23
аланин	1133,1 $\pm$ 78,3	1533,8 $\pm$ 102,1*	1487,0 $\pm$ 117,5*	1531,4 $\pm$ 79,5*
таурин	23728 $\pm$ 961	24527 $\pm$ 752	30047 $\pm$ 1168*†	28083 $\pm$ 1704*†
β -аминобутират	13,98 $\pm$ 1,07	14,47 $\pm$ 1,28	16,33 $\pm$ 0,85	22,97 $\pm$ 0,97*†
ГАМК	8,52 $\pm$ 1,75	6,40 $\pm$ 0,82	4,32 $\pm$ 0,79*	3,02 $\pm$ 0,58*
тирозин	73,21 $\pm$ 3,90	75,89 $\pm$ 3,57	69,81 $\pm$ 7,65	59,00 $\pm$ 5,53
α -аминобутират	58,19 $\pm$ 5,55	46,62 $\pm$ 7,50	33,61 $\pm$ 5,88*	21,93 $\pm$ 5,40*†
этаноламин	49,64 $\pm$ 2,60	49,95 $\pm$ 3,68	40,88 $\pm$ 2,59*	33,85 $\pm$ 1,48*†
валин	131,00 $\pm$ 9,95	148,61 $\pm$ 3,30	170,97 $\pm$ 28,77	132,55 $\pm$ 8,55
метионин	32,85 $\pm$ 1,29	38,77 $\pm$ 2,28	32,00 $\pm$ 3,10	23,19 $\pm$ 1,94*†
цистатинин	40,05 $\pm$ 3,64	28,96 $\pm$ 2,48	50,46 $\pm$ 15,39	25,12 $\pm$ 0,97*
триптофан	16,60 $\pm$ 0,99	23,27 $\pm$ 1,40	24,30 $\pm$ 2,68	66,28 $\pm$ 4,18*†
фенилаланин	69,24 $\pm$ 4,30	76,27 $\pm$ 2,08	77,00 $\pm$ 4,67	67,84 $\pm$ 4,57
изолейцин	57,74 $\pm$ 3,36	72,4 $\pm$ 6,28	56,9 $\pm$ 5,13	43,70 $\pm$ 3,29†
лейцин	108,02 $\pm$ 19,29	129,80 $\pm$ 11,71	249,81 $\pm$ 16,03*†	228,09 $\pm$ 13,94*†
оксипролин	52,87 $\pm$ 4,70	45,74 $\pm$ 3,13	47,76 $\pm$ 5,11	68,87 $\pm$ 10,57
орнитин	75,99 $\pm$ 8,78	79,84 $\pm$ 11,43	113,03 $\pm$ 10,99	102,31 $\pm$ 5,22
лизин	346,50 $\pm$ 57,13	307,79 $\pm$ 18,52	270,31 $\pm$ 40,03	265,61 $\pm$ 53,48
пролин	184,21 $\pm$ 25,22	270,19 $\pm$ 82,29	283,37 $\pm$ 50,99	178,93 $\pm$ 25,22

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю, † – $p < 0,05$ по отношению к СХАИ.

Таблица 2

**Параметры, характеризующие пул свободных аминокислот в миокарде крыс
после введения композиций на основе АРУЦ, таурина и триптофана
при субхронической алкогольной интоксикации, нмоль/г**

	Контроль	СХАИ	СХАИ + композиция АРУЦ+ таурин	СХАИ + композиция АРУЦ+ таурин+ триптофан
АРУЦ/ААК	1,85 ± 0,13	1,97 ± 0,10	2,71 ± 0,17*†	2,10 ± 0,10
Сумма протеиногенных АК	18191 ± 764	19504 ± 720	20977 ± 1050*	22948 ± 742*†
Заменимые / незаменим. АК	13,2 ± 1,0	13,9 ± 0,5	14,0 ± 0,5	17,4 ± 0,8*†
Фенилаланин/Тирозин	0,95 ± 0,0559	1,01 ± 0,0350	1,16 ± 0,109	1,19 ± 0,1065

Примечание: * – $p < 0,05$ по отношению к контролю, † – $p < 0,05$ по отношению к СХАИ.

Несмотря на то, что концентрации остальных определяемых показателей не изменялась, корреляционный анализ свидетельствует о возникновении изменений в метаболизме серосодержащих аминокислот (нарушение нормальных отрицательных корреляций таурин-цистатинин и цистеат-серин). Тем не менее, обеднения пула незаменимых аминокислот миокарда (в том числе АРУЦ) при субхронической алкогольной интоксикации не наблюдалось (табл. 2).

Введение композиции АРУЦ и таурина не нормализовало вызванные СХАИ изменения в пуле свободных аминокислот миокарда (табл.). Более того, отмечался рост уровней лейцина и таурина, индуцированный экзогенным введением их в составе препарата, а также рост концентрации глутамата и снижение уровней α -аминомасляной кислоты и ГАМК.

Введение композиции, состоящей из АРУЦ, таурина и триптофана, на фоне СХАИ нормализовало уровень цитруллина в сердце, однако сдвиг уровней аланина и фосфоэтанолamina сохранялся (табл. 1). Кроме того, введение этой композиции вызвало существенные изменения пула свободных аминокислот и их производных миокарда. Так, происходило повышение уровней таурина, триптофана и лейцина (вероятнее всего индуцированное экзогенным поступлением их в организм в составе композиции), повышение концентрации цистеиновой кислоты и снижение уров-

ня метионина. Как и в случае введения композиции, состоящей из АРУЦ и таурина, происходило снижение концентраций ГАМК и α -аминомасляной кислоты и повышение – глутамата. Помимо этого, композиция на основе АРУЦ, таурина и триптофана вызывала снижение уровней этаноламина и лейцина, а также рост концентраций аспартата, серина и β -аминомасляной кислоты.

В целом, введение на фоне СХАИ композиции на основе АРУЦ, таурина и триптофана способно оказывать влияние на метаболизм серосодержащих аминокислот в миокарде, следствием чего оказывается снижение уровня метионина. Вероятной причиной этого эффекта является усиление катаболизма метионина, о чем может свидетельствовать появление положительной корреляции между уровнями серина и цистатинина, предположительно вследствие активации цистатинин-синтазной реакции. Еще одной причиной снижения уровня метионина в миокарде может являться активация его транспорта в другие ткани, о чем косвенно может свидетельствовать снижение его уровня в плазме крови [2]. Следует отметить, что введение композиции без триптофана не в состоянии оказывать подобное действие. Триптофан, как и лейцин, относится к группе «функциональных» аминокислот, которые способны регулировать ключевые метаболические пути [15]. Это может объяснять способность экзогенного трип-

тофана влиять на метаболизм не связанного с ним пула серосодержащих аминокислот.

По данным линейного дискриминантного анализа, наиболее значимыми (т.е. имеющие наибольшую вариабельность) соединениями являются триптофан, лейцин, таурин, фенилаланин и фосфоэтаноламин (значения $F_{\text{вкл./искл.}} > 5$). При исключении из дискриминантного анализа аминокислот, поступающих экзогенно (т.е. АРУЦ, таурина и триптофана), наиболее значимыми становятся аспарат, аланин и аргинин, что согласуется с данными о влиянии экзогенного этанола на фонд свободных аминокислот [10]. При этом состояние на плоскости двух главных компонент между контрольной группой, с одной стороны, и опытными группами – с другой, становится одинаковым для всех пар групп, т.е. наблюдаемый аминокислотный дисбаланс в миокарде при введении аминокислотных препаратов обусловлен главным образом повышением концентраций вводимых аминокислот и собственными эффектами СХАИ.

Таким образом, обе композиции на основе АРУЦ, таурина и триптофана при их введении на фоне субхронической алкогольной интоксикации повышают уровень таурина и лейцина в миокарде, при этом только композиция, в состав которой входит триптофан, способна снижать уровень метионина в этом органе.

Заключение

Результаты настоящего исследования указывают на то, что субхроническая алкогольная интоксикация вызывает нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот в миокарде. В целом, изменения уровня свободных аминокислот миокарда не столь выражены, как при синдроме отмены этанола, что, очевидно, обусловлено развитием патологической адаптации к субхронической алкогольной интоксикации. Введение на фоне ХАИ композиций, состоящих из АРУЦ, таурина и триптофана, приводит к нормализации уровня некоторых аминокислот, но, вместе с тем, вызывает дисбаланс аминокислотного фонда миокарда.

Литература

1. Влияние аминокислотных препаратов на пул свободных аминокислот сердца при синдроме отмены этанола. / Ю.Е. Разводовский и др. // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя Медыцынскіх Навук. – 2006. – №4. – С. 88-91.
2. Влияние композиции, состоящей из триптофана, АРУЦ и таурина, на фонд свободных аминокислот плазмы крови при алкогольной хронической интоксикации. / Ю.Е. Разводовский и др. // Журнал ГГМУ. – 2007 – № 1. – С.136-139.
3. Островский Ю.М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма. / Ю.М. Островский, С.Ю. Островский. – Мн.: Наука и техника, 1995. – 280 с.
4. Разводовский Ю.Е. Индикаторы алкогольных проблем в Беларуси. / Ю.Е. Разводовский. – Гродно, 2008. – 68 с.
5. Средство для снижения уровня гомоцистеина при гипергомоцистеинемии: пат. Респ. Беларусь, от 2009.08.25 №12608; заявл. 07.07.2007. / А.А. Наумов, Е.М. Дорошенко, В.М. Шейбак, Ю.Е. Разводовский, А.А. Чиркин.
6. Alcohol and heart muscle disease. / J. Fernandez-Sola, R. Estruch, A. Urbano-Marquez // Addiction Biology. – 1997. – N 2. – P. 9–17.
7. Evidence of apoptosis in alcoholic cardiomyopathy. / J. Fernandez-Sola et al. // Hum Pathol. – 2006. – Vol. 37, N8. – P. 1100-10.
8. Lu, C. Alcoholic cardiomyopathy: Acetaldehyde, insulin in sensitization and ER stress. / C. Lu // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2008. – Vol. 44, N6. – P.979-982.
9. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. / V.R. Preedy et al. // Br Heart J. – 1993. – Vol. 69, N3. – P. 197-200.
10. Milakofsky L., Miller J. M., Vogel W. H. Effects of acute ethanol administration on rat plasma amino acids and related compounds // Biochem.Pharmacol., 1986. – Vol.35., No.21. – P.3885-3888.
11. Piano, M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. / M.R. Piano // Chest. – 2002. – Vol. 121, N5. – P. 1638-50.
12. Piano, M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. / M.R. Piano // Chest. – 2002. – Vol.121, N5. – P. 1638-50.
13. Rubin, E. Alcoholic cardiomyopathy. / E. Rubin, A. Urbano-Marquez // Alcohol Clin Exp Res. – 1994. – Vol.18, N1. – P. 111-4.
14. The effects of alcohol on the heart. / V.B. Patel et al. // Adverse Drug React Toxicol Rev. – 1997. – Vol.16, N1. – P. 15-43.
15. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition // Amino.Acids, 2009. – Vol.37, No.1. – P.1-17.

Поступила 19.02.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

АБЗИМЫ С ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ И НУКЛЕАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

ГЕНЕРАЛОВ И.И., ДМИТРАЧЕНКО Т.И., ЖЕЛЕЗНЯК Н.В., СТЫЧНЕВСКАЯ Е.В.,
ЗЫКОВА О.С., ГЕНЕРАЛОВА А.Г., ЖЕРУЛИК С.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Известно, что каталитические антитела, или абзимы, обнаруживаются при самых разных инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, однако их патогенетическая роль пока остается невыясненной. В настоящем исследовании изучалась протеолитическая и ДНКазная активность поликлональных иммуноглобулинов класса G, выделенных от больных инфекционным мононуклеозом, ветряной оспой и herpes zoster, инфекцией herpes labialis, вирусными гепатитами B и C.

Было установлено, что катионы металлов Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cu(II) усиливают протеолитическую и нуклеазную активность абзимных IgG, появляющихся при вирусных заболеваниях.

Преимущественным субстратом для абзимов-протеаз являются амиды и пептиды, имеющие в своем составе основные аминокислоты (аргинин, лизин). Было показано, что лизин-амидазная активность IgG является высокоспецифичной для инфекционного мононуклеоза, что может быть использовано для иммунологической лабораторной диагностики данного заболевания.

Дана сравнительная характеристика абзимной активности IgG при различных вирусных заболеваниях. Полученные результаты подтверждают возможность участия каталитических антител в патогенезе вирусных инфекций.

Ключевые слова: абзимы, ДНКазная активность, протеолитическая активность, герпетическая инфекция, вирусные гепатиты B и C.

Abstract. It is well-known that catalytic antibodies or abzymes are determined in diverse infectious and autoimmune diseases; nevertheless, their direct pathogenic role still remains unclear. In the present study catalytic protease and nuclease activity of polyclonal IgG isolated from the sera of patients with Epstein-Barr infection, chickenpox and shingles, herpes labialis infection, and viral hepatitis B and C was studied.

It was determined that metal ions Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cu(II) enhance proteolytic and nuclease activity of polyclonal IgGs appearing in viral infections.

Amides and peptides with basic amino acids (arginine, lysine) turned out to be the most preferable substrates for protease abzymes. Lysine-amidase IgG activity was shown to be highly specific for Epstein-Barr infection that can be used for immunological diagnosis of this disorder.

Comparative study of IgG abzyme activity in various kinds of viral infections was made. The obtained data confirm the possibility of direct participation of abzymes in the pathogenesis of viral infections.

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 78-48, тел. 8-0212-370612, e-mail: gii_g2@mail.ru. – Генералов И.И.

Проблема взаимодействия вирусов с иммунной системой макроорганизма по-прежнему не теряет актуальности в современной вирусологии и иммунологии [5].

Большинство вирусов являются причиной не только острых, но и тяжелых хронических заболеваний. Во многих случаях возбудитель персистирует пожизненно, приводя к поражению большинства органов и систем с глубоким расстройством их функции.

Тем не менее, несмотря на многочисленные успехи в расшифровке особенностей патогенеза данных заболеваний, воздействие вирусных агентов на иммунную систему человека до сих пор полностью не изучено [5].

Среди гуморальных факторов защиты весьма важными являются иммуноглобулины (ИГ) и антитела (АТ). Они нейтрализуют вирионы и их компоненты в крови и других биологических жидкостях организма, активируют систему комплемента, участвуют в опсонизации вирусных частиц.

Сравнительно недавно было обнаружено, что АТ способны сами проявлять ферментативные свойства и расщеплять некоторые субстраты. Оказалось, что при определенных условиях в молекуле АТ возможно образование каталитического центра [9]. Такие АТ, обладающие собственной ферментативной активностью, получили название абзимов.

По мнению многих исследователей, абзимная активность является одним из самых перспективных новых диагностических маркеров патологических процессов (Lacroix-Desmazes S. с соавт., 2005-2006 [13, 14]).

Однако, учитывая сравнительно короткий срок исследования поликлональных каталитических ИГ, а также широкий спектр возможных видов абзимной активности, многие важные особенности их действия остаются пока невыясненными. Кроме того, основные исследования проводятся лишь в ограниченном спектре аутоиммунной патологии (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит [9]). Другие же заболевания практически не изучались. В свою очередь, весьма вероятно появление каталитических АТ не только при аутоиммунизации, но и при раз-

витии инфекционных процессов. И в том и другом случае происходит многократная стимуляция системы иммунитета с возможностью генерации каталитических АТ. Такие предположения выдвигались уже неоднократно, предложен даже специальный термин для каталитических АТ, специфически разрушающих инфекционные АГ, – абзимы-«антигеназы» (Hifumi E. с соавт, 2006 [11]).

В предварительных исследованиях нам удалось показать, что при развитии вирусных инфекций удастся обнаружить АТ, имеющие собственную каталитическую активность (Невинский Г.А., Генералов И.И., 2000-2002 [1, 4]). При этом появляющиеся аутоабзимы проявляют разную субстратную специфичность, в первую очередь – нуклеазную и протеолитическую.

Тем не менее, системных исследований абзимной активности при вирусных заболеваниях пока не проводилось. Совершенно не изучены взаимосвязи каталитических АТ с проявлениями вирусных болезней, степенью их тяжести, развитием осложнений и т.д.

Отсюда очевидный интерес представляет дальнейшая характеристика каталитической (нуклеазной и протеолитической) активности АТ при различных инфекционных заболеваниях вирусной этиологии, в первую очередь – широко распространенных и социально значимых, таких, как герпетическая инфекция и вирусные гепатиты В и С.

Методы

Для определения протеолитической активности ИГ использовали синтетические субстраты, включающие нитроанилиды различных аминокислот и пептидов: бензоил-DL-аргинин-*p*-нитроанилид (БАНА), бензоил-тирозин-*p*-нитроанилид (ТНА), лизин-*p*-нитроанилид (ЛНА), бензоил-валил-глицил-аргинин-*p*-нитроанилид (ВГАНА), аргинин-пролин-*p*-нитроанилид (АПНА). Для оценки ДНКазной активности IgG применяли ДНК тимуса теленка (все реактивы пр-ва Sigma, США).

Абзимная активность иммуноглобулинов класса G оценивалась у 24 практически здоровых лиц (контрольная группа доноров кро-

ви), 19 больных инфекционным мононуклеозом (герпетической инфекцией, вызванной вирусом герпеса 4 типа), 10 больных инфекцией *herpes labialis* (вирусом герпеса 1 типа), 8 больных ветряной оспой и 6 больных опоясывающим лишаем (герпетической инфекцией, вызванной вирусом герпеса 3 типа), 30 больных вирусными гепатитами В и С.

Диагноз заболеваний устанавливался на базе Витебской областной инфекционной больницы, Витебского областного дерматовенерологического диспансера, забор сыворотки крови доноров проводился на Витебской областной станции переливания крови.

Для очистки препаратов IgG использовалась агароза, конъюгированная с рекомбинантным белком А золотистого стафилококка (Pierce, USA) и матрица для гель-фильтрации Молселект Г10 («Reanal», Венгрия).

Сывороточную концентрацию IgG определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) согласно инструкции, прилагаемой к набору.

Концентрацию выделенных препаратов иммуноглобулинов определяли прямым спектрофотометрическим методом на 280 нм. Коэффициент для перевода концентрации в мг/мл составил 1,45. Дополнительно концентрацию АТ и других белков определяли по методу Бредфорд [7].

Анализ чистоты выделения АТ проводился методами иммунодиффузии по Оухтерлони, иммуноэлектрофорезом по Грабару-Уильямс, электрофорезом в полиакриламидном геле (ПААГ) в диссоциирующих условиях с окраской Кумасси R250 [6].

В последнем случае применяли электрофорез в 10-12% полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия в невосстанавливающих или восстанавливающих условиях в присутствии 0.1% 2-меркаптоэтанола (все реагенты – производства фирмы Sigma). Методику выполняли в приборе для вертикального электрофореза в пластинах в системе буферов по Laemmli [6]. Пробы ИГ предварительно диссоциировали кипячением в течение 2 минут в присутствии 1% додецилсульфата натрия (ДДС-Na, SDS-Na) и при необходимости – 2%

меркаптоэтанола. Белковая нагрузка в большинстве экспериментов составляла 8-10 мкг IgG на трек. Фиксацию белков осуществляли 50% раствором трихлоруксусной кислоты в течение 1 ч. Окраска – кумасси яркий голубой R250, 0,1% раствор, до полного прокрашивания геля. Пластины с гелем отмывали 7,5% уксусной кислотой.

Для определения абзимной активности нами была проведена адаптация способов оценки ферментативной ДНКазной и БАНА-амидазной активности для определения ее в препаратах ИГ.

Все протеолитические реакции выполняли по сходной схеме. К 0,2 мл субстрата (растворяется в минимальном объеме диметилсульфоксида) в концентрации 0,5 мг/мл на 0,05М трис-HCl буфере pH 8,3, содержащем 0,025% азид натрия, добавляли 0,05 мл препарата IgG в концентрации 0,5-1,0 мг/мл. Инкубировали в течение 20 ч при температуре 37°C. Реакция ставилась в планшетах для иммуноферментного анализа (ИФА). Опытные и контрольные пробы дублировали. Регистрацию результатов проводили на фотометре Ф300 производства РУП «Витязь» (Витебск), методика №20, двухволновое измерение на 405 и 570 нм. Полученные данные выражали в условных единицах оптической плотности (Ед), эквивалентных приросту оптической плотности опытной пробы в сравнении с холостой пробой.

С учетом возможности повышения абзимной активности в присутствии катионов металлов в дальнейших экспериментах в реакционный буфер добавляли хлорид цинка и сульфат меди в концентрации 0,00001М и хлориды магния и кальция в концентрации 0,001М.

ДНКазную абзимную активность определяли по методу риванолового сгустка, как описано ранее [3]. Результаты реакции оценивали визуально в единицах активности (баллах) от 0 до 5 единиц.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакетов прикладных статистических программ. Использовали методы описательной статистики. Характер распреде-

ления изучаемых величин оценивали по критерию Колмогорова-Смирнова. Для сравнения данных между группами использовали метод множественных сравнений по Бонферрони и Шеффе, метод Краскелла-Уоллиса для множественного сравнения медиан. При сравнении двух выборок использовали критерии Стьюдента и Вилкоксона-Манна-Уитни. Корреляцию между признаками определяли по Пирсону и Спирмену.

Результаты и обсуждение

1. Анализ чистоты полученных препаратов IgG

По данным иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза в агарозе использованная модификация метода очистки позволяет получить IgG без примесей других иммуноглобулинов.

При этом методика обеспечивала выход электрофоретически и иммунохимически гомогенных IgG (рис. 1 и рис. 2).

2. Определение БАНА-амидазной и ДНКазной активности IgG больных вирусными заболеваниями

Первоначальные эксперименты включали оценку протеазных и нуклеазных абзимов в стандартных условиях, изложенных в разделе «Материалы и методы». В частности, для оценки протеолитических абзимов использовали субстрат БАНА, применявшийся нами ранее для определения абзимной активности при аутоиммунных заболеваниях [2]. Реакционный буфер не содержал катионов металлов в качестве активаторов абзимной активности. В свою очередь, для проведения ДНКазной реакции использовали буфер, содержащий хлорид магния.

При проведении реакций в данных условиях БАНА-амидазная активность оказалась минимальной. Она практически не обнаруживалась при инфекционном моноклеозе, ветряной оспе, минимальный уровень активности ($M_{cr}+m$, ед опт плотн.) отмечался у здоровых лиц ($0,006 \pm 0,001$); больных вирусными

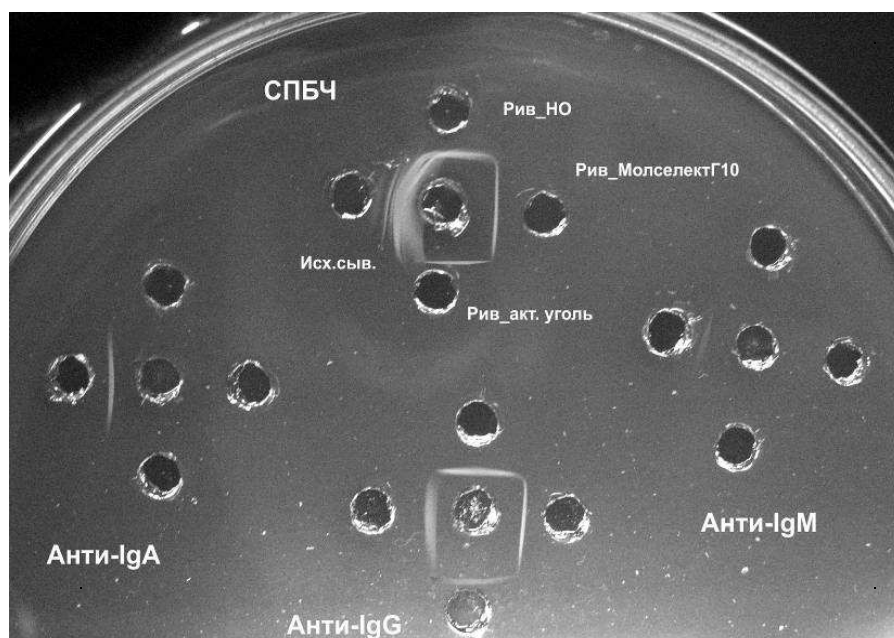


Рис. 1. Иммунодиффузия по Оухтерлони препаратов IgG, полученных различными методами риванол-аффинной хроматографии.

Примечание. На фотографии представлен образец IgG, очищенный после переосаждения сыворотки риванолом на активированном угле (нижние лунки) или на Молселекте Г10 (лунки справа).

СПБЧ – сыворотка против всех сывороточных белков человека, анти-IgA, анти-IgM, анти-IgG – соответствующие антисыворотки.

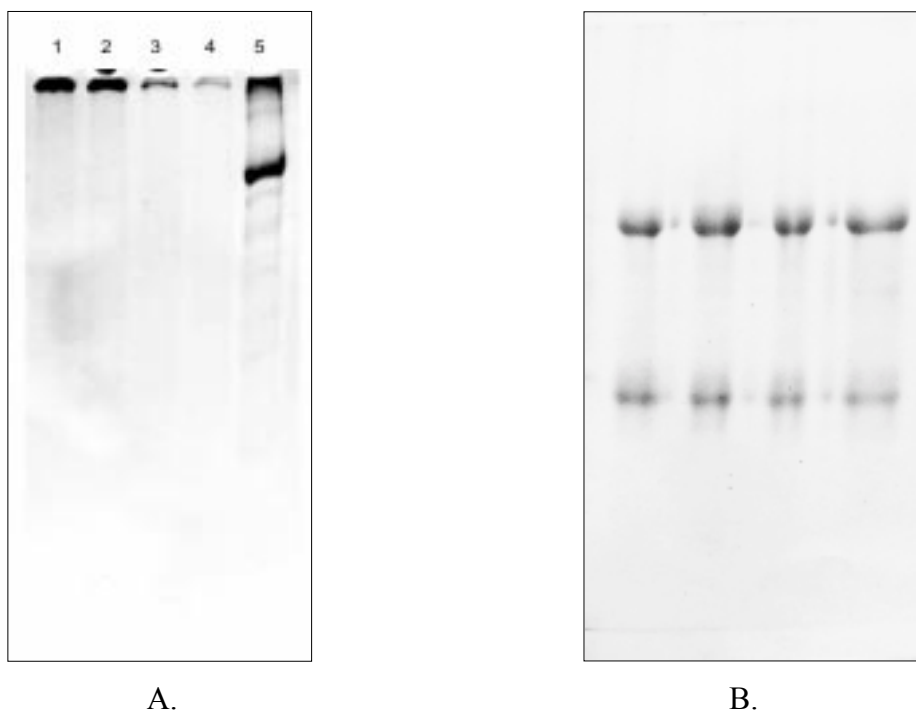


Рис. 2. Электрофорез выделенных препаратов IgG в 12% ПАГ в присутствии SDS-Na, окраска Coomassie R250.

Примечание. А. SDS-Na-электрофорез IgG в ПАГ в невосстанавливающих условиях.

Треки 1-4 – IgG больного инфекционным мононуклеозом в количестве 100 – 50 – 1 – 0,5 мкг.

Трек 5 – контрольная сыворотка.

В. SDS-Na-электрофорез IgG в ПАГ в восстанавливающих условиях с 0,1% 2-меркаптоэтанолом.

Диссоциация проб проводилась в присутствии 1% SDS-Na и 5% 2-меркаптоэтанола.

ми гепатитами ($0,007 \pm 0,001$), несколько выше – у больных опоясывающим лишаем ($0,01 \pm 0,003$ ЕОП) и *herpes labialis* ($0,01 \pm 0,003$ ЕОП).

ДНКазная абзимная активность в стандартных условиях также была невысокой. У больных инфекционным мононуклеозом она была выявлена у 3 из 19 обследованных, 2 из 11 больных ветряной оспой, 1 из 6 опоясывающим лишаем, 2 из 8 больных *herpes labialis*. У здоровых лиц она была обнаружена у 3 из 24 обследованных. Несколько более высокой активность была при вирусных гепатитах (8 из 30 обследованных), из них при гепатите В положительными были 3 пробы из 9, гепатите С – 5 из 21.

Во всех случаях активность не превышала 1-2 баллов.

С учетом известных сведений об усилении каталитической активности абзимов-протеаз и ДНК-абзимов в присутствии катионов

металлов [15] в дальнейшем в реакционную смесь были добавлены катионы Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cu(II). Это привело к увеличению активности, особенно в отношении протеолитических абзимов.

Результаты определения БАНА-амидазной активности приведены в таблице 1.

Из приведенных данных следует, что протеолитическая активность появилась во всех группах, возрастая в 3-5 раз и более по сравнению с активностью без катионов.

Активность IgG больных мононуклеозом была максимальной, достоверно превышая таковую у больных с инфекцией вирусом герпеса 1 типа и вирусными гепатитами. Обращает внимание то обстоятельство, что уровни протеолитических абзимов при вирусных гепатитах были существенно ниже, чем у здоровых лиц ($p=0,0005$). Это различие было характерно для обоих вариантов вирусных гепатитов, однако оказалось значительно более

Таблица 1

Металлозависимая БНА-амидазная активность больных вирусными инфекциями

Группа обследованных	N	Ед, Мср±m
Доноры	24	0,022±0,002
Больные инфекционным мононуклеозом	19	0,025±0,002
Больные herpes zoster	6	0,019±0,007
Больные ветряной оспой	11	0,021±0,004
Больные herpes labialis	8	0,012±0,003
Больные вирусными гепатитами	30	0,011±0,002
в том числе		
гепатитом В	9	0,014±0,005
гепатитом С	21	0,009±0,002

выраженным при сравнении доноров с больными вирусным гепатитом С ($p=0,0001$). Между собой активность больных вирусным гепатитом не отличалась ($p>0,05$)

При определении ДНКазной активности препаратов IgG в присутствии катионов (Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cu(II)) активность была обнаружена у 5 из 19 больных инфекционным мононуклеозом, 1 из 6 опоясывающим лишаем, 2 из 8 больных herpes labialis, вирусных гепатитах (4 из 30 больных). По сравнению с Mg-зависимой активностью, частота выявления ДНКазных металлозависимых абзимов повысилась при ветряной оспе (5 из 11 больных).

Полученные результаты подтверждают активирующее влияние ионов металлов на абзимную активность ИГ.

Далее нами было впервые проведено исследование абзимной протеолитической и нуклеазной активности IgG в зависимости от их сывороточной концентрации. В предвари-

тельных экспериментах определяли содержание IgG в исследуемых сыворотках методом иммуноферментного анализа и сравнивали изучаемые группы по этому признаку между собой (Таблица 2).

Из полученных результатов следует, что наблюдаются определенные различия в содержании IgG в изучаемых группах. В частности установлено, что содержание сывороточных IgG при вирусных гепатитах высокочастично превышает концентрацию IgG доноров, больных мононуклеозом и herpes zoster ($p<0,01$).

Очевидно, что суммарная сывороточная абзимная активность IgG будет также отличаться в зависимости от содержания ИГ в сыворотке.

Это подтвердили результаты дальнейших экспериментов. Так, было выявлено, что в отсутствии катионов металлов наивысшую протеолитическую активность (на 1 мл сыворотки) проявляют IgG больных herpes

Таблица 2

Содержание иммуноглобулинов класса G в исследуемых сыворотках больных и здоровых лиц, мг/мл

Группа обследованных	N	Мср±m, мг/мл
Доноры	24	9,29±0,92
Больные инфекционным мононуклеозом	15	9,73±1,15
Больные herpes zoster	5	9,08±1,99
Больные ветряной оспой	10	11,706±1,54
Больные herpes labialis	8	12,60±1,11
Больные вирусными гепатитами	26	14,57±1,03
в том числе		
гепатитом В	7	15,1±1,82
гепатитом С	19	14,38±1,26

labialis, при этом их активность достоверно превышала донорскую и больных вирусными гепатитами ($p < 0,05-0,01$). Достоверных отличий между БАНА-амидазной активностью доноров и больных вирусными гепатитами обнаружено не было.

При сравнении металлозависимой протеолитической активности АТ, содержащейся в 1 мл сыворотки, было обнаружено, что межгрупповые различия в удельной абзимной активности (на 1 мг IgG) нивелируются с учетом увеличения сывороточной концентрации IgG у больных вирусными гепатитами. Данные по металлозависимой протеазной абзимной активности (на 1 мл сыворотки) приведены в таблице 3.

Исходя из полученных значений, максимальная сывороточная абзимная активность в отношении субстрата БАНА обнаруживается при инфекционном мононуклеозе. Активность этих абзимов превышает таковую в сравнении с инфекцией herpes labialis ($p=0,06$) и вирусными гепатитами ($p=0,12$). Тем не менее, эти данные не обнаруживают высокозначимых отличий между собой с учетом высокой концентрации IgG в группах с исходно низкой удельной БАНА-амидазной активностью (например, при вирусных гепатитах).

Далее нами было впервые проведено сопоставление абзимной активности IgG и соответствующей нуклеазной и амидазной активности сывороток в пересчете на содержание данных видов активности в 1 мл сыворотки.

Было выявлено, что в некоторых препаратах доля абзимной активности в суммарной

ферментативной активности сывороток является значимой.

При оценке амидазной активности сывороток без катионов металлов в группе здоровых доноров и больных вирусными гепатитами В и С обнаружены образцы, где доля абзимной активности от общей сывороточной составляет 15-20% или более. В частности, среди доноров такая абзимная активность обнаружена у 8 из 24 человек. Низкий относительный уровень амидазной абзимной активности был обнаружен у больных инфекционным мононуклеозом.

Сходные результаты были получены при анализе амидазных абзимов, активированных катионами металлов. 9 из 24 человек в группе доноров демонстрировали амидазную активность, составляющую 20% и более от общей сывороточной активности, в группе больных вирусными гепатитами В и С – 10 из 26 человек, больных ветряной оспой – 6 из 10, herpes zoster и herpes labialis – 1 из 6 и 5 из 6, соответственно.

При оценке ДНКазной активности подобной зависимости выявить не удалось, учитывая невысокую частоту обнаружения ДНКазной абзимной активности в изучаемых группах. Однако и здесь были обнаружены образцы сывороток, 5-20% общей нуклеазной активности которых обусловлено абзимной активностью.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком патогенетическом и/или саногенетическом потенциале каталитических антител и иммуноглобулинов.

Таблица 3

**Абзимная сывороточная протеазная активность (в присутствии катионов металлов)
у больных вирусными заболеваниями**

Группа обследованных	N	Мср±m, Ед
Доноры	24	0,197±0,02
Больные инфекционным мононуклеозом	15	0,244±0,035
Больные herpes zoster	5	0,164±0,035
Больные ветряной оспой	10	0,21±0,05
Больные herpes labialis	8	0,13±1,035
Больные вирусными гепатитами	26	0,17±0,047
в том числе		
гепатитом В	7	0,134±0,065
гепатитом С	18	0,16±0,057

3. Другие виды протеолитической активности IgG больных вирусными заболеваниями

Все вышеизложенные результаты подтвердили наши и имеющиеся литературные данные [12, 15, 16] о значительной вариабельности параметров каталитической активности поликлональных ИГ. Остается весьма актуальным подбор оптимальных условий для проведения поликлонального абзимного катализа с учетом наличия в сыворотке не менее 10^8 - 10^9 специфичностей АТ. При поликлональной активации В-лимфоцитов (что происходит, например, при ВИЧ-инфекции или инфекционном мононуклеозе) это значение может увеличиваться на несколько порядков. Активность одних клонов может при этом ингибироваться, других – существенно возрастать. С учетом высокой специфичности абзимного катализа, в частности, когда молекула белка или полинуклеотида гидролизуется по единственной пептидной [8] или фосфодиэфирной связи во всей молекуле полимера, любые, даже незначительные изменения микроокружения активного центра или состояния субстрата будут существенно влиять на катализ.

Отсюда весьма важным при оценке абзимов деполимеризующего действия является

подбор оптимального субстрата для катализируемой реакции. С целью определения преимущественной субстратной специфичности поликлональных абзимов, гидролизующих пептидные связи, нами была проведена оценка абзимной активности в зависимости от природы аминокислотных остатков, образующих пептидную связь. В частности, было установлено, что пролин-содержащий амид (АПНА), и амид, содержащий тирозин (ТНА), весьма слабо подвержены действию каталитических АТ, возникающих при изученных вирусных заболеваниях. Ускорения гидролиза данных субстратов не отмечалось.

Тем не менее, удалось обнаружить, что некоторые АТ наряду с субстратом БАНА эффективно гидролизуют другие амиды, содержащие основные аминокислоты – лизин (субстрат ЛНА) или аргинин. Наиболее эффективно гидролиз пептидной связи происходил в том случае, если аминокислотный остаток основной аминокислоты (аргинина) входил в состав короткого пептида Val-Gly-Arg (субстрат ВГАНА). Пример реакций приведен на рис.3.

При анализе протеолитической активности IgG в отношении субстрата ВГАНА по всей группе больных вирусными заболеваниями было установлено, что по уровню значений

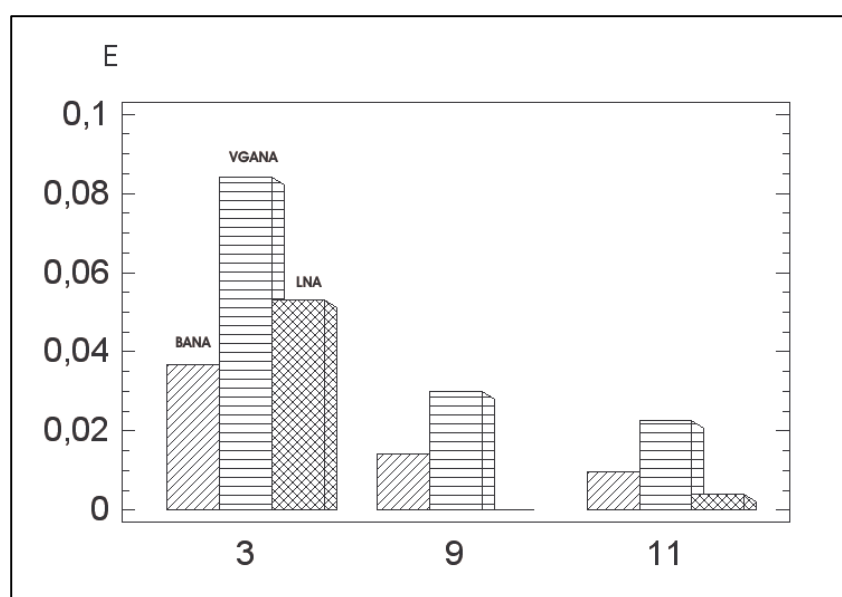


Рис. 3. Гидролиз пептидов и амидов различной структуры под действием каталитических IgG.

Примечание. Пробы 3, 9, 11 – образцы разных каталитических IgG, выделенных от больных вирусными гепатитами.

она была достоверно выше, чем показатели других абзимных протеолитических реакций.

Данный вид активности обнаруживался (включая минимальные значения) у 16 из 24 доноров (66,7%), 13 из 19 больных инфекционным мононуклеозом (68,4%), 3 из 6 больных инфекцией *herpes zoster*, 5 из 11 больных ветряной оспой, 4 из 8 больных инфекцией *herpes labialis*. При вирусных гепатитах она была выявлена всего у 8 человек из 30 обследованных (26,7%). Частота встречаемости данного вида активности при вирусных гепатитах была достоверно ($p < 0,05-0,01$) ниже, чем у здоровых лиц или при инфекционном мононуклеозе.

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности данного феномена и возможной протективной роли таких АТ.

Средние значения данного вида активности представлены в таблице 4.

По данному показателю значения активности больных вирусными гепатитами были достоверно ($p < 0,05-0,01$) ниже, чем в других группах, включая группу здоровых лиц-доноров.

Этот результат также указывает на возможную патогенетическую значимость сниже-

ния абзимной протеолитической активности при возникновении и развитии вирусных гепатитов.

Схожие результаты были получены при оценке ВГАНА-пептидазной реакции с учетом сывороточной концентрации IgG (на 1 мл сыворотки).

Результаты представлены в таблице 5.

По данному показателю значения активности больных вирусными гепатитами были достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у больных инфекционным мононуклеозом, а также ниже, чем у здоровых доноров, хотя в последнем случае данные статистически незначимы ($p = 0,13$).

При анализе протеолитической активности IgG в отношении субстрата ЛНА, содержащего другую основную аминокислоту (лизин), было установлено, что положительная ЛНА-гидролизующая активность является высокоспецифичной для инфекционного мононуклеоза. При других вирусных заболеваниях частота обнаружения этого вида активности была минимальной. Показано, что при инфекционном мононуклеозе она обнаруживалась у 11 больных из 19, тогда как при другой патологии она либо не встречалась (вирусные гепатиты, инфекция *herpes zoster*),

Таблица 4

Значения удельной ВГАНА-пептидазной абзимной активности больных вирусными инфекциями

Группа обследованных	N	Ед, Мср±m
Доноры	24	0,024±0,004
Больные инфекционным мононуклеозом	19	0,05±0,016
Больные <i>herpes zoster</i>	6	0,026±0,009
Больные ветряной оспой	11	0,019±0,005
Больные <i>herpes labialis</i>	8	0,036±0,016
Больные вирусными гепатитами	30	0,011±0,002

Таблица 5

Уровни абзимной протеолитической активности (субстрат ВГАНА) в 1 мл сыворотки

Группа обследованных	N	Ед, Мср±m
Доноры	24	0,201±0,039
Больные инфекционным мононуклеозом	19	0,646±0,30
Больные <i>herpes zoster</i>	6	0,242±0,09
Больные ветряной оспой	11	0,232±0,077
Больные <i>herpes labialis</i>	8	0,517±0,27
Больные вирусными гепатитами	30	0,127±0,027

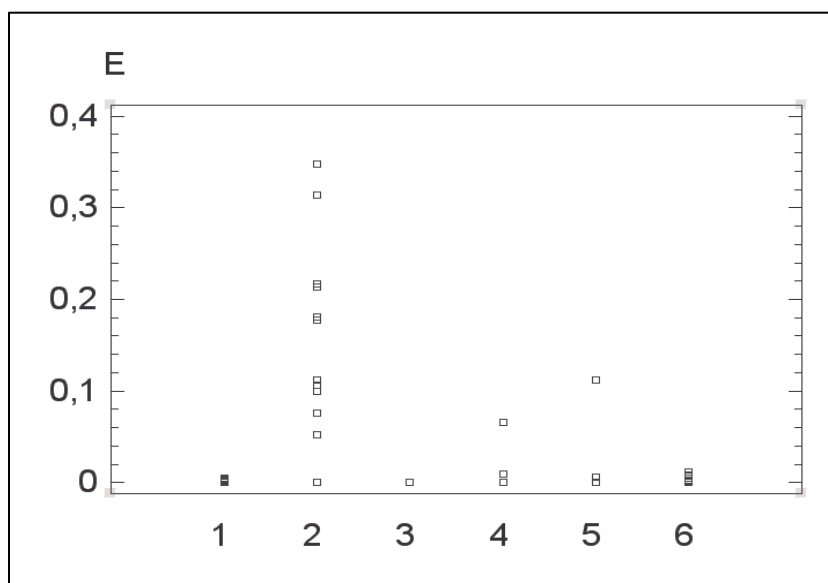


Рис. 4. Уровни ЛНА-амидазной активности при различной вирусной патологии.

Примечание. Группы обследованных: 1 – доноры; 2 – инфекционный мононуклеоз; 3 – herpes zoster; 4 – больные ветряной оспой; 5 – herpes labialis; 6 – гепатиты.

либо обнаруживалась в единичных случаях (1 из 11 больных ветряной оспой и 1 из 8 больных инфекцией herpes labialis).

График рассеивания значений гидролиза субстрата ЛНА в зависимости от вида патологии представлен на рис. 4.

По уровням ЛНА-гидролизующей активности значения при инфекционном мононуклеозе были высокодостоверно выше, чем при другой изученной вирусной патологии ($p < 0,01-0,001$) и в сравнении с контрольной группой доноров ($p < 0,001$).

Исходя из полученных данных, нами был разработан и предложен дополнительный лабораторный критерий диагностики инфекционного мононуклеоза по уровню ЛНА-гидролизующей абзимной активности. Проведен расчет операционных характеристик данного теста для диагностики инфекционного мононуклеоза. В качестве группы сравнения использовали объединенную группу больных другой герпетической инфекцией (25 человек). Рассчитывались диагностическая чувствительность, специфичность, диагностическая эффективность теста, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов, отношение правдоподобия положительного и отрицательного результата [10].

При дифференциации инфекционного мононуклеоза от другой герпетической патологии были получены следующие значения данных параметров:

диагностическая чувствительность установления диагноза инфекционного мононуклеоза по ЛНА-тесту – 58%;

специфичность – 92%;

диагностическая эффективность теста – 77%;

прогностическая ценность положительного результата – 84,6%;

прогностическая ценность отрицательного результатов – 74%;

отношение правдоподобия положительного результата – 7,25;

отношение правдоподобия отрицательного результата – 0,45.

Эти параметры соответствуют критериям «полезного теста» для установления диагноза инфекционного мононуклеоза при дифференциации его от другой герпетической инфекции [10].

Вышеприведенные данные показывают, что критерии, основанные на абзимной активности, могут эффективно применяться при лабораторной диагностике вирусной патологии.

Заключение

1. Катионы металлов Mg(II), Ca(II), Zn(II), Cu(II) усиливают протеолитическую и нуклеазную активность абзимных IgG, появляющихся при вирусных заболеваниях.

2. Преимущественным субстратом для абзимов-протеаз являются амиды и пептиды, имеющие в своем составе основные аминокислоты (аргинин, лизин).

3. Лизин-амидазная активность IgG является высокоспецифичной для инфекционного моноклеоза, что может быть использовано для иммунологической лабораторной диагностики данного заболевания.

Литература

1. ДНК и РНК-гидролизующие антитела из крови больных различными формами вирусного гепатита / А. Г. Барановский [и др.] // Биохимия. – 1997. – Т. 62, № 12. – С. 1590–1599.
2. Генералов, И. И. Абзимная активность препаратов IgG у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой / И. И. Генералов, Е. В. Сидорская // Иммунология. – 1998. – № 3. – С. 54–56.
3. Генералова, А. Г. Оценка ДНКазной активности методом риванолового сгустка / А. Г. Генералова, И. И. Генералов // Клин. лаб. диагн. – 1997. – № 11. – С. 24, 33–34.
4. Ферментативная активность препаратов IgG при вирусных гепатитах / И. В. Жильцов [и др.] // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. – 1998. – № 4. – С. 73–77.
5. Маянский, А. Н. Патогенетическая микробиология / А. Н. Маянский. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. – 520 с.
6. Остерман, Л. А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот. Электрофорез и ультрацентрифугирование: практ. пособие / Л. А. Остерман. – М., 1981. – 286 с.
7. Практическая химия белка: пер. с англ. / под ред. А. Дарбре. – М.: Мир, 1989. – 223 с.
8. HIV-1 integrase-hydrolyzing antibodies from sera of HIV-infected patients / S. V. Baranova [et al.] // Biochimie. – 2009. – Vol. 91. – P. 1081–1086.
9. Catalytic Antibodies / Ed. Eh. Keinan. Weinheim. – Wiley-Vch Verlag. – 2005. – 578 p.
10. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: an introduction. Am. Coll. of Rheumatology ad hoc Committee on immunologic testing guidelines // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 47. – P. 429–433.
11. Catalytic features and eradication ability of antibody light-chain UA 15-L against Helicobacter pylori / E. Hifumi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283. – P. 899–907.
12. Unexpected presence of polyreactive catalytic antibodies in IgG from unimmunized donors and decreased levels in rheumatoid arthritis / R. Kalaga [et al.] // J. Immunol. – 1995. – Vol. 155, N 5. – P. 2695–2702.
13. High levels of catalytic antibodies correlate with favorable outcome in sepsis / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, N 11. – P. 4109–4113.
14. Catalytic IgG from patients with hemophilia A inactivate therapeutic factor VIII / S. Lacroix-Desmazes [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177. – P. 1355–1363.
15. Natural catalytic antibodies (abzymes) in normalcy and pathology / G. A. Nevinsky [et al.] // Biochemistry. – 2000. – Vol. 65, N 11. – P. 1473–1487.
16. Natural catalytic antibodies: peptide-hydrolyzing activities of Bence-Jones proteins and VL fragments / S. Paul [et al.] // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P. 15257–15261.

Поступила 05.02.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ПРОЦЕССЫ КЛЕТОЧНОГО ОБНОВЛЕНИЯ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ И РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

ЛЕСНИЧАЯ О.В.,* КРЫЛОВ Ю.В.,** СЕМЕНОВ Д.М.,* ГРИБ А.К.***

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

Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро**,

УО «Гродненский государственный медицинский университет»***

Резюме. Статья посвящена изучению влияния герпетической инфекции на процессы апоптоза и пролиферации при цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени и раке шейки матки. В работе представлен комплексный клинимоρφологический анализ экспрессии фактора пролиферации Ki-67, ингибитора апоптоза Bcl-2 и мутантного онкопротеина p53 с использованием иммуногистохимического и морфометрического методов исследования. Установлены благоприятные и неблагоприятные прогностические маркеры предракового состояния и опухолевого роста в шейке матки.

Ключевые слова: Ki-67, Bcl-2, p53, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, вирус простого герпеса.

Abstract. This article is devoted to the study of herpetic infection influence on apoptosis and proliferation processes in heavy degree cervical intraepithelial neoplasia and uterus neck cancer. In the work the complex clinicomorphological analysis of expression of proliferation factor Ki-67, inhibitor of apoptosis Bcl-2 and mutant oncoprotein p53 with the usage of immunohistochemical and morphometric research methods is presented. Favorable and unfavorable prognostic markers of precancerous condition and tumor growth in the uterus neck were determined.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем женского репродуктивного здоровья. По данным Белорусского канцер-регистра, в республике наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки с 15,2 в 1999-2003 годах, до 15,8 в 2004-2008 годах на 100 тыс. женского населения [1]. Максимальные уровни заболеваемости раком шейки матки фиксируются в группе женщин 45-

55 лет. В то же время анализ по возрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных младших возрастных групп [2].

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь папилломавирусной инфекции с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Доказано, что при папилломавирусной инфекции риск прогрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) II степени в рак *in situ* равен 1% за год наблюдения, а риск прогрессии ЦИН II в ЦИН III за два года равен 16% [3]. Многочисленные исследования свидетельствуют также о наличии связи между

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, р. тел. 22-41-82, д.тел. 53-58-61, моб. +375-29-511-45-28. –Лесничая О.В.

герпетической инфекцией гениталий и онкологическими заболеваниями шейки матки [4]. Однако прямых доказательств этиологической роли ВПГ в развитии рака шейки матки нет.

Несмотря на то, что существуют различные мнения о продолжительности латентного периода озлокачествления (от 2 до 12 лет и более), в настоящее время надежные морфологические критерии, которые позволяли бы судить о прогнозе ЦИН разной степени тяжести, отсутствуют.

Для прогнозирования течения предопухолевого и опухолевого процесса имеет большое значение определение баланса пролиферативной активности и апоптоза. В основе иммуногистохимической оценки пролиферации лежит использование антител к Ki-67 [5]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса wt p53 теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена wt p53 с образованием мутантного онкопротеина – mt p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады wt p53 другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится Bcl-2. Установлено, что онкопротеин Bcl-2 является одним из главных ингибиторов апоптоза [5]. Нарушение генетически запрограммированных процессов клеточной гибели может привести к неуправляемому со стороны гормональной системы организма клеточному росту и развитию в шейке матки неоплазии либо рака, в связи с чем исследования, направленные на изучение экспрессии факторов апоптоза в эпителиальных клетках экзоцервикса, считаются весьма перспективными [6]. Выраженность процессов пролиферации и апоптоза при дисплазиях многослойного плоского эпителия (МПЭ) и РШМ (с учетом экспрессии Ki-67, p53, Bcl-2) активно обсуждается в литературе, но характеризуется отсутствием цифровых данных или их большим разбросом и даже противоречивостью [7].

Цель исследования – установить влияние герпетической инфекции на экспрессию Ki-67, Bcl-2, p53 при раке шейки матки и тяжелой цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Методы

Исследовано 45 биоптатов шейки матки женщин, состоявших на учете в Витебском областном клиническом онкодиспансере по поводу ЦИН III и рака шейки матки. Средний возраст женщин составил $46,2 \pm 1,88$ года. Для клинической характеристики пациенток с раком шейки матки были использованы данные канцер-регистра и данные амбулаторных карт Витебского областного онкологического диспансера.

Основой для анализа предраковых и опухолевых состояний шейки матки служила Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта Всемирной организации здравоохранения [8]. Гистологический диагноз ЦИН устанавливался на основании следующих морфологических критериев: изменение размеров и формы клеток и ядер, появление гиперхромных ядер, увеличение числа митозов, нарушение ядерно-цитоплазматического соотношения [9]. Учитывая, что ЦИН III является собирательным понятием, объединяющим дисплазию III степени и cancer in situ, к цервикальной интраэпителиальной неоплазии III степени (тяжелой дисплазии многослойного плоского эпителия) были отнесены случаи, когда патологический процесс локализовался в верхней трети эпителия, но не поражал всю толщину эпителиального пласта [9]. Критерием для постановки диагноза карцинома in situ являлось поражение всего пласта с наличием выраженной атипии клеток и ядер, митозов, в том числе патологических, на разных уровнях эпителия [10]. Заключение о поражении вирусом простого герпеса (ВПГ) ставилось на основании внутриядерных включений I и II типа, наличия феноменов «тутовой ягоды» и «пустых ядер» [11].

Для морфологической характеристики из архивных парафиновых блоков делались срезы толщиной 5 мкм, которые депарафинировались в ксилоле, спиртах и окрашивались гематоксилином и эозином.

Оценка морфологических параметров проводилась с использованием светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» Axiostar 40 при увеличении x100, x200 и x400. При ис-

следовании срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивались такие морфологические параметры, как степень ЦИН и степень дифференцировки рака, наличие герпетических включений.

Для выявления пролиферативной активности клеток использовалось иммуногистохимическое окрашивание гистологических срезов с применением моноклональных антител к ядерному протеину Ki-67, который экспрессируется при активных фазах клеточного цикла. Для выявления мутантного p53 протеина (являющегося продуктом мутации опухолевого гена-супрессора p53, блокирующего прохождение клеток по митотическому циклу и индуцирующего апоптоз) использовали моноклональные мышиные антитела. Для выявления подавления апоптоза использовали антитела к Bcl-2 онкопротеину. Антигены ВПГ II типа выявлялись с помощью поликлональных кроличьих антител (фирма «DAKO»). Из парафиновых блоков готовились срезы толщиной 5 микрон, переносились на предметные стекла, покрытые L-полилизинном. Срезы в вертикальном положении высушивали 18 часов при комнатной температуре, помещали в термостат на 30 мин. при температуре 60°C [12]. После депарафинизации предметные стекла со срезами переносились в цитратный буфер pH 6.0 и помещались в водяную баню при температуре 98°C на 30 мин. С первичными антителами в стандартном разведении срезы инкубировались в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве визуализирующей системы использовали комплекс вторичных антител LSAB фирмы «DAKO» с диаминобензидином (ДАБ). Ставились положительные контроли.

Для морфометрического исследования микропрепараты фотографировали в 5 полях зрения (объектив 40) с разрешением 2592 на 1944 пикселей при помощи микроскопа Axiostar 40 и цифровой камеры Canon Power Shot A95. Снимки конвертировали в бинарный вид и проводили морфометрический подсчет ДАБ-положительных клеток при помощи анализатора изображений WCIF ImageJ и Aperio Image Scope [13].

Результаты и обсуждение

В исследованных нами 23 биоптатах шейки матки у женщин с верифицированным раком шейки матки преобладали случаи со степенью злокачественности Грейд II (18 женщин (78±0,09%)), у 16 пациенток (70±0,1%) имело место вовлечение в патологический процесс более одной локализации, у 8 женщин (35±0,1%) наблюдались лимфогенные и гематогенные метастазы. Анализ структуры онкологической патологии свидетельствует о достаточно агрессивном течении рака шейки матки. Только у 5 пациенток (22±0,09%) имела место высокая степень дифференцировки (Грейд I) и у 7 (30±0,1%) – поражение ограничивалось только экзоцервиксом.

С целью определения особенностей апоптоза и клеточной пролиферации при опухолях шейки матки была проанализирована связь экспрессии исследуемых маркеров со степенью дифференцировки плоскоклеточного рака (таблица 1).

На основании проведенных исследований установлено, что средняя экспрессия Ki-67 при плоскоклеточном раке, Грейд I, была 240,20±34,09 на 1000 клеток, при степени зло-

Таблица 1

Среднее количество позитивных клеток при раке шейки матки различной степени дифференцировки

Степень дифференцировки опухоли	Ki-67	Bcl-2	p53
Плоскоклеточный рак шейки матки, Грейд I	240,20±34,09	56,60±42,54	20,40±10,23
Плоскоклеточный рак шейки матки, Грейд II	405,56±45,06	63,39±22,45	107,11±21,70

качественности Грейд II плоскоклеточного рака этот показатель составил $405,56 \pm 45,06$. Средний уровень экспрессии Bcl-2 и p53 при Грейд I был $56,60 \pm 42,54$ и $90,00 \pm 25,34$ соответственно, а при плоскоклеточном раке, Грейд II – $63,39 \pm 22,45$ и $87,78 \pm 23,06$ на 1000 клеток.

Полученные данные были проанализированы с помощью U-критерия Манна-Уитни. Экспрессия фактора пролиферации Ki-67 в плоскоклеточном раке шейки матки высокой степени дифференцировки (Грейд I) была статистически значимо ниже, чем в биоптатах с умеренно дифференцированной опухолью (Грейд II), $p=0,037$. Статистически значимо более высокий уровень накопления мутантного p53 наблюдался при Грейд II степени злокачественности плоскоклеточного рака шейки матки ($p=0,006$). Не было статистически значимых различий в экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 ($p=0,29$).

Таким образом, нами установлено, что при снижении степени дифференцировки рака шейки матки имеет место увеличение пролиферативной активности и накопления мутантного p53, что позволяет отнести гиперэкспрессию Ki-67 и p53 к неблагоприятным прогностическим маркерам.

При проведении анализа связи экспрессии исследуемых маркеров с распространенностью опухолевого процесса было установлено, что средний уровень экспрессии фактора пролиферации, Ki-67, был выше при раке шейки матки, занимающем более одной локализации, и составил $379,00 \pm 45,22$ на 1000 клеток (таблица 2).

При поражении, не выходящем за пределы эктоцервикса, средний показатель пролиферативной активности составил

$307,29 \pm 57,95$. Наблюдалась та же тенденция к повышению накопления мутантного типа p53 в плоскоклеточном раке, выходящем за пределы эктоцервикса ($90,25 \pm 23,96$), по сравнению с нераспространенным опухолевым ростом ($63,00 \pm 18,11$). Экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 была выше при раке шейки матки, ограниченном эктоцервиксом ($122,29 \pm 49,95$). При опухоли, занимающей более одной локализации, среднее количество bcl-2 положительных клеток составило $29,05 \pm 13,30$.

Сравнение связи экспрессии маркеров с распространенностью опухолевого процесса проводилось также с помощью U-критерия Манна-Уитни. В исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий в степени пролиферативной активности ($p=0,193$) и в уровне накопления мутантного p53 ($p=0,789$).

При анализе экспрессии ингибитора апоптоза была обнаружено, что при раке шейки матки, не выходящем за пределы эктоцервикса, уровень Bcl-2 был статистически значимо выше, чем при распространенных опухолях ($p=0,007$). Это позволяет предположить, что высокий и средний уровень экспрессии ингибитора апоптоза (более 50 на 1000 клеток при увеличении $\times 400$) является относительно благоприятным прогностическим маркером, который может свидетельствовать об ограниченном процессе.

При исследовании пролиферативной активности клеток с определением Ki-67, мутантного p53 протеина и Bcl-2 онкопротеина при раке шейки матки с различным метастатическим потенциалом опухоли установлены следующие закономерности (таблица 3).

Таблица 2

Среднее количество позитивных клеток при раке шейки матки с различной распространенностью опухолевого процесса

Клинико-морфологические критерии	Ki-67	Bcl-2	p53
Поражение только эктоцервикса	$307,29 \pm 57,95$	$122,29 \pm 49,95$	$63,00 \pm 18,11$
Поражение, занимающее более одной локализации	$379,00 \pm 45,22$	$29,05 \pm 13,30$	$90,25 \pm 23,96$

Таблица 3

**Среднее количество позитивных клеток при раке шейки матки
с различным метастатическим потенциалом опухоли**

Клинико-морфологические критерии	Ki-67	Bcl-2	p53
Рак шейки матки с метастазами	345,11±64,62	14,33±4,43	61,82±16,25
Рак шейки матки без метастазов	443,43±47,57	85,13±29,72	97,54±26,42

Таблица 4

Корреляционная связь экспрессии Ki-67, Bcl-2 и p53 при раке шейки матки

Показатель	n	Spearman	t(N-2)	Уровень p
Ki-67 и Bcl-2 при раке шейки матки без светоптических признаков герпеса	12	-0,609458	-2,43092	0,035395
Ki-67 и p53 при раке шейки матки с наличием светоптических признаков герпеса	11	0,880665	5,576895	0,000344

При сопоставлении двух групп по морфометрическим показателям экспрессии Ki-67 и уровня накопления мутантного p53 с помощью U-критерия Манна-Уитни, не было обнаружено статистически значимых различий ($p=0,243$ и $p=0,361$ соответственно) в биоптатах рака шейки матки с метастазами и без метастазов. Экспрессия ингибитора апоптоза Bcl-2 была статистически значимо выше в группе пациентов с раком шейки матки без метастазов ($p=0,018$). Полученные данные позволяют предположить, что высокий и средний уровень экспрессии ингибитора апоптоза (более 50 на 1000 клеток при увеличении $\times 400$) является относительно благоприятным прогностическим маркером, который предполагает отсутствие метастазов опухоли.

При исследовании 23 биоптатов шейки матки у женщин с верифицированным раком шейки матки установлена высокая частота герпетической инфекции. Светоптические признаки герпетического поражения были установлены в 11 биоптатах, что составило $48 \pm 0,11\%$ случаев, в 12 ($52 \pm 0,11\%$) биоптатах включения вируса простого герпеса отсутствовали.

При исследовании пролиферативной активности клеток с определением Ki-67, мутантного p53 протеина и Bcl-2 онкопротеина установлены следующие закономерности.

При проведении корреляционного анализа с использованием непараметрического

критерия Спирмена имеет место обратная корреляция между степенью экспрессии Ki-67 и Bcl-2 при раке шейки матки без светоптических признаков герпеса, коэффициент корреляции, r_s , при этом составил $-0,6$, $p=0,04$. При раке шейки матки без светоптических признаков герпетического поражения уровень экспрессии Ki-67 коррелировал с p53: $r_s=0,88$, $p=0,0003$ (таблица 4).

Полученные данные подтверждают связь возрастания пролиферативной активности клеток при раке шейки матки с увеличением содержания мутантного p53 протеина.

Обращает на себя внимание наличие корреляционной зависимости между увеличением пролиферативной активности и нарастанием экспрессии мутантного p53 ($p=0,003$) у пациенток с раком шейки матки в биоптатах, у которых выявлены светоптические признаки ВПГ II. Выявленная корреляционная зависимость свидетельствует, что наличие герпетической инфекции у пациенток с раком шейки матки способствует увеличению пролиферативной активности и блокированию апоптоза, что способствует прогрессированию опухолевого процесса.

В исследованных нами 22 биоптатах шейки матки у женщин с верифицированным диагнозом цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени, у 14 ($64 \pm 0,11\%$) пациенток была выявлена тяжелая дисплазия мно-

гослоидного плоского эпителия и у 8 ($36 \pm 0,11\%$) – cancer in situ.

При микроскопическом исследовании биоптатов женщин с тяжелой ЦИН установлен высокий уровень инфицированности вирусом простого герпеса. Так, герпетические включения имелись в 9 образцах шейки матки с тяжелой дисплазией и в 5 биоптатах с cancer in situ, что составило $64 \pm 0,13\%$ и $63 \pm 0,18\%$ соответственно. В 5 ($36 \pm 0,13\%$) случаях с дисплазией МПЭ и в 3 ($38 \pm 0,18\%$) – с раком in situ морфологических признаков герпетического поражения обнаружено не было.

Для выявления корреляционных зависимостей между экспрессией Ki-67, Bcl-2, p53 и ВПГ II при ЦИН III (тяжелой дисплазии и cancer in situ шейки матки) использовался непараметрический критерий Гамма. Было установлено, что при дисплазии тяжелой степени уровень экспрессии Bcl-2 коррелировал с экспрессией антигенов вируса простого герпеса II типа: $r_G = 0,63$, $p = 0,03$. Обратная корреляция наблюдалась при раке in situ при оценке связи экспрессии Bcl-2 и p53: $r_G = -0,57$, $p = 0,04$.

Наличие прямой корреляционной зависимости между экспрессией антигенов вируса простого герпеса II типа и Bcl-2 при дисплазии III степени шейки матки свидетельствует об активации антиапоптозных программ при герпетическом инфицировании на данном этапе предраковой трансформации. По мере прогрессирования неопластических изменений влияние фактора, блокирующего апоптоз, снижается, в то время как приобретает значение мутация wt p53 гена-онкосупрессора с накоплением мутантного онкопротеина p53.

Заключение

1. При снижении степени дифференцировки рака шейки матки имеет место увеличение пролиферативной активности ($p = 0,037$) и накопления мутантного p53 ($p = 0,006$), что позволяет отнести гиперэкспрессию Ki-67 и p53 к неблагоприятным прогностическим маркерам.

2. Более высокая экспрессия Bcl-2 наблюдалась при раке шейки матки без метастазов ($p = 0,018$) и при опухолевом процессе,

не выходящем за пределы эктоцервикса ($p = 0,007$) по сравнению с метастатически агрессивным и распространенным злокачественным процессом. Полученные данные позволяют предположить, что высокий и средний уровень экспрессии ингибитора апоптоза (более 50 на 1000 клеток при увеличении $\times 400$) является относительно благоприятным прогностическим маркером, который предполагает отсутствие метастазов и может свидетельствовать об ограниченном опухолевом процессе.

3. Наличие корреляция между увеличением пролиферативной активности и нарастанием экспрессии мутантного p53 ($p = 0,003$) при раке шейки матки с наличием светооптических признаков ВПГ II, а также обратная корреляционная связь между увеличением экспрессии Ki-67 и снижением уровня ингибитора апоптоза Bcl-2 ($p = 0,03$) при карциноме без герпетических включений свидетельствует о том, что наличие герпетической инфекции эктоцервикса у пациенток с раком шейки матки утяжеляет течение онкологического заболевания и приводит к нарастанию пролиферативной активности раковых клеток.

4. При тяжелой дисплазии шейки матки, которая сопровождается герпетическим поражением многослойного плоского эпителия, наблюдается активация антиапоптозных программ, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью между экспрессией антигенов вируса простого герпеса II типа и Bcl-2 ($p = 0,03$).

Литература

1. Злокачественные новообразования в Беларуси / С.М. Поляков [и др.]; под ред. И.В. Малаховой, И.В. Залуцкого. – Минск: РНПЦ М.Т., 2009. – 205 с.
2. Максимов, С.Я. Комбинированное лечение рака шейки матки / С.Я. Максимов, К.Д. Гусейнов // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 3. – С 200-210.
3. Natural history of dysplasia of the uterine cervix / P. Holowaty [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 1999. – Vol. 3, N 91(3). – P. 252-358.
4. Малярская, М.М. Проблема генитального герпеса в гинекологии и акушерстве / М.М. Малярская // Литобзор. Москва 1997 [Электронный ресурс]. – 1997 – Режим доступа: <http://www.med2000.ru/perevod/article261.htm>. – Дата доступа: 13.07.2007.

5. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Г. Райхмана. – Казань, 2000. – 287 с.
6. Sheets E.E., Crum C.P., Yeh J. Association between cervical neoplasia and apoptosis as detected by in situ nuclear labeling. // *Gynecol.Oncol.* – 1996. – Vol. 63, N 1. – P. 94-100.
7. Роговская, С.И. Апоптоз при патологии шейки матки, ассоциированный с вирусом папилломы человека // *Гинекология.* – 2005. – № 4. – С. 48-53.
8. Histological typing of female genital tract tumors / R.E. Scally [et al.]. – 2nd ed. – Berlin: Heidelberg, 1994.
9. Кондриков, Н.И. Патология матки: иллюстрир. рук-во / Н.И. Кондриков. – Москва: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
10. Железнов, Б.И. Ультраструктура эпителия шейки матки при дисплазии / Б.И. Железнов, Л.С. Ежова, Л.А. Беляева // *Арх. патологии.* 1989. – Вып. 6. – С. 56-62.
11. Недзьведь, М.К. Морфологическая характеристика герпетической инфекции у человека / М.К. Недзьведь, С.А. Гузов // *Актуальные проблемы биологии и медицины: сборник тр. сотр. МГМИ.* – Минск, 1996. – С. 107-108.
12. Гуревич, Л.Е. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности, воздействием на ткани, фиксированные формалином. / Л.Е. Гуревич, В.А. Исаков // *Архив патологии.* – 1999. – № 2. – С. 48-50.
13. Гриб, А.К. Оценка прогностического значения ангиогенеза в раке предстательной железы по данным иммуногистохимического и морфометрического исследования / А.К. Гриб, В.А. Басинский, А. В. Проворов // *Журнал ГрГМУ.* – 2007. – № 2. – С. 59-62.

*Поступила 05.04.2010 г.
Принята в печать 03.06.2010 г.*



СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЙОНЕ ОБСЛУЖИВАНИЯ ПОЛИКЛИНИКИ №2 Г. ВИТЕБСКА

КОЗЛОВСКИЙ В.И., ДУБАС И.О., АКУЛЁНОК А.В.

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

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме изучения характера течения сердечно-сосудистой патологии во время и после перенесенных инфекционных респираторных заболеваний. Известно, что некоторые инфекционные возбудители провоцируют обострение хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызывая прогрессирование стенокардии и возникновение инфарктов миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения. Приводятся результаты регистрации числа случаев некоторых инфекционных респираторных заболеваний (ИРЗ) и острых, обострений хронических ССЗ. Установлено, что развитие ОРВИ и гриппа, внегоспитальной пневмонии, обострений хронического бронхита достоверно коррелирует с суммарным числом острых и обострений хронических ССЗ у людей 40 лет и старше. В период повышения частоты инфекционных респираторных заболеваний рационально проведение профилактических мероприятий по предупреждению обострений хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц старше 40 лет.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, пневмония, хронический бронхит, респираторные инфекции, сердечно-сосудистые заболевания

Abstract. The article is devoted to an urgent problem of studying the character of the cardiovascular pathology course during and after the suffered infectious respiratory diseases. It is known, that some infectious causative agents provoke the aggravation of chronic cardiovascular diseases (CVD), causing the progression of angina pectoris and the development of myocardial infarctions and stroke. The results of the registered number of cases of some infectious respiratory diseases (IRD) and acute aggravations of chronic CVD are presented. It has been determined that the development of the flu, pneumonia, aggravations of chronic bronchitis reliably correlates with the total number of acute and aggravated chronic CVD in people at the age of 40 years and older. In the period of the increase in the incidence of infectious respiratory diseases it is rational to carry out preventive measures aimed at the prevention of aggravations of chronic diseases of the cardiovascular system in persons above 40 years.

Влияние инфекционных агентов бактериальной и вирусной этиологии на течение заболеваний сердца и сосудов изучено недостаточно. Тем не менее, в настоящее время получены убедительные данные, доказывающие, что инфекционные заболевания сопровождаются повышением частоты

возникновения патологии сердечно-сосудистой системы. Так, респираторные инфекции провоцируют обострения ИБС, способствуют учащению приступов стенокардии и создают угрозу развития инфаркта миокарда, нередко являющегося непосредственной причиной смерти этих больных [1, 2]. В 35% случаев причиной возникновения острого коронарного синдрома являются перенесенные инфекционные респираторные заболевания [3, 4]. Кро-

ме того, грипп, пневмония, бронхиты, обострения течения хронической обструктивной болезни легких очень опасны для пожилых и ослабленных людей из-за частого развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем или обострения основного заболевания (сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.).

Проведенные в последние годы исследования показали, что в основе поражения сердца при гриппе и ОРВИ лежат расстройства микроциркуляции, тесно взаимосвязанные с нарушениями гемостаза и ухудшением реологических свойств крови [5-9].

В мировой литературе постоянно возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что некоторые инфекционные возбудители являются факторами, способствующими развитию атеросклероза и острой цереброваскулярной патологии (главным образом ишемической). К ним относятся хронический бронхит, стоматологические инфекции (главным образом пародонтит), инфекция *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), ВИЧ-инфекция, а также герпетическая инфекция [10].

Первичная острая инфекция может повышать риск атеротромбоза путем индукции воспалительного и иммунного ответа, причем чем сильнее ответ, тем выше риск [11]. Существует также множество патогенетических механизмов, связывающих хроническую инфекцию с атеротромботическими процессами. Микробные патогены могут оказывать прямое влияние на атерогенез, попадая в сосудистую стенку, их перенос происходит, как правило, с помощью циркулирующих моноцитов. Эти эффекты, вызванные непосредственным инфицированием клеток сосудов, включают в себя:

- развитие дисфункции эндотелия, заключающейся в активизации процессов свертывания и нарушении выработки оксида азота, опосредующего вазодилатацию;
- ингибирование апоптоза с накоплением клеток внутри атеросклеротического очага;
- повышение отложения холестерина и его эфиров в макрофагах и гладкомышечных клетках;

- активацию пролиферации и миграции гладкомышечных клеток;

- повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и активных форм кислорода;

- усиление активности металлопротеиназ, благодаря чему происходит разрыв бляшки [12].

Вместе с тем существуют и опосредованные эффекты острой и хронической инфекции, независимые от микробной инвазии в сосудистую стенку. К ним можно отнести:

- системную воспалительную реакцию, способствующую повреждению сосудистой стенки вследствие повышенной выработки цитокинов и протеаз и развитию прокоагулянтного статуса;

- иммуноопосредованные механизмы, например молекулярная мимикрия, при которой происходят перекрестные реакции антител к бактериальным антигенам с аутоантигенами организма [13];

- повторяющиеся эпизоды бактериемии, например, при пародонтитах, вызывающие активацию тромбоцитов и свертывающей системы крови [14];

- модификацию иных факторов риска атеросклероза/инсульта, например изменение профиля липидов крови.

Таким образом, многочисленные исследования свидетельствуют о возможном участии инфекционных агентов в повреждении эндотелия, а также в формировании и дестабилизации атеросклеротических бляшек.

Поэтому представляет собой интерес произвести подсчет зарегистрированных случаев инфекционных респираторных заболеваний и некоторых форм сердечно-сосудистой патологии по декадам месяцев на протяжении нескольких лет у населения района обслуживания поликлиники №2 г. Витебска с целью выяснения взаимосвязей между числом этих заболеваний.

Цель исследования – оценка связи частоты гриппа и ОРВИ, пневмоний, обострений хронических бронхитов и развития острых и обострений хронических форм сердечно-сосудистой патологии у лиц различного

возраста в районе обслуживания поликлиники №2 г. Витебска за период 2004-2008 гг.

Методы

Регистрировали случаи некоторых инфекционных респираторных заболеваний (ИРЗ) и острых, обострений хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. Число пациентов первой группы оценивалось по следующим нозологиям: 1) ОРВИ и грипп, 2) внегоспитальные пневмонии, 3) обострения хронического бронхита, второй – острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), впервые возникшая стенокардия напряжения (СН), прогрессирующая СН, инфаркты миокарда, пароксизмы фибрилляции предсердий, гипертонические кризы (ГК), а также производился подсчет числа обращений в поликлинику по поводу повышения артериального давления. Регистрация событий проводилась на основе анализа форм № 025-2/у «Статистический талон для регистрации заключительных (уточненных диагнозов)», № 066/у-07 «Статистическая карта выбывшего из стационара» по пульмонологическому, кардиологическому, неврологическому отделениям Витебской городской центральной клинической больницы. Подсчет случаев осуществлялся у пациентов района обслуживания поликлиники №2 г. Витебска за период с 2004г. по 2008г.

Пациенты разделены на группы: 18-19 лет, 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет, 70 и старше. Для каждой нозологии был проведен анализ внутригодовой динамики числа случаев.

Определяли корреляционную связь между частотой респираторных инфекций и частотой возникновения острых, обострений хронических ССЗ с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0 и Excel.

Результаты

Численность района обслуживания поликлиники №2 г. Витебска составляет 56 000 человек. Суммарное число всех зарегистрированных заболеваний за 5 лет составило 47 255.

Выявлено, что увеличение числа возникающих или прогрессирующих ССЗ регистрируется в январе, феврале, марте, апреле, декабре, причем эти эпизоды совпадают с пиками учащения случаев ИРЗ или следуют через 0,5-1 месяц после них. Это может свидетельствовать о том, что указанные инфекционные заболевания вызывают дестабилизацию течения хронических заболеваний ССС или в некоторых ситуациях являются пусковыми факторами, которые провоцируют манифестацию ССЗ.

Определено, что число случаев сердечно-сосудистых заболеваний имеет высокую корреляцию с числом случаев инфекционных респираторных заболеваний. Оказалось, что число впервые возникшей и обострений хронической сердечно-сосудистой патологии (ССП) достоверно коррелирует с числом ВП ($r=0,43$; $p=0,01$), ОРВИ и гриппа ($r=0,73$; $p<0,01$) и обострений ХБ ($r=0,51$; $p<0,01$).

В таблице 1 отражены коэффициенты корреляции между частотой анализируемых заболеваний за период 2004-2008 годы.

Таблица 1

Коэффициенты корреляции между частотой ИРЗ и ССЗ в районе обслуживания поликлиники №2 г. Витебска на протяжении 5 лет

годы	Коэффициенты корреляции		
	ВП	ОРВИ и грипп	Обострение ХБ
2004	0,46	0,66	0,54
2005	0,37	0,7	0,48
2006	0,5	0,83	0,53
2007	0,42	0,69	0,59
2008	0,47	0,72	0,44
среднее значение	0,43	0,73	0,51

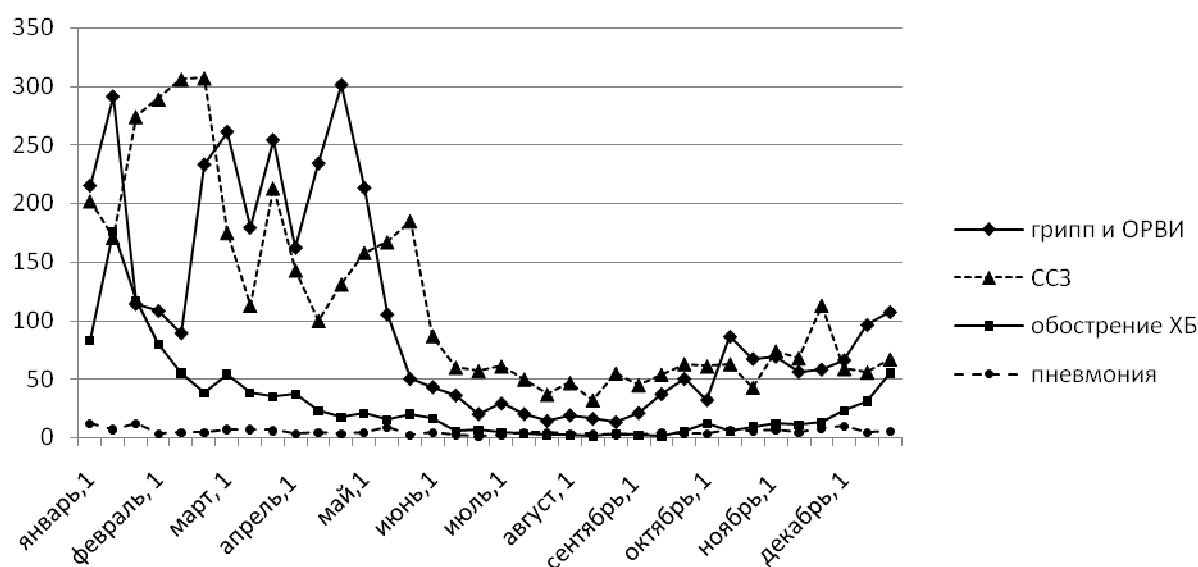


Рис. 1. Число случаев некоторых инфекционных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний в разные месяцы 2004 года в районе обслуживания поликлиники №2 г. Витебска.

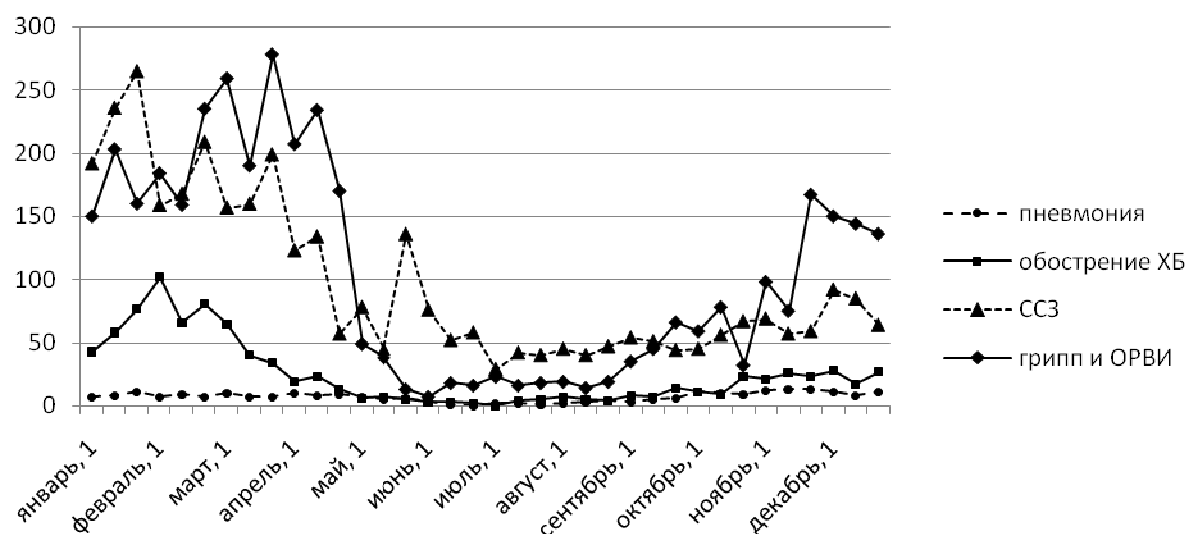


Рис. 2. Число случаев некоторых инфекционных респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний в разные месяцы 2005 года в районе обслуживания поликлиники №2 г. Витебска.

На рисунках 1, 2 видно, что пики подъема числа случаев заболеваний ССЗ совпадают с пиками подъема зарегистрированных инфекционных заболеваний бронхолегочной системы или следуют через некоторый период после них.

Установлены достоверные корреляции между числом ОНМК и обострений хроничес-

кого бронхита ($r=0,41$; $p=0,01$), гриппа и ОРВИ ($r=0,6$; $p<0,01$). Число гипертонических кризов коррелирует с числом ОРВИ и гриппа ($r=0,65$; $p<0,01$), обострений хронического бронхита ($r=0,67$; $p<0,01$), внегоспитальной пневмонии ($r=0,34$; $p=0,02$). Прогрессирующая стенокардия напряжения имеет корреляцию с обострениями хронического бронхита ($r=0,71$;

$p < 0,01$) и внегоспитальной пневмонией ($r = 0,38$; $p = 0,03$).

У людей 18-19, 20-29 лет случаев изучаемых нами ССЗ не зарегистрировано.

В группе 30-39 лет гипертонические кризы чаще регистрировались в сентябре – апреле. Число гипертонических кризов и ИРЗ достоверно коррелирует ($r = 0,48$; $p < 0,01$).

У людей 40-49 лет выявлена связь между числом зарегистрированных ССЗ и ИРЗ ($r = 0,54$; $p < 0,01$), причем наибольшие значения коэффициента корреляции оказались между числом гипертонических кризов и гриппа, и ОРВИ ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

В возрастной группе 50-59 лет обнаружена выраженная корреляция между числом ССЗ и ИРЗ ($r = 0,65$; $p < 0,01$). Наибольший коэффициент корреляции обнаружен между частотой гриппа и ОРВИ и частотой гипертонических кризов ($r = 0,64$; $p < 0,01$), прогрессирующей стенокардии и обострений хронического бронхита ($r = 0,4$; $p = 0,02$).

В группе 60-69 лет выявлена корреляция между числом ССЗ и ИРЗ ($r = 0,69$; $p < 0,01$). Достоверные корреляции установлены между числом гипертонических кризов и гриппа, и ОРВИ ($r = 0,71$; $p < 0,01$), обострений хронического бронхита ($r = 0,51$; $p < 0,01$), ВП ($r = 0,37$; $p = 0,03$); между числом обострений хронического бронхита и пароксизмов фибрилляции предсердий ($r = 0,46$; $p = 0,01$) и прогрессирующей стенокардии ($r = 0,61$; $p < 0,01$).

Для людей 70 лет и старше также установлена корреляционная связь между числом ССЗ и ИРЗ ($r = 0,72$; $p < 0,01$). Наибольшие коэффициенты корреляции обнаружены между числом ОНМК и гриппа, и ОРВИ ($r = 0,6$; $p < 0,01$), обострений хронического бронхита ($r = 0,4$; $p = 0,01$), гипертонических кризов и гриппа, и ОРВИ ($r = 0,73$; $p < 0,01$), ВП ($r = 0,43$; $p = 0,02$); прогрессирующей стенокардии и гриппа, и ОРВИ ($r = 0,48$; $p = 0,01$), ВП ($r = 0,38$; $p = 0,03$).

Обсуждение

Таким образом, определено, что при повышении частоты инфекционных респираторных заболеваний отмечается повышение ча-

стоты поражений ССС. Данный факт может свидетельствовать о том, что инфекционные агенты принимают непосредственное участие в дестабилизации хронических заболеваний ССС. Важным моментом является изучение характера течения хронических сердечно-сосудистых заболеваний после перенесенных инфекций респираторного тракта. Кроме того, представляет собой интерес установить патогенетическую основу дестабилизации состояния кардиологических пациентов. Это необходимо для разработки лечебных мероприятий, направленных на профилактику сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с уже имеющимися заболеваниями ССС, а также у лиц старше 40 лет.

Заключение

1. Определено, что в районе обслуживания поликлиники №2 г. Витебска развитие ОРВИ и гриппа, внегоспитальной пневмонии, обострений хронического бронхита достоверно коррелирует с повышением суммарного риска острых и обострений хронических заболеваний ССС у людей 40 лет и старше.

2. В период повышения частоты ОРВИ, гриппа и других инфекционных респираторных заболеваний рационально проведение профилактических мероприятий по предупреждению обострений хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц старше 40 лет.

Литература

1. Богомолов, Б. П. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных пневмонией / Б. П. Богомолов, А. В. Девяткин // Тер. архив. – 2002. – № 3. – С. 44-48.
2. Богомолов, Б. П. Острые респираторные заболевания и сердце / Б. П. Богомолов, Т. Н. Молькова, А. В. Девяткин. – М., 2003. – 134 с.
3. Brilla, C. G. Lisinoprilmediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease with influenzae / C. G. Brilla, R. C. H. Funck // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 12. – P. 838-893.
4. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study / B. Christenson [et al] // Lancet. – 2001. – Vol. 351. – P. 1008-1011.
5. Simonsen, L. The global impact of influenza on morbidity and mortality / L. Simonsen // Vaccine. – 1999. – Vol. 23. – P. 3-10.

6. Покровский, В. И. Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика вакцинопрофилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов при этой инфекции / В. И. Покровский, Б. Ф. Семенов // Рус. мед. журн. – 2003. – № 11 (22). – С. 1266-1268.
7. Лобзин, Ю. В. Динамика смертности от ишемической болезни сердца среди жителей Санкт-Петербурга за восьмилетний период времени и ее связь с заболеваемостью острыми респираторными инфекциями / Ю. В. Лобзин, А. С. Свистов, А. Е. Филиппов // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2005. – Т. 13, № 2. – С. 129-133.
8. 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. Баринов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 2. – С. 53-59.
9. Девяткин, А. В. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях у больных, отягощенных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Девяткин. – М., 1991.
10. Helicobacter pylori infection in coronary artery disease / M. Kowalski [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57. – Suppl. 3. – P. 101-111.
11. Correlation between fibrinogen level and cerebral infarction / Y. C. Zhu [et al.] // Chin. Med. Sci. J. – 2006. – Vol. 21, N 3. – P. 167-170.
12. Epstein, S. E. Lack of Association of Infectious Agents With Risk of Future Myocardial Infarction and Stroke / S. E. Epstein, Y. E. Zhou, J. Zhu // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. 20-28.
13. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population / Q. Xu [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102, N 1. – P. 14-20.
14. 60-kDa heat shock protein of Chlamydia pneumoniae is a target of T-cell immune response / C. M. Ausiello [et al.] // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2005. – Vol. 19, N 3-4. – P. 136-140.

Поступила 24.03.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.



ПРОФИЛЬ ЛИЧНОСТИ, ТРЕВОЖНЫЕ И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

АНТОНЫШЕВА О.В., КОЗЛОВСКИЙ В.И.

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

Резюме. Обследовано 200 больных артериальной гипертензией II степени. Определен профиль личности, уровень и частота встречаемости тревоги и депрессии. Профиль личности больных артериальной гипертензией характеризуется повышением по шкалам ипохондрии, депрессии и истерии и снижением по шкале психопатии. У 28 (14%) пациентов выявлена субклиническая депрессия, у 6 (3%) человек имела место депрессия легкой степени. У пациентов с артериальной гипертензией отмечается повышенный уровень как реактивной тревожности (умеренная РТ у 48% человек, высокая РТ у 43,5%), так и личностной тревожности (умеренная ЛТ у 41,5% человек, высокая ЛТ у 55,5% человек). При увеличении уровня тревоги, возраста пациентов и продолжительности заболевания увеличивается уровень депрессии.

Ключевые слова: тревога, депрессия, профиль личности, артериальная гипертензия.

Abstract. 200 patients with arterial hypertension of the II degree were examined. Personality profile, level and frequency of anxiety and depression occurrence were determined. Personality profile of patients with arterial hypertension is characterized by the increase on scales of hypochondria, depression and hysteria and the decrease on a scale of psychopathia. In 28 (14%) patients subclinical depression was revealed, 6 (3%) persons had depression of a slight degree. In patients with arterial hypertension the increased level of both reactive uneasiness (moderate RU in 48% persons, high RU in 43,5%), and personality uneasiness (moderate PU in 41,5% persons, high PU in 55,5% persons) was observed. When the level of anxiety, age of the patients and duration of the disease increase, depression level increases as well.

Артериальная гипертензия (АГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, выявляется у 25-30% взрослого населения промышленно развитых стран. В Республике Беларусь АГ обнаруживается у 25-27% людей. По данным акции измерения АД в Витебске у 32% взрослых людей АД более 140/90 мм рт.ст.

Итогом длительного повышения АД являются изменения в сосудистой стенке. Они связаны с расстройствами микроциркуляции,

ремоделированием сосудистой стенки и миокарда, нарушениями функционирования эндотелия, ускорением развития атеросклероза. Выраженные изменения сопровождаются развитием повреждений органов-мишеней. Указанные осложнения увеличивают опасность мозгового инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и внезапной смерти. При уровне систолического АД более 160 мм рт. ст. риск ИБС увеличивается в 3-4 раза и в 9 раз возрастает число инсультов. Возникают значительные экономические потери в связи с временной и стойкой нетрудоспособностью, что демонстрирует актуальность проблемы совершенствования методов лечения и профилактики АГ.

Хронические сердечно-сосудистые заболевания, как правило, сопровождаются психогенными расстройствами. Психогенные реакции наблюдаются в кардиологической клинике в 15-85% случаев. Основными формами этих расстройств являются разнообразные неврозоподобные нарушения: астенические, гипотимические, сенестопатические, истероформные, системные (расстройства сна, сексуальные нарушения и др). Причины их возникновения различны и связаны с формированием энцефалопатии, приемом медикаментозных средств, наличием клинических проявлений, поражением головного мозга, проявлением дисфункции других жизненно важных органов. Образуется замкнутый круг депрессивных и непсихических расстройств [1].

Понятие о тревоге и тревожности в кардиологии

По данным зарубежных авторов, повышенный уровень тревоги отмечается у 10,5% до 21% населения. Различные проявления тревожных расстройств наблюдаются у 19-20% женщин и 8-10% мужчин. При установленном диагнозе тревожных расстройств у 83% пациентов наблюдаются симптомы депрессии, а у пациентов с диагнозом депрессивных расстройств симптомы тревоги встречаются в 96% [2].

Тревога – эмоциональное состояние, возникающее в ситуациях неопределенной опасности и проявляющееся в ожидании неблагоприятного развития событий. Тревожность – склонность индивида к переживанию тревоги, характеризуется низким порогом возникновения тревоги. Тревожность увеличивается после перенесенных психических травм, при острых и хронических соматических заболеваниях и при нервно-психических заболеваниях. Выраженность тревоги и уровень тревожности, отражающие степень неблагоприятного развития личности, могут быть своеобразным маркером хронического психологического стресса. При увеличении уровня тревоги отмечается изменение активности симпатoadrenalовой, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем организма, что сопровождается изменением углеводного, белкового, липидно-

го обмена, прокоагулянтными сдвигами гемостаза, нарушением функции эндотелия сосудов. Все это может приводить к ускорению прогрессирования дисфункции эндотелия, увеличению тонуса коронарных сосудов, увеличению нестабильности атеросклеротической бляшки, склонностью к тромбообразованию и способствует возникновению и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний.

Выделяют два вида тревожности: реактивную (ситуативная, ситуационная) тревожность и личностную (активная, характерологическая) тревожность

Личностная тревожность – это базовая черта личности, которая формируется на протяжении всей жизни. Она характеризует относительно устойчивую для человека склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающее его «Я» и реагировать на них состоянием тревоги, испытывать в большинстве ситуаций опасения, страх. Личностная тревожность проявляется в типичной, ситуационно устойчивой реакции человека, выраженной в состоянии повышенного беспокойства на угрожающую его личности или кажущуюся таковой ситуацию. Высокая личностная тревожность коррелирует с наличием невротических и психосоматическими заболеваниями. Величина личностной тревожности характеризует прошлый опыт человека, насколько часто ему приходилось испытывать реактивную тревожность.

Реактивная тревожность возникает как реакция человека на различные стрессоры и характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью. Высокая реактивная тревожность вызывает нарушения внимания и тонкой координации. Проявляется только в определенных ситуациях. При неблагоприятном течении обстоятельств трансформируется в личностную тревожность и становится стабильным свойством личности [3].

Эпидемиология депрессивных состояний у больных артериальной гипертензией

Частота выявления депрессивных состояний у больных ССЗ 18-60%. Не менее 30% больных АГ имеют признаки депрессии. С другой стороны, у 30% больных депрессией выявляются сердечно-сосудистые заболева-

ния. Наличие депрессии сокращает продолжительность жизни больных, перенесших инфаркт миокарда (по отдельным данным, в 3,5 раза). В многолетних контролируемых исследованиях установлено, что у лиц с депрессией риск заболеть ИБС и ИМ в 2 раза выше, чем у лиц без депрессии. Риск инсульта у пожилых больных с АГ и выраженными симптомами депрессии в 2,3-2,7 раза выше, чем у больных АГ без депрессии. Депрессия может оказывать влияние на течение АГ, ИБС, ХСН [4, 5, 6].

По данным программ «КОМПАС» и «КООРДИНАТА», у больных с АГ выраженная депрессия встречается у 27,6%, повышение уровня депрессивных расстройств у 52%. У больных ИБС выраженная депрессия встречается у 30,9%, повышение уровня депрессивных расстройств – у 56% [1].

Методы выявления тревожных и депрессивных состояний у больных АГ

Одной из причин редкого выявления тревожных и депрессивных расстройств у пациентов общесоматической практики является недостаточная осведомленность терапевтов в вопросах диагностики этих расстройств [7, 8]. Разработан целый набор методик, позволяющих выявлять депрессию и тревогу в общемедицинской сети: миннесотский многофазный личностный опросник (MMPI); шкала Гамильтона для оценки тревоги; методика Айзенка; 16-факторный опросник Кэттелла; восьмицветный тест Люшера; шкала самооценки тревоги Спилбергера – Ханина; сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ) – адаптированный русифицированный вариант теста Mini-Mult, представляющего собой сокращенную форму MMPI и сохраняющего его наиболее ценные диагностические возможности; опросник Ленинградского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева – для изучения типа личностных реакций на болезнь; шкала Бэка (для определения уровня депрессии); шкала Холмса-Рея (для определения общего количества фиксируемых событий, воспринимаемых как стрессовые); шкала самооценки тревоги Шихана; госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); клиническая шкала самоотче-

та (SCL-90); опросник CES-D (для выявления депрессии).

Выявление у больных артериальной гипертензией тревожных и депрессивных расстройств и изучение их клинических особенностей является важной задачей, так как при них ухудшается отдаленный прогноз заболевания, ухудшается сотрудничество врача и пациента. Прогрессирование заболеваний сердечно-сосудистой системы при наличии депрессивных реакций связано с нарушениями режима питания, физической активности, медикаментозной терапии. У таких пациентов затруднено проведение реабилитации и мероприятий по вторичной профилактике.

Цель – определить профиль личности, уровень и частоту встречаемости тревожных и депрессивных расстройств у больных АГ II степени.

Методы

Исследование выполнено на базе кардиологического отделения Витебской центральной клинической больницы.

Обследовано 200 больных артериальной гипертензией II степени (по классификации ВОЗ, 1999), находившихся в стационаре по поводу гипертонического криза. Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования больных и исключения симптоматических артериальных гипертензий.

Средний возраст составил $54,6 \pm 7,8$ года. Мужчин было 87 (43,5%), женщин – 113 (56,5%). Продолжительность артериальной гипертензии составила $10,4 \pm 9$ лет.

Диагноз сопутствующих заболеваний устанавливали на основании клинических и инструментальных обследований. У 10 человек отмечалась язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки вне обострения, у 5 человек – ХОБЛ вне обострения, у 16 – хронический пиелонефрит вне обострения, у 48 пациентов – стабильная стенокардия напряжения ФК I-II, у 21 – сахарный диабет 2 типа, 19 больных перенесли инфаркт миокарда, 6 – острое нарушение мозгового кровообращения, у 77 человек зарегистрирована хроническая сердечная недостаточность I-II функционального класса.

Критериями исключения были: сердечная недостаточность III-IV функционального класса, постоянная форма фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения в последние 3 месяца, симптоматические артериальные гипертензии, острые инфекционные заболевания.

Всем пациентам проводилась медикаментозная терапия, включающая прием эналаприла 20-40 мг/сут или лизиноприла 10-20 мг/сут в сочетании с метопрололом 50-100 мг/сут или гипотиазидом 25-100 мг/сут или амлодипином 5-10 мг/сут.

Характерологические особенности личности оценивали по опроснику Мини-Мульти (в адаптации Ф.Б. Березина и М.П. Мирошникова). Тест включает три оценочные шкалы (шкала L (лжи), позволяющая выявить тенденцию испытуемого представить себя в возможно более выгодном свете, шкала F (достоверности), позволяющая оценить желание испытуемого привлечь внимание окружающих к имеющимся затруднениям и конфликтам, шкала К (коррекции), коррелирующая стремление к чрезмерной замкнутости или открытости). И 10 клинических шкал, с помощью которых оцениваются следующие тенденции в структуре нормальной или патологической личности: ипохондрические (1), депрессивные (2), истерические (3), паранойяльные (6), психастенические (7), шизоидные (8), гипоманиакальные (9), уровень социальной адаптации (4), выраженность мужских и женских черт характера (5), степень экстра- и интроверсии (шкала 0). Полученный первичный результат переводится в Т-нормы (с учетом пола), где среднее значение для популяции принимается за 50, а каждый Т-балл соответствует 0,1 среднеквадратичного отклонения. Результат 70 баллов по Т считается верхней границей нормальных пределов колебаний; высокими оценками по всем шкалам, после построения профиля личности, являются оценки, превышающие 70; низкими оценками считаются оценки ниже 40.

Уровень депрессии определяли с помощью опросника Бека. Результаты оценивали следующим образом: сумма баллов меньше 11 – отсутствие депрессии; 11-18 баллов – суб-

клиническая депрессия; 19-25 баллов – депрессия легкой степени тяжести; 26-30 баллов – умеренно выраженная депрессия; более 30 – тяжелая.

Уровень реактивной и личностной тревожности определяли с помощью опросника Спилбергера. До 30 баллов – низкая тревожность, 30-45 баллов – умеренная, 46 и выше – высокая тревожность. Минимум – 20 баллов, максимум – 80.

Результаты обработаны с помощью пакета статистических программ «Statistica 6.0». Использовали непараметрические методы статистики. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Достоверными считали различия и корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В начале обследования в основной группе больных АГ среднее значение систолического артериального давления было $167,5 \pm 2,0$ мм рт. ст., диастолического артериального давления – $97,3 \pm 0,95$ мм рт. ст., частоты сердечных сокращений – $78,6 \pm 0,8$ уд. в мин. На фоне лечения уровень систолического артериального давления снизился до $134,8 \pm 0,3$ мм рт. ст., диастолического – до $84,6 \pm 0,2$ мм рт. ст., при отсутствии изменений ЧСС ($77,3 \pm 0,8$ уд. в мин). К концу пребывания в стационаре у 162 (81%) пациентов были достигнуты целевые цифры АД, у 38 (19%) пациентов достигнуто снижение АД, но не до целевых цифр. На периодические головные боли жаловались 125 пациентов, 87 пациентов отмечали головокружение, 12 – шум в голове, 55 – боли в сердце. Проведенное лечение сопровождалось улучшением самочувствия, уменьшением головных болей, болей в области сердца.

По шкале Бека 166 (83%) пациентов не имели депрессии. У 28 (14%) пациентов выявлена субклиническая депрессия, у 6 (3%) человек имела место депрессия легкой степени. Выявлено, что при увеличении возраста пациентов выраженность депрессивных расстройств увеличивается ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Между длительностью артериальной гипер-

Таблица 1

Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности у больных АГ

Показатели	Реактивная тревожность			Личностная тревожность		
	низкая	умеренная	высокая	низкая	умеренная	высокая
Количество человек (%) по группам	17 (8,5%)	96 (48%)	87 (43,5%)	6 (3%)	83(41,5%)	111 (55,5%)
Средний бал	26,5± 2,12	38,1± 4,69	53,9± 6,66	28± 1,22	39,9± 4,16	54,8 ±7,19

тензии и выраженностью депрессивных расстройств выявлена достоверная средняя корреляция ($r=0,55$; $p<0,05$). Чем выше уровень диастолического АД, тем выше уровень депрессивных расстройств ($r=0,28$; $p<0,05$).

Частота встречаемости различных уровней реактивной и личностной тревожности представлена в таблице.

Между длительностью артериальной гипертензией и РТ и ЛТ выявлена достоверная низкая корреляция ($r=0,26$; $r=0,27$ соответственно).

При увеличении уровня реактивной тревожности отмечается достоверное увеличение уровня депрессивных расстройств ($r=0,56$; $p<0,05$), при увеличении уровня личностной тревожности также отмечается достоверное увеличение уровня депрессивных расстройств ($r=0,59$; $p<0,05$).

При сравнении группы пациентов, достигших целевого уровня АД с группой пациентов, не достигших целевого АД, достоверных отличий между уровнем тревоги, депрессии не выявлено.

Усредненный профиль личности больных артериальной гипертензией, по опроснику Мини-Мульт, характеризуется повышением по 1-й, 2-й и 3-й шкалам (шкалы ипохондрии, депрессии и истерии) и снижением по 4-й шкале (уровень социальной адаптации). Повышение баллов выше 70 по шкале ипохондрии отмечалось у 33 (16,5%) пациентов, повышение баллов выше 50 (среднее значение для популяции) – у 119 (59,5%) человек. Повышение баллов выше 70 по шкале депрессии отмечалось у 17 (8,5%) пациентов, повышение баллов выше 50 – у 102 (51%) человек. Повыше-

ние баллов выше 70 по шкале истерии отмечалось у 31 (15,5%) пациента, повышение баллов выше 50 – у 120 (60%) человек.

Между возрастом пациентов и шкалами ипохондрии, депрессии, истерии, паранойи, психастении и шизоидности отмечена достоверная низкая корреляция. Между длительностью артериальной гипертензии и шкалами ипохондрии, депрессии, истерии, паранойи, психастении и шизоидности отмечена достоверная низкая корреляция.

Заключение

1. По данным теста Мини-Мульт, усредненный профиль личности больных артериальной гипертензией характеризуется повышением по шкалам ипохондрии, депрессии и истерии, и снижением – по шкале психопатии. Психодиагностика у больных соматическими заболеваниями необходима с целью своевременного выявления и коррекции психических расстройств, что способствует повышению эффективности лечения и реабилитационных мероприятий.

2. У 28 (14%) пациентов выявлена субклиническая депрессия, у 6 (3%) человек имела место депрессия легкой степени.

3. У пациентов с АГ отмечается повышенный уровень как реактивной тревожности (умеренная РТ у 48% человек, высокая РТ у 43,5%), так и личностной тревожности (умеренная ЛТ у 41,5% человек, высокая ЛТ у 55,5% человек).

4. Отмечена достоверная корреляция между уровнем депрессивных расстройств и возрастом пациентов ($r=0,44$; $p<0,05$), меж-

ду депрессивными расстройствами и продолжительностью заболевания ($r = 0,55$; $p < 0,05$).

5. При увеличении уровней реактивной и личностной тревожности достоверно увеличивается уровень депрессивных расстройств ($r = 0,56$; $r = 0,59$).

Литература

1. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования / Е.И. Чазов – и др. – // Кардиология. – 2005. – № 11. – С. 4-8.
2. Володина, О.В. Частота встречаемости тревожных симптомов у мужчин с ишемической болезнью сердца / О.В. Володина // Рос. мед. журнал. – 2004. – № 6. – С. 4-7.
3. Коротков, С.В. Тревожные расстройства: классификация, диагностика, лечение: методические рекомендации / С.В. Коротков, О.М. Радюк; М-во здраво-я Респ. Беларусь, Мин. гос. мед инст-т. – Минск, 1998. – 35 с.
4. Осколкова, С. Депрессии в общей медицинской практике / С. Осколкова // Врач. – 1997. – № 12. – С. 9-12.
5. Мосолов, С.П. Клиническая диагностика и фармакотерапия депрессий в соматической практике / С.П. Мосолов // Тер. Архив. – 1999. – № 10. – С. 70-76.
6. Яковлев, В.А. Особенности диагностики и лечения депрессивных состояний при соматических болезнях / В.А. Яковлев // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 3. – С. 47-48.
7. Андриюшенко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общей медицинской практике / А.В. Андриюшенко, М.Ю. Дробижев, А.В. Добровольский // Журн неврол. и психиат. – 2003. – № 5. – С. 11-17.
8. Погосова, Г.В. Депрессия — новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти / Г.В. Погосова // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 86-91.

Поступила 24.03.2010 г.
Принята в печать 03.06.2010 г.

РЕПОЗИЦИЯ ЭНДОКАРДИАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОДА В ПОЛОСТИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА ПРИ СПОНТАННОМ ПРЕКРАЩЕНИИ ВРЕМЕННОЙ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИИ

ОСМОЛОВСКИЙ А.Н.

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

Резюме. В статье дано клинико-биологическое обоснование необходимости разработки методики репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца при спонтанном прерывании искусственного ритмовождения у больных инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями, а также подробно описаны этапы осуществления и возможности предлагаемой методики.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, брадиаритмии, временная трансвенозная электрокардиостимуляция

Abstract. The paper presents clinical and biological rationale of the necessity to develop a technique of reposition of endocardial electrode in the cavity of the right ventricle of the heart on spontaneous termination of artificial electrocardiostimulation in patients with myocardial infarction complicated by bradyarrhythmia and also describes in details the stages of implementation and potential of the proposed method.

Инфаркт миокарда (ИМ) – распространенное и серьезное заболевание, ставшее одной из наиболее острых проблем современной медицины [1]. Заболеваемость ИМ по-прежнему остается высокой во всех странах мира. Особенно это касается городского населения высокоразвитых стран, испытывающего стремительный ритм современной жизни и подвергающегося хроническому стрессу. В США ежегодно около 1,5 млн. человек заболевают ИМ и 140 человек погибают ежедневно [2, 3]. В России от ИМ ежегодно умирают 300 тысяч человек. Летальность при этом остром состоянии составляет около 20% [4]. Настораживает высокая смертность

в госпитальный период: догоспитальная – 14,3%, в палатах интенсивной терапии – 10,7%, внутрибольничная – 15-20% [5]. И, несмотря на все успехи современной фармацевтики, существенно снизить величину данных показателей пока не удастся. Основной причиной смертности в остром периоде ИМ являются аритмические осложнения, встречающиеся у 42-100% больных [6]. И если в лечении тахиаритмий наметился определенный прогресс, то брадиаритмии по-прежнему продолжают оставаться нерешенной проблемой в плане прогноза, исхода и особенно тактики лечения больных. Характерным следствием большинства брадиаритмий является усугубление сердечной недостаточности из-за гемодинамически значимого замедления частоты сердечных сокращений и чрезмерного увеличения степени иррегулярности сер-

дечного ритма. Длительность сохранения брадиаритмического синдрома является определяющим звеном в отношении ближайшего и отдаленного прогноза жизни у пациентов этой категории.

Брадиаритмии включают широкий спектр нарушений сердечного ритма от синусовой брадикардии (без признаков дисфункции синусового узла) до электромеханической диссоциации и асистолии желудочков сердца. Так, по данным различных авторов, брадинарушения регистрируются у 10-40% больных ИМ [7, 8, 9], при этом асистолия желудочков сердца (в структуре летальности) – у 16,7% [10]. Характерно, что асистолия желудочков сердца все чаще стала являться причиной летальных исходов.

Более того, в последние годы наметилась тенденция сдвига спектра аритмических осложнений в сторону брадинарушений, возможно обусловленная широким практическим использованием препаратов, влияющих на атриовентрикулярную проводимость и частоту сердечного ритма (β -адреноблокаторов, новокаинамида, хинидина и др.).

Особенности временного искусственного ритмовождения у больных инфарктом миокарда, осложненным брадиаритмиями

В связи с вышесказанным для купирования острых брадиаритмий инфарктного происхождения целесообразнее всего использовать пункционную трансвенозную временную эндокардиальную электрокардиостимуляцию (ПТВЭЭС) как наиболее эффективный метод лечения.

Клинические особенности временного ритмовождения у больных с острыми брадиаритмиями инфарктного генеза в основном зависят от локализации острого инфаркта миокарда.

У больных задним инфарктом миокарда острые брадиаритмии, купированные своевременной ПТВЭЭС сердца, в последующее время, как правило, носят обратимый характер и при этом временное ритмовождение радикально способствует восстановлению нормального синусового ритма и проводимо-

сти. Летальные исходы очень редко бывают обусловлены спонтанным прерыванием временного ритмовождения из-за нарушения токопроводящей функции в перизлектродной зоне инфарктированного миокарда и чаще всего зависят от тяжести основного заболевания (тромбоэмболия легочной артерии, разрыв миокарда, быстро прогрессирующая недостаточность кровообращения).

Следует иметь в виду, что, независимо от локализации инфаркта миокарда, обратное развитие или, наоборот, прогрессирование острых нарушений ритма и проводимости сердца обусловлены наличием или отсутствием процессов восстановления функции возбудимости и проводимости в инфарктированном миокарде. Длительность восстановительных процессов, в свою очередь, определяет продолжительность срока временного ритмовождения. Принято считать, что если на протяжении трех недель непрерывного временного ритмовождения не восстановились нормальный синусовый ритм и проводимость сердца, то больному инфарктом миокарда показана обязательная имплантация постоянного искусственного водителя ритма.

У больных передним инфарктом миокарда своевременное осуществление ПТВЭЭС сердца не всегда купирует острые брадиаритмии, несмотря на предельно (до трех недель) продолжительные сроки временного ритмовождения. Таким больным требуется имплантация постоянной эндокардиальной системы электрической стимуляции сердечной деятельности. Характерно, что у этих больных летальные исходы обусловлены в равной мере как тяжестью основного заболевания, так и спонтанным прерыванием искусственного ритмовождения в результате ухудшения токопроводящей функции из-за утрачивания перизлектродной зоной инфарктированного миокарда отрицательного потенциала волны деполяризации при расширении очага некроза в миокарде передне-перегородочно-верхушечной области левого желудочка.

Очевидно, что по мере выхода некротически измененных участков миокарда из состояния деполяризации (возбуждения) в них утрачивается отрицательный потенциал из-за

распространения положительного потенциала волны реполяризации. Поляризованный («покоящийся») некротизированный участок миокарда не имеет электрического заряда и является электрически неактивным. Неспособная к возбуждению, некротизированная часть миокарда не является проводником для тех потенциалов, которые возникают в функционирующем окружающем миокарде.

Нередко и у больных с временным ритмовождением, и у больных с постоянным ритмовождением на электрокардиограмме регистрируется прогрессирующее удлинение интервала между артефактами стимулирующих импульсов и желудочковыми комплексами, что свидетельствует о стойком замедлении проведения импульса внутри стимулированного желудочка. Появление этого признака означает, что в ближайшее время в зоне контакта электрода с эндокардом произойдет утрата функции возбудимости и проводимости, и ритмовождение прекратится. Описанный выше электрокардиографический феномен объясняется тем, что периелектродная зона миокарда утрачивает свою токопроводящую функцию в результате массивной гибели кардиомиоцитов. На аутопсии у умерших больных из-за спонтанно прерванного временного ритмовождения становилось очевидным отсутствие дислокации эндокардиального электрода и наличие макроскопически измененных участков миокарда в типичном месте контакта электрода с эндокардом. Как правило, типичным местом положения контактной оливы эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца является угол в области верхушки сердца, образованный эндокардом дна правого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Таким образом, все вышесказанное бесспорно указывает на необходимость создания новых контактов электрода с эндокардом (поиск новых активных точек возбуждения эндокарда) посредством одного и того же эндокардиального электрода, расположенного в полости правого желудочка сердца, в случае спонтанного прерывания ритмовождения из-за утраты периелектродной зоной миокарда токопроводящей функции.

Целью работы явилось обоснование необходимости и разработка методики репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца при спонтанном прекращении временной электрокардиостимуляции.

Репозиция эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца: пути решения проблемы

В описанных ситуациях многократные попытки клиницистов возобновить временное ритмовождение путем перемещений эндокардиального электрода до сих пор безрезультатны. Стало очевидным, что оттягивание электрода назад из венозного русла для навязывания искусственного ритма сердцу исключает возможность воспроизводства эффекта ритмовождения, так как контактная олива, утратившая связь с эндокардом в типичном месте, становится интактной в полости правого желудочка сердца. А продвижение электрода вперед (вглубь) сохраняет ориентацию контактного элемента электрода на один и тот же участок эндокарда – угол в области верхушки сердца, образованный эндокардом дна правого желудочка и межжелудочковой перегородки, и тем самым, опять-таки не создает нового контакта электрода с эндокардом. Кроме того, продвижение электрода вперед может способствовать проникновению инфекции с кожи или создать угрозу транскутанного инфицирования крови по электроду.

Практика катетеризации правого желудочка сердца стандартным монополярным эндокардиальным электродом с использованием прямого стилета во внутреннем канале электрода показала, что прямой стилет не препятствует типичному расположению эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца, а само типичное местоположение электрода не создает трудностей продвижению прямого стилета во внутреннем канале электрода. Придание стилету в его дистальной части незначительного изгиба, с кривизной радиусом до 6 мм способствует проведению стилета во внутреннем канале электрода до упора в контактную оливу, но мало

изменяет топографию электрода в полости правого желудочка сердца. Попытка же введения во внутренний канал электрода стилета с большей кривизной изгиба (более 6 мм) при фиксированном положении электрода в правом желудочке сердца заканчивается проведением стилета только до уровня правого атриовентрикулярного отверстия, так как участок электрода, свободный от стилета, обычно находится под запирающим углом к выходящей части электрода с изогнутым стилетом, что и создает трудности для дальнейшего проведения изогнутого стилета ниже уровня отверстия трикуспидального клапана.

Введение изогнутого стилета с радиусом кривизны изгиба более 6 мм во внутренний канал дистальной части электрода с целью репозиции эндокардиального электрода требует частичного оттягивания электрода назад в полость правого желудочка сердца с целью ликвидации вышеописанного угла электрода.

Как правило, при прекращении ритмообразования из-за утраты периелектродной зоны миокарда в области верхушки сердца токопроводящей функции катетеризация правого желудочка сердца новым (другим) эндокардиальным электродом с прямым стилетом с противоположной стороны (например, через правую, а не через левую подключичную вену) также не решает проблемы, то есть не позволяет навязать искусственный ритм сердцу, так как при этом контактная олива эндокардиального электрода, вновь введенного в полость правого желудочка сердца, снова расположится в типичном месте – в угле, образованном эндокардом дна правого желудочка и эндокардом межжелудочковой перегородки, то есть там, где эндо-/миокард уже утратил функцию проведения и возбуждения.

Таким образом, повторное введение катетера (рекатетеризация правого желудочка сердца другим эндокардиальным электродом с прямым стилетом) не организует нового контакта электрода с эндокардом. Разумеется, что осуществить поиск новых активных точек возбуждения эндокарда при спонтанном прерывании ритмообразования возможно в результате перемещений (репозиции) контактной оливы электрода по эндокарду межжелудочковой пе-

регородки посредством манипуляции одним и тем же эндокардиальным электродом, которым изначально катетеризирован правый желудочек сердца.

Однако проблема репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца при спонтанном прерывании ритмообразования, когда участок инфарцированного эндо-/миокарда в типичном месте контакта электрода с эндокардом становится электрически неактивным, до настоящего времени остается актуальной и нерешенной.

Существует прием [11], позволяющий оттягивание электрода назад из венозного русла в полость правого желудочка сердца, стимуляцию сердца электрическими импульсами и установление положения электрода в правом желудочке сердца по навязыванию искусственного ритма сердцу. Однако такая методика репозиции эндокардиального электрода может быть осуществлена только при сохраненных функциях проводимости и возбудимости миокарда, так как в процессе установления положения электрода в правом желудочке сердца требуется навязывание искусственного ритма сердцу. Кроме того, методика не обеспечивает создание новых контактов электрода с эндокардом по ходу продвижения электрода назад из венозного русла в полость правого желудочка сердца и тем самым не позволяет воспроизвести эффект стимуляции сердца электрическими импульсами. При этом методика не исключает возможность дислокации эндокардиального электрода в полость правого предсердия. Более того, методика не обеспечивает одновременно навязывание сердцу искусственного ритма и фиксацию эндокардиального электрода при изменении местоположения электрода в правом желудочке сердца и, тем самым, не позволяет с помощью одного и того же эндокардиального электрода создать новые контакты электрода с эндокардом при спонтанном прерывании ритмообразования в случае утраты периелектродной зоной миокарда токопроводящей функции в типичном месте контакта электрода с эндокардом.

Таким образом, необходимо разработать эффективную и безопасную методику репозиции эндокардиального электрода, которая

обеспечила бы продвижение электрода назад из венозного русла в полость правого желудочка сердца, стимуляцию сердца электрическими импульсами и создание одним и тем же электродом новых контактов электрода с эндокардом правого желудочка сердца как при наличии, так и при отсутствии функций проводимости и возбудимости сердца и при этом исключила бы дислокацию электрода из полости правого желудочка сердца, обеспечила бы фиксацию электрода с эндокардом и одновременно позволила бы навязать сердцу стабильный искусственный ритм в минимально короткое время.

**Сущность методики репозиции
эндокардиального электрода в полости
правого желудочка сердца при
спонтанном прерывании временного
ритмовождения**

Внутренний контур правого желудочка сердца в систоле напоминает пирамиду, вписанную в конус, обращенный основанием вверх, причем боковые ребра пирамиды являются образующими конуса (рисунок 1).

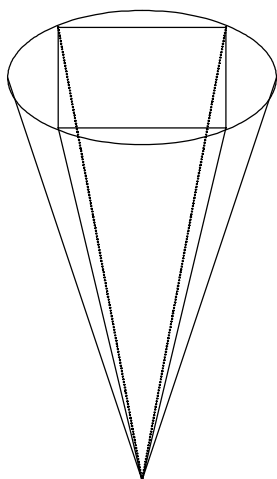


Рисунок 1.

В конце каждой диастолы полость правого желудочка сердца заполняется кровью, приобретает максимальные размеры и представляет собой высоко усеченный конус, обращенный основанием вверх (рисунок 2). Осе-

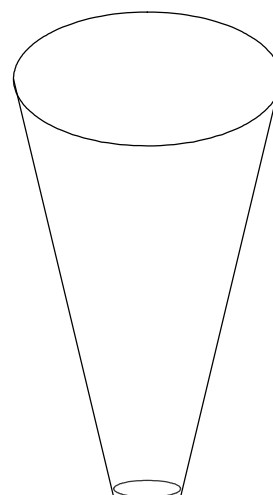


Рисунок 2.

вое сечение полости правого желудочка сердца в диастоле представляет собой трапецию (рисунок 3, 4).

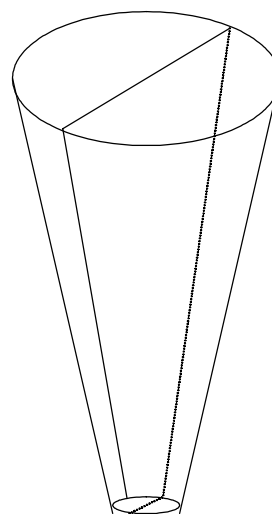


Рисунок 3.

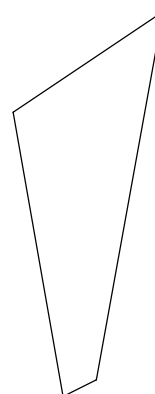


Рисунок 4.

Размеры диастолической полости правого желудочка сердца во взаимно перпендикулярных плоскостях, проходящих через ось, равнозначны. При манипуляциях с электродом, перемещения внутрижелудочкового конца электрода осуществляются только в одной плоскости осевого сечения, проходящего через входящий (трикуспидальное отверстие) и выходящий (ствол легочной артерии) тракты правого желудочка сердца. При этом одна боковая стенка трапеции осевого сечения полости правого желудочка сердца образована боковой стенкой правого желудочка, другая – межжелудочковой перегородкой. В эндо-/миокарде межжелудочковой перегородки находятся нервные окончания и волокна всех проводящих путей обоих желудочков сердца (правой и левой ножек пучка Гиса, волокон Пуркинье).

При нарушении ритмовождения из-за утраты периелектродной зоной миокарда токопроводящей функции репозицию эндокардиального электрода производят путем перемещения внутрижелудочкового конца электрода по межжелудочковой перегородке вверх. Алгоритм репозиции эндокардиального электрода (рисунок 5).

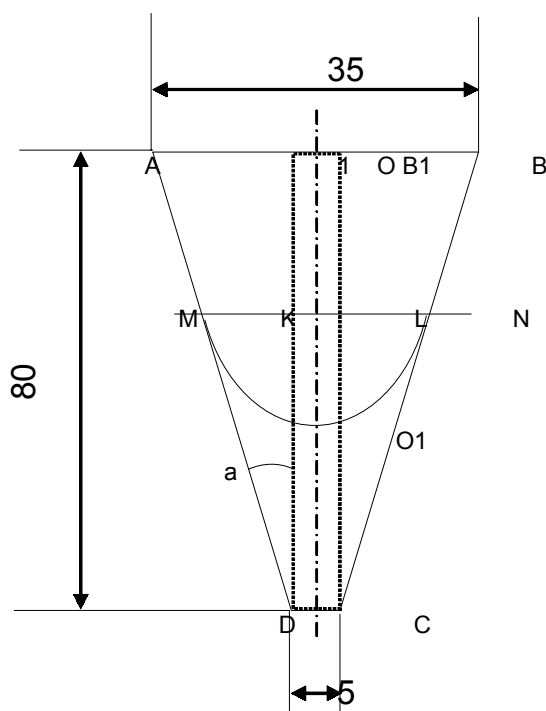


Рисунок 5.

Трапеция ABCD осевого сечения правого желудочка сердца к концу каждой диастолы имеет стабильные размеры, при этом у трапеции ABCD: основание $AB = 35$ мм, основание $CD = 5$ мм, высота $A_1D = 80$ мм и $AD = BC$ (равнобокая трапеция). Точка O является серединой основания AB, поэтому отрезок $AO = 0,5AB = 17,5$ мм, а отрезок $A_1O = 0,5DC = 2,5$ мм, поэтому отрезок $AA_1 = 0,5AB - 0,5DC = 17,5 - 2,5 = 15$ мм.

Из теоремы Пифагора следует, что в прямоугольном треугольнике AA_1D квадрат гипотенузы AD равен сумме квадратов катетов AA_1 и A_1D , то есть $AD^2 = AA_1^2 + A_1D^2 = 15^2 + 80^2$ или $AD = \sqrt{225 + 6400} = \sqrt{6625} = 81,4 \approx 81$ мм.

Известно, что синус острого угла α ($\sin\alpha$) прямоугольного треугольника AA_1D есть отношение противолежащего катета AA_1 к гипотенузе AD: $\sin\alpha = AA_1 : AD = 15 : 81 = 0,185$.

Всякое произвольное сечение MN трапеции ABCD, перпендикулярное продольной оси правого желудочка сердца (продольной оси усеченного конуса), отсекает от нее другую трапецию MNCD с идентичным синусом острого угла α ($\sin\alpha = 0,185$).

В прямоугольном треугольнике MKD катет MK, противоположный углу α , равен произведению гипотенузы MD на $\sin\alpha$: $MK = MD \times 0,185$. У трапеции MNCD основание $MN = 2MK + 5$ мм, так как $MK = LH$, а $KL = DC = 5$ мм. Тогда $MN = 2MD \times 0,185 + 5$ мм = $0,37MD + 5$ мм, то есть $MN = 0,37MD + 5$ мм.

Фактически длина MD равна длине свободного (прямого) участка электрода. Кроме этого, длина дуги внутрижелудочкового изгиба эндокардиального электрода MO_1N равна половине длины окружности с диаметром MN. Длина MO_1N должна быть равна длине MD, поэтому обозначим ее как L, а длину отрезка MN как d.

Так как отрезок AD - это максимальная длина внутрижелудочкового конца электрода, найдем минимальное значение MN, при котором электрод гарантированно коснется межжелудочковой перегородки, для чего составим уравнение:

$$L = 0,5 \times \pi \times d > d = (2 \times L) : \pi$$

$$d = 0,37 \times L + 5, \text{ следовательно,}$$

$$0,37L + 5 = 2L : p, \text{ найдем } L$$

$$L = 19$$

$$d = 12$$



радиус кривизны изгиба стилета равен 6.

Найдем высоту DK, на которой возможен первый контакт, она будет: $DK^2 = MD^2 + MK^2$ или иначе $h^2 = L^2 + ((d - 5) : 2)^2$.

$$h = 19$$

L – величина подъема электрода в полость правого желудочка сердца эквивалентна величине оттягивания электрода назад из венозного русла после катетеризации правого желудочка сердца стимулирующим электродом.

В случае прекращения ритмовождения при обширной зоне повреждения (некроза) миокарда коррекцию позиции эндокардиального электрода сразу же следует начинать со ступени № 5 или № 6 (таблица 1), то есть с подъема электрода в полость правого желудочка сердца на значительную L-величину.

Нередко навязанный искусственный ритм сердцу в результате репозиции эндокардиального электрода сопровождается явлением электромеханической диссоциации, при которой отсутствует функция сократимости инфарктированного миокарда (не пальпируется пульс на периферических артериях) на фоне искусственно вызванной электрической активности (возбуждения) желудочков сверхпороговыми импульсами кардиостимулятора. При этом, как правило, на электрокардиограмме или на экране кардиомонитора регистрируется характерная для наличия ритмовождения,

организованная электрическая возбудимость миокарда желудочков в ответ на каждый стимулирующий импульс. Поэтому навязанный искусственный ритм сердцу в результате репозиции эндокардиального электрода регистрируют при соотношении 1:1 частоты пальпируемого пульса и фиксированной частоты стимулирующих импульсов.

Во избежание явления электромеханической диссоциации при репозиции эндокардиального электрода проводят пороговую электрическую стимуляцию желудочков сердца асинхронными импульсами. При этом асинхронизм электрической стимуляции сердца подавляет патологическую (эктопическую) автоматическую функцию инфарктированного миокарда, гемодинамически мало эффективную, и потенциально способствует полноценным сокращениям сердца до восстановления нормального автоматизма.

Методика репозиции эндокардиального электрода в полости правого желудочка сердца

Вынимают прямой стилет из внутреннего канала эндокардиального электрода, не меняя положения электрода в полости правого желудочка сердца, при нарушении искусственного ритмовождения. Для этого проксимальную часть электрода заранее фиксируют к коже лейкопластырем. Затем уменьшают в два раза амплитуду тока, подаваемого на электрод, и тем самым устанавливают пороговую

Таблица 1

Значения радиуса кривизны изгиба электрода и величины подъема электрода в зависимости от высоты контакта с эндокардом правого желудочка сердца

№ ступени	h – высота контакта	r – радиус кривизны изгиба электрода	L – величина подъема электрода
1	0	0	0
2	19	6	0
3	29	8	4
4	39	10	8
5	49	12	11
6	59	14	15
7	69	15	22
8	79	17	26

величину электрокардиостимуляции. Переключают стимулятор в режим асинхронной генерации фиксированной частоты электрических импульсов. Осуществляют непрерывную электрокардиостимуляцию, несмотря на отсутствие эффекта искусственного ритмовождения. Во внутренний канал электрода вводят стилет с радиусом кривизны внутрижелудочкового изгиба 6 мм. Придерживая периферическую часть электрода за корпус, продвигают стилет вперед по внутреннему каналу электрода и упирают дистальный конец стилета в контактную оливу электрода. Под действием изогнутого стилета, упруго упирающегося в контактную оливу электрода, дистальный конец электрода перемещается вверх по межжелудочковой перегородке на высоту 19 мм. Одновременно при этом электрод надежно фиксируется в правом желудочке сердца, приобретая постоянный контакт с эндокардом межжелудочковой перегородки. После этого, при отсутствии ритмовождения, оттягивают электрод назад из венозного русла в полость правого желудочка на 4 мм, 8 мм, 11 мм, 15 мм, 22 мм или 26 мм поочередно. Для этого проксимальный конец электрода освобождают от лейкопластыря, а периферическую часть электрода, оттянутую частично назад, вновь фиксируют к коже цапкой Мишеля. Предыдущий изогнутый стилет удаляют, а вместо него вводят во внутренний канал электрода другой стилет с радиусом кривизны внутрижелудочкового изгиба соответственно 8 мм, 10 мм, 12 мм, 14 мм, 15 мм или 17 мм, проталкивают стилет по внутреннему каналу электрода до упора в контактную оливу. При этом перемещают дистальный конец электрода вверх по межжелудочковой перегородке до навязывания искусственного ритма сердцу. Эффект возобновления искусственного ритмовождения наблюдают на кардиомониторе. Периферическую часть электрода прочно фиксируют к коже цапкой Мишеля для временной иммобилизации. Удерживают стилет в положении упора в контактную оливу электрода и при этом фиксируют проксимальную часть стилета к полиэтиленовой оплетке электрода с помощью лейкопластыря. Затем цапку Мишеля снимают, а электрод вновь фиксируют к коже лейкопла-

стырем. Повторно нивелируют порог раздражения миокарда, увеличивают его величину в два раза и продолжают временную кардиостимуляцию. Репозиция (перемещение) внутрижелудочковой части электрода на соответствующую высоту 29 мм, 39 мм, 49 мм, 59 мм, 69 мм или 79 мм осуществляется в плоскости одного осевого сечения, проходящего через входящий и выходящий тракты правого желудочка сердца, при этом обеспечивается быстрое возобновление – навязывание искусственного ритма сердцу с одновременной надежной фиксацией электрода в правом желудочке сердца.

Репозиция эндокардиального электрода по описанной методике проведена 23 больным с острыми брадиаритмиями инфарктного генеза, что позволило своевременно восстановить эффективное искусственное ритмовождение при спонтанном прерывании электрокардиостимуляции. Искусственное ритмовождение продолжалось от нескольких часов до 19 суток: при переднем инфаркте миокарда в среднем $12,4 \pm 1,2$ сут, при заднем – $4,2 \pm 1,8$ сут ($p < 0,001$).

Заключение

Разработана и внедрена в клиническую практику эффективная и безопасная методика репозиции эндокардиального электрода [12], которая обеспечивает продвижение электрода назад из венозного русла в полость правого желудочка сердца, стимуляцию сердца электрическими импульсами и создание одним и тем же электродом новых контактов электрода с эндокардом правого желудочка сердца как при наличии, так и при отсутствии функций проводимости и возбудимости сердца и при этом исключает дислокацию электрода из полости правого желудочка сердца, обеспечивает фиксацию электрода с эндокардом и одновременно позволяет навязать сердцу стабильный искусственный ритм в минимально короткое время.

Литература

1. Becker, R. Complicated of myocardial infarction / R. Becker // Crit. Pathol. Cardiol. – 2003. – N2. – P. 125-152.

2. Фрид, М. Кардиология в таблицах и схемах: Перевод с английского / М. Фрид, С. Грайнс / М.: Медицина. - 1996. - 418 с.
3. Tu, J.V. Use of a neural network as a predictive instrument for length of stay in the intensive care unit following cardiac surgery / J.V. Tu, M.R. Guerriere // Comput. Biomed. Res. - 1993. - Vol. 26. - N3. - P. 220—229.
4. Опыт применения цитопротекторов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда / А.В. Рысев [и др.] // Terra medica. - 2003. - №1. - С. 34-36.
5. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction / T. J. Ryan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1999. - Vol. 34. - N8. - P. 890-911.
6. Руда, М.Я. Инфаркт миокарда / М.Я. Руда, А.Н. Зыско // М.: Медицина. - 1981. - 288 с.
7. Синусовые брадиаритмии в остром периоде инфаркта миокарда (дифференциальная диагностика, прогноз) / В.А. Шульман [и др.] // Кардиология. - 2000. - №2. - С. 24 - 27.
8. Аржакова, Г. С. Современные принципы лечения мерцательной аритмии с позиции классификации «Сицилианский гамбит» / Г. С. Аржакова, И. Г. Фомина, А. В. Ветлужский // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. - 2002. - N1. - С. 68-75.
9. Ардашев, В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов // М.: «Медпрактика - М». - 2005. - 324 с.
10. Клиническая картина и исходы инфаркта миокарда, развившегося в многопрофильном стационаре / В.В. Овсянников [и др.] // Клиническая медицина. - 2007. - №11. - С. 62-67.
11. Способ контроля локализации эндокардиального электрода: пат. 2214 Респ. Беларусь, МПК А 61 N 1/362 / А.Н. Осмоловский; заявитель Осмоловский А.Н. Заявлен 05.12.1995; опубликован 30.06.1998.
12. Способ репозиции эндокардиального электрода при спонтанном прерывании искусственного ритмовождения: пат. 10672 Респ. Беларусь, МПК (2006) А 61N 1/04, А 61N 1/362 / А.Н. Осмоловский, Л.В. Бабенкова; заявитель Осмоловский А.Н. - №а20051289; заявл. 2005.12.22; опубл. 2008.02.21 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. - 2008. - №2.

Поступила 30.03.2010 г.
Принята в печать 03.06.2010 г.

© БАБЕНКОВА Л.В., ОСМОЛОВСКИЙ А.Н., 2010

ПОСТКОНВЕРСИОННАЯ АСИСТОЛИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ

БАБЕНКОВА Л.В.***, ОСМОЛОВСКИЙ А.Н.*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК*,
кафедра факультетской терапии***

Резюме. В статье описана методика профилактики постконверсионной асистолии желудочков сердца у больных инфарктом миокарда путем сочетанного использования временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца с электроимпульсной и медикаментозной антиаритмической терапией. Методика применялась у 31 больного инфарктом миокарда, осложненным пароксизмальными тахикардиями. Потребность во временной электрокардиостимуляции в постконверсионный период у больных инфарктом миокарда составила 41,9% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постконверсионные брадикардии, временная трансвенозная электрокардиостимуляция.

Abstract. The article describes the technique of prevention of postconversion asystole of the heart ventricles in patients with myocardial infarction by combined use of temporary endocardial electric stimulation of the heart with electric pulse and drug antiarrhythmic therapy. The technique was applied in 31 patients with myocardial infarction complicated by paroxysmal tachycardias. The need for temporary electrocardiostimulation in postconversion period in patients with myocardial infarction made up 41.9% ($p < 0,05$).

В настоящее время у больных инфарктом миокарда для восстановления нормального синусового ритма при пароксизмальных тахикардиях используется наружная электрокардиоверсия, которую большинство экспертов АСС/АНА/ESC [1, 2] считают методом выбора в указанной ситуации. Термин «кардиоверсия» обозначает приложение к сердцу дозированного количества электрической энергии, синхронизированное по времени таким образом, что электрический импульс наносится в наименее уязвимый, отда-

ленный от зубца Т, момент. В результате кратковременного высоковольтного электрического разряда на область сердца происходят одномоментная деполяризация миокарда и подавление автоматизма эктопических очагов, а также прерывание кругового возбуждения.

Несмотря на то, что электрокардиоверсия имеет явные преимущества перед медикаментозной антиаритмической терапией, она все-таки не является достаточно безопасным методом лечения.

При электрокардиоверсии через грудную клетку проходит ток, мгновенная мощность которого может достигать величин порядка 25-60 кВт, при этом на организме больного рассеивается энергия до 150 Дж. Такое воздей-

Адрес для корреспонденции: 210016, г. Витебск, 2-ой Великолукский переулок, д.9, д.тел. (8 212) 369 451. – Осмоловский А.Н.

ствие по понятным причинам следует рассматривать в качестве экстремального.

При проведении электроимпульсной терапии некоторыми авторами отмечается повышение уровня креатинфосфокиназы и ее МБ фракции при увеличении энергии импульса (в 10% случаев) [3], что крайне нежелательно у больных инфарктом миокарда. Кроме этого, во время и после электрокардиоверсии могут развиться серьезные постконверсионные нарушения сердечного ритма (асистолия желудочков, синусовая брадикардия, миграция водителя ритма, синусовая аритмия), а также другие осложнения (тромбоэмболия, отек легких, артериальная гипотензия) [4]. У больных с обширным инфарктом миокарда и осложненным течением в виде кардиогенного шока или отека легких, а также у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью устранение тахикардии нередко сопровождается ее рецидивированием или развитием электро-механической диссоциации, выраженной брадикардией и асистолией желудочков сердца [4, 5].

Цель работы – предупредить развитие постконверсионной асистолии желудочков сердца у больных инфарктом миокарда путем сочетанного использования временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца с электроимпульсной и медикаментозной антиаритмической терапией.

Методы

Методика профилактики постконверсионных брадиаритмий, в том числе и асистолии желудочков сердца, осуществлялась следующим образом.

Процедуру проводили натошак. Больного укладывали на спину. Пунктировали правую подключичную вену. В просвет вены вводили эндокардиальный электрод. Электрод проводили в венозное русло от места прокола кожи на глубину 15-17 см, которая соответствует полости правого предсердия. Затем электрод подсоединяли к электрокардиостимулятору, снабженному блоком защиты от повреждающего действия разряда дефибриллятора. После этого начинали электростимуляцию импульсами с частотой, на 10-15 имп/мин пре-

вышающей частоту ритма наджелудочкового пароксизма и продвигали электрод вперед по венозному руслу в полость правого желудочка сердца соответственно на глубину 26-30 см от места пункции подключичной вены. При этом с помощью кардиомонитора регистрировали появление относительно устойчивого ритмовождения при амплитуде тока, подаваемого на электрод, равной пороговой величине электрокардиостимуляции. Одновременно при этом устанавливали также стабильный контакт оливы электрода с эндокардом [6]. Повторно определяли порог раздражения миокарда, увеличивали его величину в два раза, устанавливали частоту электрических импульсов в пределах от 70 до 80 имп/мин и продолжали временную электрокардиостимуляцию в режиме синхронной норморитмической стимуляции желудочков, при этом обеспечивали непрерывное ритмовождение «по требованию». Затем производили синхронизированную кардиоверсию с помощью дефибриллятора-кардиосинхронизатора со стабилизатором энергии разряда, изменяющим длительность дефибриллирующего импульса эквивалентно сопротивлению тела пациента. Непосредственно перед дефибриллирующим разрядом тщательно увлажняли марлевые салфетки на электродах дефибриллятора раствором поваренной соли. Располагали один электрод дефибриллятора в левой подключичной области у края грудины, другой электрод – в левой подмышечной области, при этом через ткань проводящей системы сердца пропускается электрический ток наименьшей плотности. Оба электрода дефибриллятора прижимали к поверхности грудной клетки с одинаковой силой давления не менее 10 кг в фазу выдоха. При этом снижается трансторакальное сопротивление разрядному току и, соответственно, пороговая энергия электрической дефибрилляции сердца. Одновременно на шкале энергии дефибриллятора устанавливали благоприятный для купирования пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий пороговый уровень энергии импульса, составляющий 100-150 Дж и разряжали дефибриллятор по цепи электродов аппарата, наложенных на грудь больного. При этом пороговый импульс электрического тока, воз-

буддая волокна сердца, приводит миокард в единое функциональное состояние, а первое координированное сокращение миокарда наступает без возникновения постконверсионной асистолии в результате синхронного навязывания искусственного ритма сердцу как при спонтанной, так и при нарушенной автоматической функции синусового узла.

Методику профилактики постконверсионных брадиаритмий применили у 31 больного инфарктом миокарда в возрасте от 32 до 64 лет (в среднем $52,0 \pm 7,7$ лет), в том числе 19 мужчинам и 12 женщинам. У всех больных диагностирован Q-инфаркт миокарда, в том числе у 20 – передней локализации, а у 11 – задней. Электрокардиоверсию применяли у 14 больных инфарктом миокарда по поводу пароксизмальной желудочковой тахикардии, у 10 – по поводу пароксизма фибрилляции предсердий и у 7 – по поводу пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии.

Результаты и обсуждение

Постконверсионный период у 18 (58,1%) из 31 больного инфарктом миокарда осложнился брадиаритмиями, в том числе у 7 (38,9%) – выраженной синусовой брадикардией в сочетании с атриовентрикулярной блокадой I степени, у 2 (11,1%) – атриовентрикулярной блокадой II степени с периодами Самойлова-Венкебаха, у 5 (27,8%) – атриовентрикулярной блокадой III степени и у 4 (22,2%) – асистолией желудочков сердца. По жизненным показаниям 4 (22,2%) больным с асистолией желудочков сердца, 5 (27,8%) – с атриовентрикулярной блокадой III степени, 1 (5,5%) – с атриовентрикулярной блокадой II степени с периодами Самойлова-Венкебаха и 3 (16,7%) – с выраженной синусовой брадикардией в сочетании с атриовентрикулярной блокадой I степени налажена временная электрокардиостимуляция.

Временное искусственное ритмовождение продолжалось от 30 минут до 6 суток (в среднем $2,8 \pm 1,1$ суток). Потребность во временной электрокардиостимуляции в постконверсионный период у больных инфарктом миокарда составила 41,9% ($p < 0,05$).

Смысл использования временной электрокардиостимуляции при электрокардиоверсии заключается в том, что создается реальная возможность избежать брадиасистолических осложнений при проведении этой процедуры. Предлагаемая методика [7] обеспечивает синхронизированную кардиоверсию как при сохраненной, так и при нарушенной автоматической функции синусового узла и позволяет создание наименьшей плотности электрического тока в области проводящей системы сердца в момент воздействия дефибриллирующего импульса на миокард посредством снижения пороговой энергии электрической дефибрилляции сердца и оптимального расположения электродов дефибриллятора на поверхности грудной клетки и при этом предотвращает возможность возникновения постконверсионной асистолии и обеспечивает своевременное искусственное ритмовождение во время задержки импульса синусового узла (пейсмекера первого порядка) между дефибриллирующим разрядом и первым координированным сокращением миокарда.

Кроме того, методика расширяет возможности для поддержания нормального синусового ритма, приобретает возможность применения антиаритмических препаратов в больших дозах и в различных комбинациях без риска развития брадикардии и нарушений сино-атриального и атриовентрикулярного проведения.

В ряде случаев после проведения электроимпульсной терапии у больного сохраняется электрическая нестабильность миокарда. Временная эндокардиальная электрокардиостимуляция сердца сверх спонтанного ритма позволяет устранить патологическую активность кардиомиоцитов и, тем самым, избежать повторного применения электроимпульсной терапии.

Для купирования пароксизма тахикардии с широкими желудочковыми комплексами кардиоверсию осуществляют после трансовенозного, через правую подключичную вену, введения стимулирующего эндокардиального электрода в полость правого желудочка сердца с момента появления относительно устойчивого ритмовождения с частотой

электрических импульсов, на 10-15 имп/мин превышающей частоту ритма наджелудочкового пароксизма при амплитуде тока, подаваемого на электрод, равной пороговой величине электрокардиостимуляции, вдвое увеличивают величину порога электрического раздражения миокарда, проводят синхронную «по требованию» норморитмическую стимуляцию желудочков с последующей кардиоверсией пороговым дефибриллирующим импульсом в фазу выдоха, для чего один электрод дефибриллятора располагают в левой подключичной области у края грудины, другой электрод – в левой подмышечной области с одновременным прижатием обоих электродов к поверхности грудной клетки силой давления, равной 10 кг, а прекращение наджелудочкового пароксизма определяют по навязыванию искусственного ритма сердцу.

Заключение

Таким образом, временная электрокардиостимуляция позволяет достаточно стабильно навязать сердцу любую частоту и легко изменить ее в широких пределах, может быть быстро начата и немедленно прекращена, как только в ней исчезает необходимость. И, наконец, важное преимущество электрокардиостимуляции заключается в том, что она создает благоприятные условия для осуществления такого лечения, которое при прочих равных условиях противопоказано больным с теми или иными нарушениями ритма и проводимости сердца.

Вместе с тем, профилактическая установка эндокардиального электрода позволит параллельно решить ряд диагностических задач по оптимизации лечения больного.

В заключение еще раз хочется подчеркнуть, что использование пункционной трансвенозной временной эндокардиальной электрической стимуляции сердца в комплексной терапии пароксизмальных тахикардий с широкими желудочковыми комплексами, включающей электрокардиоверсию, может служить основой для разработки мер, способствующих повышению эффективности антиаритмической терапии, а также снижению летальности при указанных нарушениях ритма.

Литература

1. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias – executive summary / Eur. Heart J., 2003. – Vol. 24. – P. 1857-1897.
2. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and Prevention of Sudden Cardiac Death – executive summary / Eur. Heart J., 2006. – Vol. 32.
3. Алперт, Дж. Лечение инфаркта миокарда / Дж. Алперт, Г. Френсис // М.: Практика. – 1994. – С. 172.
4. Дошницин, В.Л. Лечение аритмий сердца / В.Л. Дошницин // М.: Медицина. – 1993. – 320 с.
5. Иванов, Г.Г. Интенсивная терапия и сердечно-легочная реанимация при внезапном прекращении эффективной сердечной деятельности / Г.Г. Иванов, В.А. Востриков // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – №5. – С. 78.
6. Способ фиксации эндокардиального электрода: пат. 2973 Респ. Беларусь, МПК6 А 61В 5/02, А 61В 5/04, А 61N 1/372, А 61М 25/01 / А.Н. Осмоловский, Л.В. Бабенкова; заявитель Осмоловский А.Н., Бабенкова Л.В. – № 970039; заявл. 1997.01.28; опубл. 1999.09.30 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 1997. – №4. – С. 20.
7. Способ лечения пароксизмальных суправентрикулярных тахикардий у больных с острой кардиоцеребральной патологией: пат. 7582 Респ. Беларусь, МПК7 А 61N 1/32, 1/39, 1/05 / А.Н. Осмоловский; заявитель Осмоловский А.Н. – №а20030164; заявл. 2003.02.26; опубл. 2005.08.09 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2005. – № 4.

Поступила 30.03.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

СТАНДАРТНЫЕ НАГРУЗОЧНЫЕ ПРОБЫ – ФОКУС НА АРТЕРИАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ

СИВАКОВ В.П.

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

Резюме. В литературном обзоре рассматривается вопрос о возможности прогнозирования развития и течения артериальной гипертензии, основываясь на параметрах вариабельности сердечного ритма при проведении стандартных нагрузочных проб.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, прогнозирование, стандартные нагрузочные пробы.

Abstract. In this literature review the question about the possibility to prognosticate the development and the course of arterial hypertension is considered, basing on the parameters of heart rate variability on conducting standard loading tests.

Стандартные нагрузочные пробы являются важной составляющей при диагностике кардиологических заболеваний, оценке лечения и имеют определенное значение с прогностической точки зрения [2].

Считается, что в условиях покоя вегетативная нервная система (ВНС) характеризуется индивидуальной вариабельностью (закон «исходного уровня»), и изучать ее влияние на сердечную деятельность рационально при использовании функциональных нагрузочных проб [5, 8, 13, 21, 31].

При применении методик нагрузочного тестирования достигаются следующие эффекты:

1) соблюдается стандартизация условий проведения исследования;

2) наблюдается предсказуемость реакции ВНС на предлагаемый вид нагрузки;

3) есть возможность выявления тех процессов, которые скрыты в условиях покоя;

4) проводится динамическое исследование, т.е. оценка реактивности симпатического и парасимпатического отделов ВНС при выполнении стандартных нагрузочных проб.

Традиционно в клинической и исследовательской практике для проведения нагрузочного тестирования применяются следующие пробы:

- гравитационные пробы: активные и пассивные варианты ортостатической, ортоклиноостатической, клиноортостатической и совмещенной клиноортоткиноостатической,

- функциональные пробы с переработкой дозированной информации: информационные пробы с телеигрой, «арифметический счет в уме» и другие логические тесты,

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

- пробы с дозированной физической нагрузкой: велоэргометрическое тестирование, тредмил-тесты, изометрическая проба со сцеплением рук в замок, степ-тест,

- другие виды тестов, например: проба Вальсальвы, дыхательная проба, кашлевая проба, холодовая проба и другие.

В настоящее время показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и параметры variability сердечного ритма при проведении стандартных нагрузочных проб применяются как предикторы развития и течения ряда заболеваний. В работах многих авторов показано прогностическое значение параметров variability ритма сердца (ВРС) во время выполнения нагрузочных проб при ишемической болезни сердца, прогнозе смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, развитии аритмий сердца и у больных с хронической сердечной недостаточностью [27, 32, 56, 57].

Целью данного исследования явилась оценка стандартных нагрузочных проб (гравитационные, информационные и пробы с физической нагрузкой) в плане прогноза развития АГ.

Пробы с изменением положения тела (гравитационные пробы)

В практическом плане и с технической точки зрения наиболее простыми для выполнения являются ортоклиностатические пробы [5].

Достоинства гравитационных проб заключается в следующем [15, 59]:

- 1) пробы неинвазивные;
- 2) не слишком обременительные для обследуемого;
- 3) достаточно информативные, хорошо разработанные и с предсказуемой реакцией ВНС в ответ на предлагаемую нагрузку;
- 4) характеризуются хорошей воспроизводимостью результатов повторных проб.

Чаще всего активный вариант гравитационных проб применяется при проведении массовых обследований населения, в то время как более технически сложный пассивный вариант гравитационных проб традиционно

применяется при выполнении фармакологических тестов, где необходима более тонкая (градуированная) интерпретация наблюдаемых вегетативных сдвигов, а также пассивный вариант проб используется при необходимости более четкой оценки барорефлекса.

Исследование показателей variability сердечного ритма во время выполнения ортоклиностатических проб проводилось у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при других заболеваниях, а также у здоровых лиц. Например, эти параметры изучались у больных с ишемической болезнью сердца [50], хронической сердечной недостаточностью [54], сахарным диабетом в сочетании с артериальной гипертензией [61], а также у пациентов с ортостатической гипотензией [43], у здоровых лиц и спортсменов [39, 45].

По данным Р.М. Баевского и соавт. [4], В.М. Михайлова [12] и М. Nakagawa и соавт. [52], при проведении ортостатической пробы у здоровых лиц выявлено, что при переходе из горизонтального положения тела в положение стоя отмечается увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и снижение парасимпатической активности в ответ на вставание.

Согласно А.М. Вейну [8], на основании данных ЧСС и цифр АД были определены четыре варианта нарушения реакции сердечно-сосудистой системы при обеспечении ортостаза, а именно (приведено по Г.В. Рябыкиной и соавт. [18]):

- 1) избыточное вегетативное обеспечение, которое характеризуется повышением систолического АД более чем 20 мм рт. ст., может наблюдаться повышение только диастолического АД, возможно увеличение ЧСС более чем на 30 ударов в минуту, а также субъективные ощущения в виде потемнения в глазах и/или чувства прилива крови к голове;

- 2) недостаточное вегетативное обеспечение, которое проявляется преходящим падением систолического АД более чем на 10-15 мм рт. ст. и субъективными ощущениями в виде слабости и покачивании при вставании;

- 3) более выраженная форма недостаточного вегетативного обеспечения;

4) парадоксальная форма избыточного вегетативного обеспечения, которая выражается повышением ЧСС более чем на 30-40 ударов в минуту, которое сопровождается относительно неизменным АД.

По данным исследований, которые были направлены на изучение параметров вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией (АГ), было выявлено следующее: по сравнению со здоровыми людьми у данного контингента больных выявляется более высокая активность симпатической нервной системы (большие значения показателей низкочастотной составляющей спектра – LF и симпато-вагусного отношения – LF/HF), а также отмечается снижение парасимпатической активности в обеспечении ортостатической пробы (снижение показателя высокочастотной компоненты спектра – HF) [37].

Сходные данные по показателям вариабельности сердечного ритма при проведении ортостатической пробы представлены в работах и других авторов. Например, при проведении исследования L.R. Davrath и соавт. [33], целью которого явилось изучение вегетативной реакции на ортостатическую пробу, у лиц с отягощенным семейным анамнезом по АГ была выявлена повышенная активность симпатического отдела вегетативной нервной системы в ответ на ортостаз (увеличение показателя LF) в сравнении с людьми, у которых семейный анамнез отягощен не был. В то же время, в работе D. Liao и соавт. [48] было отмечено, что в ответ на вставание увеличивается активность парасимпатической нервной системы (увеличение HF компоненты спектра).

Согласно нашим данным, которые были получены при проведении десятилетнего когортного исследования лиц с нормальными цифрами АД, было выявлено, что риск развития АГ связан со снижением общей ВРС в ортостазе, более высоким уровнем активности симпатического отдела ВНС в покое и снижением реактивности симпатической нервной системы в ортостазе и клиностазе [16].

Однако при построении прогностических моделей риска развития АГ наиболее значимыми параметрами явились следующие показатели: $SDNN_{\text{СП}}$, характеризующий об-

щую ВРС при переходе из вертикального в горизонтальное положение, и $LF_{\text{СП}}$, характеризующий реактивность симпатического отдела при переходе из вертикального в горизонтальное положение. Кроме того, в модель с наибольшим разделением классов вошли традиционные ФР: индекс массы тела, пол, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. Также нами были рассчитаны интервальные профили риска: высокий, низкий и промежуточный. При этом наибольший интерес представляют собой лица, которые вошли в интервал промежуточного риска, т.е. лица с «неопределенным» статусом [17].

В этой связи, на наш взгляд, необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении с целью изучения клинико-патогенетической взаимосвязи факторов риска и вегетативной нервной системы в развитии АГ.

Пробы с дозированной психоэмоциональной нагрузкой

Традиционно при проведении кардиологических исследований применяются функциональные пробы с переработкой дозированной информации, т.к. известно, что в формировании и течении АГ может играть роль психоэмоциональный фактор [22, 25, 49].

В этой связи необходимо отметить исследования Г.И. Сидоренко и соавт. [21], которые в плане функциональной пробы с переработкой дозированной информации разработали и обосновали клиническое применение информационной пробы с телеигрой как способа моделирования психоэмоционального напряжения.

Предложенная проба применялась как способ диагностики АГ на основе анализа приростов ЧСС и АД во время информационной нагрузки. Кроме того, Г.И. Сидоренко и соавт. [21] на основе информационной пробы разработали алгоритм, позволяющий диагностировать ишемическую болезнь сердца, а также определиться с функциональным классом стенокардии.

Были попытки усовершенствовать информационную пробу в работе А.В. Белова [6], где методика проведения информационной

пробы с телеигрой подвергалась некоторой модификации, однако диагностические цели и задачи, для которых она была разработана, остались прежними.

В то же время, информационная проба нашла свое применение как способ моделирования психоэмоционального напряжения с целью оценки результатов лечения больных АГ [1].

Положительным моментом для данной пробы является то, что она:

- 1) хорошо стандартизирована;
- 2) проста для выполнения с технической точки зрения;
- 3) не зависит от интеллектуальных способностей человека;
- 4) вносит в процесс обследования элемент занимательности, что положительно сказывается на заинтересованности и мотивации пациента к проведению данной пробы.

В наших работах во время выполнения информационной пробы с телеигрой мы проводили исследование параметров ВРС. Было выявлено, что у лиц, у которых за период исследования развилась АГ, в сравнении с лицами, у которых артериальное давление было нормальным, отмечается снижение общей ВРС во время информационной нагрузки, более высокий показатель симпатической активности после пробы и снижение реактивности симпатической нервной системы при переходе от информационной нагрузки к отдыху [19]. Это указывает на тот факт, что у лиц, предрасположенных к развитию АГ, еще при нормальных цифрах артериального давления в ответ на психоэмоциональную нагрузку выявляются некоторые особенности в вегетативном обеспечении данной пробы.

Определению роли психоэмоционального напряжения в развитии АГ посвящены работы многих авторов; особо необходимо отметить данные, представленные Е. В. Беловой [7] и В. М. Хаютиной [24], J.P. Fauvel и соавт. [38], F.A. Treiber и соавт. [58], которые указывают на важное значение этого фактора риска в развитии АГ. А.Э. Никитина и соавт. [14], моделируя психоэмоциональное напряжение, определили, что психоэмоциональная нагрузка в большей мере способству-

ет повышению цифр АД у лиц, которые заняты интеллектуальным трудом, чем у лиц, работа которых связана с физическими нагрузками.

По данным ряда исследований [53, 60], при которых использовали «арифметический счет в уме», выявлено, что моделирование психоэмоциональной нагрузки у лиц с АГ сопровождается усилением активности симпатической нервной системы, по сравнению с группой лиц, у которых цифры АД нормальные. Кроме того, в этих работах отмечено, что психоэмоциональное напряжение может рассматриваться как фактор, который способствует раннему развитию АГ у молодых людей.

Однако в доступной нам литературе сведений об исследованиях, направленных на изучение параметров ВРС при психоэмоциональной нагрузке в плане прогноза развития АГ, не обнаружено.

Пробы с дозированной физической нагрузкой

В качестве источника дозированной физической нагрузки в научно-практических исследованиях чаще всего применяются два основных метода: велоэргометрическая проба и тредмил-тест, которые, в зависимости от цели исследования, проводятся при использовании различных методик [2, 20, 42, 51].

Наибольшее распространение среди проб с физической нагрузкой получил метод велоэргометрии, который традиционно используется для диагностики ишемической болезни сердца, прежде всего, в плане ее раннего выявления, определения функционального класса стенокардии, а также применяется с целью определения уровня работоспособности как в клинике, так и в спорте [3, 46].

Положительными моментами проб с дозированной физической нагрузкой, в частности для велоэргометрической пробы, является:

- 1) физическая нагрузка – одна из наиболее физиологичных составляющих повседневной жизни человека;
- 2) данные пробы сами хорошо стандартизованы и, в свою очередь, стандартизируют условия проведения исследования;

3) физические тесты дают исследователю возможность динамической оценки компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на предлагаемую нагрузку как в норме, так и при различных патологических процессах.

Рядом авторов при анализе данных тестов с физической нагрузкой была отмечена прогностическая ценность ЧСС во время отдыха после пробы (период восстановления). Так, авторами отмечается тот факт, что у лиц с медленным восстановлением ЧСС после пробы повышен риск развития жизнеугрожающих аритмий, других заболеваний сердечно-сосудистой системы и смертности от них [34, 36].

Кроме того, по данным B.R. Chaitman [32], L.L. Smith и соавт. [56] и P.K. Stein и соавт. [57], наряду с медленным восстановлением ЧСС, также в период восстановления как неблагоприятный фактор отмечают и наличие низкой общей вариабельности сердечного ритма.

В этой связи приведем данные проведенного нами исследования параметров ВРС во время выполнения велоэргометрической пробы. По данным десятилетнего когортного исследования нами выявлено, что у лиц, предрасположенных к развитию АГ, отмечается достоверно меньшая общая ВРС на 10 минуте восстановительного периода, чем у лиц с нормальными цифрами АД за весь период исследования [19]. Данный факт указывает на то, что у данного контингента лиц меньшая реактивность парасимпатического отдела ВНС в восстановительный период велоэргометрической пробы, что, на наш взгляд, является неблагоприятным прогностическим фактором. Сходные данные получены нами и при исследовании лиц, предрасположенных к прогрессированию АГ [17].

Вызывают особый интерес данные некоторых авторов (M. Buchheit и соавт. [30], F.X. Gamelin и соавт. [40], J.M. Legramante и соавт. [47]), которые указывают на положительный эффект умеренных физических тренировок в профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы, а именно, отмечают, что тренировки способствуют повышению общей вариабельности сердечного ритма и улучшают показатели ЧСС в восстановительном периоде.

Сведения о положительном влиянии физических нагрузок подтверждаются и другими проведенными исследованиями, которые были посвящены профилактике развития АГ [28, 44]. Это является актуальным, учитывая исследования А.В. Грачева и соавт. [9] и В.А. Клочкова [10], которые указывают на тот факт, что у больных АГ наблюдается снижение толерантности к физической нагрузке, а это, в свою очередь, – неблагоприятный прогностический фактор.

Необходимо отметить, что вышеперечисленным двум параметрам придается ключевое значение как показателям активности парасимпатической нервной системы в восстановительном периоде проб с физической нагрузкой [29, 35]. Кроме того, отмечена отрицательная связь между парасимпатической активностью и прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистой системы [26].

Непосредственный интерес представляют несколько работ, которые носили прогностический характер, в плане прогноза развития АГ по данным велоэргометрии при учете цифр АД и ЧСС до пробы, во время пробы и после пробы [11, 23]. Кроме того, на важную прогностическую роль АД и ЧСС при выполнении физических тестов указывают и другие авторы [41, 55].

Однако, согласно А. М. Вейну и соавт. [8], изучение только АД и ЧСС с целью определения вегетативной регуляции висцеральных органов является недостаточным.

Тем не менее, в доступных нам литературных источниках данных о применении показателей вариабельности сердечного ритма в плане прогнозирования развития и течения АГ во время выполнения велоэргометрической пробы не обнаружено.

Заключение

Таким образом, считается рациональным исследование ВРС во время проведения стандартных нагрузочных проб. Однако до настоящего времени остается недостаточно изученной прогностическая роль параметров вариабельности сердечного ритма при пробах, а также клинко-патогенетические аспекты

взаимосвязи факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии и вегетативной нервной системы как для развития АГ, так и для прогноза ее течения.

Литература

1. Антонович, М. Н. Диагностика и индивидуализация лечения артериальной гипертензии с применением информационной пробы среди рабочих и служащих промышленного предприятия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 10.02.86 / М.Н. Антонович; БГМУ. – Минск., 1986. – 24 с.
2. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – М.: МЕДпресс, 2002. – 296 с.
3. Аулик, И. В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте / И.В. Аулик – М., 1990. – 192 с.
4. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 106-127.
5. Баевский, Р.М. Исследование механизмов вегетативной регуляции кровообращения на основе ортостатического тестирования с использованием анализа ритма сердца / Р.М. Баевский, В. Лаубе, А.П. Берсенева // Вестник Удмуртского университета. – 1995. - № 3. – С. 13-21.
6. Белов, А. В. Метод оптимизации диагностики и лечения артериальной гипертензии с помощью психоэмоциональной пробы с телеигрой: автореф. дис. ... канд. мед. наук 11.03.90 / А.В. Белов; ММИ. – М., 1990. – 25 с.
7. Белова, Е. В. Роль симпатико-адреналовой системы в развитии гипертонической болезни. Влияние эмоционального фактора / Е.В. Белова // Кардиология. – 1991. – № 5. – С. 83-85.
8. Вейн, А.М., Соловьева, А.Д., Колосова, О.А. Вегетососудистая дистония / А.М. Вейн, А.Д. Соловьева, О.А. Колосова. – М: Медицина, 1981. – 320 с.
9. Грачев, А.В. 24-часовое мониторирование АД, дозированная изометрическая и динамическая физические нагрузки, внутрисердечная гемодинамика и ремоделирование сердца у больных эссенциальной АГ / А.В. Грачев., А.Л. Аляви, И.А. Рузметова, Х.А. Маматкулов, Д.М. Ибадуллаева, С.Б. Мостовщиков // Вестник аритмологии. – 2000. – Т.19. – С. 6-17.
10. Ключков, В.А. Динамика среднего АД при проведении ВЭМ у больных артериальной гипертензией / В.А. Ключков // Российский кардиологический журнал. – 2000. - № 3. - С.18-20.
11. Лещинский, Л. А. К вопросу использования высоких информационных технологий в прогнозировании исходов сердечно-сосудистых заболеваний / Л.А. Лещинский, С.Б. Пономарев, И.В. Логачева, Е.Е. Тюлькина, И.Г. Русяк, А.Ф. Фархутдинов, Б.Л. Мультановский, В.Г. Сафуянова, А.Г. Петрова, А.С. Димов, И.Б. Стародубцев, И. Б. // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. – С. 31-33.
12. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
13. Моисеев, В.С. Центральное артериальное давление – необходимый показатель для оценки сердечно-сосудистого риска и оценки эффективности антигипертензивного лечения? / В.С. Моисеев, Ю.В. Котовская, Ж.Д. Кабалава // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 9. – С. 15-23.
14. Никитин, А. Э. Влияние дозированного психоэмоционального напряжения на сердечно-сосудистую систему больных с гипертонической болезнью в зависимости от характера профессиональной деятельности пациентов / А.Э. Никитин, А.В. Барсуков // Современные аспекты артериальных гипертензий: тез. докл. Всероссийской научной конференции. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 169-170.
15. Рыжаков, Д.И. Роль антропобиологического фактора в развитии артериальной гипертензии / Д.И. Рыжаков, Л.Р., Дилеян // Традиции Российской кардиологии и современных технологий в кардиологии XX века: тез. докл. IV Российского научного форума. – М., 2002. – С. 200-201.
16. Подпалов, В.П. Прогностическое значение параметров вариабельности ритма сердца как фактора риска развития артериальной гипертензии / В.П. Подпалов, А.Д. Деев, В.П. Сиваков, Л.А. Розум // Кардиология. – 2006. – Т. 46. – № 1. – С. 39-42.
17. Подпалов, В.П. Прогнозирование развития и прогрессирования артериальной гипертензии (монография) / В.П. Подпалов, В.П. Сиваков. – Витебск: Издательство Витебского медицинского университета, 2005. - 133 с.
18. Рябыкина, Г.В. Вариабельность ритма сердца (монография) / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – М.: Старко, 1998. – 200 с.
19. Сиваков, В.П. Сравнительная оценка параметров вариабельности ритма сердца при проведении стандартных нагрузочных проб (прогнозирование развития и прогрессирования артериальной гипертензии) / В.П. Сиваков, Т.М. Домницкая, О.А. Грачева, Д.В. Преображенский // Вестник ВГМУ. – 2004. – Том 3. – № 3. – С. 39-46.
20. Сидоренко, Б.А. Применение проб с физической нагрузкой в кардиологии. Методические рекомендации. 2-е издание / Б.А. Сидоренко. – М., 2006. – 57 с.
21. Сидоренко, Г.И. Перспективы функциональной диагностики при артериальной гипертензии / Г.И. Сидоренко // Кардиология. – 1998. - № 3. – С. 4-11.
22. Сидоренко, Г.И. Психофизиологические аспекты кардиологических исследований / Г.И. Сидоренко, Г.И. Борисова, Е.К. Агеевкова. – Мн.: Беларусь, 1982. – 142 с.
23. Стародубцев, И. Б., Димов, А. С., Лещинский, Л. А. Способ прогнозирования возникновения гипертонической болезни по гемодинамическим показате-

- лям в ответ на физическую нагрузку / И.Б. Стародубцев, А.С. Димов, Л.А. Лещинский // Современные аспекты артериальных гипертензий: тез. докл. Всероссийской научной конференции. – Санкт-Петербург, 1995. – С. 23-24.
24. Хаютина, В. М. Механорецепция эндотелия артериальных сосудов и механизмы защиты от развития гипертонической болезни / В.М. Хаютина // Кардиология. – 1996. - № 7. – С. 27-35.
25. Шабалин, А.В. Информативность психоэмоциональной нагрузочной пробы «математический счет» и ручной дозированной изометрической нагрузки в диагностике стресс-зависимости у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, О.В. Коваленко, Э.М. Веркошанская, Е.Е. Торочкина, А.С. Криковцов // Consilium-medicum. Артериальная гипертензия [Электронный ресурс]. – 2003. - Т. 9, № 3. – Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/hyper/03_03/98.shtml. – Дата доступа: 15.12.2009.
26. Billman, G.E. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention / G.E. Billman // J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 92. – P. 446-454.
27. Blair, S.N. Physical fitness and activity as separate heart disease risk factors: a meta analysis / S.N. Blair, A.S. Jackson // Med. Sci. Sports. Exerc. – 2001. – Vol. 33. – P. 762-764.
28. Brooks, G.A. Chronicle of the Institute of Medicine physical activity recommendation: how a physical activity recommendation came to be among dietary recommendations / G.A. Brooks, N.F. Butte, W.M. Rand, J.-P. Flatt, B. Caballero // American Journal of Clinical Nutrition. – 2004. - Vol. 79. – P. 921S-930S.
29. Buchheit, M. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load / M. Buchheit, C. Gindre // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 291. – P. H451-H458.
30. Buchheit, M. Noninvasive assessment of cardiac parasympathetic function: postexercise heart rate recovery or heart rate variability? / M. Buchheit, Y. Papelier, P.B. Laursen, S. Ahmaidi, S. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 293. – P. H8-H10.
31. Carroll, D. Blood Pressure Reactions to Stress and the Prediction of Future Blood Pressure: Effects of Sex, Age, and Socioeconomic Position / D. Carroll, Ch. Ring, K. Hunt, G. Ford, S. Macintyre // Psychosomatic Medicine. – 2003. – Vol. 65. – P. 1058-1064.
32. Chaitman, B.R. Abnormal heart rate responses to exercise predict increased long-term mortality regardless of coronary disease extent: the question is why? / B.R. Chaitman // J.Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 839-841.
33. Davrath, L.R. Early autonomic malfunction in normotensive individuals with a genetic predisposition to essential hypertension / L.R. Davrath, Y. Pinhas, G.I. Toledo, E. Akselrod // Am. J Physiol. Heart. Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. H1697-H1704.
34. Desai, M.Y. Abnormal heart rate recovery after exercise as a reflection of an abnormal chronotropic response / M.Y. Desai, E. De la Pena-Almaguer, F. Mannting // Am J Cardiol. – 2001. – Vol. 87. – P. 1164-1169.
35. Dewland, T.A. Effect of aetylcholinesterase inhibition with pyridostigmine on cardiac parasympathetic function in sedentary adults and trained athletes / T.A. Dewland, A.S. Androne, F.A. Lee, R.J. Lampert, S.D. Katz // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol [Electronic resource]. – 2007. – Model of access: <http://www.Am.J.Physiol.HeartCirc.Physiol.23.2007:doi:10.1152/ajpheart.01339.2006>. – Data of access: 15.12.2009.
36. Dresing, T.J., Blackstone, E.H., Pashkow, F.J., Snader, C.E., Marwick, T.H., Lauer, M. Usefulness of impaired chronotropic response to exercise as a predictor of mortality, independent of the severity of coronary artery disease / T.J. Dresing, E.H. Blackstone, F.J. Pashkow, C.E. Snader, T.H. Marwick, M. Lauer // Am J Cardiol. – 2000. – Vol. 86. – P. 602-609.
37. Fagard, R. The orthostatic response of heart rate and heart rate variability is blunted in hypertension / R. Fagard, K. Pardens, J.A. Stassen // J. of Hypertension. – 1999. – Vol. 17 (suppl. 3). – P. S232.
38. Fauvel, J.P. Mental Stress-Induced Increase in Blood Pressure Is Not Related to Baroreflex Sensitivity in Middle-Aged Healthy Men / J.P. Fauvel, C. Cerutti, P. Quelin, M. Laville, M.P. Gustin, Ph.Z. Paultre, M. Ducher // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 887-891.
39. Floras, J.S. Differential sympathetic nerve and heart rate spectral effects of nonhypotensive lower body negative pressure / J.S. Floras, G.S. Butler, S.-I. Ando, S.G. Brooks, M.J. Pollard, P. Picton // Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. – 2001. – Vol. 281. – P. R468-475.
40. Gamelin, F.X. Effect of training and detraining on heart rate variability in healthy young man / F.X. Gamelin, S. Berthoin, H. Sayah, C. Libersa, L. Bosquet // Int. J. Sports Med. – 2007. – Vol. 28. – P. 564-570.
41. Gibbons, R.J. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) / R.J. Gibbons, G.J. Balady, J.T. Bricker, B.R. Chaitman, G.F. Fletcher, V.F. Froelicher, D.B. Mark, B.D. McCallister, A.N. Mooss, M.G. O'Reilly, W.L. Winters, E.M. Antman, J.S. Alpert, D.P. Faxon, V. Fuster, G. Gregoratos, L.F. Hiratzka, A.K. Jacobs, R.O. Russell, S.C. Smith // Circulation. – 2002. – Vol. 106. - P. 1883-1892.
42. Gouloupoulou, S. Hemodynamics responses and linear and non-linear dynamics of cardiovascular autonomic regulation following supramaximal exercise / S. Gouloupoulou, B. Fernhall, J.A. Kanaley // Eur. J. Appl. Physiol [Electronic resource]. - 2008. – Mode of access: <http://ncbi.nlm.nih.gov>. – Date of access: 15.12.2009.
43. Harrap, S.B. Familial and Genomic Analyses of Postural Changes in Systolic and Diastolic Blood Pressure /

- S.B. Harrap, J.S. Cui, Z.Y.H. Wong, J.L. Hopper // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 586-591.
44. Hu, G. Relationship of Physical Activity and Body Mass Index to the Risk of Hypertension: A Prospective Study in Finland / G. Hu, N.C. Barengo, J. Tuomilehto, T.A. Lakka, A. Nissinen, P. Jousilahti // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 25-30.
 45. Jones, J.P. Is autonomic support of arterial blood pressure related to habitual exercise status in healthy men? / J.P. Jones, L.F. Shapiro, G.A. Keisling, R.A. Quaife, D.R. Seals // J. Physiol. – 2002. – Vol. 540. – P. 701–706.
 46. Kannankeril, P.J. Parasympathetic effects on cardiac electrophysiology during exercise and recovery / P.J. Kannankeril, J.J. Goldberger // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2002. – Vol. 282. – P. H2091-H2098.
 47. Legramante, J.M. Effects of residential exercise training on heart rate recovery in coronary artery patients / J.M. Legramante, F. Lellamo, M. Massaro, S. Sacco, A. Galante, A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 292. – P. H510-H515.
 48. Liao, D. Association of cardiac autonomic function and the development of hypertension / D. Liao, J. Cai, R.W. Barnes, A.H. Tyroler, P. Rautaharju, I. Holme, G. Heiss // Am. J. Hypertension. – 1996. – Vol. 9. – P. 1147-1156.
 49. Licht, C.M. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA) / C.M. Licht, E.J. De Geus, F.G. Zitman, W.J. Hoogendijk, R. Van Dyck, B.W. Penninx // Arch. Gen. Psychiatry. – 2008. – Vol. 65, 12. – P. 1358-1367.
 50. Lucini, D. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training on autonomic regulation in patients with coronary artery disease / D. Lucini, O. Milani, G. Costantino // Am Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 977–983.
 51. Mark, D. B. Exercise Capacity: The Prognostic Variable That Doesn't Get Enough Respect / D.B. Mark, M.S. Lauer // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1534-1536.
 52. Nakagawa, M. Development of a new method for assessing the cardiac baroreflex: response to downward tilting in patients with diabetes mellitus / M. Nakagawa, N. Takahashi, T. Ooie, K. Yufu, M. Hara, H. Yonemochi, I. Katsuragi, T. Okeda, T. Sakata, T. Saikawa // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 643-648.
 53. Noll, G. Increased activation of sympathetic nervous system and endothelin by mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents / G. Noll, R.R. Wenzel, M. Schneider, M. // Circul. – 1996. – Vol. 93. – P. 866-869.
 54. Ohuchi, H. Stratification of Pediatric Heart Failure on the Basis of Neurohormonal and Cardiac Autonomic Nervous Activities in Patients With Congenital Heart Disease / H. Ohuchi, H. Takasugi, H. Ohashi, Y. Okada, O. Yamada, Y. Ono, T. Yagihara, Sh. Echigo // Circulation. – 2003. – Vol. 108. P. 2368-2376.
 55. Singh, J.P. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension / J.P. Singh, M.G. Larson, T.A. Manolio, C.J. O'Donnell, M. Lauer, J.C. Evans, D. Levy // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 1831–1836.
 56. Smith, L.L. Heart rate recovery following exercise a predictor of ventricular fibrillation susceptibility after myocardial infarction / L.L. Smith, M. Kukielka, G.E. Billman // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. H1763-H1769.
 57. Stein, P.K. CAST Investigations. Traditional and nonlinear heart rate variability are each independently associated with mortality after myocardial infarction / P.K. Stein, P.P. Domitrovich, H.V. Huikuri, R.E. Kleiger // J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 13-20.
 58. Treiber, F.A. Cardiovascular Reactivity and Development of Preclinical and Clinical Disease States / F.A. Treiber, Th. Kamarck, N. Schneiderman, D. Sheffield, G. Kapuku, T. Taylor // Psychosom. Med. – 2003. – Vol. 65. – P. 46-62.
 59. Wieling, W. Initial and delayed circulatory responses to orthostatic stress in normal humans and in subjects with orthostatic intolerance / W. Wieling, J.T. Shephard // Int. Angiol. – 1992. – Vol. 11. – P. 69-82.
 60. Yan, L.L. Psychosocial Factors and Risk of Hypertension. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study / L.L. Yan, K. Liu, K.A. Matthews, M.L. Daviglus, T.F. Ferguson, K.I. Kiefe // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 2138-2148.
 61. Yoshinari, M. Orthostatic Hypertension in Patients With Type 2 Diabetes / M. Yoshinari, M. Wakisaka, U. Nakamura, M. Yoshioka, Y. Uchizono, M. Iwase // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1783-1786.

Поступила 18.12.2009 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ КАК ФАКТОР РИСКА РАННЕГО РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М.

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

Резюме. Обследовано 70 больных ревматоидным артритом (РА) и 29 здоровых лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза и факторов риска его возникновения. Выполнено ультразвуковое исследование артериальных сосудов с проведением пробы реактивной гиперемии, измерением толщины интима-медиа (ТИМ) сонных артерий и расчетом суммарной площади поражения атеросклеротическими бляшками. Установлено, что РА сопровождается функциональными и органическими изменениями артериальных сосудов. Эти изменения коррелируют с возрастом больных, длительностью РА, суставным индексом Ричи, уровнем С-реактивного протеина, проатерогенными изменениями липидного спектра. Кроме того, у больных РА были выявлены атеросклеротические бляшки. Суммарная площадь атеросклеротического поражения ассоциируется с ревматоидным фактором и уровнем СРП.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, атеросклероз.

Abstract. 70 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 29 healthy subjects without clinical manifestations of atherosclerosis or any risk factors of its development were studied. All patients underwent ultrasonic investigation of the arterial vessels with the reactive hyperemia test, measurement of the intima-media thickness (IMT) of carotids and sizing up of the total area of atherosclerotic plaques lesion. It has been determined, that RA is accompanied by functional and organic atherosclerotic changes of arterial vessels. These signs of atherosclerosis in RA positively correlate with the patients' age, duration of the disease, Ritchie index, C-reactive protein level, proatherogenic changes in lipid profile. In patients with RA atherosclerotic plaques were detected. The total area of atherosclerotic plaques lesion is associated with rheumatoid factor and C-reactive protein level.

Ревматоидный артрит (РА) является не только одним из самых распространенных ревматологических заболеваний, но и крайне важным в социально-экономическом плане из-за частого развития стойкой нетрудоспособности, а также преждевременной смертности [1]. Главной причиной сокраще-

ния продолжительности жизни при РА служат такие осложнения атеросклероза, как инсульт и инфаркт миокарда [2, 3].

Наиболее ранние, предшествующие структурным изменениям сосудов, признаки атеросклероза ассоциируются с дисфункцией эндотелия. Оценить функциональное состояние эндотелия можно путем измерения поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ПЗВД ПА) при восстановлении кровотока в артерии после ее кратковременного пережа-

тия [4]. Было показано наличие взаимосвязи между изменениями эндотелиальной функции плечевой артерии и атеросклерозом коронарных артерий [5].

С середины 80-х годов XX века для оценки атеросклеротических изменений сосудов используется определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий с помощью ультразвукового метода. Состояние стенки каротид репрезентирует не только местные изменения, но также служит маркером распространенности атеросклероза и тесно ассоциируется с риском развития инсульта [6, 7]. В работе Matthews et al. было показано, что у пациентов с ТИМ более 0,77 мм выявляется хотя бы одна атеросклеротическая бляшка [8]. В свою очередь, наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях служит предиктором инфаркта миокарда [9]. Более того, пациенты верхней квартили площади продольного сечения атеросклеротических бляшек имеют более чем трехкратное увеличение риска развития инсульта и фатального инфаркта миокарда по сравнению с группой нижней квартили. Таким образом, раннее выявление атеросклеротических изменений артерий имеет важнейшее значение для предупреждения развития угрожающих жизни осложнений, что становится еще более актуальным у больных РА в свете последних данных о проатерогенном влиянии данного заболевания.

Целью исследования являлось изучение субклинических атеросклеротических изменений артерий (ПЗВД ПА, ТИМ, площадь атеросклеротических бляшек) у больных РА во взаимосвязи с клиническими особенностями течения суставной патологии, активностью воспалительного процесса, показателями липидного обмена и в отсутствие классических факторов риска развития атеросклероза.

Методы

В исследование были включены лица, которые не имели клинических проявлений атеросклеротической болезни и у которых отсутствовали такие факторы риска преждевременного развития атеросклероза как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение,

избыточная масса тела, отягощенная наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Обследовано 70 больных РА и 29 здоровых лиц, вошедших в контрольную группу.

Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями ACR [10]. Среди обследованных 65 (92,9%) женщин и 5 (7,1%) мужчин с длительностью заболевания $8,1 \pm 5,5$ лет. Средний возраст больных РА составил $38,4 \pm 7,6$ лет. Индекс массы тела – $23,6 \pm 3,1$. Серопозитивный вариант РА был у 48 (68,5%), серонегативный – 22 (31,5%), активность воспалительного процесса I степени – 7 (10%), II – 44 (62,9%), III – 19 (27,1%) больных. Рентгенологически определяемая II стадия поражения суставов установлена в 31 (44,3%), III – в 25 (35,7%), IV – в 14 (20%) случаях. Первую степень функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата имели 28 (40%), II – 40 (57,1%), III – 2 (2,9%) человек. Системные проявления (ревматоидные узелки, амиотрофия) присутствовали в 7 (10%) случаях. Оценку суставного поражения проводили с помощью индекса Ричи, среднее значение – $12,7 \pm 6,4$. Пациентам предлагалось дать общую оценку состояния своего здоровья и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), которые составили $42,8 \pm 18,8$ и $58 \pm 13,3$, соответственно.

Определялись количественное содержание С-реактивного протеина (СРП), показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ)) с использованием наборов фирмы «Согмау» (Польша), а также рассчитывался индекс атерогенности (ИА). Выполнялась ультразвуковая двумерная эхография артерий в серой шкале с использованием ультразвукового аппарата «Сономед-400С» (Россия) с частотой излучения датчика 6,0-9,0 МГц. Функциональное состояние эндотелия оценивалась путем измерения ПЗВД ПА. Сопоставление ТИМ между исследуемыми группами проводилась по результатам ее оценки в сонных артериях. Для количественной оцен-

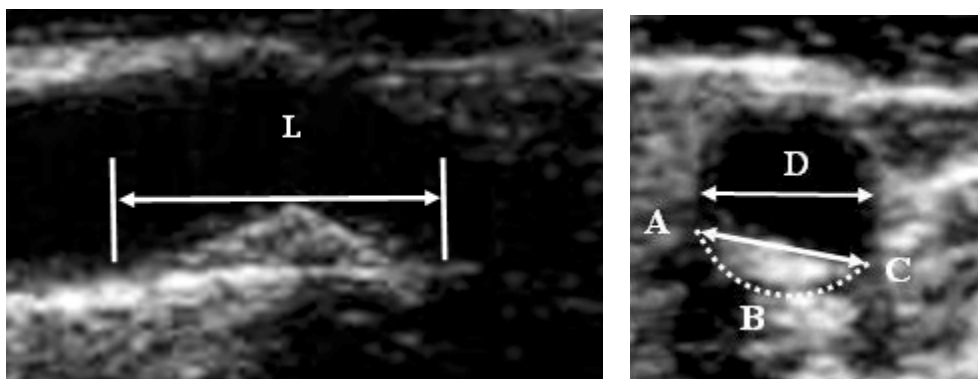


Рис. 1. Определение размеров атероматозной бляшки в сонной артерии ультразвуковым методом. На продольном (а) и поперечном (б) сечении исследуемой артерии представлена атероматозная бляшка, выступающая в просвет сосуда. L – длина бляшки, ABC – дуга, ограничивающая основание бляшки, AC – хорда, соответствующая дуге ABC, D – диаметр сосуда.

ки распространенности очагового атеросклеротического поражения артерий вычислялась суммарная площадь оснований атероматозных бляшек, выявленных во всех доступных надежной ультразвуковой визуализации артериальных сосудах (абдоминальный отдел брюшной аорты, подвздошные, бедренные, подколенные артерии, верхняя брыжеечная артерия, чревный ствол и его основные ветви – общая печеночная, селезеночная и левая желудочная артерии, а также плечевые, общие сонные и экстракраниальные отделы наружной и внутренней сонных артерий). Расчет площади основания каждой выявленной бляшки выполняли по разработанной нами методике. Исходными данными являлись: длина атеросклеротической бляшки, диаметр сосуда, длина соответствующей хорды (рис. 1). Использовалась формула расчета площади эллипса с дугообразной поверхностью. Так как поперечное сечение сосуда представляет собой окружность, ширина бляшки вычислялась по дуге, ограничивающей сектор, в котором она расположена. Длина дуги рассчитывалась альтернативным методом по соответствующей ей хорде. Формула расчета площади имеет вид:

где S – площадь, Π – число пи, L – длина атеросклеротической бляшки, t – число рав-

ных отрезков на которые делится дуга ABC, R – радиус сосуда, A – длина хорды AC. Математические вычисления проводятся с помощью пакета программы EXEL.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась программами из пакета STATISTICA 6.0. Использовались методы описательной статистики, включающие оценку средних величин, стандартного отклонения ($M \pm s$, где M – среднее арифметическое, s – стандартное отклонение). Влияние нескольких факторов на зависимую переменную анализировалась с помощью метода множественной регрессии. Исследование связанных событий выполнялось путем вычисления коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки достоверности использовался U-критерий Манна-Уитни. Для всех видов анализа статистически достоверным считали значения вероятности, превышающей 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

У 42 (60%) больных РА отмечалось снижение ПЗВД ПА. Реакция на гиперемию в группе РА составила $8,2 \pm 2,3\%$, что достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем в КГ, где ПЗВД оказалась $11,7 \pm 1,5$. ТИМ при РА также достоверно ($p < 0,001$) отличалась в сторону увеличения от результатов, полученных у здоровых лиц, $0,8 \pm 0,14$ мм и $0,63 \pm 0,05$ мм соответственно. Наличие эндотелиальной дисфункции при

Таблица 1

**Показатели корреляции ПЗВД ПА, ТИМ
и некоторых клинико-лабораторных показателей при РА**

Показатель	ПЗВД ПА	ТИМ
Возраст	– 0,5 **	0,76 **
Длительность РА	– 0,7 **	0,57 **
Индекс Ричи	– 0,48 **	0,36 *
Общая оценка состояния здоровья пациентов (по ВАШ)	– 0,2	0,3 *
Болевой синдром (по ВАШ)	– 0,02	0,09
Ревматоидный фактор (в подгруппе с серопозитивным вариантом РА)	0,25	– 0,04
СОЭ	– 0,003	– 0,001
СРП	– 0,55 **	0,77 **
ОХС	– 0,34 *	0,32 *
ХС ЛПВП	0,44 **	– 0,52 **
ХС ЛПНП	– 0,36 *	0,36 *
ТГ	– 0,09	0,07
ИА	– 0,45 **	0,47 **

Примечание: * – уровень значимости $p < 0,05$, ** – уровень значимости $p < 0,001$.

РА сочеталось с изменениями ТИМ сонных артерий ($r = -0,69$; $p < 0,001$).

Проведен корреляционный анализ изменения ПЗВД ПА, ТИМ и некоторых клинико-лабораторных показателей (табл. 1).

Был применен метод множественной регрессии для определения влияния различных факторов на изменение ПЗВД ПА и ТИМ в группе РА. Полученные при этом коэффи-

циенты показывают влияние каждого предиктора на зависимую переменную. В качестве независимых переменных были выбраны возраст, длительность РА, уровень СРП и суставной индекс Ричи (табл. 2).

Количественным показателем адекватности множественной регрессии служит коэффициент детерминации R Square, который показывает долю дисперсии, объясняемой

Таблица 2

**Множественная регрессия: оценка вклада различных факторов в изменение ПЗВД ПА
и ТИМ сонных артерий**

а) Модель

Модель	R	R Square	Adjusted R Square	Standard error of estimate
1) ПЗВД ПА	0,79	0,62	0,59	1,5
2) ТИМ сонных артерий	0,9	0,8	0,79	0,62

б) Коэффициенты

Признак	Beta/Std. Err.		B/Std. Err.		p	
	ПЗВД ПА	ТИМ	ПЗВД ПА	ТИМ	ПЗВД ПА	ТИМ
Константа			14,9/0,97	0,3/0,04	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Возраст	– 0,33/0,08	0,52/0,06	– 0,1/0,03	0,009/0,001	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Длительность заболевания	– 0,43/0,09	0,26/0,06	– 0,19/0,04	0,007/0,002	$p < 0,001$	$p < 0,001$
СРП	– 0,15/0,09	0,34/0,07	– 0,06/0,04	0,008/0,002	$p > 0,05$	$p < 0,001$
Индекс Ричи	– 0,2/0,08	0,09/0,06	– 0,07/0,03	0,002/0,001	$p < 0,05$	$p > 0,05$

данной моделью в общей дисперсии. В нашем исследовании коэффициент детерминации для ПЗВД ПА равен 0,62, для ТИМ – 0,8, то есть учтенные в модели факторные признаки объясняют резульативный признак соответственно на 62% и 80%. Скорректированные коэффициенты Adjusted R Square равны 0,59 и 0,79 свидетельствует о хороших объясняющих свойствах модели.

Атеросклеротические бляшки были обнаружены у 17 (27,2%) человек с РА. Среднее значение общей площади составило $90 \pm 30,7$ мм². ПЗВД ПА и ТИМ у этих больных достоверно ($p < 0,001$) отличались от таковых в подгруппе без атеросклеротических бляшек (ПЗВД ПА $6,3 \pm 1,3\%$, ТИМ $0,96 \pm 0,08$ мм и ПЗВД ПА $8,9 \pm 2,2\%$, ТИМ $0,74 \pm 0,1$ мм, соответственно). Проведен анализ взаимосвязи наличия атеросклеротических бляшек с анамнестическими данными. При РА с системными проявлениями атеросклеротические бляшки выявлялись чаще, чем в подгруппе без таковых (соответственно 83% и 21%). У 94,7% имел место серопозитивный вариант заболевания. Больные РА, в сосудах которых регистрировались атеросклеротические бляшки, относились к более старшей возрастной группе, чем лица без очаговых изменений ($45 \pm 3,6$ лет против $36 \pm 7,3$ лет; $p < 0,001$), имели достоверно большую продолжительность заболевания ($13,7 \pm 5$ лет против $6,1 \pm 4,1$ лет; $p < 0,001$), а также характеризовались высокими значениями суставного индекса Ричи ($16,2 \pm 5,6$ против $11,5 \pm 6,3$; $p < 0,05$). Кроме того, у лиц с очаговым атеросклерозом уровни СРП достоверно ($p < 0,001$) превышали таковые в подгруппе без атеросклеротических бляшек ($12,8 \pm 5,8$ мг/л и $6,4 \pm 4,04$ мг/л, соответственно). В то же время эти подгруппы достоверно ($p > 0,05$) не различались между собой по показателям липидного обмена, значениям СОЭ. Это свидетельствует о том, что нарушения липидного спектра не имеют главной роли в процессе атерогенеза при РА. Корреляционный анализ выявил наличие взаимосвязи между суммарной площадью атероматозного поражения и ревматоидным фактором ($r = 0,45$; $p < 0,05$), уровнем СРП ($r = 0,5$; $p < 0,05$).

Таким образом, при РА выявлены признаки преждевременного развития атероскле-

ротической болезни. Наиболее ранние изменения артерий – снижение ПЗВД ПА и увеличение ТИМ – ассоциировались с длительностью заболевания, распространенностью суставного поражения, уровнем СРП, а также с проатерогенными изменениями липидного обмена. Была получена достоверная взаимосвязь между ТИМ и общей оценкой состояния здоровья больным по шкале ВАШ, отражающей все аспекты негативного влияния РА, в том числе интенсивность артралгий, возможность самообслуживания. Обращает на себя внимание тот факт, что не была выявлена корреляционная зависимость между СОЭ и изменениями сосудов атеросклеротического характера, хотя по данным других авторов, СОЭ тесно сцеплена с ТИМ [11]. В некоторых исследованиях так же не было обнаружено связи между активностью РА и развитием инфаркта миокарда, что свидетельствует о первостепенной роли длительного системного воспаления, а не активности заболевания на момент исследования [12]. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал, что у больных РА с возрастом и по мере увеличения продолжительности заболевания происходит нарастание атеросклеротических изменений артерий. Предиктором увеличения ТИМ служит уровень СРП, в то же время уменьшение ПЗВД ПА происходит при нарастании суставного индекса Ричи.

Тесная ассоциация РА и атеросклероза может быть объяснена сходной иммунологической ситуацией в основе этих заболеваний. В первую очередь это преобладание CD4+ Т-лимфоцитарной реакции в патогенезе обоих состояний [13]. CD4+ Т-лимфоциты, относящиеся к Т-хелперам 1-го типа вместе с активированными клетками моноцитарной линии являются основным источником важнейших провоспалительных и проатерогенных медиаторов – ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6 [14]. ФНО- α один из центральных цитокинов в патогенезе РА, с ним связана дегенерация хрящевой и костной ткани, активация синтеза ИЛ-1, ИЛ-6, развитие васкулита [14]. Влияние ФНО- α на атерогенез обусловлено его способностью вызывать дисфункцию эндотелия, а также приводить к нестабильности атероск-

леротической бляшки [15]. В результате применения моноклональных антител к ФНО- α у больных РА наблюдалось улучшение показателей ЭЗВД ПА [16]. Проапоптотические эффекты ФНО- α могут быть одной из причин уменьшения количества предшественников эндотелиоцитов, усугубляющего атерогенез при РА [17].

Заключение

1. РА характеризуется ранним возникновением атеросклеротических изменений артериальных сосудов, в отсутствие классических факторов риска атеросклероза.

2. Изменение ПЗВД ПА и ТИМ сонных артерий коррелирует с возрастом больных, длительностью суставной патологии, индексом Ричи, уровнем СРП, показателями липидного обмена (ХС, ЛПНП, ЛПВП) и индексом атерогенности. Увеличение ТИМ также ассоциируется с общей негативной оценкой состояния здоровья больных по ВАШ.

3. Предикторами атеросклеротических изменений артерий служат старший возраст больных, длительный анамнез РА. Кроме того, фактором, оказывающим существенное влияние на снижение ПЗВД ПА, является выраженный суставной синдром, а на нарастания ТИМ – уровень СРП.

4. Для РА характерна высокая суммарная площадь поражения артериального русла атеросклеротическими бляшками, которые выявлялись в старшей возрастной группе, при длительном течении РА с выраженным суставным поражением и высокими уровнями СРП. В подгруппе с атеросклеротическими бляшками чаще встречались системные проявления заболевания. Суммарная площадь очагов атероматоза ассоциируется с ревматоидным фактором и уровнем СРП.

Литература

1. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение) / В. И. Мазуров [и др.]. – СПб.: МедМассМедиа, 2000.
2. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis / N. Goodson // Curr. Opin. Rheumatol. – 2002. – Vol. 14. – P. 115-120.
3. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis not explained by traditional cardiovascular risk factors / I. D. Rincon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737-2748.
4. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
5. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease / Z. Jambrik [et al.] // American Heart Journal. – 2004. – Vol. 148. – P. 684-689.
6. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study / S. Hank Juo [et al.] // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2243-2247.
7. Doppler emboli signals vary according to stroke subtype / D. G. Grosset [et al.] // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 382-384.
8. Stress-Induced pulse pressure change predicts women's carotid atherosclerosis / K. A. Matthews [et al.] // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 1525-1530.
9. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation / J. Davis Spence // Nature Clinical Practice Neurology. – 2006. – Vol. 2. – P. 611-619.
10. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1988. – P. 315-324.
11. Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis / B. J. Radovits [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 8. – P. 1-15.
12. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis is not associated with disease activity / I. A. Pereira [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2007. – Vol. 66. – P. 364.
13. Cardiovascular Manifestations of Rheumatologic Diseases / M.J. Roman // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2346-2355.
14. Smolen, J. S. Pro – inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects / J. S. Smolen // Clin. Rev. Allergy. Immunol. – 2005. – Vol. 28. – P. 239-248.
15. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / M. J. Kaplan // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 18. – P. 289-297.
16. Antitumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis / D. Hurlimann [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2184-2187.
17. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis / J. Grisar [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 204-211.

Поступила 04.05.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ИЗУЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ПЕРОРАЛЬНЫХ НИЗКОДОЗОВЫХ АЛЛЕРГОВАКЦИН АВ-1П И АВ-2П

ВЫХРИСТЕНКО Л.Р.*, ЯНЧЕНКО В.В.*, ДУДКО Н.В.***, ЦЫМАНОВИЧ С.Г.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»*,
Научно-производственное республиканское унитарное предприятие «Диалек»**

Резюме. Представлены результаты исследований качества низкодозовых пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П. В состав пероральных аллерговакцин включены аллерген домашней пыли, бытовые или эпидермальные аллергены и инертный носитель, доза в 1 таблетке равна 5 PNU (protein nitrogen unit). Проведенные исследования подтвердили подлинность и качество новых лекарственных средств, разработанных для специфической аллерговакцинации пациентов с atopической бронхиальной астмой и/или аллергическим ринитом.

Ключевые слова: аллерген, пероральная аллерговакцина, специфическая аллерговакцинация.

Abstract. We present the results of our research of low-dose oral AV-1P and AV-2P allergovaccines quality. Oral allergovaccines are composed of house dust allergen, home or epidermal allergens and inert carrier, the dose in one tablet equals 5 PNU (protein nitrogen unit). The research carried out confirmed the authenticity and quality of new drugs. New allergovaccines are intended for specific allergovaccination of patients with atopical bronchial asthma and/or allergic rhinitis.

Специфическая аллерговакцинация (САВ) способна изменить характер реагирования организма больного на причинно-значимый аллерген, тогда как современные фармакологические средства позволяют лишь «контролировать» астму, не влияя при этом на течение заболевания. Различают парентеральные и мукозальные (сублингвальный, пероральный, интраназальный и др.) методы введения аллергенов. Эффективность парентеральной (подкожной) САВ доказана в многочисленных исследованиях, тогда как сублингвальный и особенно пероральный метод САВ нуждаются в дальнейшем изуче-

нии. В то же время известно, что пероральный метод аллерговакцинации является самым безопасным, что упрощает режим лечения и способствует проведению ускоренных курсов [2, 3, 5]. В качестве пероральных аллерговакцин применяются водно-солевые экстракты аллергенов, капсулы и таблетки с кишечнорастворимой оболочкой, глицериновые аллергены, разрабатываются вакцины, конъюгированные с адъювантами, носителями, иммуномодуляторами, рекомбинантные и синтетические пептиды [3]. Недостатком пероральных аллерговакцин считают их быстрое разрушение под действием желудочного сока и ферментов, вследствие чего для достижения иммунологической толерантности к аллергену требуется прием его высоких доз. Имеются экспериментальные и клинические работы, доказывающие возможность форми-

Адрес для корреспонденции: 210602, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел.: (8021) 225-380; факс (8021) 372107, 225-380, e-mail: all-vgmu@mail.ru. – Выхристенко Л.Р.

рования низкодозовой толерантности к аллергену [1, 3, 4], однако влияние курсовой дозы аллергена на эффективность пероральной САВ изучено недостаточно.

Нами разработаны низкодозовые пероральные аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П, основной составной частью которых является аллерген домашней пыли, бытовые или эпидермальные аллергены, в качестве носителя используется микрокристаллическая целлюлоза. Ранее было доказано, что АВ-1П и АВ-2П безопасны, поскольку ЛД₅₀ для препаратов определить не удалось, они не вызывали у животных каких-либо токсических реакций при длительном введении в больших дозах, не оказывали иммунотоксических эффектов, обладали иммунологической активностью.

Целью наших исследований являлось изучение подлинности и качества низкодозовых пероральных аллерговакцин, предназначенных для специфической аллерговакцинации.

Методы

Пероральная аллерговакцина АВ-1П имела следующий состав на 1 таблетку 0,120 г (5 PNU, protein nitrogen unit – международная единица количественного определения аллергенов или 0,00005 мг белкового азота): аллерген домашней пыли – 0,2 мкл; аллерген пера подушки – 0,1 мкл; аллерген пылевого клеща – 0,1 мкл; аллерген библиотечной пыли – 0,1 мкл; микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ – инертный носитель) – до 120 мг.

АВ-2П имела следующий состав на 1 таблетку 0,120 г (5 PNU): аллерген домашней пыли – 0,2 мкл; аллерген шерсти кошки – 0,1 мкл; аллерген шерсти собаки – 0,1 мкл; аллерген шерсти овцы – 0,1 мкл; МКЦ – до 0,120 г.

Оценка качества фармацевтических субстанций пероральных аллерговакцин. Бытовые и эпидермальные аллергены, включенные в состав пероральных аллерговакцин, произведены ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова (Российская федерация). Входной контроль качества аллергенов ОАО «Биомед» включал визуальный контроль, определение pH, стерильности, токсичности, специфической активности, содержания белкового азота, фе-

нола, солей. Исследование проведено в РУП «Диалек» в соответствии с фармакопейной статьей (ФС) предприятия ОАО «Биомед».

Изучение специфической активности аллергенов проведено в соответствии с ФС предприятия-производителя на базе учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница». Объект исследования: испытуемые в возрасте от 18 до 45 лет, в анамнезе у которых имелось указание на связь заболевания (бронхиальная аллергическая астма, аллергический ринит) с повышенной чувствительностью к аллергенам, входящим в состав АВ-1П или АВ-2П (опытные группы, по 5 пациентов в каждой), а также испытуемые, не имеющие повышенную чувствительность к данным аллергенам (контрольные группы, по 5 пациентов). Постановку кожного теста и учет реакции проводили в соответствии с инструкцией, утвержденной Главным Государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 07 июля 2001 г. Аллерген считали специфически активным при выявлении положительных кожных проб не менее чем у 3-х из 5-ти пациентов и если не было выявлено ни одной положительной реакции на испытуемый аллерген у 5-ти испытуемых контрольной группы. При регистрации положительных реакций у меньшего количества лиц, проводили постановку проб еще 5-ти пациентам. Положительные реакции должны быть выявлены не менее чем у 5-ти из 10 испытуемых.

Оценка качества препаратов пероральных низкодозовых аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П. В рамках осуществления фармацевтической разработки пероральных аллерговакцин подготовлены проекты 2-х фармакопейных статей предприятия «Диалек», в соответствии с которыми был проведен контроль качества препаратов. Использовали визуальный метод контроля (Государственная Фармакопея Республики Беларусь – ГФ РБ, с. 651), изучали показатели: подлинность (ФС РБ), средняя масса таблетки (ГФ РБ 2.9.5.), распадаемость (ГФ РБ 2.9.1.), потеря в массе при высушивании (ГФ РБ 2.2.32), количественное определение (специфическая активность, ФС РБ), микробиологическая чистота

(ГФ РБ 2.6.12., ГФ РБ 2.6.13.), соответствие упаковки, маркировки, транспортировки, хранения и срока годности разделам проекта ФС РБ.

Пероральные низкодозовые аллерговакцины по содержанию фармакологически действующих веществ и способу приготовления могут быть отнесены к гомеопатическим препаратам. Так как общее количество аллергенов в пересчете на белковый азот составляет 0,00005 мг белка в одной таблетке, проведение количественного определения содержания действующих веществ-аллергенов общепринятыми методами анализа (метод Лоури, биуретовый метод, метод Бредфорда, спектрофотометрический и др.) невозможно. Определение подлинности (специфической активности) АВ-1П и АВ-2П проводили иммуноферментным методом. Определяли связывание специфических IgE антител из сыворотки крови больного аллергией с сорбированными на планшете аллергенами. Результат оценивали по уменьшению количества этих антител в сыворотке крови после взаимодействия сыворотки с таблеткой аллерговакцины. Рассчитывали коэффициент сорбции специфических антител, который должен быть не менее 25%.

Испытуемый раствор: к измельченной таблетке лекарственного средства добавляли 0,5 мл сыворотки крови больного аллергией, разведенной 1:2 раствором 8,7 г/л натрия хлорида Р, с количеством специфических IgE не менее 3 класса (3+, уровень антител 3,5-100 МЕ/мл), определенных предварительно иммуноферментным методом.

Раствор сравнения: к измельченной таблетке плацебо, не содержащей аллергенов, добавляли аналогичную сыворотку. Испытуемый раствор и раствор сравнения инкубировали 30 мин при 37°C при помешивании. После чего центрифугировали при 1000 обор/мин. Затем отсасывали надосадок и определяли в нем наличие антител к аллергенам, входящим в состав АВ-1П и АВ-2. Одновременно испытывали 3 сыворотки разных больных и соответственно по 3 таблетки аллерговакцины и плацебо.

Коэффициент сорбции специфических антител (КС) высчитывали по формуле:

$$КС = (A-B) / A \times 100,$$

где А – оптическая плотность раствора в лунке, в которой определяли антитела к аллергену после сорбции сыворотки с плацебо;

В – оптическая плотность раствора в лунке, в которой определяли антитела к аллергену после сорбции сыворотки с аллерговакциной.

Статистическую обработку полученных при исследованиях цифровых данных осуществляли на компьютере с использованием статистических программ Microsoft Excel 7.0 и t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Качество фармацевтических субстанций, являющихся составной частью пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ- 2П

Изучено качество промышленных аллергенов по показателям: прозрачность, цветность, рН, стерильность, токсичность, содержание белкового азота, фенола, солей. Выявлено, что исследуемые препараты соответствуют требованиям нормативной документации.

Результаты аллергологического кожного тестирования продемонстрировали, что все аллергены, входящие в состав пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П, вызывали положительную кожную реакцию не менее одного «+» при скарификационном их нанесении у 3-5-ти пациентов с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к тестируемому аллергену, что соответствует критериям оценки аллергена как специфически активного. Ни один из тестируемых аллергенов не вызывал ложноположительных реакций, поскольку в контрольной группе пациентов, не имеющих повышенной чувствительности к аллергенам, кожные пробы были отрицательными. Подтверждена безопасность аллергенов, так как ни у одного испытуемого опытной и контрольной группы не было гиперергических кожных или общих реакций. Сделан вывод, что представленные ОАО «Биомед» образцы аллергенов могут использоваться для специфической диагностики и иммунотерапии, поскольку

являются безопасным иммунобиологическим лекарственным средством.

Контроль качества лекарственных средств «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-2П», таблетки для внутреннего применения

Выявлено соответствие качества тестируемых лекарственных средств проекту ФС по разделам «Описание», «Средняя масса», «Распадаемость», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота». Результаты исследования стабильности подтвердили, что пероральные аллерговакцины являются стабильными в течение двух лет

при хранении в условиях, предусмотренных проектом ФС.

Присутствие МКЦ в аллерговакцинах доказано изменением окраски лекарственного средства в реакции с раствором цинка хлорида йодированного Р (таблетки белого с сероватым оттенком цвета приобретают фиолетово-голубой цвет) и наличием кристаллических частиц белого цвета в микропрепарате суспензии лекарственного средства.

В таблицах 1 и 2 представлены результаты сорбции таблеткой аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П специфических антител из сыворотки крови пациентов, сенсibilизированных к аллергенам, входящим в состав аллер-

Таблица 1
Специфическая активность пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-1П

Тест-системы	Оптическая плотность раствора						Коэффициент сорбции, %			
	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3	Пл-цебо 1	Пл-цебо 2	Пл-цебо 3	1	2	3	M $\pm$ sd
Аллерген из домашней пыли	0,323	0,429	0,584	0,655	0,821	0,994	50,7	47,7	41,2	46,5 $\pm$ 4,9
Аллерген из клеща Dermatophagoides pteronyssinus	0,433	0,529	0,418	0,782	0,693	0,837	44,6	23,7	50,1	39,5 $\pm$ 13,9
Аллерген из пера подушки	0,321	0,426	0,512	0,786	0,829	0,684	59,1	48,6	25,1	44,3 $\pm$ 17,4
Аллерген из библиотечной пыли	0,412	0,527	0,602	0,597	0,736	0,922	30,9	28,4	34,7	31,3 $\pm$ 3,2

Примечание: М – среднее значение; sd – стандартное отклонение.

Таблица 2
Специфическая активность пероральной низкодозовой аллерговакцины АВ-2П

Тест-системы	Оптическая плотность раствора						Коэффициент сорбции, %			
	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3	Пл-цебо 1	Пл-цебо 2	Пл-цебо 3	1	2	3	M $\pm$ sd
Аллерген из домашней пыли	0,452	0,498	0,617	0,706	0,659	0,892	35,7	24,4	30,8	30,3 $\pm$ 5,7
Аллерген из шерсти собаки	0,267	0,453	0,362	0,577	0,592	0,717	53,7	23,5	49,5	42,2 $\pm$ 16,4
Аллерген из шерсти кошки	0,458	0,562	0,388	0,614	0,793	0,685	25,4	29,1	43,4	32,6 $\pm$ 9,5
Аллерген из шерсти овцы	0,366	0,545	0,422	0,782	0,826	0,802	53,2	34,0	47,4	44,9 $\pm$ 9,9

Примечание: М – среднее значение; sd – стандартное отклонение.

говакцин. В пробах с таблеткой аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П наблюдалось снижение количества специфического IgE сыворотки крови к соответствующим аллергенам на 25% и более по сравнению с плацебо, что указывает на наличие в таблетках аллерговакцин аллергенов и доказывает специфическую активность тестируемого образца лекарственного средства.

Заключение

1. Аллергены промышленного производства, входящие в состав пероральных аллерговакцин АВ-1П и АВ-2П, подтвердили заявляемую производителем ОАО «Биомед» биологическую активность.

2. Лекарственные средства «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» и «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-2П» обладают специфической активностью, поскольку таблетки препаратов сорбируют специфические IgE из сыворотки крови сенсибилизированных к аллергенам пациентов в предусмотренных фармакопейной статьей параметрах.

3. Качество лекарственных средств «Аллерговакцина пероральная низкодозовая АВ-1П» и «Аллерговакцина пероральная низкодозовая

АВ-2П» по разделам «Описание», «Средняя масса», «Распадаемость», «Потеря в массе при высушивании», «Микробиологическая чистота», «Срок годности» соответствует проекту фармакопейной статьи.

4. Пероральные аллерговакцины АВ-1П и АВ-2П могут использоваться в качестве лекарственных средств для специфической аллерговакцинации в условиях клинических испытаний.

Литература

1. Charng, Y. C. Inhibition of allergen-induced airway inflammation and hyperreactivity by recombinant lactic-acid bacteria / Y. C. Charng, C. C. Lin, C. H. Hsu // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24, N 33. – P. 5931-5936.
2. Passalacqua, G. Alternative routes for specific allergen immunotherapy / G. Passalacqua, G. W. Canonica // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 1996. – N 6. – P. 81-87.
3. Roth-Walter, F. Oral immunotherapy against type I allergy / F. Roth-Walter, E. Jensen-Jarolim // *Journal of World Allergy Organization*. – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 38-44.
4. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals / E. C. TePas [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2004. – Vol. 92, N 1. – P. 1-2.
5. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *J. Allergy*. – 1998. – Vol. 53, N 44. – P. 1-42.

Поступила 23.11.2009 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

СМИРНОВА О.В., ВЫХРИСТЕНКО Л.Р., ЯНЧЕНКО В.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК*

Резюме. В статье представлены результаты ретроспективного исследования эффективности аутосеротерапии у больных бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести. Проанализировано 95 пациентов с бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет, которые прошли три курса аутосеротерапии в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы в 2003, 2004, и 2005 годах. Эффективность оценивалась после курса аутосеротерапии и в течение последующих трех лет. Применение аутосеротерапии у больных бронхиальной астмой приводило к улучшению общего состояния пациентов, уменьшению частоты обострений бронхиальной астмы, снижению количества ночных приступов удушья, уменьшению потребности в β_2 -агонистах, увеличению количества бессимптомных дней ($p < 0,001$), а следовательно и к увеличению качества жизни пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунореабилитация, аутосеротерапия.

Abstract. In this article the results of cohort retrospective study of autoserotherapy efficacy in patients with asthma of moderate and heavy degree are shown. 95 patients with bronchial asthma at the age of 18-65 were analysed. The patients underwent three courses of autoserotherapy at the Vitebsk regional clinical hospital in 2003, 2004, and 2005. Treatment efficacy was estimated after autoserotherapy course and in three subsequent years. The application of autoserotherapy in patients with bronchial asthma resulted in improvement of general condition of the patients, decrease in frequency of bronchial asthma aggravations, reduction of night attacks of asthma, decrease in β_2 -agonists requirement, increase in the quantity of asymptomatic days ($p < 0,001$), and consequently led to increase of the patients life quality.

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное по причинам и патогенезу заболевание [1, 2]. Несмотря на многообразие этиологических факторов и начальных этапов механизма развития астмы, конечные его звенья реализуются через одни и те же системы лейкоцитарных, нейрогенных и эпителиальных медиаторов, то есть через дезорганизацию системы иммунитета [3].

Рекомендуемые протоколами методы базисного лечения БА не позволяют ни оборвать течение заболевания, ни предупредить

его трансформацию в более тяжелые клинические формы при прекращении лекарственного лечения. Унифицированные лечебные программы (Alise, Consept, Smart и др.) в которых предусмотрена только комбинация различных глюкокортикостероидов, не приводят к излечению больных бронхиальной астмой. Наблюдается фармакозависимость, прогрессирование заболевания, а в некоторых случаях и инвалидность.

Назрела необходимость внедрения в практику принципиально новых подходов в лечении БА, основанных на данных современных иммунологических исследований патогенеза бронхиальной астмы.

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 112-4-19, р.тел. 8-0212-22-53-80, д.тел. 8-0212-48-49-04, моб. +375-33-675-49-08. – Смирнова О.В.

В медицинской литературе встречаются разрозненные сообщения об эффективном использовании в лечении больных БА иммуномодуляторов (ликопид, циклоферон, полиоксидоний), физиотерапевтических методов (ультразвуковое облучение тимуса и селезенки, гидроакупунктура, лазеропунктура, электрофорез и магнитотерапия с одновременным приемом иммуномодулирующих средств (ликопид, полиоксидоний), прерывистая гипобарическая гипоксическая стимуляция), экстракорпоральных методов (плазмаферез, УФО крови), сорбционных методов (полисорб).

В настоящее время иммунотерапия и иммунореабилитация больных БА применяется очень редко и в небольших объемах [4]. Исключением является алерговакцинация – патогенетический метод иммунореабилитации больных аллергической БА, приводящий к излечению или индукции ремиссии.

Еще один современный метод иммунотерапии больных аллергической БА – это введение анти-IgE моноклональных антител (омализумаб). Существенным ограничением применения омализумаба является его высокая стоимость годового курса лечения – порядка 10000-30000 долларов США [5].

Хорошо зарекомендовал себя метод ауто-серотерапии (АС), разработанный профессором Д.К. Новиковым для лечения больных с рецидивирующими и хроническими формами аллергии (в том числе и для больных БА) в 1991 году. Её принцип основан на введении в организм, преимущественно в лимфатическую систему, сыворотки, богатой в период обострения биологически активными веществами – цитокины: интерлейкины, простагландины, серотонин, гистамин и ряд иных медиаторов и метаболитов. Активность аутосыворотки существенно повышается за счет выделения биологически активных метаболитов в процессе свертывания крови, а также в связи с наличием аллергического процесса перед забором аутосыворотки.

Целью нашего исследования было проведение когортного ретроспективного анализа эффективности ауто-серотерапии у больных псевдоаллергической и смешанной (аллерги-

ческой и псевдоаллергической) форм БА средней и тяжелой степени тяжести.

Методы

Пациенты. Для включения в исследование отбирались пациенты 18-65 лет с псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) формами БА, средней и тяжелой степени тяжести (по критериям GINA 2002), проходившие курсы АС в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы ежегодно в 2003, 2004, 2005 годах. Обязательным условием являлось информированное согласие пациента.

Диагноз в стационаре выставлялся на основании анамнеза и данных клинического, инструментального (исследование ФВД), аллергологического (кожные пробы с аллергенами) обследования. Дополнительными условиями отбора являлась отрицательная (-), сомнительная ($\pm$) или слабо положительная (+) степень сенсибилизации к аллергену домашней пыли.

Использовались стандартные критерии исключения (беременность, злокачественные новообразования, неврологические и/или психические заболевания).

Приготовление аутосыворотки и методика ауто-серотерапии осуществляли по инструкции, утвержденной МЗ РБ 30.09.1999 г. (рег. № 66-9906).

Методы исследования. Для оценки эффективности АС больных применяли нижеописанные способы.

Перед лечением больных подвергали общеклиническому обследованию, проводили оценку функции внешнего дыхания (ФВД) с определением неспецифической гиперреактивности легких – коэффициента бронхообструкции (КБ) и пикфлоуметрию.

Определяли количество баллов по девятибалльной шкале Д.К. Новикова оценки эффективности терапии БА (таблица 1).

После каждого курса АС повторно проводили оценку ФВД с определением КБ и пикфлоуметрию.

Через 3 года после лечения больных обследовали с определением ФВД, КБ, пикфло-

Таблица 1

Девятибалльная шкала оценки эффективности терапии БА

Наименование клинических симптомов и перечень примененных ЛС	Шкала баллов
В течение года предвестники и приступы удушья отсутствовали. ЛС не применяли.	0
Появление 1-2 раза в год предвестников удушья: заложенности носа, приступов чихания, першения в горле, приступообразного сухого кашля. Проходили самостоятельно.	1
Легкие эпизоды БА появлялись 1-2 раза за полгода кратковременными приступами удушья, которые проходили и/или купировали ингаляцией β_2 -агонистов 1 раз в сутки. Нет или один эпизод нетрудоспособности из-за БА до 3-х дней в году.	2
Легкие эпизоды БА проявлялись приступами удушья не чаще 1-2 раз в месяц в течение 3-4 месяцев в году, которые купировали ингаляцией β_2 -агонистов не более 2-х раз в сутки или приемом их таблеток или теофиллина. ПСВ более 80% должного. Один-два эпизода нетрудоспособности до 5-ти дней.	3
Легкое персистирующее течение БА, приступы удушья возникали 1-2 раза в неделю в течение 4-5 месяцев в году, иногда ночью. Купировали ингаляцией β_2 -агонистов не чаще 2-3 раз в сутки или приемом их таблеток. ПСВ более 80% должного. Случаи нетрудоспособности до 10-ти дней.	4
Среднетяжелая БА. Приступы удушья появлялись более 3-4 раз в неделю днем и ночью в течение 4-6 месяцев в году и купировались ингаляциями до 3-4 раз в сутки и инъекциями β_2 -агонистов, а также внутривенными инъекциями эуфиллина. ПСВ более 70% должного. Три и более случая нетрудоспособности до 15-25-ти дней.	5
Среднетяжелая БА. Приступы удушья появлялись более 3-4 раз в неделю днем и ночью в течение 6-8 месяцев в году, не полностью купировались ингаляциями и инъекциями β_2 -агонистов и эуфиллина 3-4 раза в сутки. Необходимы инъекции ГКС. ПСВ менее 60% должного. Число дней нетрудоспособности 30-90 в год или не работает. Инвалид III гр.	6
Тяжелое течение БА. Приступы удушья возникают ежедневно и ночью в течение 9-11 месяцев в году, для их купирования постоянно применяются ингаляции, инъекции β_2 -агонистов, эуфиллин, ГКС с неполным эффектом, необходим постоянный прием ГКС перорально. ПСВ менее 60% должного. Не работает. Инвалид II-III группы.	7
Тяжелое течение БА. Дополнительно к предыдущему, необходим постоянный пероральный прием ГКС, от которых есть осложнения, принимаются иммунодепрессанты. Инвалид I-II группы.	8

уметрией, тестированием по девятибалльной шкале Д.К. Новикова.

Результат оценивали как «отличный» при уменьшении баллов по сравнению с исходным до 0, как «хороший» – уменьшение на 3 и более баллов, как «удовлетворительный» – на 2 от исходных 3-8, как «неудовлетворительный» – при уменьшении баллов на 1, или если оно оставалось прежним.

Методом интервью заполняли анкеты, где отражали число повторных госпитализаций и вызовов скорой медицинской помощи

за последние три года, потребность пациента в β_2 -агонистах, число дней нетрудоспособности в год.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с помощью компьютерных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6,0».

Результаты и обсуждение

Всего в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы

за период с 2003 по 2005 г.г. пролечено 2385 больных бронхиальной астмой средней (95%) и тяжелой степени тяжести (5%). Из них ауто-серотерапию получили 1646 пациентов, что составляет порядка 69% больных. Ежегодно курсы аутосеротерапии в 2003, 2004, 2005 годах прошли 477 (29%) больных.

В исследовании приняло участие 95 больных, соответствовавших критериям включения в исследование: 68 женщин (71,6%) и 27 мужчин (28,4%). Средний возраст $39,64 \pm 12,24$. Длительность заболевания $8,9 \pm 8,16$ лет.

Изменения функции внешнего дыхания у больных до и после лечения представлены в таблице 2.

Улучшение функции внешнего дыхания наблюдали в течение всего периода наблюдения. После первого курса аутосеротерапии выросли показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду FEV_1 на 16,2% с 75,9% до 92,1% от должного (различия статистически достоверны $p < 0,001$). После второго и третьего курса лечения значения FEV_1 статистически не различались ($p > 0,05$) и составили 93,3% и 92,9% соответственно. Через три года после последнего курса аутосеротерапии среднее значение FEV_1 снизилось до 87,9%.

Наблюдали снижение коэффициента бронхообструкции с 24,7% до 14,1% после первого курса АС; после второго до 12,1%; после третьего до 11,2%. Через три года КБ составил 12,1%.

Уменьшилась вариабельность пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение суток после первого курса АС на 1,3%; после второго на 1,7%; после третьего на 1,9%. Через 3 года индекс вариабельности ПСВ составил 5,9%, что на 1,5% меньше исходного.

После проведенного лечения отмечено значительное улучшение общего состояния пациентов, прекращение приступов удушья и достоверное улучшение качества жизни больных. Снижение частоты обострений, уменьшение ночных приступов удушья и, соответственно, улучшение качества жизни пациентов отмечено уже после первого курса аутосеротерапии. При анализе качества жизни больных до и через три года после лечения наблюдали достоверное его повышение в среднем на $2,3 \pm 0,92$ балла с $7,5 \pm 3,21$ до $5,18 \pm 1,15$. Различия показателей качества жизни до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,001$).

После лечения у большинства больных (83 пациента; 87,4%) отмечали повышение контроля за заболеванием, у 12 (12,6%) пациентов не отметили значительного улучшения самочувствия. В течение трех лет после лечения у 2 больных (2,1%) предвестники и приступы удушья отсутствовали. У 49 больных (51,6%) эпизоды БА появлялись 1-2 раза в год в виде кратковременных приступов удушья, которые проходили самостоятельно и/или требовали купирования β_2 -агонистами не более одного раза в день. Дни нетрудоспособности

Таблица 2

Показатели функции внешнего дыхания у больных до и после лечения $\bar{X} \pm \Delta \bar{X}$ (%)

Показатели	До лечения	После первого курса аутосеротерапии	После второго курса аутосеротерапии	После третьего курса аутосеротерапии	Через три года после лечения
FEV_1	$75,9 \pm 15,3$	$92,1 \pm 12,2^*$	$93,3 \pm 5,3^*$	$92,9 \pm 11,9^*$	$87,9 \pm 13,0$
КБ	$24,7 \pm 9,1$	$14,1 \pm 5,3^*$	$12,1 \pm 7,5^{* \circ}$	$11,2 \pm 4,7^*$	$12,1 \pm 4,5^*$
Индекс вариабельности ПСВ	$7,4 \pm 1,4$	$6,1 \pm 1,1^*$	$5,7 \pm 1,21^{* \circ}$	$5,5 \pm 1,4^*$	$5,9 \pm 1,2^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ до лечения и после каждого курса АС, до лечения и через три года после лечения, ° – $p < 0,05$ между курсами АС.

по БА отсутствовали или составляли не более 3-х дней в году.

У 32 больных (33,7%) приступы удушья появлялись не чаще 1-2 раз в месяц в течение 3-4 месяцев в году, которые купировали ингаляцией β_2 -агонистов не более 2-х раз в сутки, ПСВ у больных более 80% должного, один-два эпизода нетрудоспособности до 5-ти дней.

Эффективность терапии по девятибалльной шкале Д.К. Новикова представлена на рисунке 1.

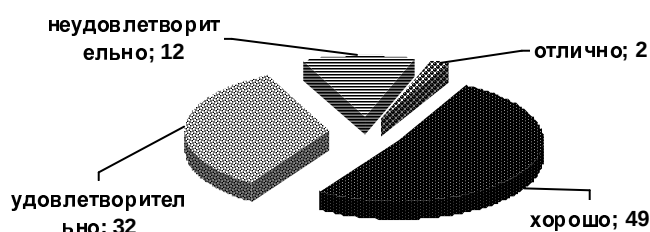


Рис. 1. Эффективность терапии БА по девятибалльной шкале Д.К. Новикова.

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что аутосеротерапия как метод иммунореабилитации приводит к уменьшению симптомов псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) бронхиальной астмы, улучшению функции внешнего дыхания, снижению гиперреактивности бронхов, улучшению качества жизни пациентов и снижению фармакозависимости.

По-видимому, метод аутосеротерапии обладает сходным с алерговакцинацией механизмом действия. Предполагается, что АС позволяет «десенсибилизировать» организм больного к биологически активным веществам, а также воздействует на системы их инактивации посредством формирования антимидакторного и антиидиотипического ответа. Уменьшение аллергенспецифической и неспецифической тканевой гиперреактивности, наблюдаемое после завершения курса АС, может объясняться включением иммунологических и неиммунологических механизмов. Так, нами было показано, что базофилы крысы, обработанные смесью сывороток больного БА, взятые до и после проведения АС, не подвергались деградации в присутствии аллергена [6].

Стоит отметить невысокую стоимость аутосеротерапии (7,78 \$), что в комбинации с эффективностью (снижение потребности в лекарственных средствах, в стационарной, амбулаторной и скорой медицинской помощи) приводит к значительному экономическому эффекту.

Заключение

Ретроспективный когортный анализ показал эффективность аутосеротерапии у больных псевдоаллергической и смешанной (аллергической и псевдоаллергической) форм бронхиальной астмы средней и тяжелой степени тяжести. Сочетание эффективности и низкой стоимости аутосеротерапии обуславливают значимость этого метода иммунореабилитации.

Иммунореабилитация больных БА должна быть не просто составной частью лечения, но и ключевым звеном регуляции измененной иммунологической реактивности больных БА.

Необходимы иммунореабилитационные технологии, основанные на современных принципах доказательной медицины, применение которых приведет к повышению качества жизни больного бронхиальной астмой и снижению его фармакозависимости.

Литература

1. Busse, W. W. Astma / W. W. Busse, R. F. Lemanske // N. Engl. J. Med. [Electronic resource]. – 2001. – Vol. 344, N 5. – Mode of acces: <http://www.nejm.org>. – Date of acces: 02.07.2009.
2. Пыцкий, В. И. Вопросы патогенеза и основные принципы лечения больных с различными формами бронхиальной астмы / В. И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, №4. – С. 480-482.
3. Новиков, Д. К. Бронхиальная астма у взрослых и детей / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, Э. А. Доценко. – Москва-Витебск, 1998. – 336 с.
4. Чиркин, В. В. Иммуноореабилитация (патофизиологические и клинические аспекты) / В. В. Чиркин, В. И. Карандашов, Ф. Н. Палеев. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.
5. Fanta, C. H. Astma / C. H. Fanta // N. Engl. J. Med. [Electronic resource]. – 2009. – Vol. 360. – P. 1002-1014. – Date of bases: <http://www.nejm.org>. – Date of acces: 02.07.2009.
6. Новиков, Д. К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, №4. – С. 478-480.

Поступила 17.12.2009 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ОСОБЕННОСТИ УРОВНЯ СТЕРОИДНЫХ И БЕЛКОВЫХ ГОРМОНОВ У БЕРЕМЕННЫХ С НИЗКИМ РАСПОЛОЖЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

ДИВАКОВА Т.С.*, ЛОБАН Е.И.***, ПЛЕНИНА Л.В.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК*

УЗ «Лельчицкая ЦРБ» **

Резюме. С целью оптимизации ведения беременных с плацентарной недостаточностью при низком расположении плаценты проведена оценка изменений уровня стероидных (свободный эстриол, прогестерон, кортизол) и белковых (плацентарный лактоген, β -субъединица хорионического гонадотропина) гормонов в сыворотке крови в сроки 19-20, 27-28, 32-33 недели до и после лечения. 3 курса терапии препаратами диавитол и диасплен приводило к нормализации уровня гормонов за счет восстановления маточно-плацентарного кровообращения, метаболической функции клеток плаценты, формирования физиологичной структурности плаценты.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, низкая плацентация, гормоны, диавитол, диасплен.

Abstract. With the purpose of optimizing the process of treating pregnant women with placental insufficiency and low placenta site, the assessment of changes in the levels of steroid (free estriol, progesterone, cortisol) and albuminous (placental lactogen, β -subunit of chorionic gonadotropin) hormones in blood serum in pregnancy phases of 19-20, 27-28, 32-33 weeks before and after treatment has been performed. Three courses of therapy with pharmaceuticals Diavitolum and Diasplenum led to normalization of hormone levels due to restoration of uteroplacental blood circulation, metabolic function of placenta cells, and formation of the physiologic structure of placenta.

Низкая плацентация при беременности, как правило, сопровождается недостаточным функционированием маточно-фетоплацентарного комплекса, обусловленного характером васкуляризации нижних отделов матки и снижением плацентарного кровотока [1]. Оценить степень нарушения в маточно-фетоплацентарном комплексе на ранних стадиях позволяет как ультразвуковое исследование плода, плаценты, кровотока в сосудах плаценты, так и определение уровня гормонов, вырабатываемых в плаценте и в над-

почечниках плода [2, 3, 4, 5]. Большое количество исследований, направленных на выявление диагностических критериев фетоплацентарной недостаточности (ФПН), приводит нередко к гипердиагностике или гиподиагностике ФПН [6], что диктует необходимость оценки изменений синтеза гормонов на протяжении II и III триместров беременности и возможности их коррекции в процессе лечения плацентарной недостаточности при низком расположении плаценты.

Цель исследования – изучить особенность изменений системного уровня стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты во II и III триместрах.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПК, тел. 27-23-50. – Дивакова Т.С.

Методы

Уровень гормонов (свободный эстриол – Э, прогестерон – П, кортизол – К, плацентарный лактоген – ПЛ, β -субъединица хорионического гонадотропина – ХГЧ) в сыворотке крови изучали у беременных в сроки 19-20, 27-28, 32-33 недели, находившихся в отделении для рожениц и беременных и наблюдавшихся в женской консультации УЗ «Лельчицкая ЦРБ» в 2007-2009 гг. Все пациентки были разделены на группы. В I (основную) группу вошли 27 беременных с низкой плацентацией и подозрением на плацентарную недостаточность. Во II (контрольную) группу вошли 15 женщин с физиологичным расположением плаценты без плацентарной недостаточности. Возраст беременных колебался от 18 до 40 лет и был схож в группах. Степень плацентарной недостаточности оценивали по классификации Российского национального руководства по акушерству и гинекологии, 2007 год. Компенсированную форму плацентарной недостаточности имели 24 (88,9%) пациентки, субкомпенсированную – 3 (11,1%) из I группы. Не было случаев декомпенсированной формы плацентарной недостаточности. Исход беременности завершился во всех случаях благополучно, родами через естественные родовые пути в сроки 36-40 недель с рождением живого ребенка. Средняя масса детей была идентична (3288 г и 3487 г соответственно), ростом от 50 до 57 см, оценкой по шкале Апгар 8 и более баллов, с физиологическим течением неонатального периода. Внутриутробная гипотрофия выявлена лишь в 1 (3,7%) случае у ребенка с гестационным возрастом 36 недель.

В зависимости от вида медикаментозной терапии беременных I группы разделили на 2 подгруппы. Курс медикаментозной терапии проводили средствами отечественного производства в подгруппе Ia – диавитол (антигипоксическое действие, улучшает микроциркуляцию тканей, стимулирует репаративные и трофические процессы) по 5,0 мл в/венно медленно на 250 мл 5% раствора глюкозы в сочетании с диаспленом (улучшает метаболическую функцию плаценты, антигипоксическое действие, стимулятор репаративных процессов, усиливает

действие диавитола) по 5,0 мл в/мышечно 1 раз/сут или зарубежного в подгруппе Ib – актовегин (антигипоксическое действие, стимулирует репаративные и трофические процессы) по 5,0 мл в/венно медленно на 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 дней [7].

Определение стероидных гормонов (К, Э, П) проводили методом радиоиммунологического анализа с использованием гамма – анализатора WIZARD 1470, Wallac (Финляндия) с помощью наборов реагентов: РИА-КОРТИЗОЛ-СТ, СТЕРОН-Е₃-¹²⁵, РИА-ПРОГЕСТЕРОН-СТ (Республика Беларусь). Определение ПЛ проводили методом иммуноферментного анализа с использованием прибора АИФ М/340 с помощью набора реагентов hPL (Placental Lactogen, Human) DRG International, Inc. (США). Определение ХГЧ производили методом иммунорадиометрического определения с использованием гамма – анализатора WIZARD 1470, Wallac (Финляндия), 2002 г.в. с помощью набора реагентов hCG IRMA KIT (Россия). Всем пациенткам был осуществлен шестикратный забор крови из периферической вены утром натощак до и после проведения курса медикаментозной терапии на протяжении II-III триместров беременности.

Характер изменений в системе «мать-плацента-плод» изучали с помощью ультразвукового сканирования с доплерометрией на аппаратах «Voluson 730 Expert» и «Siemens Sonoline G 60 S», кардиотокографии плода на фетальных мониторах «Cadence» и «BIOSYS IFM-500».

Патоморфологическое исследование последов осуществляли путем вырезки ее фрагментов с последующей фиксацией в 10% нейтральном формалине, проводкой и заливкой в парафин, окраской срезов при толщине 3-5 мкм гематоксилином и эозином [8]. Микроморфометрическое исследование проводили в произвольно выбранном участке плаценты в 10 полях зрения при увеличении микроскопа x150, x400, x900.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ «STATISTICA» 6.0. с вычислением М-среднего значения, m – ошибка среднего. Сравнительный анализ произведен с помо-

щью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень стероидных и белковых гормонов у беременных с низким расположением плаценты представлен в таблице 1.

Уровень К крови при низкой плацентации (I группа) был ниже в 1,3 раза во II и III триместрах в сравнении с контрольной группой, что отражает падение метаболических процессов в плаценте и снижение выработки К надпочечниками плода на фоне низкой плацентации и плацентарной недостаточности. После медикаментозной терапии рост уровня К нормализовывался.

Уровень свободного Э крови в I группе беременных на всех сроках был ниже ($p < 0,05$), чем во II группе, что отражало падение стероид-синтетической функции плаценты и печени плода на фоне низкой плацентации. В процессе проводимой терапии отмечена нормализация концентрации Э, а именно повышение в 1,4-1,5 раза в III триместре.

Сравнительная оценка показателей П I и II групп свидетельствовала о наличии низкого уровня последнего в I группе в 1,3 раза только в начале II триместра и схожих уровнях на более поздних сроках. Некоторыми исследователями указывалось, что изменение концентрации П при нарушениях развития беременности наиболее значимо в I триместре и менее значимо в поздних сроках беременности [4], [9]. При плацентарной недостаточности, возникающей на фоне нарушения созревания плаценты, как правило, имеется падение уровня П. При замедленном созревании плаценты происходит компенсаторное увеличение массы плаценты и, наоборот, повышение продукции П [1], что имело место в настоящем исследовании. После лечения уровень П кардинально не менялся.

Уровень ПЛ сыворотки крови в I группе беременных, как и во II, возрастал с ранних сроков II триместра до III триместра. Однако степень возрастания ПЛ была ниже ($p < 0,05$) при низкой плацентации в сравнении с беременными при нормальном расположении плаценты, что свидетельствовало о нараста-

Таблица 1

Уровень гормонов в сыворотке крови у беременных с низким расположением плаценты и плацентарной недостаточностью

Группа, характер лечения	Гормон	19-20 недель		27-28 недель		32-33 недель	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ia Диавитол + Диасплен n=17	К (нмоль/л)	494,2±4,8*	558,8±5,9**	541,3±5,5*	668,5±5,2**	562,7±5,7*	661,1±6,1
	Э (нмоль/л)	26,5±2,4*	29,4±2,1	32,7±3,1*	38,4±3,7	39,7±3,7*	49,9±4,2
	П (нмоль/л)	275,0±6,5*	320,4±6,9	430,2±7,3*	347,0±5,1	643,0±6,4	621,5±5,9
	ПЛ (мг/л)	2,2±0,1*	2,9±0,2**	3,9±0,3*	4,7±0,5**	5,5±0,6*	5,7±0,4
	ХГЧ (МЕ/л)	1708,7±48,3	1681,1±47,3	1840,4±52,2	1733,1±54,6	1707,8±43,1*	1611,3±39,8
Ib Актовегин n=10	К (нмоль/л)	473,1±3,9*	564,0±4,8**	552,1±5,3*	644,6±4,9	517,9±4,5*	637,0±5,9**
	Э (нмоль/л)	26,3±1,9*	29,9±2,2	31,8±2,9*	37,2±3,5	38,3±3,1*	45,0±4,1
	П (нмоль/л)	248,7±4,8*	369,8±6,8**	463,3±8,9	398,7±5,3	617,2±5,3	663,0±6,1
	ПЛ (мг/л)	2,1±0,1*	2,5±0,2**	3,6±0,3*	3,7±0,2	4,9±0,5*	5,5±0,6**
	ХГЧ (МЕ/л)	1697,5±44,2	1740,4±49,3	1876,1±48,4	1545,4±42,7	1813,9±46,3*	1480,0±38,7**
II n=15	К (нмоль/л)	562,8±6,9	—	718,1±9,3	—	632,1±8,5	—
	Э (нмоль/л)	32,9±3,4	—	46,8±4,5	—	51,7±4,1	—
	П (нмоль/л)	361,9±7,8	—	372,9±8,6	—	687,3±6,8	—
	ПЛ (мг/л)	2,7±0,2	—	4,5±0,5	—	7,8±0,4	—
	ХГЧ (МЕ/л)	1700,9±56,6	—	1561,6±44,6	—	1475,5±38,2	—

Примечание: * – различия между основной группой и контрольной достоверны при $P < 0,05$,

** – различия между основной группой до лечения и после лечения достоверны при $P < 0,05$.

нии истощения функции фетоплацентарной системы. После проведения лечения синтез ПЛ нормализовывался.

Уровень ХГЧ крови в I группе беременных имел тенденцию к повышению ($p > 0,05$) в сравнении со II группой, отражая процесс напряжения и неустойчивости функционирования фетоплацентарного комплекса при аномальном расположении плаценты. Чрезмерное увеличение содержания ХГЧ в сыворотке крови во II триместре беременности может свидетельствовать о развитии выраженной плацентарной недостаточности и неблагоприятном перинатальном исходе [4]. После курса терапии уровень ХГЧ нормализовывался и был схож с контролем на всех сроках.

Таким образом, снижение концентрации свободного Э и ПЛ в 1,3-1,4 раза в 19-20 и 27-28 недель беременности в сочетании с подъемом П и ХГЧ в 1,2 раза является прогностическим фактором развития плацентарной недостаточности.

В результате проведенного лечения беременных с плацентарной недостаточностью с использованием диавитола, диасплена и актовегина показало идентичную нормализацию уровня гормонов материнско-фетоплацентарного комплекса (таблица 1).

Патоморфологическое исследование последов I и II групп показало, что при обзорной микроскопии в полях зрения были видны ветвистые и терминальные ворсины, выстланные однорядным синцитиотрофобластом с достаточным количеством синтициальных узлов. Терминальные ворсинки мелкие, в межворсинчатом пространстве местами видны скопления фибрина. Хориальная и децидуальная пластинки обычного гистологического строения. При диссоциированном созревании плаценты в 3 случаях из I группы имел место вариант гиповаскуляризованных хаотичных ворсинок, стволые ворсины были относительно нормальные, с достаточным просветом сосудов, вокруг артерий имелись фиброзные манжетки, но у некоторых сосудов они отсутствовали. Эмбриональных ворсин было мало или совсем не было. В полях зрения преобладали беспорядочные мелкие ворсинки с единичными узкими капиллярами. Синцитий

скудный, строма ворсин клеточная, межворсинчатое пространство уменьшено в объеме. Морфометрическое исследование плаценты в случаях относительной нормы (в 20 случаях из I группы и 14 из II) и при диссоциированном созревании плаценты (в 7 случаях из I группы и 1 случае из II) показало наличие отличий в количественных показателях синтициальных узлов, ветвистых ворсин, просветов сосудов в ветвистых ворсинах, а также количественных показателях элементов клеточного микроокружения сосудов в ветвистых ворсинах. Так, при анализе по медианам в относительно неизменной плаценте наблюдалось значительно большее количество синтициальных узлов и ветвистых ворсин, а также большее количество просветов сосудов по сравнению с наблюдениями патологической плаценты. При изучении клеточного микроокружения сосудов ветвистых ворсин в случаях диссоциированного созревания последа имело место увеличение количества фибробластов и макрофагов в сравнении с нормой.

Оказалось, что нарушение процесса созревания плаценты в виде диссоциированного имело место при выраженном снижении уровня ПЛ и неконъюгированного Э с 19-20 недель гестации. При изначально высоком содержании в крови ПЛ и неконъюгированного Э во II триместре беременности отмечено нормальное созревание плаценты.

Заключение

1. Низкая плацентация у беременных сопровождается формированием плацентарной недостаточности, разнонаправленным нарушением синтеза стероидных и белковых гормонов (свободный Э, П, К, ПЛ, ХГЧ) в маточно-фетоплацентарном комплексе.

2. Для определения плацентарной недостаточности наиболее информативным является оценка снижения синтеза свободного Э и ПЛ во II и III триместрах беременности.

3. Лечение беременных с плацентарной недостаточностью и низким расположением плаценты, состоящее из 3 курсов терапии препаратами диавитол и диасплен, позволило улучшить исходы беременностей и родов за

счет нормализации маточно-плацентарного кровообращения, нормализации синтеза гормонов в плаценте и надпочечниках плода.

4. Анализ морфометрического исследования последов показал протективное действие диавитола, диасплена и актовегина на физиологическое формирование и сохранение структуры плаценты в III триместре беременности при раннем начале лечения плацентарной недостаточности.

Литература

1. Филиппов, О. С. Плацентарная недостаточность / О. С. Филиппов. – М.: «МЕДпресс-информ», 2009. – 159 с.
2. Малевич, Ю. К. Фетоплацентарная недостаточность / Ю. К. Малевич, В. А. Шостак. – Минск: «Беларусь», 2007. – 158 с.
3. Рец, Ю. В. Структурно-гормональные проявления хронической плацентарной недостаточности / Ю. В. Рец // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 31.
4. Сидорова, И. С. Клинико-диагностические аспекты фетоплацентарной недостаточности / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М.: «Мед. информ. Агенство», 2005. – 295 с.
5. Antepartum fetal risk assessment: the role of the fetal biophysical profile score / F. A. Manning [et al.] // Bailliere's clin. Obstet. Gynec. – 1987. – Vol. 156. – N 3. – P. 527-533.
6. Харкевич, О. Н. Совершенствование медицинской помощи беременным женщинам / О. Н. Харкевич. – Минск: БГУ, 2001. – 186 с.
7. Лобан, Е. И. Диавитол в лечении беременных с хронической плацентарной недостаточностью / Е. И. Лобан, Т. С. Дивакова // Безопасное материнство в XXI веке: сборник мат. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Респ. Беларусь, 17-18 окт. 2007 г. – Витебск, 2007. – С. 250-252.
8. Милованов, А. П. Патология системы мать – плацента – плод / А. П. Милованов. – М.: «Медицина», 1999. – 447 с.
9. Szekeres-Bartho, J. Progesterone-receptor mediated immunomodulation and anti-abortion effects / J. Szekeres-Bartho // The role of progesterone induced Blocking Factor (PIBF): IX World congress of gynec. Endocrinology. Solvey Pharmaceuticals Satellite Symposium, 4 Dec., 2001 yr.

Поступила 19.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН, НАПРАВЛЕННЫХ НА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ, И АНАЛИЗ ПРИЧИН НЕУДАВШИХСЯ ПОПЫТОК

ЛЫСЕНКО О.В., СМЕРНОВА И.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. Бесплодие является одной из самых актуальных проблем современной гинекологии. Существует ряд медицинских аспектов, осложняющих деторождение, а именно: состояние соматического и гинекологического здоровья женщин, затрудняющее возможность проведения лечения, проблемы вынашивания беременности и рождения здорового ребенка. Процент бесплодных пар, несмотря на развитие технического оснащения человечества, увеличивается. По оценкам ВОЗ, в развитых странах он достигает 20%. Одним из современных, весьма эффективных, но дорогостоящих методов является экстракорпоральное оплодотворение. В этой связи актуальным является прогноз эффективности отбора женщин для экстракорпорального оплодотворения. В настоящей статье приведена медико-социальная характеристика женщин, направленных на экстракорпоральное оплодотворение, алгоритмы обследования бесплодной супружеской пары и анализ возможных причин неудавшихся попыток экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение.

Abstract. In this article medicosocial characteristic of women referred for extracorporeal fertilization is given, algorithms of infertile couple survey are presented and analysis of the possible causes of unsuccessful attempts of extracorporeal fertilization is made. Infertility is one of the most pressing problems of modern gynecology. There are some medical aspects, complicating the child-bearing and namely: the status of somatic and gynecological health of women, making the treatment difficult, problems of pregnancy proceeding and birth of a healthy child. The percentage of infertile couples, despite the development of technical equipment of mankind, increases. WHO has estimated that in the developed countries it reaches 20%. One of the modern, highly effective, but expensive methods is in vitro fertilization. In this connection the prognosis of efficiency of women selection for extracorporeal fertilization is urgent. In the present article the medicosocial characteristic of the women directed to in vitro fertilization, algorithms of investigation of an infertile married couple and the analysis of the possible reasons of unsuccessful attempts of in vitro fertilization are presented.

Право на продолжение самого себя через свое потомство можно рассматривать сквозь призму содержания основного права человека – права на жизнь. При этом не всегда бывает достаточно инициативы двух людей разного пола. Вступление в интимную связь, направленную на зачатие ребенка, не всегда может привести к ожидаемому результату. Причины могут быть различ-

ными. Часть из них может быть устранена без медицинского вмешательства с течением времени. Часть – обусловлена биологическими особенностями организма того или иного партнера. В этом случае медицина говорит о бесплодии [5]. Одной из особенностей развития общества последних десятилетий, без сомнения, можно считать изменение социального положения женщин во многих странах мира. Получение образования, карьера, достижение определенного общественного статуса потребовали от них изменения отношения к такому важнейшему предназначению,

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Лысенко О.В.

как продолжение рода. Откладывание рождения ребенка на более поздний период жизни привело к тому, что к моменту, когда женщина решается на этот шаг, ее возможности в реализации репродуктивной функции весьма ограничены. Проблема имеет социальную обусловленность, так как все большее число женщин старшего возраста обращаются по поводу лечения бесплодия. Существует ряд медицинских аспектов, осложняющих деторождение в старшем возрасте, а именно: состояние соматического и гинекологического здоровья женщин, затрудняющее возможность проведения лечения, проблемы вынашивания беременности и рождения здорового ребенка [2]. Процент бесплодных пар, несмотря на развитие технического оснащения человечества, увеличивается. По оценкам ВОЗ, в развитых странах он достигает 20%. Если в прошлом проблема бесплодия разрешалась достаточно быстро, это служило основанием для развода, то в современном обществе пары стремятся преодолеть ее с помощью медицинского вмешательства. Способы лечения бесплодия в связи с его многофакторной природой весьма разнообразны. Одним из современных, весьма эффективных, но дорогостоящих методов является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [6, 4, 1]. В этой связи актуальными являются прогноз эффективности отбора женщин для экстракорпорального оплодотворения. В последние годы проблема восстановления фертильности у женщин активно изучается практически во всех развитых странах мира. Большинство исследователей сходятся во мнении о наличии «бедного» ответа яичников вследствие снижения овариального резерва, меньшего числа получаемых ооцитов, более низкого их качества и способности к оплодотворению. В связи с этим предлагается ряд методик по совершенствованию схем стимуляции овуляции и эмбриональных аспектов программы (замена ооплазмы, вспомогательный «хэтчинг»). С целью определения функционального состояния репродуктивной системы используют ряд тестов: уровень ФСГ, объем яичников, число антральных фолликулов в них. Вместе с тем нечеткость диагнос-

тических критериев, отсутствие комплексной оценки овариального резерва, позволяющей прогнозировать реакцию яичников на введение индукторов, затрудняют выбор наиболее эффективного и безопасного метода лечения, что в конечном итоге ухудшает результаты излечения бесплодия [2].

По данным европейского консорциума по IVF-мониторингу (EIM) при европейском сообществе репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), частота наступления беременности в программе ЭКО в среднем составляет 28,4% [3]. Повышение частоты наступления беременности является чрезвычайно важной проблемой в этой области медицины.

Результативность ЭКО определяется рядом факторов: возрастом женщины, причиной и продолжительностью бесплодия, адекватной подготовкой супружеской пары, выбором оптимальной схемы индукции суперовуляции, получением достаточного количества зрелых ооцитов, гормональной подготовкой эндометрия к nidации яйцеклетки, техникой и сложностями при переносе эмбрионов и др. [8].

Целью нашего исследования явился медико-социальный анализ женщин, направленных на ЭКО, и возможных причин неудавшихся попыток ЭКО.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 20 пациенток детородного возраста за период с января по декабрь 2009 г., имеющих показания для проведения ЭКО, обследованных на базе клиники УО «ВГМУ».

Возрастной диапазон пациенток составил от 22 до 36 лет. Длительность бесплодия варьировала от 3 до 11 лет. Обследованные нами пациентки попали на прием на базе клиники УО «ВГМУ» после безуспешных попыток лечения бесплодия в женских консультациях города Витебска и Витебской области. Все пациентки обследованы клинически и лабораторно согласно разработанным нами протоколам по обследованию бесплодных пар. Протоколы включали обследование обоих супругов. Далее мы приводим протокол для женщины:

- мазки на флору, онкоцитологию, бакпосев на флору и чувствительность к антибиотикам;

- кольпоскопия;

- определение гормонального статуса пациентки (фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, эстрадиол, прогестерон, 17-ОН-прогестерон, тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), свободный тироксин (св. Т₄), антитела к тиреоглобулину (ТГ), антитела к тиреопероксидазе (ТПО) – согласно фазам цикла) методом иммуноферментного анализа (ИФА);

- обследование на группу TORCH-инфекций методом ИФА;

- обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы) культуральным и ПЦР (полимеразная цепная реакция) методами;

- уточнение проходимости маточных труб путем метросальпингографии (МСГ) или лапароскопии (ЛС);

- посткоитальный тест;

- клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, уровень глюкозы в крови;

- RW, ИФА АВsAg, ИФА ВИЧ;

- определение группы крови и резус-принадлежности;

- консультацию терапевта с целью исключения патологии, являющейся противопоказанием для беременности;

- УЗИ (ультразвуковое исследование) органов малого таза на 5-7 день менструального цикла;

- УЗИ молочных желез и щитовидной железы с целью исключения очаговой патологии, учитывая предстоящую индукцию суперовуляции.

Обследование полового партнера включало:

- спермограмму;

- обследование на инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы) культуральным и ПЦР методами;

- мазки на флору, бакпосев на флору и чувствительность к антибиотикам;

- RW, ИФА АВsAg, ИФА ВИЧ;

- определение группы крови и резус-принадлежности.

При наличии дополнительных показаний производились:

- кариотипирование супругов в условиях медико-генетической консультации УЗ «Витебский областной диагностический центр»;

- обследование женщины на антифосфолипидный синдром;

- консультация эндокринолога;

- консультация онколога;

- консультация уролога-androлога;

- определение гормонального статуса супруга;

- обследование на ВПЧ (вирус папилломы человека).

При изменении гормонального статуса пациентки, в зависимости от исходных нарушений, производилась их коррекция до полной нормализации показателей.

При выявлении ИППП назначалась комплексная терапия согласно чувствительности возбудителя инфекции с проведением контроля излеченности через 6-8 недель.

Как было сказано выше, производилось уточнение проходимости маточных труб путем МСГ или ЛС. ЛС назначалась пациенткам, имеющим дополнительные показания к проведению операции (исключение сопутствующей гинекологической патологии, необходимость сальпинголизиса или удаления маточных труб по поводу их полной окклюзии их для снижения процента внематочной беременности после ЭКО).

При производстве УЗИ органов малого таза определялся фолликулярный резерв.

Результаты и обсуждение

В результате установлено, что показаниями к проведению ЭКО были: трубно-перитонеальное бесплодие (50,0%), эндокринное бесплодие (40,0%) и бесплодие неясного генеза (10,0%). Среди женщин, направленных на ЭКО, 90,0% были городскими, 10,0% – сельскими жительницами. Чаще всего к ЭКО

прибегали женщины в возрасте 25-29 лет (60,0%) и 30-34 лет (20,0%), пациентки в возрасте до 25 лет составили 10,0%, 35-39 лет – 5,0% и 40 лет и старше – 5,0%. Среди прошедших ЭКО преобладали служащие (80,0%). Уровень образования был высок: 65,0% имели высшее образование и 35,0% – среднее специальное. В зарегистрированном браке состояли 90,0% женщин, 10,0% были в гражданском браке. Позволить себе серьезные материальные затраты, связанные с ЭКО, могут не все женщины. Из всех опрошенных только 20,0% имели высокий материальный уровень жизни. Все пациентки проживали в удовлетворительных жилищных условиях. Среди участвовавших в программе ЭКО женщин с низким уровнем жизни и проживавших в плохих жилищных условиях не было. С первой попытки ЭКО не всегда приводит к успеху. Впервые по поводу бесплодия обратились в женскую консультацию 60,0% пациенток, по 20,0% – к знакомым врачам и врачам частных центров. У 50% семейных пар в процессе подготовки к включению в программу ЭКО проводилось комплексное лечение хронических воспалительных заболеваний гениталий (хламидиоз, трихомониаз, микоплазмоз, кандидоз) с контролем эффективности лечения. Все женщины включены в программу ЭКО. Им произведены: индукция суперовуляции рекомбинантными ФСГ (гонал) и введение агонистов гонадотропин-релизинг гомона (диферелин), трансвагинальная пункция, последующие инкубация и перенос эмбрионов в полость матки на стадии 4-8 бластомеров.

Таким образом, больные бесплодием, прибегающие к ЭКО, имеют особенности медико-социальной характеристики. Чаще всего это женщины в возрасте от 25 до 35 лет, служащие или домохозяйки, с высоким уровнем образования, в зарегистрированном или гражданском браке, живущие в хороших жилищных условиях.

Частота наступления клинической беременности: из 20 человек, которым произведено ЭКО, наступило 10 беременностей, что составила 50% и, несомненно, является хорошим показателем. К настоящему моменту родоразрешены 2 женщины.

При анализе неудачных попыток ЭКО мы обратили внимание на то, что у всех пациенток в анамнезе были лапароскопические операции с проведением вапоризации яичников, резекции или биопсии яичников, что, несомненно, приводит к снижению овариального резерва. У пациенток же с удачными попытками ЭКО оперативные вмешательства были связаны только с удалением маточных труб по поводу трубной беременности, а оперативных вмешательств на яичниках не производилось. Механизм стимуляции овуляции при оперативном вмешательстве до конца не ясен. Считается, что за счет уменьшения объема андрогенсекретирующей стромы поликистозных яичников в сочетании со снижением синтеза экстрагонадных эстрогенов, воздействующих на гипоталамо-гипофизарную систему, повышается чувствительность гипофиза к гонадотропин-релизинг-гормону и нормализуется его функция. При сохраненной чувствительности гормонпродуцирующих структур яичников в ответ на это происходит восстановление фолликулогенеза и овуляции. Решающее значение для исхода оперативного лечения, по-видимому, имеют сохранность фолликулярного аппарата и степень выраженности фиброза ткани яичников [7].

Заключение

Обобщая полученные данные, можно сделать следующие выводы:

1) женщины, прибегающие к лечению бесплодия методом ЭКО, чаще с высоким уровнем образования и удовлетворительными бытовыми условиями;

2) для улучшения результативности лечения бесплодия методом ЭКО на этапе подготовки следует тщательно проводить комплексное клиничко-лабораторное обследование обоих партнеров с коррекцией найденных изменений;

3) при применении лапароскопии в лечении бесплодия необходимо максимально бережно относиться к фолликулярному аппарату и производить оперативные вмешательства на яичниках только при наличии веских показаний, к которым относятся опухоли.

Литература

1. Аншина, М.Б. ЭКО в естественных циклах (клиническая лекция) / М.Б. Аншина // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2008. – № 4. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
2. Значение оценки овариального резерва в лечении бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста / Т.А. Назаренко [и др.] // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2005. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
3. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО / В.С. Корсак [и др.] // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2005. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
4. Подзолкова, Н.М. Особенности ВРТ у пациенток с ожирением (обзор литературы) / Н.М. Подзолкова, М.Б. Аншина, Ю.А. Колода // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2008. – № 4. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
5. Романовский, Г.Б. Право на искусственное оплодотворение и имплантацию эмбриона / Г.Б. Романовский // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2005. – № 1. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
6. Ускова, М.А. Рациональные подходы к лечению трубно-перитонеального бесплодия (обзор литературы) / М.А. Ускова, Л.Н. Кузьмичёв // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2009. – № 4. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
7. Хирургические методы лечения синдрома поликистозных яичников (обзор литературы) / Е.Н. Андреева [и др.] // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2005. – № 6. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.
8. Эффективность ЭКО и частота многоплодной беременности в зависимости от числа и качества переносимых эмбрионов у женщин разного возраста / О.Л. Тишкевич [и др.] // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2008. – № 2. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.aha.ru/journals/reproduction>. – Дата доступа: 28.02.2010.

Поступила 19.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

© МОЖЕЙКО Л.Ф., НОВИКОВА Е.В., 2010

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОГО И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ПОСЛЕ ИСКУССТВЕННОГО ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

МОЖЕЙКО Л.Ф., НОВИКОВА Е.В.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме. В статье представлены данные об изменениях иммунного статуса, свободнорадикальных процессов и антиоксидантного потенциала крови девочек подросткового возраста после искусственного прерывания беременности в ранние и поздние сроки гестации. Было выявлено, что на 2 сутки после искусственного прерывания беременности в поздние сроки гестации содержание Ig M у юных пациенток было выше в сравнении со значением у пациенток старшей возрастной группы. Кроме того, через 1 месяц послеабортного периода отмечалось снижение содержания иммуноглобулина G в сыворотке крови юных пациенток независимо от метода прерывания беременности, которое прогрессировало через 3 месяца наблюдения. При этом на 2 сутки послеабортного периода у юных пациенток отмечается дисбаланс показателей клеточного звена иммунитета, проявляющийся снижением соотношения $CD4^+/CD8^+$. При изучении прооксидантно-антиоксидантного статуса было выявлено увеличение интенсивности процессов липопероксидации (по наработке малонового диальдегида), снижение активности супероксиддисмутазы и повышение активности каталазы у девочек на 2 сутки после искусственного прерывания беременности как в ранние, так и в поздние сроки гестации. Снижение активности процессов липопероксидации (по уровню малонового диальдегида) у юных пациенток, независимо от метода прерывания беременности, отмечалось только спустя 3 месяца наблюдения. Выявленные изменения необходимо учитывать при оказании лечебно-профилактической помощи юным пациенткам после искусственного прерывания беременности в ранние и поздние сроки гестации.

Ключевые слова: аборт, девочки-подростки, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, иммунный статус, иммуноглобулины.

Abstract. The article presents the data about changes of the immune status, prooxidant-antioxidant status of teenagers after artificial interruption of pregnancy in early and late terms. It has been revealed that on the 2nd day after artificial interruption of pregnancy in late terms, Ig M content in young patients was higher in comparison with that in patients of the senior age group. Besides, in one-month postabortal period the decrease in the content of immunoglobulin G in blood serum of young patients irrespective of pregnancy interruption method was observed, which progressed in 3 months of medical supervision. Thus, on the 2nd day of postabortal period in young patients the disbalance of indices of the cellular link of the immunity, manifested by the decrease in $CD4^+/CD8^+$ ratio was observed. On studying prooxidant-antioxidant status, the increase in the intensity of lipoperoxidation processes, the decrease in superoxidedismutase activity and the increase in catalase activity were revealed in girls on the 2nd day after artificial interruption of pregnancy both in early, and in late terms. The decrease in the activity of lipoperoxidation processes in young patients irrespective of pregnancy interruption method, was observed only after 3 months of supervision. The revealed changes should be considered while rendering treatment-and-prophylactic aid to young patients after artificial interruption of pregnancy in early and late terms.

Адрес для корреспонденции: 220113, г. Минск, Логойский тр-т, д. 15, кор. 1, кв. 11, тел. 237-27-31. – Новикова Е.В.

Сексуальная раскрепощенность современных подростков и раннее начало половой жизни ведет к увеличению частоты нежелательных и несвоевременных беременностей, приводящих, в свою очередь, к многочисленным абортам. У трети девочек-подростков, имеющих половые связи, наступает незапланированная беременность, которая более чем в половине случаев заканчивается ее искусственным прерыванием [1].

Согласно данным литературы, искусственное прерывание беременности сопровождается иммунологическими нарушениями, а также интенсификацией процессов липопероксидации и снижением антиоксидантного потенциала [3, 4, 5]. Однако в настоящее время в литературе отсутствуют сведения о состоянии процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) после искусственного прерывания беременности у девочек-подростков. Также требует дальнейшего изучения состояние иммунологической реактивности у юных пациенток в послеабортном периоде.

Цель данной работы – определить особенности иммунного и прооксидантно-антиоксидантного статусов девочек-подростков после искусственного прерывания беременности, что позволит разработать патогенетически обоснованную схему послеабортной реабилитации для данной группы пациенток.

Методы

Нами с 2006 по 2010 гг. обследовано 132 девочки подросткового и женщин репродуктивного возраста, находившихся на стационарном лечении в гинекологических отделениях УЗ «1-ая ГКБ» г. Минска по поводу искусственного прерывания беременности методом медицинского аборта в сроке гестации до 12 недель и методом интраамниального введения 10% раствора хлорида натрия с энзапростом (10 мг) в сроке гестации до 22 недель.

В зависимости от метода прерывания беременности и возраста все пациентки были распределены на следующие группы: I – основная, включающая 81 пациентку в возрасте

14-17 лет, в которой были выделены 2 подгруппы: к 1-й – отнесены 55 юных пациенток, перенесших медицинский аборт в сроке гестации 8-12 недель, ко 2-й – 26 несовершеннолетних девочек, прерывавших беременность в сроке 18-22 недели методом интраамниального введения 10% раствора хлорида натрия с энзапростом (10 мг). II – группа сравнения, состояла из 51 женщины в возрасте 18-21 лет. В ней также были выделены 2 подгруппы: 1-я – включала 29 женщин, которые прерывали беременность методом медицинского аборта, 2-ю – составили 22 пациентки, перенесшие интраамниальное введение 10% раствора хлорида натрия с 10 мг энзапроста.

Активность процессов липопероксидации оценивали путем определения содержания малонового диальдегида в гемолизате венозной крови пациенток согласно методу Osacawa T., Matsushita S. (1980). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли содержание в гемолизате крови супероксиддисмутазы по модифицированному методу Никишими М. с соавт. (1972), и каталазы – по методу, описанному в работах Мамонтовой Н.С. с соавт. (1994).

Иммунный статус оценивали путем определения абсолютного и процентного количества субпопуляций Т-лимфоцитов – CD4+, CD8+, а также иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). Содержание CD4+, CD8+, определяли по методике, описанной Д.К. Новиковым, путем фенотипирования лимфоцитов с моноклональными антителами [6]. Содержание иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем УП ХОП ИБОХ НАН Республики Беларусь.

Исследования проводили на 2 сутки после искусственного прерывания беременности, а также спустя 1 и 3 месяца динамического наблюдения.

Статистическую обработку результатов проводили при помощи пакета программ «Статистика 6.0» и «MS Excel 2000». В каждой группе вычисляли абсолютную n и относительную величину M , среднюю ошибку относительной величины m , медиану Me , 50%-й

интерквартильный размах (25% и 75% процентиля), параметрический – t и непараметрический коэффициенты достоверности существенной доверительной разницы – U , вероятность ошибки p . Критерием достоверности сравниваемых величин принят доверительный интервал менее 5% [8]. Данные представлены в виде средней величины $M \pm$ средняя ошибка m (при нормальном распределении величин по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка) или медианы Me с указанием 50% интерквартильного размаха.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей гуморального звена иммунитета у пациенток после искусственного прерывания беременности в ранние сроки гестации (ИПРС) среднее содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови пациенток основной и группы сравнения существенно не различалось, составляя в среднем $0,9 \pm 0,1$ мг/мл и $1,2 \pm 0,3$ мг/мл соответственно (таблица 1). Среди пациенток основной группы, перенесших искусственное прерывание беременности в сроке 18-22 недели гестации (ИППС),

содержание Ig A ($1,5 \pm 0,1$ мг/мл) также не отличалось от аналогичного показателя у женщин группы сравнения ($1,3 \pm 0,1$ мг/мл). При этом через 1 месяц наблюдения после ИПРС содержание Ig A как у несовершеннолетних пациенток, так и в старшей возрастной группе женщин достоверно не изменялось, составляя в среднем $0,9 \pm 0,1$ мг/мл и $1,0 \pm 0,1$ мг/мл соответственно. В то же время после ИППС в основной группе обследованных среднее значение общего сывороточного иммуноглобулина А снизилось до $0,8 \pm 0,1$ мг/мл ($p < 0,05$) и было достоверно ниже, в сравнении с показателями группы женщин, прерывавших беременность этим же методом – $1,3 \pm 0,1$ мг/мл ($p < 0,05$). Через 3 месяца наблюдения содержание иммуноглобулина А в сыворотке крови юных пациенток и молодых женщин было одинаковым как после медицинского аборта ($1,1 \pm 0,1$ и $1,0 \pm 0,1$ мг/мл соответственно), так и после прерывания беременности в сроке гестации 18 – 22 недели, составляя $1,0 \pm 0,2$ мг/мл и $1,0 \pm 0,1$ мг/мл соответственно. Также не выявлено изменений содержания Ig A в сыворотке крови в сравнении со значением через 1 месяц наблюдения как при прерывании

Таблица 1

Содержание общих сывороточных иммуноглобулинов А, М и G после искусственного прерывания беременности

Группы			Ig A, мг/мл	Ig M, мг/мл	Ig G, мг/мл
На 2 сутки					
I	основная группа	ИПРС (n=24)	0,9±0,1	1,1±0,1	11,5±1,2
		ИППС (n=18)	1,5±0,1	1,3±0,1 ¹	15,7±1,4
II	группа сравнения	ИПРС (n=15)	1,2±0,3	1,0±0,1	11,5±1,6
		ИППС (n=15)	1,3±0,1	0,8±0,1	14,6±1,3
Через 1 месяц					
I	основная группа	ИПРС (n=24)	0,9±0,1	1,0±0,1	8,1±0,7 ²
		ИППС (n=18)	0,8±0,1 ^{1,2}	0,9±0,1 ²	9,1±1,1 ²
II	группа сравнения	ИПРС (n=15)	1,0±0,1	0,9±0,1	10,7±1,3
		ИППС (n=15)	1,3±0,1	0,9±0,1	10,8±1,1 ²
Через 3 месяца					
I	основная группа	ИПРС (n=24)	1,1±0,1	1,4±0,2	7,5±0,5
		ИППС (n=21)	1,0±0,2	1,3±0,2 ³	5,9±0,5 ³
II	группа сравнения	ИПРС (n=21)	1,0±0,1	1,3±0,1 ³	7,9±1,1
		ИППС (n=15)	1,0±0,1	1,1±0,2	6,9±1,0 ³

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ достоверность различий с группой сравнения; ² – $p < 0,05$ достоверность различий показателей через 1 месяц по сравнению с его значением на 2 сутки; ³ – $p < 0,05$ достоверность различий показателей через 3 месяца по сравнению с его значением через 1 месяц наблюдения.

беременности в ранние сроки, так и в сроке 18-22 недели гестации независимо от возраста пациенток.

Оценивая содержание общего Ig M в сыворотке крови, мы выявили, что на 2 сутки после прерывания беременности в сроке гестации 8-12 недель содержание иммуноглобулина класса М у девочек подросткового возраста составило $1,1 \pm 0,1$ мг/мл, не отличаясь от аналогичного показателя в группе сравнения – $1,0 \pm 0,1$ мг/мл. В то же время, при искусственном прерывании беременности в сроке 18-22 недели содержание иммуноглобулина М в группе юных пациенток было $1,3 \pm 0,1$ мг/мл, что достоверно превышало тот же показатель у пациенток группы сравнения в 1,6 раза ($0,8 \pm 0,1$; $p < 0,05$).

Через 1 месяц динамического наблюдения содержание сывороточного иммуноглобулина класса М в группах пациенток, перенесших ИПРС, было практически одинаковым, составляя в среднем $1,0 \pm 0,1$ мг/мл в основной группе и $0,9 \pm 0,1$ мг/мл в группе сравнения. Среди пациенток, которым проводилось ИППС, средние значения Ig M также были одинаковыми у юных пациенток ($0,9 \pm 0,1$ мг/мл) и у женщин старшей возрастной группы.

Через 3 месяца послеабортного периода у девочек, перенесших медицинский аборт, отмечалась тенденция к увеличению Ig M в сыворотке крови ($1,4 \pm 0,2$ мг/мл) по сравнению с его уровнем через 1 месяц послеабортного периода ($1,0 \pm 0,1$ мг/мл). Аналогичные изменения отмечались и у пациенток группы сравнения после ИПРС, у которых содержание иммуноглобулинов М достоверно возрастало в 1,4 раза, достигая $1,3 \pm 0,1$ мг/мл ($p < 0,05$). У пациенток основной группы после ИППС, спустя 3 месяца наблюдения, отмечалось увеличение содержания Ig M ($1,3 \pm 0,2$ мг/мл) в сравнении с его значениями через 1 месяц послеабортного периода также в 1,4 раза ($p < 0,05$), при этом у пациенток группы сравнения содержание иммуноглобулинов этого класса в сыворотке крови практически не изменялось – $1,1 \pm 0,2$ мг/мл.

Оценивая содержание общего сывороточного иммуноглобулина G, мы выявили, что на 2 сутки после искусственного преры-

вания беременности в сроке гестации 8-12 недель содержание Ig G у несовершеннолетних девочек не отличалось от аналогичного показателя у молодых женщин, составляя в среднем $11,5 \pm 1,2$ мг/мл и $11,5 \pm 1,6$ мг/мл соответственно. При этом у пациенток основной и группы сравнения, которым проводилось искусственное прерывание беременности в сроке 18-22 недели, на 2 сутки наблюдалась тенденция к более высоким средним значениям Ig G в сравнении с пациентками после медицинского аборта. Так, содержание общего иммуноглобулина G у девочек-подростков основной группы, перенесших ИППС, достигало в среднем $15,7 \pm 1,4$ мг/мл, у женщин в группе сравнения после ИППС – $14,6 \pm 1,3$ мг/мл.

Через 1 месяц наблюдения после искусственного прерывания беременности содержание иммуноглобулина класса G в сыворотке крови девочек-подростков после ИПРС достоверно снижалось в 1,4 раза, составляя в среднем $8,1 \pm 0,7$ мг/мл ($p < 0,05$) и в 1,7 раза у юных пациенток после ИППС – $9,1 \pm 1,1$ мг/мл ($p < 0,05$). У обследованных пациенток группы сравнения, которым проводилось ИПРС, среднее содержание общего сывороточного иммуноглобулина G практически не изменилось ($10,7 \pm 1,3$ мг/мл). В то же время у женщин, перенесших ИППС, наблюдалось снижение уровня Ig G в 1,4 раза спустя 1 месяц наблюдения ($p < 0,05$), по сравнению с этим же показателем на 2 сутки послеабортного периода ($10,8 \pm 1,1$ мг/мл против $14,6 \pm 1,3$ мг/мл соответственно).

При изучении содержания Ig G через 3 месяца наблюдения нами выявлено, что у пациенток независимо от возрастной группы, перенесших ИПРС, его содержание существенно не изменилось по сравнению с этими же значениями через 1 месяц после аборта, составляя $7,5 \pm 0,5$ мг/мл у девочек-подростков и $7,9 \pm 1,1$ мг/мл у молодых женщин. В то же время у юных пациенток после прерывания беременности в сроке гестации 18-22 недели отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение содержания Ig G по сравнению со значением этого же показателя через 1 месяц послеабортного периода в 1,5 раза – $5,9 \pm 0,5$ мг/мл. У женщин группы сравнения после ИППС также отмечалось достоверное снижение этого

Таблица 2

**Содержание МДА, активность супероксиддисмутазы и каталазы
после искусственного прерывания беременности**

Группы			МДА, мкМоль/мгНв	СОД, ед/мгНв	КАТ, мкМольН ₂ О ₂ / мкНв·мин
На 2 сутки					
I	Основная группа	ИПРС (n=24)	1,7±0,2	4,5±0,3 ¹	76,6±5,5 ¹
		ИППС (n=20)	1,7±0,1 ¹	4,1±0,3 ¹	74,6±6,6 ¹
II	Группа сравнения	ИПРС (n=20)	1,4±0,1	5,9±0,5	62,2±4,7
		ИППС(n=15)	1,2±0,1	5,6±0,5	59,5±3,0
Через 1 месяц					
I	Основная группа	ИПРС (n=22)	1,9±0,1	5,7±0,7	58,7±3,6 ²
		ИППС (n=18)	1,7±0,1	5,7±0,6	59,1±3,1
II	Группа сравнения	ИПРС (n=20)	1,9±0,1 ²	4,7±0,3	54,5±2,2
		ИППС (n=14)	1,8±0,1 ²	6,3±0,9	56,9±4,9
Через 3 месяца					
I	Основная группа	ИПРС (n=21)	1,3±0,1 ³	5,4±0,4	61,4±3,9
		ИППС (n=18)	1,1±0,1 ³	5,3±0,3	68,5±4,1
II	Группа сравнения	ИПРС (n=15)	1,6±0,1	4,9±0,3	55,4±3,2
		ИППС (n=13)	1,5±0,1	5,0±0,3	64,1±3,0

Примечание: ¹ – p<0,05 достоверность различий с группой сравнения; ² – p<0,05 достоверность различий показателей по сравнению со значением на 2 сутки наблюдения; ³ – p<0,05 достоверность различий показателей по сравнению со значением через 1 месяц наблюдения.

показателя (в 1,6 раза) – содержание Ig G у пациенток этой группы было 6,9±1,0 мг/мл.

При изучении состояния клеточного звена иммунитета на 2 с после искусственного прерывания беременности в ранние и поздние сроки гестации существенных различий в показателях пациенток основной группы и группы сравнения не было выявлено. При этом следует отметить, что у юных пациенток, перенесших медицинский аборт, относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) было достоверно ниже (30,9% [28,75;33,50]) по сравнению с девочками, перенесшими прерывание беременности в поздние сроки гестации 34,5% [32,60;38,60] (p<0,05, U=22,0), аналогичная тенденция отмечалась и в группе сравнения. По уровню Т-хелперов (CD4⁺) наблюдались противоположные изменения. Так, в основной группе девочек после ИПРС наблюдалась тенденция к повышению относительного количества лимфоцитов, экспрессирующих CD4⁺-антиген (34,5% [32,60;36,0]), по сравнению с юными пациентками, перенесшими ИППС (31,4%

[30,40;33,6]). Среди женщин из группы сравнения после медицинского аборта уровень CD4⁺-лимфоцитов (35,1% [32,4;36,4]) был достоверно выше (p<0,05, U=21,0), в сравнении со средними значениями этого же показателя у совершеннолетних пациенток, перенесших прерывание беременности в 18 – 22 недели гестации – 30,8% [29,90;32,30]. Показатель соотношения CD4⁺/CD8⁺ у обследованных, которым проводился медицинский аборт, был одинаковым у девочек-подростков основной группы 1,1 [1,05;1,18] и у женщин в группе сравнения 1,1[0,96;1,17]. После прерывания беременности поздних сроков у юных пациенток соотношение CD4⁺/CD8⁺ также практически не отличалось от его уровня у обследованных из группы сравнения – 1,0 [0,79;1,12] и 0,9 [0,89;0,96] соответственно. Следует также отметить, что значение соотношения CD4⁺/CD8⁺ у всех пациенток было ниже нормативных значений (при норме 1,5-2,6).

При исследовании процессов перекисного окисления липидов (таблица 2) было выявлено, что на 2 сутки после искусствен-

ного прерывания беременности в ранние сроки гестации наблюдалась тенденция к повышению содержания малонового альдегида (на 18%) в крови девочек-подростков ($1,7 \pm 0,2$ мкмоль/мгНб) в сравнении с уровнем МДА у пациенток группы сравнения, прерывавших беременность аналогичным методом ($1,4 \pm 0,1$ мкмоль/мгНб). В это же время, уровень малонового диальдегида, определяемый в гемоллизате крови юных пациенток, перенесших прерывание беременности методом интраамниального введения 10%-ного NaCl с энзапростом, превышал на 29% аналогичный показатель у молодых женщин, которым также проводилось прерывание беременности в поздние сроки гестации, составляя $1,7 \pm 0,1$ мкмоль/мгНб и $1,2 \pm 0,1$ мкмоль/мгНб соответственно ($p < 0,05$).

Анализируя состояние антиоксидантного статуса после искусственного прерывания беременности (таблица 2), мы выявили, что на 2 сутки после медицинского аборта активность супероксиддисмутазы (СОД) у девочек основной группы была ниже на 24% в сравнении с молодыми женщинами, также перенесшими ИПРС – $4,5 \pm 0,3$ ед/мгНб против $5,9 \pm 0,5$ ед/мгНб ($p < 0,05$). После искусственного прерывания беременности методом интраамниального введения 10%-ного NaCl с энзапростом у юных пациенток также отмечалось достоверное снижение активности СОД (на 27%) в сравнении с пациентками старшей возрастной группы, составляя $4,1 \pm 0,3$ ед/мгНб и $5,6 \pm 0,5$ ед/мгНб соответственно ($p < 0,05$). В это же время, активность каталазы у девочек основной группы при прерывании беременности раннего срока достоверно превышала активность аналогичного фермента у молодых женщин, перенесших медицинский аборт, составляя $76,6 \pm 5,5$ мкмоль H_2O_2 /мкНб·мин и $62,2 \pm 4,7$ мкмоль H_2O_2 /мкНб·мин соответственно ($p < 0,05$). При искусственном прерывании беременности поздних сроков также наблюдалось достоверное увеличение активности каталазы у пациенток основной группы в сравнении со значением этого показателя у женщин старше 18-летнего возраста – $74,6 \pm 6,6$ мкмоль H_2O_2 /мкНб·мин и $59,5 \pm 3,0$ мкмоль H_2O_2 /мкНб·мин соответственно ($p < 0,05$).

Через 1 месяц динамического наблюдения у девочек подросткового возраста после медицинского аборта и молодых женщин, которым проводилось ИПРС, содержание малонового диальдегида было одинаковым – $1,9 \pm 0,1$ мкмоль/мгНб. Среди пациенток, перенесших прерывание беременности в поздние сроки гестации, как у юных, так и у женщин старше 18-летнего возраста, также не отмечалось различий содержания МДА – $1,7 \pm 0,1$ мкмоль/мгНб и $1,8 \pm 0,1$ мкмоль/мгНб соответственно. Однако при оценке уровня малонового диальдегида в крови молодых женщин в динамике было выявлено достоверное увеличение МДА на 33% через 1 месяц после прерывания беременности в поздние сроки по сравнению со значением аналогичного показателя на 2 сутки и на 21% у женщин, перенесших медицинский аборт ($p < 0,05$). У девочек основной группы через 1 месяц как после прерывания беременности в ранние, так и в поздние сроки гестации содержание малонового диальдегида в сравнении с его уровнем на 2 сутки наблюдения практически не изменялось.

Активность ферментов антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы и каталазы – через 1 месяц как после ИПРС, так и после ИППС достоверно не различалась у девочек-подростков и женщин старшей возрастной группы. Однако у девочек, перенесших медицинский аборт, наблюдалась тенденция к увеличению активности супероксиддисмутазы на 21% ($5,7 \pm 0,7$ ед/мгНб) по сравнению с её уровнем на 2 сутки послеабортного периода ($4,5 \pm 0,3$ ед/мгНб). Аналогичная тенденция к увеличению активности указанного фермента на 28% отмечалась и в крови девочек-подростков после прерывания беременности позднего срока, где активность СОД через 1 месяц после искусственного прерывания беременности составляла в среднем $5,7 \pm 0,6$ ед/мгНб против $4,1 \pm 0,3$ ед/мгНб на 2 сутки послеабортного периода.

Активность каталазы через 1 месяц наблюдения у юных пациенток, перенесших медицинский аборт, достоверно снижалась, в сравнении со значениями аналогичного показателя на 2 сутки после аборта на 23%, составляя в среднем $58,7 \pm 3,6$ мкмоль H_2O_2 /

мкНб·мин против $76,6 \pm 5,5$ мкМоль H_2O_2 /мкНб·мин ($p < 0,05$). В это же время, активность каталазы у подростков через 1 месяц после ИППС также достоверно ($p < 0,05$) снижалась по сравнению с активностью данного фермента на 2 сутки наблюдения на 21% ($59,1 \pm 3,1$ мкМоль H_2O_2 /мкНб·мин против $74,6 \pm 6,6$ мкМоль H_2O_2 /мкНб·мин).

При анализе интенсивности перекисного окисления липидов (по уровню МДА) было выявлено, что через 3 месяца после медицинского аборта уровень малонового диальдегида у юных пациенток имел тенденцию к несколько меньшим значениям в сравнении с содержанием МДА в крови молодых женщин ($1,3 \pm 0,1$ мкМоль/мгНб и $1,6 \pm 0,1$ мкМоль/мгНб соответственно). При прерывании беременности позднего срока наблюдалась аналогичная тенденция к снижению уровню МДА в основной группе по отношению к его содержанию в крови пациенток группы сравнения – $1,1 \pm 0,1$ мкМоль/мгНб и $1,5 \pm 0,1$ мкМоль/мгНб соответственно. В это же время, при сравнении содержания малонового диальдегида в крови девочек подросткового возраста в динамике отмечалось достоверное уменьшение его содержания на 32% через 3 месяца после медицинского аборта по сравнению со значением через 1 месяц наблюдения ($p < 0,05$). У пациенток основной группы, перенесших интраамниальное введение 10%-ного NaCl с энзапростом, было выявлено, что через 3 месяца уровень малонового диальдегида также достоверно снизился на 35% по сравнению с аналогичным показателем через 1 месяц наблюдения ($p < 0,05$).

Активность супероксиддисмутазы и каталазы через 3 месяца после искусственного прерывания беременности у девочек-подростков существенно не отличалась от аналогичного показателя в крови молодых женщин как при искусственном прерывании беременности в ранние сроки, так и в сроке 18-22 недели гестации. Кроме того, средние уровни активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы – у девочек основной группы спустя 3 месяца после искусственного прерывания беременности как в ранние, так и в поздние сроки гестации статистичес-

ки значимо не отличались от аналогичных показателей, определяемых через 1 месяц послеабортного периода.

Заключение

1. На 2 сутки после искусственного прерывания беременности в ранние сроки гестации показатели гуморального звена иммунитета (содержание общих сывороточных иммуноглобулинов классов А, М и G) у девочек не отличались от аналогичных показателей у молодых женщин, перенесших ИПРС. В это же время, у юных пациенток, перенесших прерывание беременности в поздние сроки гестации, на 2 сутки наблюдения содержание Ig М было выше в сравнении со значением у пациенток старшей возрастной группы в 1,6 раза ($p < 0,05$), а содержание Ig А и G у подростков основной группы при ИППС не отличалось от значений указанных показателей в группе сравнения.

2. Через 1 месяц послеабортного периода отмечалось снижение содержания иммуноглобулина G в сыворотке крови юных пациенток в сравнении с его значением на 2 сутки наблюдения в 1,4 при проведении медицинского аборта и в 1,7 при прерывании беременности методом интраамниального введения 10%-ного NaCl с энзапростом ($p < 0,05$). В это же время, у девочек, перенесших ИППС, отмечается достоверное снижение содержания Ig А в 1,9 раза и Ig М в 1,4 раза в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями на 2 сутки наблюдения ($p < 0,05$), при этом у подростков, перенесших ИПРС, изменений содержания иммуноглобулинов А и М не наблюдалось.

3. Через 3 месяца как после медицинского аборта, так и после прерывания беременности поздних сроков содержание общих сывороточных иммуноглобулинов класса А у девочек существенно не изменялось в сравнении с показателями через 1 месяц наблюдения. Однако у юных пациенток спустя 3 месяца после прерывания беременности в 18-22 недели гестации содержание Ig G достоверно ($p < 0,05$) снижалось в 1,5 раза в сравнении со значением аналогичного показателя через 1 месяц на-

блюдения, в то же время, у подростков, перенесших ИПРС, среднее значение Ig G практически не изменялось. Содержание иммуноглобулинов М спустя 3 месяца послеабортного периода у пациенток основной группы при прерывании беременности 18-22 недели достоверно увеличивалось по сравнению с уровнем Ig М через 1 месяц наблюдения в 1,4 раза, а у девочек, перенесших медицинский аборт, в это же время, отмечена аналогичная тенденция к увеличению общего Ig М.

4. В послеабортном периоде на 2 сутки у юных пациенток отмечается дисбаланс показателей клеточного звена иммунитета, проявляющийся снижением соотношения $CD4^+/CD8^+$ до 1,0 при прерывании беременности поздних сроков и до 1,1 при проведении медицинского аборта. Кроме того, при прерывании беременности в 18-22 недели гестации на 2 сутки отмечалось увеличение относительного количества цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$) у девочек подросткового возраста в сравнении с аналогичным показателем среди юных пациенток, перенесших медицинский аборт.

5. На 2 сутки после искусственного прерывания беременности в поздние сроки происходит интенсификация перекисного окисления липидов, что проявляется повышенным содержанием малонового диальдегида в крови юных пациенток на 29%, в то время как после медицинского аборта у девочек отмечалась тенденция к увеличению наработки МДА на 18%. Кроме того, было установлено, что на 2 сутки послеабортного периода у девочек-подростков отмечается достоверное снижение активности супероксиддисмутазы в крови на 24% при искусственном прерывании беременности в ранние сроки гестации и на 27% при прерывании беременности в 18-22 недели, что необходимо учитывать при разработке методов послеабортной реабилитации для девочек-подростков. В то же время, активность каталазы у девочек независимо от метода прерывания беременности достоверно превышала значения аналогичного показателя у пациенток группы сравнения.

6. Через 1 месяц после искусственного прерывания беременности, как в ранние, так и в поздние сроки гестации, содержание ма-

лонового диальдегида у девочек и молодых женщин существенно не различалось. Также не было выявлено изменений интенсивности процессов ПОЛ (по наработке МДА) у юных пациенток в сравнении с показателями на 2 сутки послеабортного периода. В это же время у девочек отмечается достоверное снижение активности каталазы на 23% через месяц после ИПРС и на 21% после ИППС в сравнении с активностью аналогичного фермента на 2 сутки наблюдения и тенденция к увеличению активности супероксиддисмутазы (в сравнении с активностью СОД на 2 сутки наблюдения) на 21% в крови юных пациенток, которым проводился медицинский аборт и на 28% после прерывания беременности в поздние сроки гестации. У молодых женщин средний уровень малонового диальдегида спустя 1 месяц наблюдения достоверно повышался в сравнении со значением на 2 сутки – на 21% при ИПРС и на 33% при ИППС.

7. У девочек-подростков через 3 месяца после искусственного прерывания беременности наблюдается снижение интенсивности свободнорадикальных процессов в сравнении с 1 месяцем наблюдения, при этом содержание малонового диальдегида снижалось на 32% у девочек, перенесших медицинский аборт и на 35% юных пациенток при прерывании беременности в 18 – 22 недели гестации. В это же время существенных изменений активности антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы – в сравнении со значением аналогичных показателей через 1 месяц послеабортного периода у пациенток основной группы и группы сравнения независимо от срока прерывания беременности не наблюдалось.

Литература

1. Галин, А.П. Медицинские, социальные и психологические проблемы аборта у юных женщин (возможности реабилитации): автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01./ А.П. Галин; Ижевск, – 2001. – 25с.
2. Гуркин, Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей – М.: Медицина, 2009. – 692с.
3. Зелинский А.А. Патогенетическая терапия и профилактика нарушений менструальной функции и воспалительных заболеваний женских половых органов после искусственного прерывания беременно-

- сти автореф. дис. ...докт. мед. наук: 14.00.01./ А.А. Зелинский; Киев, 1992. – 42с.
4. Князева, В.О. Состояние гуморального иммунитета и перекисного окисления липидов у женщин после прерывания беременности в поздние сроки в условиях КВЧ-терапии автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01./ В.О.Князева; Новосибирск, 2007 г. – 20с.
5. Карпова, И.А. Гемостатические сдвиги при постабор-
тной реабилитации, включающей эстроген-геста-
генный препарат, их коррекция компливитом авто-
реф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.01./ И.А. Карпова;
Тюмень, 2003. – 23с.
6. Новиков, Д.К. Клеточные методы иммунодиагности-
ки / Д.К. Новиков, В. И. Новикова. – Минск: Бела-
русь, 1997. – 222с.
7. Полякова, В.А. Процессы перекисного окисления ли-
пидов и антиоксидантная активность при медицин-
ском аборте./В.А. Полякова, Е.А. Винокурова,
И.А. Карпова //Российский вестник акушера-гине-
колога. – 2007. – № 2. – С. 12 – 13.
8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских
данных. Применение пакета прикладных программ
STATISTIKA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера,
2002. – 312с.

*Поступила 18.05.2010 г.
Принята в печать 03.06.2010 г.*

НАРУШЕНИЕ ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА В МАЛОМ ТАЗУ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ТАЗОВЫМИ БОЛЯМИ

АДЕЛЬ БУКТОР

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. Цель работы – изучить гемодинамику в маточных и яичниковых венах у женщин с хроническими тазовыми болями после хирургического лечения гинекологической патологии и эмоционального состояния.

В исследование включено 139 пациенток с хроническими тазовыми болями, возникшими после хирургического лечения по поводу гинекологической патологии. Женщины были разделены на 4 группы в соответствии с объемом оперативного лечения: экстирпация матки с придатками либо надвлагалищная ампутация матки с придатками; оперативное лечение в объеме экстирпации матки или надвлагалищной ампутации матки без придатков; оперативное вмешательство на одном или обоих яичниках с сохранной маткой; оперативное лечение в объеме удаления маточных труб с одной или двух сторон.

Установлено, что у женщин с хроническими тазовыми болями формируется застой в венозном русле малого таза, что проявляется увеличением диаметра маточных и яичниковых вен, снижением пиковой систолической скорости кровотока в маточных венах.

Ключевые слова: хронические тазовые боли, маточные и яичниковые вены.

Abstract. The aim of this research was to study the hemodynamics in uterine and ovarian veins in women with chronic pelvic pain after surgical treatment of gynecologic pathology and emotional state of this category of women.

We examined a total of 139 cases with chronic pelvic pain after surgical treatment of gynecologic pathology. Women were divided into four groups according to surgical intervention: uterine extirpation with uterine adnexa or supravaginal uterine amputation with uterine adnexa; uterine extirpation without uterine adnexa or supravaginal uterine amputation without uterine adnexa; surgical intervention on one or both ovaries with intact uterus; ectomy of one or both uterine tubes.

It has been determined that stagnation in venous bed of small pelvis is formed in women with chronic pelvic pain. This is manifested in the increase of the diameter of the uterine and ovarian veins, reduction of peak systolic blood flow speed in uterine veins.

Хронические тазовые боли (ХТБ) представляют серьезную проблему. По данным различных авторов, около 30% женщин страдают нециклическими тазовыми болями, продолжающимися более 6 месяцев.

Несмотря на большое число публикаций по данной тематике, единого взгляда на вопросы диагностики и лечения ХТБ до сих пор нет, а в 30-60% случаев причина хронических тазовых болей остается невыявленной [1, 2, 4, 5]. Зачастую больные с ХТБ длительное время и безуспешно лечатся по поводу различной гинекологической патологии. Вместе с тем, причинами хронических тазовых болей

могут являться эндометриоз, миома матки, тазовое венозное полнокровие, урологические заболевания, синдром раздраженного кишечника и т.д.

Наиболее частой причиной ХТБ по данным разных авторов, является тазовое венозное полнокровие (37-40%), второй по встречаемости – эндометриоз (20-25%), на третьем месте – хронический сальпингоофорит (10-15%), затем миома матки (10-12%), в остальных случаях – кистозные изменения яичников (5-6%) и альгодисменорея (4-5%) [1, 4, 5]. В целом, распространенность варикозной болезни вен малого таза в популяции женщин репродуктивного возраста достигает 10-25% [3, 5].

Цель исследования – изучить гемодинамику в маточных и яичниковых венах у женщин с хроническими тазовыми болями после хирургического лечения гинекологической патологии и эмоционального состояния.

Методы

В исследование включено 139 пациенток с ХТБ, возникшими после хирургического лечения по поводу гинекологической патологии, которые состояли на учете в женской консультации. Женщины были разделены на 4 группы, в соответствии с объемом оперативного лечения. В 1 группу было включено 28 женщин, которым выполнено оперативное лечение в объеме экстирпации матки с придатками либо надвлагалищной ампутации матки с придатками. Во 2 группу было включено 36 женщин, которым было выполнено оперативное лечение в объеме экстирпации матки или надвлагалищной ампутации матки без придатков либо с удалением придатков с одной стороны, либо резекции яичников. В 3 группу была включена 31 пациентка после оперативного вмешательства на одном или обоих яичниках, в 4 группу – 44 женщины, после оперативного лечения в объеме удаления маточных труб с одной или двух сторон. Средний возраст женщин в 1 группе составил $51,3 \pm 2,8$ года, во 2 группе – $49,6 \pm 4,3$ года, в 3 группе – $34,1 \pm 5,2$ года, в 4 группе $28,4 \pm 3,9$ года. При сравнении групп по возрасту выявлены достоверные различия между 1 и 2 группами и 3

и 4 группами ($p < 0,01$), между 3 и 4 группами ($p < 0,05$). Всем женщинам проведено стандартное клиниколабораторное обследование, согласно протоколам диспансерного наблюдения в женской консультации, а так же дополнительно проведено ультразвуковое сканирование малого таза с доплерометрией маточных сосудов. Определялся диаметр правой и левой маточных вен, правых и левых яичниковых вен, пиковая систолическая скорость кровотока в русле маточных вен. Контрольные группы для сравнения и оценки кровотока в маточных и яичниковых венах выбирались среди здоровых женщин, сопоставимых по возрасту.

Для определения интенсивности болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), для определения эмоционального состояния женщин использовался тест Сонди в модификации Л.Н. Собчик. Тестирование состоит в том, что обследуемому лицу предлагается выбрать наиболее симпатичные и наименее приятные портреты разных мужчин и женщин. Каждый портрет по своей физиогномической и психологической сущности отражает в наиболее заостренном виде одно из основных восьми базисных человеческих влечений. Портреты распределены на 6 серий по 8 портретов в каждой серии. Личностный профиль испытуемого вырисовывается при заполнении специальных сеток. При многократных исследованиях их столько, сколько проведено обследований. Каждая отдельная сетка заполняется при очередном обследовании. Сетка представляет собой заготовку для получения профиля. Количественные показатели основываются на количестве выборов портретов одной серии, которое, в свою очередь, формируется из числа предпочитаемых и отвергаемых портретов этой серии. Затем показатели разных серий сравниваются между собой. Выделяется три вида реакций: средняя, нулевая и полная. Средняя – испытуемый выбирает в среднем 3 (от 2 до 4) из 6 портретов одной серии (т.е. одного фактора). При нулевой реакции испытуемый из 6 портретов одного фактора не выбирает ни одного портрета или выбирает, самое большее, один как симпатичный и один

как несимпатичный портрет. При полной реакции испытуемый выбирает все 6 или 5 (самое меньшее – 4) портрета одного какого-либо фактора. Нулевая реакция – при которой испытуемый не выбирает ни одного или выбирает как симпатичный (или несимпатичный) только один портрет из соответствующего фактора, представляет крайнюю степень выраженности раскрываемого данным фактором влечения, но в состоянии разряженного, отреагирования, удовлетворения данной потребности. Полная реакция – так обозначается выбор, при котором 6, 5 или, самое меньшее, 4 портрета одного и того же фактора отобраны все равно как: предпочитаемые или отвергаемые. Согласно опыту, такой выбор выявляет то влечение или личностную тенденцию, которая оказывает наибольшее динамическое воздействие, т.е. требует разрешения. При этом реакция может быть позитивной, если все (или почти все) выборы выявлены как симпатичные, и негативной, если все (или почти все) выборы расцениваются как несимпатичные. Для статистической обработки материала использован пакет программ Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Рассчитывалась медиана Ме и интерквартильный размах (25-75%). Критический уровень достоверности принимался при $p < 0,05$, рассчитанный при использовании критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Данные обследования женщин по результатам визуальной аналоговой шкалы представлены в таблице 1.

При анализе этих данных, установлено, что в группе 1 и группе 2 отсутствуют различия между интенсивностью болевого синдрома, тогда как в группе 3 и 4 преобладают женщины с умеренным болевым синдромом. Также следует отметить, что в 3 и 4 группах отмечаются случаи появления сильных болевых ощущений после хирургического лечения. При бимануальном влагалищном исследовании женщин 1 группы было выявлено, что во всех случаях были явления тазового ганглионита (боковые стенки таза были болезненны при пальпации). Также имело место сочетание с варикозным расширением геморроидальных вен в 8 случаях (29% женщин). Эндометриоз культи влагалища выявлен у 2 женщин (7% случаев) 1 группы. При бимануальном исследовании женщин 2 группы явления тазового ганглионита выявлено у 34 женщин (92% случаев), сочетание с варикозно расширенными геморроидальными венами выявлено у 13 женщин (36% женщин), эндометриоз культи шейки матки у 3 женщин (8% случаев). В 3 группе тазовый ганглионит встречался у 9 женщин (29%), при этом болевой синдром

Таблица 1

Распределение женщин согласно проявлению болевого синдрома

Интенсивность болевого синдрома	1 группа (n=28)	2 группа (n=36)	3 группа (n=31)	4 группа (n=44)
Слабая боль (1-4 балла по ВАШ)	28 100%	32 89%	11 35%	13 30%
Умеренная боль (5-7 баллов по ВАШ)	-	4 11%	17 55%	27 61%
Сильная боль (8-10 баллов по ВАШ)	-	-	3 10%	4 9%
Интенсивность болевого синдрома	1 группа (n=28)	2 группа (n=36)	3 группа (n=31)	4 группа (n=44)
Слабая боль (1-4 балла по ВАШ)	28 100%	32 89%	11 35%	13 30%
Умеренная боль (5-7 баллов по ВАШ)	-	4 11%	17 55%	27 61%
Сильная боль (8-10 баллов по ВАШ)	-	-	3 10%	4 9%

оценивался как слабая боль. Варикозно расширенные геморроидальные вены встречались в 7 случаях (23% случаев). Позадишеечный эндометриоз диагностирован в 1 случае (3% женщин). У остальных 23 женщин (74% случаев) 3 группы при бимануальном влагалищном исследовании не обнаруживалось органических изменений, которые могли бы объяснить возникновение болевого синдрома. В 4 группе явления тазового ганглионита обнаружены у 7 женщин (16% случаев), варикозно расширенные геморроидальные вены у 5 женщин (11%), эндометриоз шейки матки у 3 женщин (7%). У оставшихся 32 женщин (73% женщин) 4 группы при бимануальном влагалищном исследовании не было установлено органических изменений, которые могли бы объяснить возникновение болевого синдрома.

Данные ультразвукового исследования и доплерометрии венозного русла малого таза представлены в таблице 2.

У женщин с синдромом хронической тазовой боли после хирургического лечения гинекологической патологии при ультразвуковом исследовании был выявлен венозный застой в органах малого таза, который прояв-

лялся увеличением диаметра практически всех основных венозных коллекторов малого таза и снижением пиковой систолической скорости в русле маточных вен. Во 2 группе диаметр вен и кровоток определялся только в яичниковых венах в силу объема оперативного лечения в данной группе. Диаметр правой яичниковой вены составил 0,49; 0,44-0,52 см, левой – 0,48; 0,46-0,53 см, что статистически значимо больше, чем в контрольной группе – 0,21; 0,18-0,23 см и 0,22; 0,17-0,26 см соответственно. В 3 группе диаметр правой маточной вены статистически значимо не отличался от диаметра одноименной вены контрольной группы и составил 0,51; 0,33-1,11 см и 0,39; 0,37-0,52 см соответственно. Однако медианные значения диаметра левой маточной вены у женщин 3 группы были выше в 2,4 раза по сравнению с контрольной и составили 1,04; 0,98-1,13 см и 0,44; 0,38-0,47 см соответственно. Похожая картина наблюдается и в различиях диаметров яичниковых вен справа и слева у женщин 3 группы. Статистически значимые различия наблюдаются между диаметрами яичниковой вены слева: в 3 группе – 0,39; 0,34-0,41 см, в контрольной – 0,24; 0,21-0,27 см ($p < 0,05$), справа в 3 группе –

Таблица 2

Данные ультразвукового и доплерометрического исследования венозной системы малого таза у женщин с синдромом хронической тазовой боли после хирургического лечения гинекологической патологии

Сторона	2 группа (n=36)	контроль (N=20)	3 группа (n=31)	контроль (N=20)	4 группа (n=44)	Контроль (N=20)
Диаметр маточных вен, см						
Правая	-	-	0,51; 0,33-1,11	0,39; 0,37-0,52	0,88; 0,68-1,06*	0,38; 0,36-0,41
Левая	-	-	1,04; 0,98-1,13*	0,44; 0,38-0,47	0,92; 0,73-1,04*	0,37; 0,31-0,49
Диаметр яичниковых вен, см						
Правая	0,49; 0,44- 0,52*	0,21; 0,18-0,23	0,33; 0,21-0,34	0,23; 0,19-0,29	0,57; 0,32-0,64*	0,25; 0,21-0,32
Левая	0,48; 0,46- 0,53*	0,22; 0,17-0,26	0,39; 0,34- 0,41*	0,24; 0,21-0,27	0,54; 0,34-0,61*	0,23; 0,17-0,27
Пиковая систолическая скорость кровотока в русле маточных вен (см/с)						
Правая	-	-	3,97; 3,55-4,26*	6,37; 6,24-6,51	1,81; 1,42-2,03*	7,12; 6,29-7,38
Левая	-	-	4,04; 3,66-4,29*	6,22; 6,17-6,35	1,42; 1,14-1,97*	6,98; 6,32-7,21

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

0,33; 0,21-0,34см, в контрольной – 0,23; 0,19-0,29см ($p>0,05$). Пиковая систолическая скорость в маточных венах у женщин 3 группы справа и слева была достоверно ниже, чем в контроле, на 47,7% и 36,1% и составили справа 3,97; 3,55-4,26 см/с и 6,37; 6,24-6,51 см/с, слева 4,04; 3,66-4,29 см/с и 6,22; 6,17-6,35см/с соответственно.

У женщин 4 группы диаметр маточных вен справа и слева в 2,4 раза больше диаметра маточных вен в контрольной группе и составил 0,88; 0,68-1,06 см и 0,92; 0,73-1,04 см и 0,38; 0,36-0,41 см и 0,37; 0,31-0,49 см соответственно. Аналогичная ситуация сложилась и в бассейне яичниковых вен правой и левой стороны. Следует отметить, что пиковая скорость кровотока в маточных артериях женщин 4 группы составила: справа 25,4% пиковой скорости кровотока у женщин контрольной группы 1,81; 1,42-2,03 см/с и 7,12; 6,29-7,38 см/с соответственно и 16,0% 6,98; 6,32-7,21 от пикового кровотока контрольной группы слева – 1,42; 1,14-1,97 см/с и 6,98; 6,32-7,21 см/с соответственно. Данные факты свидетельствуют о том, что хирургическое лечение является фактором, провоцирующим гемодинамические расстройства в основных венозных коллекторах малого таза, формирование полнокровия в малом тазу, венозный застой.

Эмоциональная характеристика личности женщин согласно данным тестирования в исследуемых группах представлена в таблице 3.

При анализе структуры личности пациенток обращает на себя внимание тот факт, что нарушение сексуальной удовлетворенности с признаками эмоционального мазохизма присутствуют в 29% случаях 1 и 2 группы женщин, у 68% случаев 3 группы и 58% случаев 4 группы. Однако наличие высокой частоты встречаемости амбивалентной реакции в 1 и 2 группах 29% случаев и 17% случаев соответственно нивелируют разницу по этому вектору между группами. Это позволяет сделать вывод о том, что возникновение хронической тазовой боли после перенесенного хирургического лечения нарушает сексуальное функционирование женщин, приводит к формированию стойкого восприятия себя неполноценной.

При анализе вектора Р обращает на себя внимание увеличение положительных выборов в 4 группе до 77%, против 14% в 1 группе, 21% во второй группе и 32% в 3 группе. Данный факт подтверждает то, что длительное болевое воздействие на организм вызывает психосоматическое отреагирование, сомнения, формирует моральную раздвоенность, способствует возникновению принципиальной дилеммы, которая, возможно, направит жизнь в другое русло. Делит жизнь на «до боли и после». Вызывает у этих женщин неясное ощущение чувства вины, определенного морального дискомфорта, что не позволяет им обращаться за помощью к врачам своевременно. А перенос вины на врачей прово-

Таблица 3

Результаты тестирования по методу Сонди в модификации Собчик женщин, страдающих хронической тазовой болью после хирургического лечения гинекологической патологии

Группа	Выбор портрета	Вектор S		Вектор P		Вектор Sch		Вектор C	
Группа 1	Положительный выбор	6	29%	3	14%	1	5%	3	14
	Отрицательный выбор	9	43%	16	76%	17	81%	18	86%
	Амбивалентная реакция	6	29%	2	10%	3	14%	0	0%
Группа 2	Положительный выбор	7	29%	5	21%	2	8%	2	8%
	Отрицательный выбор	13	54%	17	71%	19	79%	17	71%
	Амбивалентная реакция	4	17%	2	8%	3	13%	5	21%
Группа 3	Положительный выбор	15	68%	7	32%	6	27%	2	9%
	Отрицательный выбор	3	14%	9	41%	15	68%	19	86%
	Амбивалентная реакция	4	18%	6	27%	1	5%	1	5%
Группа 4	Положительный выбор	18	58%	24	77%	19	61%	13	42%
	Отрицательный выбор	12	39%	1	3%	7	23%	7	23%
	Амбивалентная реакция	1	3%	6	19%	5	16%	11	35%

цирует агрессивное поведение, что опять, в свою очередь, затрудняет диагностический поиск и терапевтическое воздействие.

Анализ вектора Sch показал, что в группах 1, 2 и 3 преобладает отрицательный выбор 81%, 79% и 68% соответственно, что указывает на личность отвергнутую, которая пытается включить других в круг своего общения. Деструктивные тенденции, направленные на организм могут принимать различные формы, вплоть до самоубийства. Преобладание положительного выбора в 4 группе (61% случаев) характеризует личность как инфантильную, нарцисстическую. Это, например, может способствовать формированию болевого синдрома в тазу как способа демонстративности поведения, привлечения внимания со стороны окружающих, поиск вторичной выгоды болезни.

Анализ вектора C показал, что преобладание отрицательных выборов указывает на формирование доминирования в межличностных отношениях, гиперответственности с одновременной неспособностью построения новых, устойчивых социальных связей. Преобладание в 4 группе положительных выборов и амбивалентных реакций свидетельствует о развитии сексуальной неустойчивости, полной двойственности в сфере контактов, чрезмерной коммуникабельности или замкнутости, склонности к фобиям, страху, подавленности.

Заключение

1. У женщин с синдромом хронической тазовой боли после хирургического лечения гинекологической патологии обнаруживается увеличение диаметров основных венозных

коллекторов малого таза в 2,4 раза, что влечет за собой замедление кровотока по маточным венам у данной категории женщин.

2. Пиковая скорость кровотока в русле маточных вен у женщин 3 группы составила справа и слева от пиковой скорости кровотока в контрольной группе 47,7% и 36,1% соответственно. А у женщин 4 группы пиковая систолическая скорость кровотока в маточных венах по сравнению с контрольной составила: справа всего лишь 25,4% пиковой скорости кровотока, слева – 16,0%.

3. Состояние эмоциональной сферы женщин согласно данным теста Сонди характеризуется как нереализованное сексуальное влечение с проявлениями мазохистических тенденций у женщин с ХТБ в 68% случаев, увеличение тревожности и пессимистический настрой на будущее в 76,3% случаев, состояние конфликтной зависимости от родителей – 52,3%, не удовлетворенность профессиональным статусом – 41,8%, завышенные притязания – 38,7%, гиперответственность и демонстративное проявление человеколюбия – 37,9%.

Литература

1. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза / Н.В. Рымашевский [и др.]; под общ. ред. Рымашевского Н.В. – Ростов-н/Дону: 2000. – 109 с.
2. Роузвиз, С.К. Гинекология: пер. с англ.; / С.К.Роузвиз; под общ. ред. Э.К. Айламазян. – М.: МЕДПресс-информ, 2004. – 520 с.
3. Система обследования и лечение больных с варикозоматариоцеле / О.А. Орлова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – №2. – С. 40-45
4. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике / Г.А. Савицкий [и др.]. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 144 с.
5. Хроническая тазовая боль / А.Н. Белова [и др.]; под общ. ред. А.Н. Беловой. – М.: Антидор, 2007. – 572 с.

Поступила 27.05.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ПРЕДШЕСТВЕННИКИ И МЕТАБОЛИТЫ КАТЕХОЛАМИНОВ СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ДЕТЕЙ И АДАПТАЦИЯ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

ШЕРЕШИК Т.С., ШЕЙБАК Л.Н., ДОРОШЕНКО Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Целью исследования явилось изучение показателей катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей при некоторых особенностях родоразрешения и оценка вероятности развития некоторых патологических состояний в раннем неонатальном периоде.

Показано, что в сыворотке пуповинной крови доношенных новорождённых детей содержание метаболитов дофамина снижается при родоразрешении путём операции кесарева сечения, амниотомии, родостимуляции окситоцином и родовозбуждении простином. Причем при амниотомии и родовозбуждении простином несколько повышено содержание предшественника дофамина, уровень которого может отражать синтез медиатора. Приведён анализ показателей катехоламинов при некоторых особенностях течения периода ранней неонатальной адаптации. Повышение уровня предшественника дофамина в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей может быть ассоциировано с развитием желтушного, геморрагического и синдрома фетального инфицирования. Данные особенности метаболизма дофамина у доношенных новорожденных детей следует учитывать при проведении лечебных мероприятий в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорождённые, доношенные, пуповинная кровь, катехоламины.

Abstract. The aim of the study was to investigate the indices of catecholamines exchange in umbilical cord blood serum of full-term neonates in some peculiar cases of delivery and to estimate the possibility of some pathological conditions development in early neonatal period.

It has been shown that the content of dopamine degradation products decreases in umbilical cord blood serum of full-term newborns delivered by cesarean section and after induced labor. Amniotomy and labor induced with prostin lead to the increase in the content of dopamine precursor, the level of which expresses transmitter synthesis. The indices of catecholamines during the course of early adaptation period have been analyzed. The elevation of dopamine precursor concentration in umbilical cord blood serum of newborns may be associated with the development of icteritious, hemorrhagic syndromes and the syndrome of intrauterine infection. These features of dopamine metabolism should be taken into account when some therapeutic measures are performed in early neonatal period.

Переход ребёнка от внутриутробного существования к самостоятельной жизни и приспособление к условиям новой среды обитания имеют решающее значение для здоровья человека в последующие периоды жизни. В настоящее время наблюдается отчётливое возрастание частоты патоло-

гии плода, приводящее к нарушению адаптации в периоде новорождённости. В зависимости от ряда причин у детей в раннем неонатальном периоде могут наблюдаться неадекватно низкая или чрезмерно высокая функциональная активность органов и систем, недостаточно координированные реакции, повышенная истощаемость функций и срывы адаптации в виде нарушения мозгового кровообращения, синдрома дыхательных расстройств,

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, ГрГМУ, кафедра педиатрии №2, тел. (МТС) 7828093, e-mail: vsheibak@gmail.com. – Шейбак Л.Н.

отечного и геморрагического синдромов, гипогликемии и гипокалиемии, конъюгационной желтухи, гормоно- и энергодефицитных состояний. На основе этих патологических процессов возможно развитие энцефалопатии, рецидивирующих заболеваний органов дыхания, морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы, анемии, аллергии и других хронических заболеваний. Выявление начальных проявлений патологических процессов, своевременная их коррекция и профилактика позволяют предотвратить последствия или снизить их интенсивность. Огромное влияние на процессы адаптации оказывает симпатно-адреналовая система, состояние которой могут отражать уровни медиаторов и гормонов (дофамин, норадреналин и адреналин в биологических жидкостях). Оптимизация процессов адаптации является одним из важных резервов снижения детской заболеваемости и смертности.

Целью работы явилось изучение показателей катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови у доношенных новорожденных детей при некоторых особенностях родоразрешения и оценка вероятности развития некоторых патологических состояний в раннем неонатальном периоде.

Методы

Было обследовано 143 доношенных новорожденных ребёнка. Антропометрические показатели у них составили: масса тела – $3481,8 \pm 40,1$ г, длина тела – $52,5 \pm 0,2$ см, окружность головы – $35,4 \pm 0,1$ см. Среди обследованных новорожденных родились путем операции кесарева сечения 25 (17,5%) детей. Плановое кесарево сечение было проведено у 17 женщин. Оперативное родоразрешение под эндотрахеальным наркозом было проведено в 92% случаев. Амниотомия как способ родовозбуждения проводилась у 23 (16%) женщин, простин использовался у 20 (14%) женщин, родостимуляция окситоцином у 20 (14%) рожениц.

Группу контроля составили 14 доношенных детей, родившихся естественным путём без дополнительных акушерских мероприятий, ранний неонатальный период у которых про-

текал без особенностей. Антропометрические показатели у них составили: масса тела – $3394,3 \pm 51,2$ г, длина тела – $52,1 \pm 0,4$ см, окружность головы – $34,9 \pm 0,2$ см.

Нами изучены особенности течения периода ранней неонатальной адаптации в исследуемой и контрольной группах новорожденных детей и содержание предшественников и метаболитов катехоламинов у них в сыворотке пуповинной крови. При анализе объективного статуса новорожденных детей учитывалось наличие и выраженность пограничных состояний в ранний неонатальный период, проявления фетального инфицирования, желтушного, геморрагического и анемического синдромов, а также наличие дефицита массы тела при рождении.

Синдром внутриутробного (фетального) инфицирования наблюдался у 45 (31,5%) доношенных детей, локальный кожный геморрагический синдром – у 34 (23,8%), желтушный синдром – у 21 (14,7%), анемический синдром у 11 (7,7%). 14 детей родились маловесными к сроку гестации. Средняя масса тела маловесных детей составила $2878,3 \pm 15,7$ г, длина тела – $50,4 \pm 0,3$ см, окружность головы – $34,1 \pm 0,2$ см.

Измерение концентрации тирозина, 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA) проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, приём и обработка данных с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Статистический анализ показателей катехоламинового обмена проведён с применением Т-статистики и критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Исходным субстратом для образования катехоламинов является аминокислота тирозин. После её гидроксирования образуется дигидроксифенилаланин (DOPA), который является непосредственным предшественником катехоламинов. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, но обладает относительно невысокой биологической активностью. В дальнейшем из DOPA образуется дофа-

мин. В результате деградации дофамина образуется дигидроксифенилуксусная (DOPAC) и гомованилиновая (HVA) кислоты [1, 2].

У новорожденных детей, родившихся оперативным путем, обнаружено более низкое содержание метаболитов дофамина при практически одинаковом, чем в группе контроля, содержании его предшественников. Уровень тирозина в сыворотке пуповинной крови существенно не отличался от показателей в контрольной группе новорожденных детей. Концентрация DOPA в сыворотке пуповинной крови детей, рожденных оперативным путём, составила в среднем $59,8 \pm 7,2$ нмоль/л, что незначительно превышало аналогичный показатель у детей, рожденных естественным путём (таблица 1). Одновременно с этим, выявлено значительно более низкое содержание продуктов деградации дофамина – DOPAC ($405,9 \pm 43,2$ против $651,8 \pm 85,7$ нмоль/л в контрольной группе) и HVA ($775,1 \pm 61,3$ против $1346,2 \pm 80,9$ нмоль/л в контрольной группе).

Достоверное снижение количества метаболитов дофамина в случае оперативного родоразрешения, вероятно, обусловлено снижением его синтеза или активности дофаминовой системы, что может усугублять течение раннего адаптационного процесса. Повышение DOPAC и HVA при естественном родоразрешении свидетельствует об активации нейро-эндокринной системы, что помогает

новорождённому ребенку лучше адаптироваться к условиям окружающей среды [3,4].

Характерными клиническими особенностями неонатального периода у младенцев при родоразрешении путем операции кесарева сечения являются большая потеря и позднее восстановление первоначальной массы тела. Физиологическая убыль массы тела легкой степени отмечалась у 64% новорожденных детей, родившихся оперативным, и составила в среднем $179,4 \pm 7,8$ г. У 36% новорожденных данный показатель был равен $282,5 \pm 41,0$ г (более 6%, средней тяжести). В контрольной группе физиологическая убыль массы тела легкой степени отмечалась у 92% детей и составила в среднем $142,1 \pm 11,0$ г. Время отделения пуповинного остатка не различалось в обеих группах. У 44% (11 детей) новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения, наблюдался синдром фетального инфицирования, у 4 – ди-адаптационный синдром [5,6].

Нами выявлено аналогичное изменение показателей метаболитов катехоламинов в сыворотке пуповинной крови у новорожденных детей при амниотомии у рожениц. Отмечалось достоверное снижение концентраций DOPAC и HVA в сыворотке пуповинной крови (таблица 1). Вероятно, выполненная у матерей амниотомия является фактором напряжения симпато-адреналовой системы у новорожденных детей. В данной группе детей отмечалась тенденция к повышению содержа-

Таблица 1

Показатели катехоламинового обмена в сыворотке крови у новорожденных детей при некоторых особенностях родоразрешения

	Тирозин, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
Кесарево сечение (n=25)	$59,3 \pm 3,9$	$59,8 \pm 7,2$	$405,9 \pm 43,2^*$	$775,1 \pm 61,3^*$
Амниотомия (n=23)	$59,3 \pm 4,2$	$108,4 \pm 39,9$	$407,4 \pm 38,2^*$	$613,4 \pm 55,3^*$
Родовозбуждение простином (n=20)	$60,9 \pm 3,2$	$318,2 \pm 59,0^*$	$343,2 \pm 34,0^*$	$1192,2 \pm 190,3$
Родостимуляция окситоцином (n=20)	$60,5 \pm 4,9$	$45,1 \pm 5,7$	$356,8 \pm 34,7^*$	$582,7 \pm 68,3^*$
Контроль (n=14)	$60,1 \pm 3,9$	$50,6 \pm 7,5$	$651,8 \pm 85,7$	$1346,2 \pm 80,9$

Примечание: * – достоверность при сравнении с контрольной группой ($p < 0,01-0,001$).

ния предшественника дофамина, DOPA, в сыворотке пуповинной крови.

Изолированное использование прости-на с целью родовозбуждения также способствовало изменению показателей катехоламинового обмена у новорожденных детей. Нами получено достоверное снижение показателей DOPAC на фоне повышенного содержания DOPA. Повышенное выделение гомованилиновой кислоты свидетельствует об активной утилизации катехоламинов. Вероятно, снижение продуктов деградации катехоламинов на фоне высокого уровня их предшественников свидетельствует о недостаточном синтезе катехоламинов у новорождённых детей и, следовательно, высокой вероятности развития у них дизадаптационного синдрома [6].

Коррекция родовой деятельности у рожениц окситоцином также значительно изменяет показатели катехоламинового обмена у новорожденных детей. При практически одинаковом содержании тирозина в сыворотке пуповинной крови новорождённых детей исследуемой и контрольной группы отмечены достоверно более низкие уровни DOPA, DOPAC и HVA, что, вероятно, обусловлено снижением активности ферментов, контролирующих данные превращения, и, соответственно, снижением выброса дофамина. Вероятно, в данном случае имеется менее выраженный «катехоламиновый ответ» и высокая вероятность истощения в дальнейшем адаптационного процесса. По данным литературы известно, что в процессе искусственного усиления сократительной деятельности матки происходит снижение антистрессовой устойчивости плода, подавление его защитно-приспособительных возможнос-

тей. Использование окситоцина для усиления родовой деятельности оказывает менее благоприятное воздействие на состояние плода и новорождённого в сравнении с препаратами, содержащими простагландины [7].

При анализе особенностей течения раннего неонатального периода и показателей катехоламинового обмена нами получено увеличение содержания предшественника дофамина и снижение уровней его метаболитов при локальном геморрагическом синдроме (таблица 2). По данным литературы, появление большого количества биогенных аминов в тканях может вызвать значительное нарушение местного кровообращения и повышение проницаемости сосудов [8]. Желтушный синдром также сопровождался увеличением выработки дофамина и снижением образования продуктов его деградации. Так как печень является органом, утилизирующим биогенные амины, при нарушении функции гепатоцитов концентрация в крови данных биологически активных веществ может возрастать [9].

У новорождённых детей с желтушным синдромом 28% детей имели потерю массы тела более 6% (в контроле – 7%). Отделение пуповинного остатка в возрастном аспекте существенно не отличалось в исследуемой и контрольной группах.

Нами получены однонаправленные изменения синтеза и деградации катехоламинов при желтушном синдроме и синдроме фетального инфицирования. У 16 новорождённых детей наблюдалось сочетание данных синдромов (11%). Мы получили достоверное увеличение концентрации DOPA и снижение DOPAC и HVA в сыворотке пуповинной крови

Таблица 2

Показатели катехоламинового обмена у новорождённых детей с особенностями течения периода ранней адаптации

	Тирозин, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
Желтушный синдром(n=21)	58,9±4,2	83,9±4,3*	525,2±41,1	897,3±94,8*
СВУИ(n=45)	60,6±2,6	92,3±4,7*	505,3±53,8	801,3±63,9*
ЛКГС(n=34)	59,9±3,8	76,0±5,4*	379,6±33,4*	743,4±83,4*
Контроль(n=14)	60,1±3,9	50,6±7,5	651,8±85,7	1346,2±80,9

Примечание: * – достоверность при сравнении с контрольной группой (p<0,01-0,001).

новорожденных детей, инфицированных внутриутробно (амниотическое инфицирование). Внутриутробная инфекция наблюдалась у 8 новорожденных детей. Отмечена тенденция снижения всех показателей катехоламинового обмена у детей с врожденной пневмонией (уровень тирозина составил $55,1 \pm 8,1$ нмоль/мл, DOPA – $37,7 \pm 8,1$ нмоль/л, DOPAC – $414,0 \pm 66,0$ нмоль/л, HVA – $635 \pm 138,6$ нмоль/л).

Концентрация DOPA в сыворотке пуповинной крови маловесных к сроку гестации детей составила в среднем $45,6 \pm 6,8$ нмоль/л (в контроле $50,6 \pm 7,5$ нмоль/л, $p > 0,05$). Некоторое снижение содержания предшественника дофамина, вероятно, обусловлено низкой активностью фермента тирозингидроксилазы в печени маловесных к сроку гестации детей на фоне сниженного содержания исходного субстрата образования катехоламинов - аминокислоты тирозина ($55,6 \pm 5,1$ против $60,1 \pm 3,9$ нмоль/мл, $p > 0,05$). Известно, что активность фенилаланингидроксилазы у новорожденных очень низкая, что ограничивает расщепление фенилаланина и синтез тирозина, делая последний незаменимым для новорожденных [8,9]. Нами получено снижение продуктов деградации дофамина в сыворотке пуповинной крови у новорожденных детей с дефицитом массы тела при рождении – DOPAC ($553,2 \pm 65,3$ против $651,8 \pm 85,7$ нмоль/л, $p > 0,05$) и HVA ($882,0 \pm 72,0$ против $1346,2 \pm 80,9$ нмоль/л, $p < 0,001$). Снижение уровня предшественников и продуктов деградации катехоламинов свидетельствует о нарушении катехоламинового обмена, вплоть до истощения, видимо обусловленного недостаточным синтезом аминов.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют утверждать, что в сыворотке пуповинной крови доношенных новорожденных детей содержание метаболитов дофамина снижено при родоразрешении путем операции кесарева сечения, амниотомии, родостимуляции окситоцином и родовозбуждении простагмолем. Причем, при амниотомии и родовозбуждении простагмолем несколько повышено содержание предшественника дофамина, что подтверждает наличие стрессовой ситуации для плода при использовании данных мероприятий в акушерстве. Значительное

снижение продуктов деградации дофамина во всех исследуемых группах предполагает снижение процесса выведения дофамина и ролонгирование стрессовой ситуации для новорожденного ребенка после рождения. Родовозбуждение простагмолем в акушерстве является наиболее щадящим для новорожденного ребенка в связи с быстрой нормализацией показателей продуктов деградации дофамина.

Повышение уровня DOPA в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей может быть ассоциировано с развитием желтушного, геморрагического и синдрома фетального инфицирования. При желтушном и синдроме фетального инфицирования имеет место одностороннее изменение катехоламинового обмена. Данные особенности метаболизма дофамина у доношенных новорожденных детей следует учитывать при проведении лечебных мероприятий в раннем неонатальном периоде.

Литература

1. Бережанская, С. Б. Уровень биогенных аминов в крови детей с перинатальным гипоксически-ишемическим и травматическим поражением ЦНС / С. Б. Бережанская, Е. А. Лукьянова // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 23-26.
2. Угрюмов, М. В. Нейроны мозга, частично экспрессирующие моноаминергический фенотип: локализация, развитие и функциональное значение / М. В. Угрюмов // Успехи физиол. наук. – 2007. – № 2. – С. 3-20.
3. Wang, J. X. The influence of mode of delivery on the level of catecholamines in umbilical cord blood of neonates / J. X. Wang, W. Y. Zhang // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – Vol. 89, N 19. – P. 1340-1342.
4. Schulpins, K. H. The effect of the mode of delivery on maternal-neonatal interleukin-6, biogenic amine and their precursor amino acid concentrations / K. H. Schulpins, G. D. Vlachos // Clin. Chem. Lab. Med. – 2008. – Vol. 46, N 11. – P. 1624-1630.
5. Елиневская, Г.Ф. Заболевания у новорожденных детей / Г.Ф. Елиневская, Б.Л. Елиневский. – Минск: Беларусь, 2004. – 204 с.
6. Меерсон, Ф. З. Физиология адаптационных процессов / Ф. З. Меерсон. – Москва: Наука, 1986. – 653 с.
7. Макаров, И. О. Течение и ведение беременности по триместрам / И. О. Макаров, И. С. Сидорова. – Москва: Миа, 2007. – 304 с.
8. Зайко, Н. Н. Учебник по патологической физиологии / Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць. – Киев: Логос, 1996. – 644 с.
9. Атаман, А. В. Патологическая физиология в вопросах и ответах: учебное пособие / А. В. Атаман. – Киев: Вища шк., 2000. – 608 с.

Поступила 08.02.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛИМФЕДЕМЕ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ШЛЯХТУНОВ Е.А.*, ЛУД Н.Г.*, СОЛОДКОВ А.П.***, ХОТЕТОВСКАЯ Ж.В.*

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

УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»***

Резюме. Изучено состояние функции эндотелия сосудов у больных раком молочной железы в процессе хирургического лечения, а также у больных, у которых специальное лечение рака молочной железы осложнилось развитием вторичной лимфедемы верхней конечности. После радикальной операции по поводу рака молочной железы у 75% обследованных женщин обнаружено достоверное снижение циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению с группой контроля ($p=0,039$). Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток коррелировало с изменениями скоростных показателей артериального кровотока. У больных с лимфедемой верхней конечности наблюдалось достоверное увеличение десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток, а также снижение процента неповрежденных клеток по сравнению с группой контроля ($p=0,011$). У больных вторичной лимфедемой верхней конечности в 55% случаев при помощи доплерографии обнаружено выраженное сдавление подмышечной и проксимального отдела плечевой артерии, в 47,5% случаев экстравазальная компрессия подмышечной вены. Данные изменения достоверно коррелировали с количеством циркулирующих эндотелиальных клеток, степенью отека, объемом операции. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия, которое играет существенную роль в патогенезе лимфедемы, а количество циркулирующих эндотелиальных клеток может служить своеобразным индикатором состояния артериальной и венозной гемодинамики верхней конечности.

Ключевые слова: рак молочной железы, лимфедема, эндотелий, гемодинамика.

Abstract. The condition of endothelium function of the vessels in patients with breast cancer in the course of surgical treatment, and also in patients in whom special treatment for breast cancer was complicated by the development of secondary lymphedema of the upper limb was studied. After radical operation for breast cancer in 75% of the examined women the reliable decrease of the circulating endothelial cells in comparison with the control group ($p=0,039$) was revealed. The change in quantity of the circulating endothelial cells correlated with the changes in the arterial circulation rate indices. In patients with lymphedema of the upper limb the reliable increase in the desquamated circulating endothelial cells, and also the decrease in the percentage of the intact cells in comparison with the control group ($p=0,011$) was observed. In patients with secondary lymphedema of the upper limb in 55% of cases with the help of Doppler study expressed compression of the axillary and humeral arteries was revealed, in 47,5% of cases external compression of the axillary vein was found out. The given changes reliably correlated with the quantity of the circulating endothelial cells, the degree of lymphedema, and the operation volume. The results of the research testify to the damage of the endothelium functional condition, which plays an essential role in the pathogenesis of lymphedema, and the quantity of the circulating endothelial cells can serve as a peculiar indicator of the condition of arterial and venous haemodynamics of the upper limb.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, р.тел. 22-64-16, моб. +35729-343-14-01, e-mail: Evgenij-Shlyakhtunov@yandex.ru. – Шляхтунов Е.А.

Вторичная лимфедема верхней конечности (ВК), развивающаяся после лечения рака молочной железы (РМЖ), – это результат патологических изменений лимфатической системы конечности вследствие хирургического и лучевого воздействия на лимфатический аппарат подмышечно-подключично-подлопаточной области, окружающие ткани и сосуды [1].

Лимфатический отек после хирургического лечения наблюдается в 10-15%, а после комбинированного – более чем в 50% случаев [2, 3, 4]. Следует отметить, что послеоперационная лучевая терапия (ЛТ) применяется для лечения РМЖ начиная с I стадии опухолевого процесса при выполнении органосохраняющих операций, а у больных III стадии она является обязательным компонентом программы лечения [5].

Немаловажную роль в развитии лимфедемы конечностей играет состояние сосудистого эндотелия. Любое повреждение эндотелия сосудов (механическое, лучевое, воспалительное) запускает реакции перекисного окисления липидов, агрегации, свертывания, вызывает спазм сосуда, прекращается образование антиагрегантов [6, 7].

Сравнительно небольшое число работ посвящено изучению состоянию эндотелия при различных патологических состояниях. Большинство работ характеризуются исследованием эндотелиальной дисфункции при хронической патологии сердечно-сосудистой системы [8]. Единичные публикации отражают состояние эндотелиальной выстилки сосудов при острых хирургических состояниях (тромбоз вен нижних конечностей) [9].

Цель исследования – определение роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе вторичной лимфедемы ВК у больных РМЖ.

Методы

В исследовании принимали участие 76 больных РМЖ, которые лечились на базе УЗ «ВОКОД» и ГУ «РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова» в период 2007-2009гг.

I группа состояла из 36 женщин, критериями включения в которую были: наличие у

пациенток морфологически верифицированного РМЖ I-III C стадии, которые подлежали специальному радикальному хирургическому, химиотерапевтическому, лучевому и гормональному лечению, независимо от возраста, наличия либо отсутствия сопутствующей патологии. В данную группу не включались больные с IV стадией опухолевого процесса.

2 группа состояла из 40 ранее радикально пролеченных женщин по поводу РМЖ. Критериями включения в данную группу были: наличие у пациенток проявлений вторичной лимфедемы ВК на стороне оперативного вмешательства и нуждающиеся в проведении реабилитационных мероприятий. В данную группу не включались больные с подтвержденным злокачественным происхождением вторичной лимфедемы ВК.

В первой группе обследованных больных средний возраст ($M \pm SD$) составил $56 \pm 11,3$ лет с индивидуальными колебаниями от 34 до 80 лет. 68,3% женщин лечилась по поводу РМЖ на фоне возрастных гормональных перестроек овариально-менструального статуса (пре-, мено- и постменопауза).

Ведущее место среди висцеральной патологии занимало ожирение – 41,5%, далее болезни сердечно – сосудистой системы, среди которых лидировала артериальная гипертензия (АГ) – 45 женщин (37,5%). Наблюдалось сочетание терапевтических патологий: АГ с ишемической болезнью сердца (ИБС), ожирением и болезнями легких.

Подавляющее большинство пациенток составляли больные РМЖ I и IIА стадий (64,5%), при этом более «запущенные» IIВ – IIС составили 35,5%.

Пациентки получали лечение основного заболевания согласно приказу МЗ РБ №80 от 9 февраля 2007 г. [5].

Средний возраст больных второй группы ($M \pm SD$) составил $56,2 \pm 11,8$ лет с индивидуальными колебаниями от 33 до 80 лет. У 24 (56%) больных имела место правосторонняя локализация процесса, у 19 (44%) – левосторонняя. Основную часть (72%) составили пациентки в I и II стадиях болезни (26% и 36% соответственно). 28 % пришлось на долю женщин с III стадией опухолевого процесса.

Сроки появления первых признаков лимфедемы ВК варьировали от 6 месяцев до 7 лет, средний срок развития лимфедемы составил $3,1 \pm 1,99$ года ($M \pm SD$).

Клиническое обследование больных РМЖ первой и второй группы проводилось согласно приказу МЗ РБ № 80 от 9 февраля 2007 г. [5]. Кроме того, обследование пациентов второй группы было направлено на исключение прогресса заболевания и злокачественного происхождения вторичной лимфедемы ВК. Дизайн исследования состоял в следующем: пациентки первой группы обследованы до оперативного вмешательства и после него в сроки до 10-14 суток, пациентки второй группы обследованы до реабилитационного лечения и после него.

Всем пациенткам выполнено исследование количества ЦЭК по методу Hladovec et al. [10], контролем служили показатели ЦЭК, определяемые в крови 10 пациенток контрольной группы, сопоставимых по возрасту и сопутствующей терапевтической патологии.

Всем пациенткам выполнено ультразвуковое триплексное сканирование сосудов ВК. Оценивались общепризнанные количественные и качественные характеристики артериального и венозного кровотока [11, 12, 13, 14]. Кроме того, больным второй группы выполнено УЗ исследование мягких тканей ВК [15].

Для исследования состояния свертывающей системы крови проводилось исследование стандартных показателей коагулограммы: АРТТ (активированное парциальное тромбопластиновое время), РТ (протромбиновое время), INR (МНО), ПИ (протромбиновый индекс), фибриноген А, фибриноген Б.

Определение степени отека проводилась с использованием классификации степени лимфедемы, предложенной Т.И. Грушиной (1990г.) [16], в которой учитывается локализация отека и процентное увеличение объема отеочной конечности по отношению к здоровой. Объем конечности вычислялся по формуле (O'Brien, Shatiraff, 1979) [1].

I степень отека установлена у 8 (20%) больных, II степень – у 18 (45%) пациенток и III степень у 14 (35%) женщин. I стадия (преходящий отек) диагностирована у 6 (15%) па-

циенток, II стадия (мягкий отек) – у 22 (55%) женщин, III стадия (плотный отек) – у 12 (30%) больных.

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием программы STATISTICA 7.0. Для данных, имеющих нормальный закон распределения, установленный по тестам Колмогорова-Смирнова и Лилифорса, рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку. Для результатов, распределение которых отличалось от нормального закона распределения, определяли медиану и минимальное и максимальное значения параметра. При сравнении групп, числовые данные которых имели нормальный закон распределения, использовался параметрический парный тест Стьюдента. Для значений, закон распределения которых отличался от нормального, применялись непарметрические тесты: χ^2 , для связанных группировок тест Уилкоксона-Гехана, коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Результаты исследования

При изучении состояния функции эндотелия сосудистой стенки у группы пациенток ($n=36$) на этапе хирургического лечения установлено, что среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы ($M \pm SD$) до начала лечения составило $23,91 \pm 6,85$, что достоверно не отличалось от количества ЦЭК пациенток контрольной группы ($21,45 \pm 2,28$ ЦЭК/100 мкл плазмы). Среднее количество неповрежденных клеток также достоверно не отличалось ($96,05 \pm 6,1$ и $91,05 \pm 6,6$ соответственно при $p > 0,05$).

В послеоперационном периоде обнаружено достоверное ($p=0,039$) снижение числа ЦЭК в плазме крови прооперированных больных РМЖ на 10 сутки после операции как по сравнению с исходным состоянием, так и с группой контроля (таблица 1). Среднее количество ЦЭК составило $20,22 \pm 5,91$ клеток/100 мкл плазмы.

Снижение количества ЦЭК зафиксировано у 27 пациенток (75,0%), повышение ЦЭК – у 4 женщин (11,1%), сохранился на исходном уровне у 5 больных (13,9%).

При исследовании состояния кровотока ВК до операции признаков нарушения артериальной и венозной гемодинамики, регистрируемой при ультразвуковом триплексном сканировании, зафиксировано не было.

Усредненные значения показателей артериального и венозного кровотока представлены в таблице 2.

Рассматривая материалы данной таблицы, следует обратить внимание на то, что в послеоперационном периоде обнаружено достоверное изменение скоростных показателей как артериального, так и венозного кровотока. Зафиксировано изменение показателей артериального потока: достоверное увеличение PSV и Vvol, снижение TAM ($p < 0,05$). Также обнаружено увеличение максимальной скорости венозного кровотока Vmax.

Показателем, отражающим функцию эндотелия сосудов, является толщина интима-медиа артериального сосуда, определяемая при ультразвуковом исследовании. В послеопе-

рационном периоде у данной группы пациенток зафиксировано достоверное снижение толщины интима-медиа в среднем на 0,2-0,3 мм, несмотря на недостоверность отличий ($p < 0,05$).

При расчете коэффициента корреляции Спирмана было установлено, что уменьшение количества ЦЭК имеет наибольшую корреляционную зависимость с PSV $r = 0,46$, для TAM $r = 0,42$, для Vvol $r = 0,36$, при $p < 0,05$. Полученные данные подтверждают неразрывную связь состояния гемодинамики ВК и состояния функции эндотелия на этапе хирургического лечения РМЖ.

Следует обратить внимание на то, что у всех 27 пациенток имевших снижение ЦЭК в послеоперационном периоде, была достаточно выраженная сопутствующая висцеральная патология в виде АГ, ИБС и др. Согласно литературным данным [8], у таких больных имеет место повышенный тонус симпатической нервной системы, проявляющийся в виде ва-

Таблица 1

Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови больных РМЖ на этапе хирургического лечения (n=36)

	До операции (n=36)	После операции (n=36)	Контроль (n=10)
Среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы (M±SD)	23,91±6,85*	20,22±5,91*	21,45±2,28*
Доля неповрежденных клеток ЦЭК, % (M±SD)	96,05±6,10*	95,1±3,20*	91,05±6,6*

Таблица 2

Динамика показателей артериального и венозного кровотока (M±SD), регистрируемых на плечевой артерии и подмышечной вене на стороне РМЖ и контралатеральной, полученных при ДС и ТС

Показатель	до операции (n=36)		после операции (n=36)
	сторона интактная	сторона операции	
PSV, см/с	43,1±11,3	45,5±12,7*	47,2±14,2*
EDV, см/с	2,0±1,0	2,5±1,8	2,9±3,2
TAM	18,1±5,2	17,9±7,4*	10,6±10,3*
RI	0,9±0,1	0,9±0,2	0,9±0,08
PI	2,3±1,0	2,75±1,83	2,8±1,4
Vvol, мл/с	33,2±9,7	35,2±10,0*	37,8±9,5*
толщина интима-медиа, мм	0,7±0,02	0,71±0,01	0,64±0,06*
Vmax см/сек	34,6±10,7	34,6±10,7*	38,7±7,6*

зоспазма и подобных состояний, нарушающих нормальную функцию эндотелия сосудов. Такая ситуация приводит к повышению содержания ЦЭК в крови, являющимся своеобразным индикатором состояния функции сосудистой стенки. В настоящем исследовании, несмотря на наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, обнаружено снижение количества ЦЭК в послеоперационном периоде на фоне уменьшения толщины интимамедиа, увеличения просвета сосуда, снижения скоростных показателей потоков и роста вследствие этого объемной скорости кровотока. Это подтверждает факт, что во время оперативного вмешательства при регионарной лимфодис-

секции происходит пересечение нервных ветвей симпатического сосудистого сплетения, приводящее к вазодилатации и дисфункции эндотелия сосудистой стенки, к гемодинамическим нарушениям ВК [1].

При исследовании состояния функции эндотелия у больных второй группы, о которой можно судить по количеству ЦЭК, было установлено, что у пациенток с лимфедемой ВК количество ЦЭК оказалось равной $64,45 \pm 22,15$ клеток / 100 мкл ($n=40$, $M \pm SD$), что было достоверно выше чем в контрольной группе $21,45 \pm 2,28$ ($p < 0,01$). Процент неповрежденных клеток составил $86,25 \pm 9,2\%$ ($n=40$, $M \pm SD$) (таблица 3).

Таблица 3

Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови больных вторичной лимфедемой ВК ($n=40$)

Среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы ($M \pm SD$)	Больные с лимфедемой ВК ($n=40$)	Контроль ($n=10$)
	$64,45 \pm 22,15^*$	$21,45 \pm 2,28^*$
Доля неповрежденных клеток ЦЭК, % ($M \pm SD$)	$86,25 \pm 9,2^*$	$91,05 \pm 6,6^*$

При оценке гемодинамических показателей ВК с помощью триплексного сканирования обнаружено, что у 28 (70,0%) пациенток на момент осмотра имели место признаки выраженного экстравазального стеноза сосудистого пучка в области подмышечной ямки и проксимального отдела плеча. Данные признаки проявлялись в виде уменьшения просвета артерии и вены, что приводило к значительному ускорению кровотока в них, особенно значительно выраженному в местах непосредственной компрессии. Средние показатели артериального и венозного кровотока представлены в таблицах 4-5.

Максимальные цифры ускорения артериального потока превышали более чем в 2 раза показатели, полученные при УЗИ артерий противоположной конечности. Данные показатели регистрировались в местах наибольшей компрессии, а именно в области дистального участка подмышечной артерии и проксимального отрезка плечевой артерии. Данное явление было отмечено у 22 пациенток. На этом участке фиксировалось досто-

верное ($p < 0,05$) повышение индекса сопротивления (RI), увеличение толщины интимамедиа, а также снижение показателя объемной скорости кровотока (Vvol).

У 9 пациенток увеличение показателей PSV и TAM на стороне оперативного вмешательства в среднем превышало не более чем на 38,3% и 59,2% соответственно показатели, регистрируемые на противоположной конечности ($p < 0,05$).

Следует обратить внимание, что после места стеноза в артериальном сосуде имелось постстенотическое расширение последнего, где у 18 человек (45%) имело место снижение индекса RI и у 21 женщины (52,5%) уменьшение толщины интимамедиа. При расчете объемной скорости кровотока на данном отрезке у 31 (77,5%) женщины отмечалось увеличение данного показателя, в среднем превышающее на 48,9% показатели, регистрируемые на здоровой конечности ($p < 0,05$). Изменений со стороны артериальной гемодинамики не было обнаружено у 9 женщин.

Таблица 4

Средние показатели артериального кровотока ($M \pm SD$), регистрируемые при триплексном сканировании на a.brachialis ВК у больных вторичной лимфедемой ВК, перенесших специальное лечение по поводу РМЖ ($n=40$)

Сторона	Степень стеноза, %	PSV, см/сек	EDV, см/сек	TAM	RI	PI	Толщина интима-медиа, мм
Отечная конечность	0,32*	89,3 $\pm$ 26,1*	8,5 $\pm$ 2,1*	28,5 $\pm$ 9,3*	1,1 $\pm$ 0,2*	3,1 $\pm$ 0,9	0,84 $\pm$ 0,16*
Интактная конечность	0,08*	43,1 $\pm$ 11,3*	3,3 $\pm$ 2,4*	17,9 $\pm$ 7,4*	0,9 $\pm$ 0,1*	2,3 $\pm$ 1,0	0,70 $\pm$ 0,02*

Таблица 5

Средние показатели максимальной скорости венозного кровотока (V_{max} , см/сек), регистрируемые при триплексном сканировании ($M \pm SD$) у больных вторичной лимфедемой ВК, перенесших специальное лечение по поводу РМЖ ($n=40$)

Сторона	v.brachialis	v.axillaris	v.subclavia
Отечная конечность	92,8 $\pm$ 32,4*	101,1 $\pm$ 28,3*	98,0 $\pm$ 25,7*
Интактная конечность	81,5 $\pm$ 30,0*	79,2 $\pm$ 36,4*	88,3 $\pm$ 34,2*

При исследовании венозной гемодинамики отмечено, что у 19 (47,5%) пациенток имелись явные признаки венозной недостаточности в виде значительного замедления венозного оттока. У 3 женщин определялось практически полное отсутствие видимого при ДС кровотока. Данные изменения были особенно выражены в подмышечной области, а также в подключичной области за счет значительного экстравазального сдавления венозных сосудов отеками, фиброзными и рубцовыми тканями. У остальных больных – 21 (52,5%) отмечались признаки экстравазальной компрессии, что проявлялось значительным ускорением показателя максимальной скорости венозного кровотока, однако при этом признаков венозной недостаточности в виде замедления или прекращения кровотока не было. Необходимо отметить, что в местах видимой компрессии вен имелись ультразвуковые признаки флебита или тромбофлебита в виде утолщения стенки вены и усиления ее эхогенности.

Крайне мало при обследовании пациенток с отеком ВК встречалось изолированных изменений гемодинамики, практически всегда отмечалось с различной степенью выраженности сочетание нарушения артериальной и венозной гемодинамики ВК. Подобное состояние было отмечено у 16 женщин (40%).

Коэффициент корреляции между нарушениями артериальной и венозной гемодинамики составил 0,91 ($p < 0,05$).

Следует отметить, что наибольшая положительная корреляция обнаружена между изменениями артериальной гемодинамики и степенью отека, т.е. наиболее значимые гемодинамические изменения артериального кровотока имели место у пациенток со II и особенно III степени отека ($r = 0,44$). Менее значимые показатели положительной корреляции обнаружены между изменениями венозной гемодинамики и степенью отека ($r = 0,34$), что, вероятно, связано с более сложной оценкой венозного компонента.

Установлена достоверная положительная корреляция между количеством ЦЭК, толщиной интима-медиа артериального сосуда, а также скоростными характеристиками артериального и венозного потока. Коэффициент корреляции Спирмана при сравнении количества ЦЭК и толщины интима-медиа равен 0,72, а при сравнении со скоростными показателями артериального потока, отражающими степень сдавления сосудов, $r = 0,54$ ($p < 0,05$). Учитывая взаимосвязь нарушений гемодинамики со стороны артериальной системы и венозной установлена корреляционная связь между содержанием ЦЭК и показа-

телями гемодинамики венозной системы ВК. Несмотря на малый показатель $r = 0,22$, он является достоверным при $p < 0,05$. Полученные данные свидетельствуют, что у больных с лимфедемой ВК наблюдается достоверное увеличение десквамированных ЦЭК, а также снижение процента неповрежденных клеток. Необходимо отметить, что количество ЦЭК коррелировала со степенью отека $r = 0,36$, т.е. чем выражение отек ВК, тем больше нарушается функция эндотелия, что проявляется в количестве ЦЭК. Это свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия, которое играет существенную роль в патогенезе лимфедемы, а количество ЦЭК может служить своеобразным индикатором состояния артериальной и венозной гемодинамики ВК, точнее, о ее нарушении. При исследовании состояния свертывающей системы крови больных с лимфедемой ВК было установлено, что у 33 из 40 (82,5%) пациенток имелись лабораторные признаки гиперкоагуляции (увеличение фибриногена А, появление в крови фибриногена Б, уменьшение INR (МНО), уменьшение тромбинового времени и АРТТ). Существует четкая корреляционная положительная связь между количеством ЦЭК и состоянием свертывающей

системы крови, в частности со склонностью к гиперкоагуляции ($r = 0,70$). Эти данные согласуются с литературными [8]. Необходимо учесть, что данная группа пациенток представлена онкобольными, которые относятся к группе риска по развитию тромбозов [8, 9].

На рисунке 1 представлена совокупность достоверных корреляций для ЦЭК у больных РМЖ, прошедших специальное лечение, которое осложнилось развитием вторичной лимфедемы ВК.

При исследовании состояния эндотелия после реабилитационного лечения было обнаружено достоверное уменьшения количества ЦЭК ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями полученными до начала реабилитационного лечения (таблица 6).

Снижение количества ЦЭК достоверно положительно коррелировала с уменьшением толщины интима-медиа и снижением скоростных показателей артериального кровотока ($r = 0,61$ и $r = 0,42$ соответственно), а также с толщиной мягких тканей ВК, определяемой при УЗИ. Полученные результаты свидетельствуют о благотворном влиянии реабилитационного лечения на состояние сосудистой стенки, нормализуя функцию эндотелия сосуда.

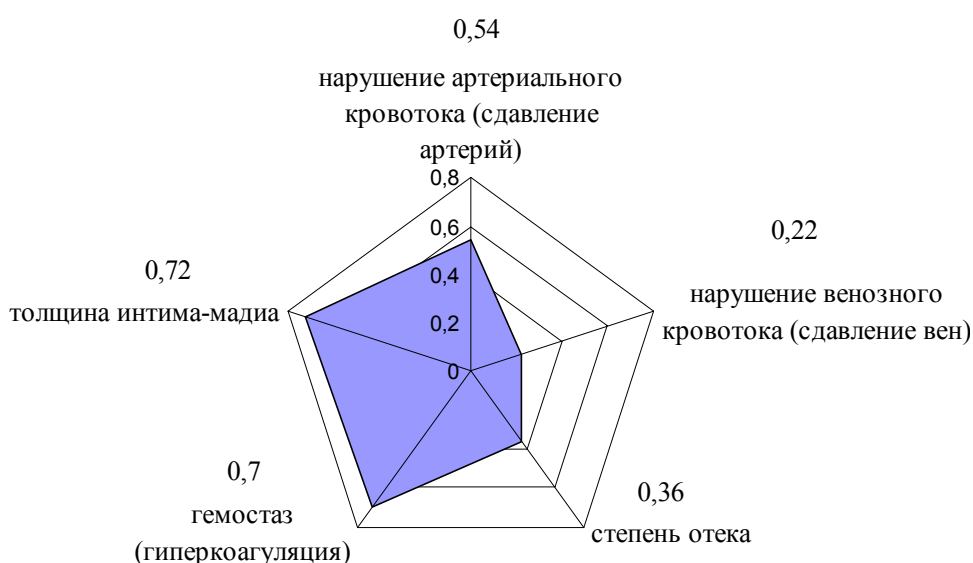


Рис. 1. Совокупность корреляций для ЦЭК.

Таблица 6

Содержание циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в плазме крови больных вторичной лимфедемой ВК после реабилитационного лечения (n=40)

Среднее количество ЦЭК в 100 мкл плазмы (M±SD)	до лечения	после лечения
	64,45±22,15*	43,1±17,2*
Доля неповрежденных клеток ЦЭК, % (M±SD)	86,25±9,2*	92,3±7,1*

Обсуждение

Выявленные расстройства гемодинамики ВК могут иметь несколько механизмов. Пусковым моментом, приводящим к расстройству артериального и венозного кровотока, является радикальная операция (РМЭ, РРМЖ) обязательный компонент которой – регионарная лимфодиссекция, включающая в себя удаление лимфатических узлов I-III уровней. Причем хирургическая травматизация анатомических структур подмышечной области (сосудистый пучок) зависит от наличия метастатического поражения лимфоузлов. Неизбежно происходит пересечение мелких нервных стволиков иннервирующих сосуды, а зачастую и пересечение п. intercostobrachialis ввиду вовлечения его в патологически измененную клетчатку. Немаловажный момент – это обработка операционной раны этиловым спиртом с целью антибластики, который обладает дубильными и склерозирующими свойствами [17].

Зафиксированное в послеоперационном периоде расширение просвета артериальных сосудов, снижение толщины интима-медиа, увеличение объемной скорости кровотока, а также снижение количества ЦЭК являются подтверждением того, что происходит нарушение симпатической иннервации артериальных сосудов [18].

У большинства пациенток, прошедших специальное лечение по поводу РМЖ, которое осложнилось развитием вторичной лимфедемы ВК, при УЗИ выявлены признаки сдавления сосудов, проявляющегося в ускорении кровотока. Данное состояние вызвано послеоперационным отеком тканей и компрессией рядом расположенных сосудов, в последующем формированием рубцовой тка-

ни, особенно после сложных и травматичных лимфодиссекций при больших опухолях и наличии метастатически пораженных лимфатических узлов. В дальнейшем данные процессы прогрессировали во время ПХТ и особенно во время и после ЛТ. Все это привело к стенозу артериальных сосудов и, что очень важно, к компрессии венозных сосудов и вследствие этого нарушению венозного оттока. Поэтому возникновение такого осложнения, как отек ВК на стороне операции сопряжено, кроме всегда имеющегося затруднения лимфатического оттока, также с нарушением венозного оттока [1].

Нарушение гемодинамики можно объяснить следующим образом. Прежде всего – экстравазальное сдавление рыхлого наружного слоя сосуда – адвентиции, где проходят нервы, vasa vasorum, питающие стенку и лимфатические сосуды. Адвентиция окружена соединительнотканной структурой, входящей в систему обширных фасций регионов тела. Затем травмируется средняя оболочка, функцией которой является обеспечение спазма и расширение сосудов в ответ на физиологические или фармакологические и другие стимулы. Интенсивность местного кровотока и кровяное давление в прекапиллярах регулируется гладкомышечными клетками, изменяющими ширину просвета сосудов.

Установлено, что уменьшение диаметра артерии наполовину повышает сопротивление в ней в 16 раз. Поэтому даже небольшое, но устойчивое сужение просвета сосудов сопровождается существенным сокращением объема кровотока. И, наконец, внутренний слой, который больше всего страдает не столько от компрессии, сколько от воздействия ЛТ и ПХТ [14]. Внутренняя оболочка сосудов

состоит преимущественно из эндотелия, она наиболее выражена в артериях. Основными функциями эндотелиальных клеток являются: высвобождение вазоактивных агентов; препятствие коагуляции и участие в фибринолизе; иммунные функции; ферментативная активность; участие в регуляции роста гладкомышечных клеток и защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний. Эндотелиальные клетки реагируют на изменение скорости кровотока (увеличение напряжения сдвига), тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин), циркулирующие и/или внутриприсстеночные нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и др.). В ответ на это клетки эндотелия вырабатывают эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота). Простаглицлин образуется во всех оболочках сосуда под воздействием напряжения сдвига, гипоксии и некоторых медиаторов, в вазодилатации его участие минимально, но его основной эффект – ингибирование агрегации тромбоцитов. Эндотелины суживают сосуды, вырабатываются также эндотелиальными клетками.

ЛТ тропна к эндотелиоцитам, может вызывать их некроз, который сопровождается тромбозом и облитерацией микрососудистого русла с последующим развитием фиброза, нарушить регуляцию сосудистого русла, кроме того, возникает или усугубляется компрессия сосудисто-нервного пучка со стороны напряженных (жестких) после облучения экстравазальных тканей. Дисфункция эндотелия может быть исходно нарушена при гиперлипидемии, АГ, ИБС, нарушении толерантности к глюкозе и других состояниях [16, 19, 20], что может приводить к более выраженным изменениям гемодинамики после ЛТ.

В настоящем исследовании установлено, что и во время ПХТ имеет место нарушение функции внутренней оболочки сосудов, а именно интимы. Толщина интима-медиа, измеряемая при УЗ-сканировании сосуда, косвенно отражает состояние эндотелия. При ее увеличении (относительно исходного уровня), а также сопряженного с этим ускорением артериального потока является свидетельством дисфункции эндотелия, что является одним из

патогенетических звеньев развития сосудистых нарушений ВК.

Прогностически важно учитывать сопутствующую патологию. Имеются общеизвестные факторы риска для возникновения отека в общей популяции. К таковым следует отнести болезни сердца (ИБС, нарушения ритма, недостаточность кровообращения, атеросклероз, АГ), нарушение функции почек, эндокринные нарушения (гипотиреоз, сахарный диабет, постменопаузальное состояние), венозная недостаточность (варикозная болезнь, тромбозы в анамнезе), аллергический фон, легочная патология. Учитывая, что почти все пациентки пожилого возраста (постменопауза), нередко с признаками атеросклероза (гиперлипидемией), избыточной массой тела, гипертонией, а в ряде случаев нарушением толерантности к глюкозе – все это вместе можно охарактеризовать как метаболический синдром. Доказано, что у пациентов с метаболическим синдромом имеются признаки вялотекущего сосудистого воспаления с повышением С-реактивного белка на фоне ожирения и предрасположенность к тромбообразованию (повышения фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа в плазме крови) [8].

Необходимо обратить внимание на тот факт, что степень сдавления артерий больше коррелировала со степенью отека. Эта корреляция может отражать патофизиологическое состояние, когда имеет место резкое падение гидростатического давления ниже сдавления или окклюзии подмышечной артерии. И подобно тому, что наблюдается при сердечной недостаточности с малым объемом сердечного выброса, происходит застой крови в микроциркуляторном русле, в том числе в лимфатических капиллярах и венах. В этой ситуации остается надеяться на «мышечную помпу» и присасывающую способность грудной клетки. Однако одновременно с артериями в том же самом месте обнаруживаются сдавленные вены, что катастрофически ухудшает ситуацию оттока крови из ВК. Обычно расширяются поверхностные вены, но при выраженном отеке они часто также сдавлены самими отеками мяг-

кими тканями. В свою очередь известно [5], и это также подтверждается данным исследованием, что при затруднении венозного оттока (сдавление, тромбофлебит) в артериях растет индекс резистенции (RI).

Заключение

Представленные результаты, с одной стороны, подтверждают сосудистые механизмы развития отека ВК, с другой стороны, могут быть использованы в прогностических целях. После радикальной операции по поводу рака молочной железы у 75% обследованных женщин обнаружено достоверное снижение циркулирующих эндотелиальных клеток по сравнению с группой контроля ($p=0,039$). Изменение количества циркулирующих эндотелиальных клеток коррелировало с изменениями скоростных показателей артериального кровотока.

У больных с лимфедемой ВК наблюдалось достоверное увеличение десквамированных ЦЭК, а также снижение процента неповрежденных клеток по сравнению с группой контроля ($p = 0,011$). У больных вторичной лимфедемой ВК в 55% случаев при помощи доплерографии обнаружено выраженное сдавление подмышечной и проксимального отдела плечевой артерии, в 47,5% случаев – экстравазальная компрессия подмышечной вены. Данные изменения достоверно коррелировали с количеством циркулирующих эндотелиальных клеток, степенью отека, объемом операции. Результаты исследования свидетельствуют о нарушении функционального состояния эндотелия, которое играет существенную роль в патогенезе лимфедемы, а количество ЦЭК может служить своеобразным индикатором состояния артериальной и венозной гемодинамики ВК. Выявленные изменения состояния сосудистого эндотелия позволяют разработать способы диагностики начальных проявлений лимфедемы и методы лечения.

Литература

1. Вторичная лимфедема верхней конечности у онкологических больных (этиология, клиника, лечение):

- практ. пособие для врачей / И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск: Беларусь, 2004. – 71 с.
2. Лимфедема конечностей / К. Бенда [и др.]. – Прага: Авиценум, 1987. – С. 244-266.
3. Кижаяев, Е. В Пострадиационно- мастэктомический синдром (о правомочности уточнения терминологии) / Е. В. Кижаяев, М. П. Вавилов // Рос. мед. вести. – М., 2005. – № 3. – С. 67-69.
4. Pecking, A. P. Upper limb lymphedema breast cancer / A. P. Pecking, J. L. Floiras, J. Rouesse // Lymphology. – 1996. – Vol. 29. – Suppl. – P. 293-296.
5. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями / под ред. И. В. Залуцкого, Э. А. Жаврида. – Мн., 2007. – С. 246-275.
6. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / Т. В. Балахонova [и др.] // Кардиология. – 1998. – № 3. – С. 37.
7. Состояние вазоактивных факторов у больных с сочетанной травмой / П. П. Голиков [и др.] // Пат. физиология. – 2000. – № 84 – С. 65-70.
8. Подпалов, В. П. Симпатическая нервная система и дисфункция эндотелия в развитии артериальной гипертензии / В. П. Подпалов, А. П. Солодков, О. Н. Журова // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды IV междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18–19 мая 2006 г. / ВГМУ; редкол.: Г. И. Сидоренко [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 202-205.
9. Дисфункция эндотелия при остром тромбозе глубоких вен нижних конечностей / Ю. С. Небылицин [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: труды IV междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18-19 мая 2006 г. / ВГМУ; редкол.: Г. И. Сидоренко [и др.]. – Витебск, 2006. – С. 178-181.
10. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as sing of vessels wall lesions // Physiologia bohemoslovaca. – 1978. – Vol. 27. – P. 400.
11. Берестень, Н. Ф. Допплеросонография периферических сосудов / Н. Ф. Берестень, А. О. Цыпунов // SonoAce-International. – 1999. – № 4. – С. 18-25.
12. Кунцевич, Г. И. Ультразвуковые методы исследования ветвей дуги аорты / Г. И. Кунцевич. – Минск: Аверсэв, 2006 – 205 с.
13. Кусевич, М. Н. Диагностика и лечение пострадиационно-мастэктомического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.0019 / М. Н. Кусевич; Рос.мед. акад. последиплом. обр. Росздрава. – М., 2007. – 24 с.
14. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. – М.: Реальное Время, 2003. – 336 с.
15. Шляхтунов, Е. А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике вторичной лимфедемы верхней конечности у онкологических больных / Е. А. Шляхтунов, Н. Г. Луд // Новости хирургии. – 2009. – № 3. – С. 127-136.

-
16. Грушина, Т. И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия / Т. И. Грушина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 83-85.
 17. Рак молочной железы (атлас) / под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. – М.: АБВ-пресс, 2006 – 136 с.
 18. Svensson, W. Colour Doppler demonstrates venous flow abnormalities in breast cancer patients with chronic arm swelling / W. Svensson, P. Mortimer, E. Yohno // Eur. J. Cancer. – 1994. – Vol. 5. – P. 657-660.
 19. Антоненкова, Н. Н. Комплексное лечение постмастэктомических отеков конечностей у онкологических больных: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Н. Н. Антоненкова. – Минск, 1999. – 114 с.
 20. Беляков, К. М. Особенности неврологических нарушений у больных с постмастэктомическим синдромом / К. М. Беляков, А. В. Алясова, М. Ю. Кирсанов // Рос. онкол. журн. – 2007. – № 1. – С. 13-15.

*Поступила 30.04.2010 г.
Принята в печать 03.06.2010 г.*



© ШЕВЧУК Л.М., НАУМЕНКО Т.Е., 2010

ПРИМЕНЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ КЛАССА ОПАСНОСТИ ПРЕДПРИЯТИЯ ДЛЯ ОБОСНОВАНИЯ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ЗАЩИТЕ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

ШЕВЧУК Л.М., НАУМЕНКО Т.Е.

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены»

Резюме. Охрана воздушной среды от загрязнения проводится по многим направлениям и включает законодательные, технологические, санитарно-технические, планировочные и организационные мероприятия. «Защита расстоянием» с помощью организации санитарно-защитных зон обеспечивает соблюдение гигиенических нормативов содержания вредных веществ в атмосферном воздухе на границе СЗЗ и на территории жилой застройки. Нормативными техническими правовыми актами определены базовые размеры СЗЗ (50, 100, 300, 500, 1000 метров) и расчетные размеры санитарно-защитных зон. Инструкция по применению «Дифференцированная шкала оценки класса опасности предприятия», утвержденная 30.12.2008 г. Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь № 208-1208, определяет порядок установления класса опасности предприятия и дискретных размеров его СЗЗ на основе количественных критериев – годового объема выбросов каждого вещества и его ПДК среднегодовой.

Ключевые слова: атмосферный воздух, промышленное предприятие, санитарно-защитная зона, дифференцированная шкала.

Abstract. Protection of the air environment from pollution is carried out in many directions and includes legislative, technological, sanitary-technical and organizational actions. “Protection by distance” with the help of the organization of sanitary-protective zones provides observance of hygienic specifications of the content of harmful substances in the atmospheric air on the border of SPZ and on housing estate territory. Standard technical law documents define the base dimensions of SPZ (50, 100, 300, 500, 1000 metres) and the rated size of sanitary-protective zones. The instruction on application «The differentiated scale of the estimation of the class of danger of the enterprise», approved 30.12.2008 by the chief state health officer of the Republic of Belarus № 208-1208, defines estimation order of the class of danger of the enterprise and discrete size of its SPZ on the basis of quantitative criteria - annual volume of emissions of each substance and its average annual maximum concentration limit.

Санитарная классификация производств и связанная с ней жесткая система размеров санитарно-защитных зон (СЗЗ) служит одной из основ размещения промышленных объектов на территории. Буферные

СЗЗ объектов, являющихся источниками загрязнения атмосферного воздуха, должны обеспечивать соблюдение гигиенических нормативов содержания вредных веществ в атмосферном воздухе на границе СЗЗ и в жилых зонах [1, 3]. Основой размещения промышленных объектов на территории населенных пунктов является санитарная классификация типовых производств и связанная с ней жесткая

Адрес для корреспонденции: 220012, г. Минск., ул. Академическая, 8, тел. 284-13-79, 8-029-380-52-80, Sheuchuk2011@yandex.ru. – Шевчук Л.М.

система размеров (СЗЗ). В соответствии с этой классификацией базовые размеры СЗЗ составляют: I класс – 1000 м, II класс – 500 м, III класс – 300 м, IV класс – 100 м, V класс – 50 м.

Принципиально востребованы одновременно две концепции в отношении установления размеров СЗЗ: «защита расстоянием» и «защита технологией». В связи с данными концепциями границы СЗЗ практически могут совпасть с границами промышленной площадки, если предприятия радикально снижают выбросы вредных веществ в атмосферный воздух. Предприятия можно характеризовать методами сравнения по показателям потребления воздуха, зоне влияния предприятий на состояния воздушного бассейна, удельному выбросу на 1 т продукции или сжигаемого воздуха. Эти и другие критерии оценки источников выбросов свидетельствуют о возможности их использования для конкретных целей при отсутствии классификации предприятий по степени опасности [1, 2, 3].

Значительное количество исследований посвящено воздействию отдельных химических веществ на здоровье человека, животных, медико-экологическую ситуацию. Показано, что загрязняющие вещества оказывают негативное воздействие на дыхательную, сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную, половую, иммунную, кроветворную системы, что может сопровождаться частыми заболеваниями с отягощенным течением и хронизацией процесса. Атмосферные загрязнители повреждают леса, инженерные сооружения и архитектурные памятники, разрушают озоновый слой, снижают инсоляцию и видимость, создают парниковый эффект и фотохимический смог [4, 5].

Охрана воздушной среды от загрязнения проводится по многим направлениям и включает законодательные, технологические, санитарно-технические, планировочные и организационные мероприятия.

Большая роль в охране атмосферного воздуха принадлежит нормативным техническим правовым актам, подчеркивающим значение СЗЗ, в частности, Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Гиги-

енические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населенных пунктов и мест отдыха населения», утвержденные Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.06.2009 г. №77, Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы «Гигиенические требования к организации санитарно-защитных зон предприятий, сооружений и иных объектов, являющихся объектами воздействия на здоровье человека и окружающую среду», утвержденные Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.06.2009 г. №78, Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.06.2009 г. № 75 «Об утверждении нормативов предельно допустимых концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и ориентировочно безопасных уровней воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных пунктов и мест массового отдыха населения», Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.06.2009 г. № 76 «Об утверждении классов опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и установлении порядка отнесения загрязняющих веществ к определенным классам опасности загрязняющих веществ», Методические рекомендации по гигиенической оценке качества атмосферного воздуха и эколого-эпидемиологической оценке риска для здоровья населения, МР 113-9711, утвержденные Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 10.02.1998 г., Инструкция № 18-0102 «Эпидемиологическая оценка риска влияния окружающей среды на здоровье населения», утвержденная Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 11.07.2002 г., Руководство «Порядок проведения оценки риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, загрязняющих окружающую среду», № 1.1.11-8-7-2003 от 9.07.2003 г., Инструкция 2.1.6.11-9-29-2004 «Оценка риска для здоровья населения от воздействия химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух», утвержденная постановлением Главного государственного санитарного врача Респуб-

ки Беларусь 5.08.04 № 63, Инструкция «Оценка риска здоровью населения от воздействия шума в условиях населенных мест», № 2.1.8.10-12—3-2005 от 22.02.2005 г., Инструкция по применению «Экспресс-оценка и прогнозирование влияния на здоровье населения шума, основных химических веществ при ингаляционном и пероральном поступлении», № 126 – 1106 от 5.01 2007 г. Однако методика защиты расстоянием населения от вредных выбросов предприятий окончательно не разработана.

Цель исследования – разработка методики определения класса опасности предприятия и установления соответствующих ему размеров СЗЗ.

Методы

Для получения объективных и достоверных результатов проведена гигиеническая диагностика шести сельскохозяйственных предприятий и предприятий по переработке пищевых продуктов: строительство коровника на 400 голов, цеха протравливания зерна, реконструкции молочно-товарной фермы на 650 голов, колбасного цеха, птицефабрики, свиноплеменника на 24 тыс. голов. Исследования проведены на основании расчетов рассеивания выбросов вредных веществ в атмосферном воздухе и результатов оценки риска воздействия эмиссий предприятий на здоровье населения, с учетом розы ветров, ситуационного плана территории, перечня зданий и сооружений (экспликация) проектируемого объекта, а также строений, жилых домов и приусадебных участков на границах базовой СЗЗ и расчетной СЗЗ.

Результаты и обсуждение

Анализ природоохранных мероприятий показывает, что использование технологических решений и санитарно-технических сооружений не позволяет в должной мере защищать здоровье населения от негативного влияния выбросов промышленных предприятий в атмосферный воздух. В связи с этим использование буферных СЗЗ для «защиты расстоянием» не потеряло свою актуальность и значимость. Следовательно, обоснование оптимальных размеров СЗЗ является одной из важней-

ших гигиенических проблем современного градостроения.

На основании представленных проектных материалов организации СЗЗ и с учетом территориальных особенностей для каждого их исследуемых предприятий рассчитан оптимальный размер СЗЗ.

Проведенный расчет степени загрязнения атмосферного воздуха по максимальным концентрациям вредных веществ в приземном слое атмосферы на территории жилых зон и на границе расчетных СЗЗ свидетельствует о том, что суммарный показатель загрязнения атмосферы во всех случаях составляет величину, соответствующую «допустимой» (I) степени загрязнения атмосферного воздуха с колебаниями значения показателя «Р» от 0,47 до 1,41 на территории жилой зоны и от 0,96 до 1,57 на границе расчетной СЗЗ.

Согласно градации популяционного здоровья, «допустимой» (I) степени загрязнения атмосферного воздуха соответствует состояние адаптации с фоновым уровнем заболеваемости. Приоритетность действий низкая, действующая система управления риском дополнительных мер не требует.

Для оценки риска здоровью на этапе идентификации опасности определены вещества, совокупный вклад которых в валовом выбросе составил 95%, а также вещества, включенные в перечень приоритетных химических веществ. По результатам моделирования рассеивания выбросов в атмосферный воздух концентрации ряда веществ в рецепторных точках не имели фактического значения, так как определялись на уровне 0-0,1 ПДК. На этом основании при оценке экспозиции и последующем расчете риска эти вещества были исключены. При оценке экспозиции в список для оценки риска здоровью были включены следующие соединения: азота диоксид, аммиак, диоксид серы, сероводород, твердые частицы суммарно, углерода оксид, гексановая кислота, метиламин, пропиональдегид, фенол, формальдегид.

На этапе оценки зависимости доза-ответ проведен анализ имеющихся данных о гигиенических нормативах, безопасных уровнях воздействия (референтные дозы и концен-

трации), критических органах/системах и вредных эффектах для здоровья.

Оценка экспозиции предусматривала характеристику уровня, продолжительность, частоту и пути воздействия исследуемых загрязнителей, а также определение потенциально экспонированного населения, проживающего на территории под их воздействием.

При оценке риска влияния загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения на границе расчетной СЗЗ каждого из предприятий было установлено: потенциальный риск рефлекторного действия и риск развития неспецифических токсических эффектов при хроническом воздействии основных химических веществ оценен как «приемлемый». Коэффициенты и индексы опасности оценены как «низкие».

Величина потенциального риска немедленного действия (вероятность появления рефлекторных реакций) и потенциального риска хронического воздействия на уровне «приемлемый» свидетельствует об отсутствии дискомфортных состояний у населения, проживающего за пределами расчетной СЗЗ.

Для большей части загрязнителей атмосферного воздуха гигиенические нормативы представлены не только максимально разовыми предельно допустимыми концентрациями (ПДК_{мр}), но и среднегодовыми (ПДК_{сг}), что является определенным приоритетом нашего законодательства. Класс опасности предприятия и расчетный размер СЗЗ определялся по дифференцированной шкале, на основании данных о величине суммарного объема выбросов в атмосферный воздух (т/год) и установленного значения ОП

Относительный показатель опасности предприятия (ОП) рассчитывается на основании данных о выбросах загрязняющих веществ в атмосферный воздух и нормативов качества атмосферного воздуха (ПДК_{сг}):

$$ОП = \sum_{i=1}^n \frac{V_i}{ПДК_{сг}},$$

где ОП – относительный показатель опасности предприятия;

V_i – объем или масса выброса каждого компонента или i -того вещества (тонн в год);

n – количество загрязняющих веществ, входящих в состав выбросов предприятия;

ПДК_{сг} – среднегодовые предельно допустимые концентрации i -того вещества (мкг/м³).

По результатам исследований разработана Инструкция по применению «Дифференцированная шкала оценки класса опасности предприятия», утвержденная 30.12.2008г. Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь № 208-1208.

Принцип учета территориального единства СЗЗ и промышленной площадки предприятия позволяет адекватно определить минимальное расстояние, на котором приземные концентрации вредных веществ, выбрасываемых технологическим оборудованием, а также уровни физического воздействия от него (шум, вибрация, электромагнитные поля) не превысят гигиенических нормативов. Это расстояние может быть принято как размер расчетной СЗЗ, который обоснован расчетами рассеивания вредных веществ в атмосфере от источника выбросов.

Определять класс опасности предприятия важно не только на стадии его проектирования, но и на этапе отвода земельного участка, так как последующее проектирование строительства (реконструкции) предприятия может оказаться невозможным по причине несоответствия базовым размерам СЗЗ.

Заключение

Анализ полученных результатов позволяет заключить, что определение оптимального расчетного размера СЗЗ позволит уменьшить или исключить риск возникновения заболеваний вследствие загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами, рационально использовать земельные ресурсы, направлять инвестиции в градостроительные проекты с получением оптимальных результатов материальных затрат и охраны здоровья населения и исследования в данном направлении актуальны.

Исходя из вышесказанного, можно сделать следующие выводы:

1. На основании результатов определения расчетных размеров СЗЗ по дифференци-

рованной шкале с учетом оценки риска воздействия на здоровье населения загрязнений атмосферного воздуха возможно рекомендовать расчетные размеры СЗЗ, так как величина ОП соответствует такому размеру СЗЗ, при котором максимальные приземные концентрации на границе СЗЗ и в жилой зоне не превышают ПДК, суммарный показатель загрязнения соответствует допустимой степени загрязнения, популяционный риск рефлекторного и хронического эффекта для здоровья населения приемлемый; коэффициенты и индексы опасности – низкие.

2. Разработанная методика определения оптимальных размеров СЗЗ по дифференцированной шкале позволяет оценить промышленное предприятие как источник воздействия на здоровье населения и окружающую среду и определить оптимальные размеры СЗЗ.

3. Применение дифференцированной шкалы оценки класса опасности предприятия позволяет адекватно оценить конкретное

предприятие как источник воздействия на здоровье человека и окружающую среду.

Литература

1. Пинигин, М. А. Организация санитарно-защитных зон / М. А. Пинигин // Экология производства. – 2005. – № 7. – С. 25-33.
2. Пинигин, М. А. Критерии и принципы установления размеров санитарно-защитных зон промышленных предприятий / М. А. Пинигин // Современные проблемы профилактической медицины, среды обитания и здоровья населения промышленных регионов России. – Екатеринбург, 2004. – С. 97-102.
3. Некрасова, Г. И. Классификация опасности промышленных предприятий на новой методической основе / Г. И. Некрасова // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 95-98.
4. Новиков, С. М. Оценка ущерба здоровью населения Москвы от воздействия взвешенных веществ в атмосферном воздухе / С. М. Новиков // Гигиена и санитария. – 2009. – № 6. – С. 41-43.
5. Филонов, В. П. Эколого-эпидемиологическая оценка риска для здоровья человека качества атмосферы / В. П. Филонов, С. М. Соколов, Т. Е. Науменко. – Минск: Транстэкс, 2001. – 187 с.

Поступила 30.03.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ЛИКВИДАЦИЯ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПРИ ОСВОБОЖДЕНИИ БЕЛАРУСИ В ГОДЫ ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

ЛОГВИНЕНКО С.М.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра военной подготовки и экстремальной медицины*

Резюме. Статья посвящается 65-летию победы в Великой Отечественной войне, вкладу военных медиков и всех медицинских работников в ликвидацию инфекционной заболеваемости при освобождении Республики Беларусь.

Ключевые слова: инфекционные заболевания, медицинская служба, противоэпидемические мероприятия

Abstract. The article is dedicated to the 65th anniversary of the victory in the Great Patriotic war, the contribution of the military doctors and all medical personnel to the eradication of infectious diseases during the liberation of the Republic of Belarus.

В ходе боев за освобождение Беларуси от гитлеровских захватчиков наши войска столкнулись с тяжелой санитарно-эпидемической обстановкой на ее территории. Массовые инфекционные заболевания среди населения представляли большую угрозу для личного состава войск. Неблагополучное санитарно-эпидемическое состояние создалось вследствие разрушения бань, санпропускников и дезинфекционных камер, отсутствие мыла, дезинфекционных средств, нарушения стройной системы противоэпидемических мероприятий. Оккупанты загоняли жителей в лагеря, где вместе со здоровыми людьми находились больные сыпным и брюшным тифом, дизентерией, малярией, туберкулезом и др. Медицинская служба фронтов при вступлении войск в освобожденные районы сразу же включалась в напряженную работу по выяв-

лению, изоляции и обработке очагов инфекционных заболеваний. Ее взаимодействие с органами здравоохранения в борьбе с эпидемическими заболеваниями явилось важным фактором локализации очагов инфекционных заболеваний, защиты войск и населения. К концу ноября 1943 г. Красная Армия освободила восточные районы Витебской, Могилевской и Гомельской областей. В июле 1944 г. была очищена от врага вся территория Белоруссии. На территории освобожденной Белоруссии советские войска нашли разрушенные города и села, разгромленные учреждения здравоохранения, нищету и массовые инфекционные болезни среди населения [1,2].

К началу Великой Отечественной войны БССР имела 514 больничных учреждений, 311 женских консультаций и поликлиник, 5214 врачей и 17910 средних медицинских работников. За годы войны было разрушено и разграблено 176 больниц, 300 амбулаторно-поликлинических учреждений, 26 ФАПов, 30

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, ул. Терешковой, д. 28, к. 1, кв. 30, р.тел. 24-15-78, д.тел. 24-88-16.
– Логвиненко С.М.

санэпидстанций. В 1941 году часть медицинских работников республики эвакуировалась или влилась в ряды Красной Армии, многие остались на оккупированной территории и вступили затем в партизанские отряды, немало было угнано в Германию и погибло в фашистских застенках. При отступлении из Белоруссии под ударами советских войск враг превращал ее восточные районы в зону пустыни. Многие населенные пункты были разрушены или сожжены. Население проживало в землянках, подвалах, погребах, сараях, шалахах в тесноте и скученности [2, 3, 4].

Инфекции, свирепствовавшие среди населения Беларуси в годы Великой Отечественной войны

Среди населения Беларуси получили широкое распространение сыпной и брюшной тиф, дизентерия, детские инфекции, туберкулез, кожные и венерические болезни, отмечались вспышки туляремии и малярии, авитаминозы, алиментарная дистрофия и др. По неполным данным органов здравоохранения БССР, в пяти освобожденных от врага районах Витебской области в 1944 г. учтено больных сыпным тифом: в январе – 2459, феврале – 2420, марте – 2811, апреле – 1052, мае – 339. Среди населения Беларуси в 1944 г. зарегистрировано около 95000 больных сыпным тифом, более 10000 больных брюшным тифом и почти 250000 больных малярией. По сравнению с 1940 г. в 1944 г. заболеваемость сыпным тифом по БССР возросла в 44 раза, сифилисом – в 5, туберкулезом – в 2. О деятельности фашистских оккупантов говорят следующие факты: в д. Уволоки (южнее Полоцка) скопилось более 1000 согнанных жителей, в разрушенных домах и сараях совхоза Довжа находилось около 1500 жителей соседних деревень и среди них 70 сыпнотифозных больных. В лагере около г. п. Улла насчитывалось свыше 8000 человек. В январе – июне 1944 г. в Борисове было учтено 812 больных сыпным и 10 брюшным тифом, в Минске – 945 случаев сыпного и 67 брюшного тифа. В январе 1944 г. 80% жителей Россонского района являлись беженцами, не имели запасов продо-

вольствия и смены белья. Завшивленность составляла 100%. За месяц в 60 деревнях было выявлено 779 больных сыпным тифом. Большая миграция населения вела к распространению сыпного тифа и других заболеваний, что затрудняла выявление и ликвидацию очагов болезни. По сравнению с 1940 г. в 1944 г. заболеваемость населения республики увеличилась по сыпному тифу – в 45 раз, венерическим болезням – в 5, малярии – в 4, брюшному тифу – в 2,6, туберкулезу легких в 2 раза. При отступлении оккупанты распускали больных из изоляторов по домам, что способствовало распространению тифа и дизентерии среди населения. Здания изоляторов сжигали иногда вместе с тяжелобольными [1,2,3].

Помощь медицинской службы фронта органам здравоохранения в проведении противоэпидемических мероприятий

При ликвидации очагов инфекционных болезней в 1943-1944 гг. органы здравоохранения Белоруссии встретились с огромными трудностями: не хватало медицинского персонала (особенно опытных санитарных врачей). К работе среди населения привлекались медицинские подразделения 1-го Прибалтийского фронта. В Россонском районе работали эпидемиологи СЭО, фельдшерские бригады. В двух инфекционных полевых подвижных госпиталях (ИППГ) были открыты отделения для лечения гражданских больных. Медицинская служба 1-го Прибалтийского фронта передала в Витебский Облздравотдел в первом полугодии 1944 г. для обработки очагов инфекций 25 т хозяйственного и 20 т хвойного мыла, 115 тыс. коробок дуста, 3 т хлорной извести, стиральные машины, дезкамеры. Больные обеспечивались армейскими госпитальными пайками, лечебными средствами, бельем. В очаги сыпного тифа направлялись армейские эпидемиологические бригады с дезинфекционными средствами и техникой. В январе – феврале 1944 г. в Суражском районе работало 16 военных медиков, в Лиозненском – 2 бригады, в Россонском – 12, в Городокском – 5 бригад. Медицинские работники обследовали населенные пункты, переходя из дома в дом.

Большую помощь вновь формируемому органом здравоохранения Беларуси в деле борьбы с массовыми инфекционными заболеваниями оказали командование, органы тыла и медицинская служба фронтов, действовавших на ее территории. Тесное взаимодействие медицинской службы 1-го Прибалтийского фронта и органов здравоохранения Витебской области сыграло огромную роль в деле выявления и ликвидации очагов инфекционных заболеваний среди населения. На освобожденной от врага территории военные медики сразу же активно включились в эту работу.

Огромное значение в деле выявления очагов заболеваний имела постоянно проводимая разведка санитарно-эпидемиологического состояния территории. Только в январе 1944 г. было обследовано 154 населенных пункта и выявлено среди населения 2655 больных сыпным тифом. Медицинская служба 43-й армии за первое полугодие 1944 г. в ходе санитарно-эпидемиологической разведки обнаружила 4436 сыпнотифозных больных. Во время наступательной операции летом 1944 г. проведена разведка 222 населенных пунктов, где выявлено 1704 инфекционных больных. Крупные очаги тифа обнаружены в Шумилинском, Ушачском, Лепельском и других районах. Военные медики тщательно обследовали города Полоцк, Шумилино, Оболь, Ветрино, Лепель, Уллу, Ушачи и др. Разведка санитарно-эпидемиологического состояния районов являлась весьма действенной. При выявлении очагов заболеваний в населенные пункты немедленно направлялись силы и средства медицинской службы для их обработки [1, 2, 3, 4].

Выполняя постановление Государственного Комитета Обороны, командиры частей и начальники медицинских учреждений помогали восстанавливать больницы и врачебные пункты, развертывать изоляторы, строить бани, дезинфекционные камеры и колодцы. При содействии военных медиков было открыто 7 больниц и 6 изоляторов (Езерище, Труды, Владимировка, Ловжа и др.), построено 9 дезинфекционных камер, отремонтировано 265 колодцев. В Городке пущена баня с дезинфекционной камерой. Восстановлена

система водоснабжения в Полоцке, Городке и других городах, осуществлялось хлорирование воды. Медицинская служба фронта к этому времени располагала опытными кадрами военных врачей, большим числом лечебных и противоэпидемических учреждений, достаточным количеством дезинфекционных средств. Она и возглавила работу по осуществлению противоэпидемических мероприятий среди населения на освобожденной территории [2, 3, 4].

Значительное число инфекционных больных из гражданского населения госпитализировалось в армейские и фронтовые ИППГ, в последних с этой целью открывались специальные отделения. Часть ИППГ в ходе наступления развертывалась в районах крупных очагов сыпного тифа (Лепель, Ушачи, Улла и др.) для приема больных из местного населения. Только ИППГ-483 в течение января – августа 1944 г. принял 4160 инфекционных больных из гражданского населения. Всего за полгода в ИППГ было госпитализировано 6230 больных.

В неблагополучные по сыпному тифу районы из санитарно-эпидемиологического отряда – СЭО-52 и инфекционных госпиталей направлялись бригады опытных специалистов: эпидемиологов и инфекционистов. Для санитарной обработки и дезинфекции очагов выезжали бригады во главе с фельдшерами, обеспеченные банно-дезинфекционными установками и дезсредствами. Так, в Росонском районе работало 12 бригад, в Городокском – 5. Использовались также автодушевые установки и дезкамеры. За 6 месяцев 1944 г. средствами фронта обработано 148162 человека гражданского населения, продезинфицировано 534426 комплектов одежды в очагах сыпного тифа. При недостатке транспорта для перевозки больных военные медики, рискуя своим здоровьем, иногда на руках переносили в изоляторы больных сыпным тифом. По приказу командующего войсками фронта генерал-полковника И. Х. Баграмяна в распоряжение Витебского облздравотдела в первом полугодии 1944 г. было выделено 8400 армейских продовольственных пайков, 300 комплектов госпитального белья, 24,5 т хозяйственного мыла, 280 кг мыла «К», 115000 ко-

робок дуста, 3 т хлорной извести, 63 л прививочного материала, 6 разборных дезинфекционных камер и многое другое [2, 3, 5].

Военные медики проводили прививки населению против желудочно-кишечных заболеваний, готовили санинструкторов, проводили усовершенствование врачей и беседы среди населения. С января по июнь 1944 г. было подготовлено около 1500 санинструкторов, проведено 5680 бесед о профилактике сыпного тифа. При санитарно-эпидемиологической лаборатории - СЭЛ-163 курсы усовершенствования по эпидемиологии прошли 72 врача Городокского и Меховского районов. Специалисты инфекционных госпиталей выезжали в сельские и районные больницы для консультации больных и организации противоэпидемических мероприятий. Врачи ИППГ и санитарно-эпидемиологический отряд (СЭО) помогали медицинским учреждениям области создавать при больницах бактериологические и клинические лаборатории, выделяя для них реактивы и лабораторную посуду, обучали лаборантов [3, 4, 5].

При подготовке к летней наступательной операции 1944 г. население из прифронтовой полосы эвакуировалось в тыл. Для оказания медицинской помощи и выполнения противоэпидемических мероприятий медицинская служба 4-й ударной армии выделила 45 врачей и 115 человек среднего и младшего медицинского звена. На станциях погрузки круглосуточно дежурил медицинский персонал, благодаря чему прошли санитарную обработку более 8000 человек и выявлено 440 больных. Проведенная работа явилась важным вкладом военных медиков в дело охраны здоровья советских людей, настоящим подвигом по защите войск и населения от инфекционных заболеваний [3, 5, 6].

Вклад медицинских работников в ликвидацию инфекционной заболеваемости

Летом 1944 г. в напряженную работу по борьбе с тифом включилась большая группа медиков, вернувшихся из эвакуации и отозван-

ных из Красной Армии. Ликвидация очагов инфекционной заболеваемости и восстановление здравоохранения Республики Беларусь приобрела всесоюзный масштаб, на работу прибывали врачи из медицинских учреждений Москвы, Куйбышева, Красноярска, Иркутска, Ташкента, Челябинска и др. В 1944 г. приехали 30 выпускников Уфимского медицинского института, 56 фельдшеров и медсестер из Астрахани и др. Помощь медицинской службы фронтов и органов здравоохранения братских республик и самоотверженная деятельность медицинских работников Белоруссии дали возможность к концу 1955 г. открыть 597 больничных учреждений, 211 женских (детских) консультаций и поликлиник, 16 санаториев и домов отдыха, в которых трудились 3115 врачей и 13751 средних медицинских работников. В тяжелой обстановке войны, разрухи и эпидемии сыпного тифа медицинские работники проявили высокие моральные качества, верность профессиональному долгу, самообладание и инициативу. Их успешная деятельность позволила спасти жизнь десяткам тысяч людей [3, 5, 6].

Литература

1. Белов, С. И. Деятельность медицинских работников по восстановлению здравоохранения БССР / С. И. Белов // Советское Здравоохранение. – 1986. – № 2. – С. 56-59.
2. Белов, С. И. Помощь медицинской службы фронта органам здравоохранения в проведении противоэпидемических мероприятий / С. И. Белов // Воен.-мед. журн. – 1986. – № 2. – С. 56-59.
3. Белов, С. И. Деятельность органов здравоохранения и медицинской службы Красной армии по ликвидации очагов инфекционных заболеваний в 1943-1944 гг. / С. И. Белов // Здравоохранение Беларуси. – 1993. – № 5. – С. 41-45.
4. Кузьмин, М. К. Советская медицина в годы Великой Отечественной войны / М. К. Кузьмин // Очерки и воспоминания. – Москва: «Медицина», 1979. – 238 с.
5. Медицинское обеспечение Советской Армии в годы Великой Отечественной войны (1941-1945 гг.) // Методическое пособие по истории Советской медицины. – Куйбышев, 1978. – 63 с.
6. Опыт Советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. // Энциклопедия. – Москва, «Медицина», 1955. – Т. 13 – С. 56-59.

Поступила 26.03.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ МИГРАЦИОННОГО АСКАРИДОЗА ПРИ СПЕЦИФИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИИ ХОЗЯИНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

ЗОРИНА В.В., ГИДРАНОВИЧ В.И., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., БЕКИШ В.Я.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью исследования было определить изменения в развитии эмбрионов, инвазированных аскаридами беременных самок мышей, при использовании специфической (альбендазол, мебендазол, пирантел, пиперазин) терапии в терапевтических для человека дозировках. Установлено, что введение альбендазола, мебендазола, пирантела, пиперазина в терапевтических дозировках на поздней стадии органогенеза млекопитающих не обладает эмбриотоксическим воздействием и не влияет на развитие эмбрионов, их предимплантационную и постимплантационную гибель. При лечении экспериментального миграционного аскаридоза мебендазолом, пирантелом или пиперазином снижается эмбриотоксический эффект инвазии по сравнению с данными чистой инвазии, но не устраняется полностью. Это характеризуется сохранением низкой массы эмбрионов, их малым краниокаудальным размером и высоким уровнем постимплантационной гибели зародышей по отношению к интактному контролю. Терапия экспериментального миграционного аскаридоза альбендазолом в дозе 15 мг/кг массы тела в два приема однократно служит эффективным способом защиты эмбрионов хозяина на стадии их позднего органогенеза от эмбриотоксического влияния метаболитов личинок паразита к 4-му дню инвазии. Лечение альбендазолом приводит к нормализации уровней средней массы зародышей, краниокаудального размера, их постимплантационной гибели до показателей интактного контроля.

Ключевые слова: аскаридоз, антигельминтики, эмбриотоксическое воздействие.

Abstract. The aim of this study was to determine the changes in the development of embryos of pregnant female mice infected by *Ascarides* by using specific therapy (albendazole, mebendazole, pirantel, piperazine) in the therapeutic doses for a human being. It has been established, that the administration of albendazole, mebendazole, pirantel, piperazine in the therapeutic doses at the late stage of organogenesis of mammals has no embryotoxic effect and does not influence embryos development, their preimplantation and postimplantation death. During the treatment of experimental migrating ascariasis with mebendazole, pirantel, piperazine embryotoxic effect of invasion reduces in comparison with the data of infected untreated mice, but it is not eliminated completely. It is characterized by the low weight of embryos, their small craniocaudal size and high level of postimplantation death of embryos in relation to the intact control. The therapy of experimental migrating ascariasis with albendazole use in the dose of 15 mg/kg of body weight in two steps is an effective way of the host embryos protection at the stage of their late organogenesis from embryotoxic influence of parasite larvae metabolites by the 4th day of invasion. The treatment with albendazole results in normalization of the levels of the average weight of embryos, craniocaudal size, their postimplantation death up to the intact control indices.

Возбудители паразитарных заболеваний у млекопитающих и человека в период беременности могут влиять на развитие плода, инициируя лихорадку у матери и

вызывать внутриматочное заражение эмбриона, проникая через плаценту [13]. К одним из малоизученных тератогенных факторов биологической природы относят паразитов и выделяемых ими секреторно-экскреторно-соматических продуктов жизнедеятельности. Проблема воздействия паразитов на организм

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Зорина В.В.

хозяина при беременности представляет большой интерес для современных паразитологов, в связи с этим в 2006 г на XI Международном конгрессе паразитологов (Глазго, Шотландия) Британским обществом паразитологов были организованы три отдельных симпозиума «Паразиты и беременность».

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, гельминты представляют глобальную проблему для всего населения [14]. Ежегодно гельминтами заражаются более 2 миллиардов людей, из которых диагностируется 720 миллионов клинических случаев, в том числе 135 тысяч со смертельным исходом [14]. К наиболее распространенным геогельминтозам относят аскаридоз, трихоцефалез, некатороз [7]. Основным осложнением гельминтозов при беременности считается анемия, развитие которой приводит к снижению роста плода, повышению перинатальной смертности и заболеваемости у новорожденных [8].

При экспериментальном миграционном аскаридозе нами было установлено, что метаболиты личинок аскарид к 14-му дню беременности обладают эмбриотоксическим воздействием, обусловленным ростом предимплантационной гибели в 4,3-6 раз при оплодотворении после заражения, а также увеличением постимплантационной гибели в 2,7-4,2 раза при заражении после наступления беременности [2]. Эмбриотоксический эффект сопровождается уменьшением средней массы эмбрионов и их краниокаудальных размеров в 1,1-1,6 раза. Наличие эмбриотоксического эффекта при миграционном аскаридозе определяет необходимость изучения влияния лечения миграционного аскаридоза различными антигельминтиками на уровни предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов во время беременности хозяина.

Целью исследования было определить изменения в развитии эмбрионов, инвазированных аскаридами беременных самок мышей, при использовании специфической (альбендазол, мебендазол, пирантел, пиперазин) терапии.

Методы

Для исследования использовали 100 самок и 20 самцов мышей линии СВА массой 16-18 г в возрасте 3-4 месяца. Животных помещали в клетки в соотношении 5 самок – 1 самец. Скрещивание проводилось в течение 24 часов. Наступление беременности у самок определяли по гиперемии наружных половых органов и наличию сперматозоидов в мазке из влагалища.

Для лечения экспериментального миграционного аскаридоза были использованы следующие препараты: альбендазол в таблетках по 200 мг; мебендазол в таблетках по 100 мг; пирантел памоат в суспензии 250 мг/5 мл; пиперазин адипат в таблетках по 100 мг. При проведении терапии использовались следующие дозировки препаратов: альбендазол – однократно в дозе 15 мг/кг в сутки в два приема; мебендазол – однократно в дозе 40 мг/кг; пирантел памоат – однократно в дозе 10 мг/кг; пиперазин адипат – однократно в дозе 12 мг/кг. Препараты разводили до нужной концентрации в 2 % крахмальном геле и вводили животным внутрижелудочно при помощи туберкулинового шприца с железной оливой на конце иглы.

Беременных самок-мышей разделили на две группы.

Первая группа включала 50 животных и была контролем на введение препаратов. Она состояла из пяти подгрупп по 10 мышей в каждой, которые были выделены в зависимости от вводимых препаратов. Первая подгруппа служила интактным контролем и получала однократно внутрижелудочно 2% крахмальный гель в объеме 0,2 мл. Мышам второй, третьей, четвертой и пятой подгрупп вводили однократно альбендазол, мебендазол, пирантел или пиперазин на 11-й день беременности.

Вторая группа состояла из 50 мышей, зараженных на 10-й день беременности в дозе 20 инвазионных яиц аскарид на 1 г массы тела [1] и пролеченных на миграционной стадии инвазии. Инвазированные животные были разделены на пять подгрупп по 10 мышей в каждой: чистая инвазия (1-я подгруппа), лечение инвазии альбендазолом, мебендазолом,

пирантелом или пиперазином (2, 3, 4, 5-я подгруппа). Животных всех групп умерщвляли путем декапитации на 14-й день беременности.

Для оценки эффективности терапии эмбриотоксические изменения определяли с учетом рекомендаций Б.И. Любимова и соавт. (1998 г.) [3], Р.У. Хабриева и соавт. (2005 г.) [5] по экспериментальному (доклиническому) изучению репродуктивной токсичности новых фармакологических веществ. У животных после выделения маток определяли количество желтых тел, мест имплантации, общее количество эмбрионов, число живых и мертвых эмбрионов, количество резорбций, среднюю массу эмбрионов в помете и краниокаудальный размер. Применяли бинокулярную лупу МБС 10 и электронные весы Adventurer Pro AV264 с погрешностью измерения в 0,0001 г. Основными показателями эмбриотоксичности считали предимплантационную смертность (разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке) и постимплантационную гибель (разность между

количеством мест имплантации и количеством живых плодов).

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента. Полученные данные эмбрионов инвазированных самок сравнивались с показателями интактного контроля и данными чистой инвазии.

Результаты

В подгруппе интактного контроля первой серии опытов средняя масса эмбрионов составила 0,31±0,03, средний краниокаудальный размер был 10,88±0,88. Предимплантационная гибель составила 2,44%, а постимплантационная – 2,50%. В остальных группах первой контрольной подгруппы животных при введении альбендазола, мебендазола, пирантела и пиперазина все показатели эмбриотоксичности достоверно не отличались от данных интактного контроля (таблица 1).

Таблица 1

Показатели эмбриотоксичности у белых беспородных мышей-самок при введении антигельминтиков на 14-й день беременности

Группа исследований	Исследуемый показатель									
	Количество желтых тел	Количество мест имплантаций	Общее количество эмбрионов	Количество живых эмбрионов	Количество резорбций	Количество мертвых эмбрионов	Средняя масса эмбрионов в помете	Средний краниокаудальн. размер	Предимплантационная гибель	Постимплантационная гибель
Интактный контроль	8,20±1,69	8,20±1,69	8,00±1,41	7,80±1,23	0,30±0,67	0,10±0,32	0,31±0,03	10,88±0,88	2,44%	2,50%
Контроль на альбендазол	8,00±1,41	7,80±1,32	7,60±1,35	7,30±1,64	0,20±0,42	0,30±0,48	0,28±0,06	10,40±0,97	2,50%	6,41%
Контроль на мебендазол	7,90±0,99	7,80±1,03	7,70±1,16	7,50±1,27	0,10±0,32	0,20±0,42	0,30±0,06	10,10±1,52	1,26%	3,85%
Контроль на пирантел памоат	8,30±1,42	8,10±1,10	7,80±0,92	7,60±1,26	0,20±0,42	0,10±0,32	0,29±0,05	10,60±0,97	2,41%	6,17%
Контроль на пиперазин	7,50±1,27	7,40±1,17	7,20±1,03	7,00±0,94	0,30±0,67	0,10±0,32	0,31±0,04	10,70±0,67	1,33%	5,40%

Примечание: * – достоверное отличие от данных интактного контроля при $P < 0,01-0,05$; **предимплантационная гибель** – разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке, в %; **постимплантационная гибель** – разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов, в %.

Во второй группе животных при оценке данных чистой инвазии было установлено, что средняя масса эмбрионов в помете снизилась в 1,5 раза, а средний краниокаудальный размер – в 1,2 раза (таблица 1). Предимплантационная гибель достоверно не изменялась, а постимплантационная гибель достоверно возросла в 10,4 раза по сравнению с показателем интактного контроля. Полученные данные у зараженных животных согласовались с результатами проведенных нами ранее исследований и подтверждали наличие эмбриотоксического эффекта при экспериментальном миграционном аскаридозе во время беременности хозяйина [2].

При терапии альбендазолом средняя масса эмбрионов и их средний краниокаудальный размер были больше данных чистой инвазии и достоверно не отличались от показателей интактного контроля (таблица 1). Предимплантационная смертность достоверно не изменялась. Постимплантационная гибель была достоверно меньше, чем у зараженных

нелеченных животных и не отличалась от уровня интактного контроля.

При лечении одним мебендазолом средняя масса эмбрионов достоверно возросла по сравнению с данными чистой инвазией в 1,1 раза, но была меньше в 1,3 раза по сравнению с интактным контролем (таблица 2). Средний краниокаудальный размер достоверно снизился в 1,2 раза по отношению к контролю. Предимплантационная гибель достоверно не изменилась, а постимплантационная смертность увеличилась в 9,6 раза по отношению к интактному контролю.

При лечении миграционного аскаридоза пирантелом средняя масса эмбрионов была достоверно выше данных чистой инвазии в 1,2 раза, но ниже в 1,2 раза по сравнению с интактным контролем (таблица 2). Средний краниокаудальный размер достоверно снизился в 1,2 раза. Предимплантационная гибель достоверно не изменилась, а постимплантационная гибель достоверно увеличилась в 11 раз по отношению к данным интактного контроля.

Таблица 2

Показатели эмбриотоксичности у белых беспородных мышей-самок при терапии миграционного аскаридоза антигельминтиком с 11-го дня беременности (4-й день инвазии)

Группа исследованной	Исследуемый показатель									
	Количество желтых тел	Количество мест имплантаций	Общее количество эмбрионов	Количество живых эмбрионов	Количество резорбций	Количество мертвых эмбрионов	Средняя масса эмбрионов в помете	Средний кранио-каудальный размер	Предимплантационная гибель	Постимплантационная гибель
Интактный контроль	8,20±1,69	8,20±1,69	8,00±1,41	7,80±1,23	0,30±0,67	0,10±0,32	0,31±0,03	10,88±0,88	2,44%	2,50%
Чистая инвазия	8,60±0,97	8,10±1,37	7,80±1,55	6,00±1,25*	0,10±0,32	1,80±0,63*	0,21±0,02*	9,15±0,16*	5,81%	25,92%*
Инвазия + альбендазол	8,30±1,57	8,00±1,41	7,80±1,40	7,60±1,23 [#]	0,10±0,32	0,10±0,24 [#]	0,33±0,04 [#]	10,43±0,39 [#]	3,61%	5,00% [#]
Инвазия + мебендазол	8,20±1,03	7,90±0,88	7,60±1,26	6,00±1,41*	0,30±0,67	1,40±0,52*	0,24±0,03 [#]	9,36±0,34*	3,66%	24,05%*
Инвазия + пирантел памоат	8,30±0,95	8,10±0,74	7,70±1,16	5,90±1,29*	0,40±0,84	1,80±0,63*	0,25±0,03 [#]	9,31±0,44*	2,41%	27,16%*
Инвазия + пиперазин	7,90±0,88	7,50±1,55	7,10±2,28	5,60±1,96*	0,30±0,67	1,60±0,52*	0,23±0,03 [#]	9,33±0,31*	5,06%	25,33%*

Примечание: * – достоверное отличие от данных интактного контроля, # – данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$; **предимплантационная гибель** – разность между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантаций в матке, в %; **постимплантационная гибель** – разность между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов, в %.

При лечении пиперазином средняя масса эмбрионов составила $0,23 \pm 0,03$, что было достоверно выше данных чистой инвазии в 1,1 раза, но ниже в 1,3 раза по сравнению с интактным контролем (таблица 2). Средний краниокаудальный размер составил $9,33 \pm 0,31$, что не отличалось от данных чистой инвазии, но было достоверно меньше показателя интактного контроля в 1,2 раза. Предимплантационная смертность достоверно не изменилась. Постимплантационная гибель эмбрионов была достоверно больше в 10,1 раза по сравнению с показателями интактного контроля.

Обсуждение

Таким образом, установлено, что однократное применение антигельминтного препарата в терапевтических дозировках на поздних стадиях органогенеза эмбрионов не сопровождается эмбриотоксическими нарушениями на 4-й день после его введения во время беременности животных. Это указывает на отсутствие эмбриотоксических свойств у альбендазола, мебендазола, пирантела и пиперазина. Полученные нами данные не согласуются с традиционными представлениями об эмбриотоксических свойствах большинства антигельминтных препаратов. До сих пор нет четкого мнения о возможности применения антигельминтных препаратов при беременности, так как специфическое лечение гельминтозов у беременных альбендазолом, мебендазолом, ивермектином и празиквантелом может сопровождаться эмбрио-, фетотоксическим, мутагенным и тератогенным воздействиями [20]. Большинство антигельминтных препаратов, включая альбендазол, относятся к умеренно токсическим веществам, и их эмбриотоксический, тератогенный эффекты у животных наблюдаются при 10-20-кратном введении во время беременности в дозировках, превышающих терапевтические. Безопасной дозой альбендазола для внутриутробного развития плода считается 5 мг/кг при 20-дневной повторности введения [4].

При терапии экспериментального миграционного аскаридоза одним мебендазолом, пирантелом или пиперазином эмбриотокси-

ческий эффект инвазии снижался по сравнению с данными чистой инвазии, но не устранялся полностью, что характеризовалось сохранением низкой массы эмбрионов, их малым краниокаудальным размером и высоким уровнем постимплантационной гибели зародышей по отношению к интактному контролю. Терапия экспериментального миграционного аскаридоза альбендазолом являлась более эффективным способом защиты эмбриональных клеток хозяина. Применение этого препарата снижало эмбриотоксический эффект инвазии у хозяина во время беременности до показателей интактного контроля. В настоящее время альбендазол рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для терапии как тканевых, так и кишечных гельминтозов и служит препаратом выбора при их лечении [6, 14]. Показано, что лечение энтеробиоза альбендазолом или мебендазолом у беременных женщин в третьем триместре не приводит к негативным последствиям для плода [9]. В связи с возможным тератогенным действием альбендазола или мебендазола его не назначают в первом триместре, но в странах с высоким распространением гельминтозов (более 20-30%) рекомендуется проводить лечение этими препаратами со второго триместра [10, 12, 14].

Заключение

1. Введение альбендазола, мебендазола, пирантела или пиперазина в однократной терапевтической дозировке на поздней стадии органогенеза млекопитающих не обладает эмбриотоксическим воздействием и не влияет на развитие эмбрионов, их предимплантационную и постимплантационную гибель.

2. При лечении экспериментального миграционного аскаридоза мебендазолом, пирантелом или пиперазином снижается эмбриотоксический эффект инвазии по сравнению с данными чистой инвазии, но не устраняется полностью. Это характеризуется сохранением низкой массы эмбрионов, их малым краниокаудальным размером и высоким уровнем постимплантационной гибели зародышей по отношению к интактному контролю.

3. Терапия экспериментального миграционного аскаридоза альбендазолом в дозе 15 мг/кг массы тела в два приема однократно служит эффективным способом защиты эмбрионов хозяина на стадии их позднего органогенеза от эмбриотоксического влияния метаболитов личинок паразита к 4-му дню инвазии. Лечение альбендазолом приводит к нормализации уровня средней массы зародышей, краниокаудального размера, их постимплантационной гибели до показателей интактного контроля.

Литература

1. Бекиш, О.-Я.Л. Мутагенный эффект метаболитов мигрирующих личинок аскарид (*Ascaris suum*) / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сер. біялагічных навук. – 2000. – № 2. – С. 109-113.
2. Зорина, В.В. Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности / В.В. Зорина, О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120-127.
3. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств / Б.И. Любимов [и др.] // Вестник Фармакол. комитета. – 1998. – №1. – 20 с.
4. Разработка и внедрение нового отечественного антигельминтика альбендазола / Т. Садиков [и др.] // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2001. – №3. – С. 49-51.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р.У. Хабриев [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.
6. Bennet, A Reducing intestinal nematode infection: efficacy of Albendazole and Mebendazole / A. Bennet, H. Guyatt // Parasitology Today. – 2000. – Vol. 16, N 2. – P. 71-74.
7. Soil-transmitted helminthes infections: ascariasis, trichuriasis, and hook-worm / J. Bethony [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1521-1532.
8. Bialek, R. Parasitic infections in pregnancy and congenital parasitoses. II. Helminth infections / R. Bialek, J. Knobloch // Z Geburtshilfe Neonatol. – 1999. – Vol. 203, N 3. – P. 128-133.
9. Djakovic, A. Diagnosis of and anthelmintic therapy for enterobius vermicularis infections during pregnancy: review of the literature and case report / A. Djakovic, D. Tappe, J. Dietl // Z Geburtshilfe Neonatol. – 2006. – Vol. 210, N 4. – P. 147-152.
10. Effect of mebendazole therapy during pregnancy on birth outcome / N.R. de Silva [et al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 1145-1149.
11. Santico, R. Effects of chronic parasitosis on women's health / R. Santico // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1997. – Vol. 58, N 1. – P. 129-136.
12. Progress in the prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis / L. Savioli [et al.] // Parasitol. Int. – 2004. – Vol. 53. – P. 103-113.
13. Peterson, E. Parasite and pregnancy / E. Peterson // Abstract of XIth International Congress of Parasitology, Glasgow, Scotland, 6-11 Aug., 2006. – P. 345.
14. World Health Organization Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

Поступила 02.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

СПОСОБ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ АСКАРИДОЗА ЧЕЛОВЕКА АНТИГЕЛЬМИНТИКОМ В СОЧЕТАНИИ С ИБУПРОФЕНОМ И ВИТАМИННЫМ АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ С СЕЛЕНОМ

СЕМЕНОВ В.М., БЕКИШ В.Я., КОНЕВАЛОВА Н.Ю., БЕКИШ Л.Э.,
ГИДРАНОВИЧ В.И., ЗОРИНА В.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Целью исследования была разработка комбинированного способа лечения аскаридоза, включающего специфическую (альбендазол, мебендазол), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β-каротином с селеном на основе учета клинических проявлений инвазии, повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и их апоптоза. Установлено, что у больных кишечным аскаридозом наблюдаются генотоксические и цитотоксические изменения в лимфоцитах периферической крови, которые характеризуются ростом процента поврежденной ДНК в 4,4 раза и числа апоптотических клеток в 7,2 раза по сравнению с негативным контролем. Применение монотерапии мебендазолом для лечения аскаридоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мебендазолом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток и не способствует полной дегельминтизации. Применение для лечения аскаридоза монотерапии альбендазолом элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект. Лечение аскаридоза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии аскаридами в лимфоцитах крови человека. Это характеризуется повышением процента ДНК в «хвостах комет» в 1,56 раза, «момента хвоста» в 1,64 раза по сравнению с контролем. Наиболее эффективным способом защиты генома больных аскаридозом обладает комбинированное лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se. Эта схема терапии приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови и полной дегельминтизации больных.

Ключевые слова: аскаридоз, антигельминтики, ибупрофен, генотоксическое, цитотоксическое воздействия.

Abstract. The aim of this study was to develop the method of combined treatment for ascariasis including specific (albendazole, mebendazole), pathogenetic (ibuprofen) and antioxidant therapy with C, E vitamins and β-carotin with selenium taking into account clinical symptoms of invasion, damage of DNA lymphocytes of the peripheral blood and their apoptosis. It has been determined, that in patients with intestinal ascariasis genotoxic and cytotoxic changes in lymphocytes of the peripheral blood are observed, which are characterized by the 4,4 times growth in the percentage of the damaged DNA and in the 7,2 times growth in the number of apoptotic cells compared with the negative control. The application of mebendazole monotherapy for ascariasis treatment results in decrease of genotoxic effect in lymphocytes of patients blood, but these values reliably exceed donors blood parameters. The use of monotherapy with mebendazole does not change the high level of apoptotic cells and does not promote complete dehelminthisation. The application of albendazole monotherapy for ascariasis treatment eliminates the genotoxic effect of invasion, but does not eliminate its cytotoxic effect. The treatment of ascariasis with mebendazole, ibuprofen and complex of vitamins with selenium can not completely reduce genotoxic effect of ascarides invasion in lymphocytes of patients blood. It is characterized by 1,56 times increase of DNA percentage in «comets tails», and 1,64 times increase in «tail moment» compared with the control. The most effective way of genome protection of ascariasis patients is the combined treatment using albendazole with ibuprofen and complex of vitamins C, E, β-carotin with selenium. This combined therapy results in the decrease of primary DNA damage levels and apoptotic cells up to donors blood parameters and complete dehelminthisation of the patients.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Бекиш В.Я.

Аскаридоз – антропонозный геогельминтоз, для ранней (миграционной) стадии которого характерны аллергические проявления инвазии (эозинофильные инфильтраты в легких, крапивница и др.), а во второй (кишечной) – наличие диспепсических явлений с возможными тяжелыми осложнениями [6]. Возбудителем заболевания является аскарида человеческая (*Ascaris lumbricoides*) – одна из самых крупных нематод (самка достигает в длину до 40, а самец – 15-25 см), паразитирующая в организме человека около года. Аскаридоз относится к инвазиям, имеющим важное значение для здравоохранения, поскольку паразиты нарушают функцию желудочно-кишечного тракта и способны поглощать витамины антиоксидантного характера действия (С, Е, А) [4]. Человек может заражаться, заглатывая инвазионные яйца через загрязненные руки, овощи, почву (геофагия). Человек является для паразита окончательным хозяином и источником инвазии.

Аскаридоз считается наиболее распространенным геогельминтозом в мире, которым ежегодно болеют до 1,2 миллиарда людей [10]. По данным ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», заболеваемость аскаридозом в Республике Беларусь с 1997 по 2007 гг. находилась в пределах от 400,6 до 59,4 случаев на 100 тыс. населения.

Для лечения аскаридоза применяют производные бензимидазола – мебендазол и альбендазол, обладающие сходным действием на личинки паразита, а также пирантел. Полученные разными авторами данные об эффективности этих препаратов, дозировке, кратности назначения и продолжительности курса лечения весьма противоречивы. Кроме того, следует учитывать, что специфическое лечение гельминтозов мебендазолом, ивермектином и празиквантелом может сопровождаться эмбриотоксическим, фетотоксическим, мутагенным и тератогенным воздействиями [11].

Патогенное действие аскарид на организм человека обусловлено механическим воздействием на слизистую кишечника, нейрорефлекторным влиянием, аллергическими реакциями, а также снижением уровней ви-

таминов антиоксидантного характера действия. Аскариды могут проникать в печеночные ходы, протоки поджелудочной железы, желудок и далее через пищевод и глотку в дыхательные пути. У больных аскаридозом отмечаются головная боль, слабость, головокружение, снижение работоспособности и памяти. Аскариды могут быть причиной кишечной непроходимости и обтурационной желтухи.

Паразитирование аскарид в кишечнике человека при средней степени инвазии приводит к увеличению количества вторичных повреждений наследственного аппарата лимфоцитов периферической крови больного в виде роста аберрантных клеток [2]. В экспериментальных исследованиях показано, что инвазия аскаридами сопровождается эмбриотоксическим, генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических, генеративных и эмбриональных клетках в виде роста однопочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК и числа апоптотических клеток [5].

При терапии тканевых и кишечных нематодозов целесообразно применение неспецифических противовоспалительных препаратов (индометацин, ибупрофен), которые снижают аллергические осложнения заболеваний и обладают антимуtagenным действием, защищая геном больного [3]. Сочетанная терапия миграционного аскаридоза мебендазолом с индометацином приводит к снижению аберрантных клеток в 2 раза по сравнению с лечением только мебендазолом [1]. Лечение кишечного аскаридоза мебендазолом у больных людей нормализует высокий уровень аберрантных лимфоцитов крови спустя 3 дня от начала терапии [2].

Приведенные выше данные послужили основанием для разработки комбинированного способа лечения аскаридоза, включающего специфическую (альбендазол, мебендазол), патогенетическую (ибупрофен) и антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β -каротином с селеном на основе учета клинических проявлений инвазии, повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и их апоптоза.

Методы

Изучение особенностей клинического течения, уровней повреждений ДНК, апоптотических клеток в периферической крови до и после лечения альбендазолом или мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантного характера проводили у 23 больных аскаридозом в возрасте от 6 до 15 лет. Для оценки эффективности лечения учитывались следующие показатели: регресс основных проявлений заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства); уровни первичных повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови и апоптотических клеток; исчезновение яиц аскарид в фекалиях.

Определяли уровни одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов лимфоцитов периферической крови больных до лечения и через 3 дня после терапии. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные лимфоцитов крови 10 доноров.

Для лечения аскаридоза были использованы следующие препараты: альбендазол в таблетках по 200 мг; мебендазол в таблетках по 100 мг; витаминный антиоксидантный комплекс, в каждой таблетке которого содержалось 200 мг витамина С, 50 мг витамина Е, 16 мг β -каротина и 20 мкг селена или эти витамины и Se отдельно в таких же дозировках; ибупрофен в 2% суспензии или в таблетках по 200 мг.

Больные были разделены на четыре группы. Первая группа (6 человек) получала монотерапию мебендазолом, вторая (7 человек) – монотерапию альбендазолом, третья (5 человек) – комбинированную терапию мебендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se, четвертая (5 человек) – комбинированную терапию альбендазолом с ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом с Se. Во всех группах альбендазол назначали согласно рекомендациям ВОЗ от 2002 г. однократно в дозе 15 мг/кг при массе тела менее 60 кг в два приема и при массе тела более 60 кг – 400 мг в сутки однократно [14]. Мебендазол назначали для возраста старше 2 лет по 100 мг (1 таблетка) 2

раза в день (утром и вечером). Ибупрофен назначали в течение 3-х дней (20 мг/кг массы тела в три приема для возрастной группы 6-7 лет, 1/2 таблетки 4 раза в день – для возраста старше 8 лет) и витаминный антиоксидантный комплекс с селеном – в течение 3-х дней (1/4 таблетки в день).

Для изучения возможных генотоксических и цитотоксических нарушений в лимфоцитах больных аскаридозом до и после лечения применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток (метод «ДНК-комет») по N.P. Singh et al., модифицированному B. Hellman et al. и нами [9, 7, 13]. Повреждения молекулы ДНК определяли при помощи автоматической программы «CASP v. 1.2.2». В микропрепаратах подсчитывалось по 50 клеток, в каждой из которых учитывались следующие показатели генотоксичности: «длина хвоста кометы» в пикселях; процент поврежденной ДНК в «хвосте кометы»; «момент хвоста», вычисленный программой из «длины хвоста», умноженной на процент поврежденной ДНК в «хвосте кометы». Для оценки цитотоксического воздействия метаболитов аскарид в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, имеющих минимальные размеры ядра и большой разбросанный во все стороны «хвост кометы».

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Microsoft Office Excel 2003. Рассчитывали среднюю арифметическую и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов доноров и больных аскаридозом приведены в таблице 1 и на рисунке 1.

«Длина хвостов комет» лимфоцитов периферической крови больных аскаридозом была достоверно выше контрольного уровня в 2,2 раза. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» был выше в 4,8 раза по сравнению с негативным контролем. «Момент хвоста» превысил в 16,8 раза показатель контроля. Про-

Таблица 1

Показатели метода «ДНК-комет» лимфоцитов периферической крови больных аскаридозом до и после лечения альбендазолом или мебендазолом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов антиоксидантов с селеном

Группа исследований	n	Длина «хвостов комет» (в пикселях)	Процент ДНК в «хвостах комет»	«Момент хвоста»	Процент апоптотических клеток
Негативный контроль (доноры крови)	10	12,43±0,34	0,98±0,56	0,11±0,02	0,36±0,45
Аскаридоз	23	27,57±0,88*	4,68±0,56*	1,85±0,12*	2,80±0,49*
Лечение мебендазолом	6	18,37±1,49* [#]	4,94±0,81*	0,66±0,22* [#]	2,60±0,35*
Лечение альбендазолом	7	13,35±1,44 [#]	0,96±0,45 [#]	0,14±0,07 [#]	2,70±0,69*
Лечение мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se	5	13,22±0,89 ^{#@}	1,53±0,42* ^{#@}	0,18±0,06* ^{#@}	0,46±0,79 ^{#@}
Лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se	5	11,35±0,57 [#]	0,78±0,32 [#]	0,12±0,06 [#]	0,45±0,15 ^{#@}

Примечание: * – достоверное отличие от данных контроля, [#] – от данных больных до лечения, [@] – от данных больных, получавших терапию только мебендазолом или альбендазолом при P<0,01-0,05.

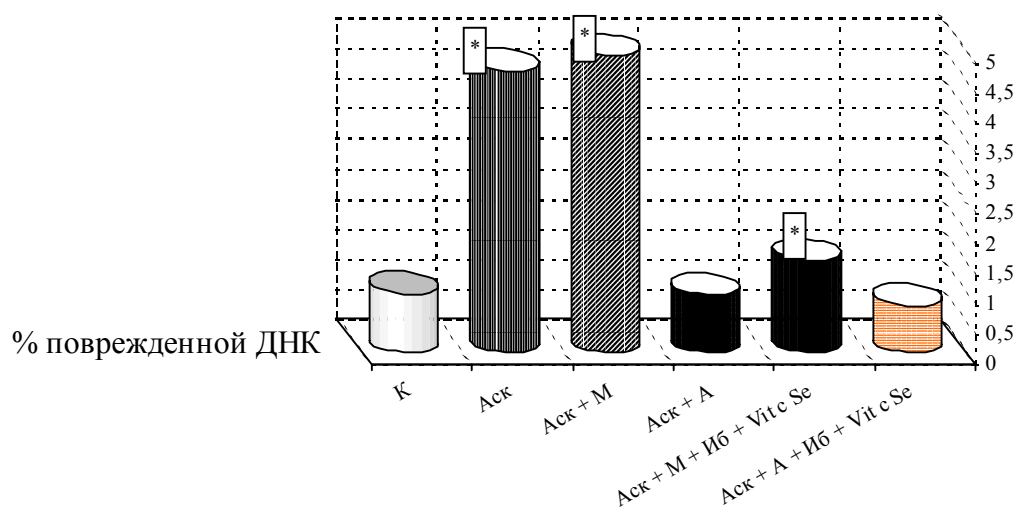


Рис. 1. Изменения первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток лимфоцитов больных аскаридозом до и после комбинированного лечения.

Примечание: К – доноры; Аск – больные аскаридозом; М – мебендазол; А – альбендазол; Иб – ибупрофен; Vit c Se – комплекс витаминов с селеном; * – достоверное отличие от данных доноров при P<0,01-0,05.

цент апоптотических клеток крови был выше в 7,8 раза по сравнению с донорами крови.

При лечении мебендазолом «длина хвостов комет» лимфоцитов больных аскаридозом была ниже в 1,5 раза данных до лечения, но в 1,5 раза превышала показатель негативного контроля. Процент поврежденной ДНК

в «хвостах комет» лимфоцитов крови больных аскаридозом в 5 раз превысил контрольный уровень и не изменялся по сравнению с данными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов был выше контрольного уровня в 6 раз, но в тоже время был меньше в 2,8 раза, чем до лечения. Процент апопто-

тических клеток не изменялся по отношению к данным, полученным до лечения, и в 7,5 раза превышал показатель доноров крови. Двое больных через три дня после лечения мебендазолом жаловались на боли в животе, диспепсические расстройства. У них обнаруживались яйца аскарид в фекалиях.

После лечения альбендазолом «длина хвостов комет» не отличалась от показателей контроля и в 2,1 раза была меньше, чем до лечения. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» не превышал контрольный показатель и достоверно был меньше в 4,9 раза по сравнению с данными, полученными до лечения. «Момент хвоста» лимфоцитов больных аскаридозом не превысил показатель контроля и достоверно был ниже в 13,2 раза по отношению к данным до лечения. Процент апоптотических клеток в 7,5 раза был выше данных контроля и не отличался от показателей, полученных до лечения. Через три дня после лечения альбендазолом больные жалоб не предъявляли и у них в фекалиях яйца аскарид не обнаруживались.

При лечении мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов больных аскаридозом была ниже в 2,1 и 1,4 раза данных до лечения и терапии только мебендазолом соответственно. Данные показатели достоверно не превышали контрольные. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» у больных аскаридозом при комбинированном лечении в 3,1 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 3,2 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако этот показатель в 1,6 раза достоверно превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» лимфоцитов у больных аскаридозом при комбинированном лечении в 10,3 раза был ниже данных, полученных до лечения, и в 3,7 раза был ниже по сравнению с данными лечения только мебендазолом. Однако «момент хвоста» лимфоцитов больных достоверно в 1,6 раза превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении аскаридоза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался

от контрольного уровня. Через три дня после лечения больные жалоб не предъявляли и у них в фекалиях яйца аскарид не обнаруживались.

После лечения альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se «длина хвостов комет» лимфоцитов больных аскаридозом была ниже в 2,4 раза данных до лечения. Данный показатель не превышал контрольный уровень. Процент поврежденной ДНК в «хвостах комет» у больных аскаридозом при комбинированном лечении был в 6 раз ниже данных, полученных до лечения, и достоверно не превышал показатель доноров крови. «Момент хвоста» лимфоцитов крови при лечении аскаридоза альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se был ниже показателя, полученного до лечения в 15,42 раза. «Момент хвоста» лимфоцитов крови при комбинированном лечении аскаридоза не отличался от контрольного уровня. Процент апоптотических клеток лимфоцитов крови при лечении альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se достоверно не отличался от контрольного уровня. Через три дня после лечения альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se больные жалоб не предъявляли и у них в фекалиях яйца аскарид не обнаруживались.

На основании клинических результатов лечения больных аскаридозом предлагается следующая схема лечения заболевания с учетом возраста пациентов и выбора антипаразитарного препарата (таблица 2).

Обсуждение

Установлено, что применение монотерапии мебендазолом для лечения аскаридоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатель доноров крови. Монотерапия мебендазолом не нормализовала высокий уровень апоптотических клеток, который превышает показатель доноров крови, а также не способствовала полной дегельминтизации (обнаружение у двух больных яиц аскарид в фекалиях через три дня после лечения). Полученные данные

Таблица 2

Схема лечения больных аскаридозом

Препарат	Доза препарата	Время приема	Длительность курса
Терапия выбора			
Альбендазол в табл. по 200 мг	<i>При массе тела менее 60 кг – 15 мг/кг в сутки в два приема</i> <i>При массе тела более 60 кг – 400 мг в сутки однократно</i>	Внутрь после еды	Одни сутки
Ибупрофен в табл. по 200 мг	<i>Для возраста 3-7 лет – 20 мг/кг массы тела в 3 приема в день.</i> <i>Для возраста 8-12 лет – ½ таблетки 3 раза в день.</i> <i>Для возраста старше 12 лет – 1 таблетка 3 раза в день.</i>	Внутрь после еды	3 дня
Витаминный комплекс	<i>Для возраста 3-15 лет – Vit. С – 50 мг, Vit. Е – 12,5 мг, β-каротин – 1,5 мг, Se – 5 мкг.</i> <i>Для возраста старше 15 лет – Vit. С – 100 мг, Vit. Е – 30 мг, β-каротин – 6 мг, Se – 0,03 мг</i>	Внутрь после еды	3 дня
Терапия резерва антигельминтного препарата			
Мебендазол в табл. по 100 мг.	<i>Для возраста старше 2 лет – 1 таблетка 2 раза в день (утром и вечером)</i>	Внутрь после еды	3 дня
Пирантел в табл. по 250 мг	<i>Для возраста от 6 месяцев до 2 лет – ½ таблетки в день.</i> <i>Для возраста 2-6 лет – 1 таблетка в день.</i> <i>Для возраста 6-12 лет – 2 таблетки в день.</i> <i>Для возраста 6-12 лет – 2 таблетки в день.</i> <i>Для возраста старше 12 лет – 3 таблетки в день, при массе тела более 75 кг – 4 таблетки в день.</i>	Внутрь после еды	Одни сутки

можно объяснить тем, что антигельминтики, применяемые при терапии аскаридоза, обладают мутагенным воздействием на клетки млекопитающих. Мебендазол способен повышать число микроядер, сестринских хроматидных обменов в клетках мышей *in vivo* [12] и снижать активность антиоксидантных ферментов у крыс [8]. Применение для лечения аскаридоза монотерапии альбендазолом способствовало полной дегельминтизации и элиминировало генотоксический эффект инвазии, но не устраняло ее цитотоксический эффект. Лечение мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не могло полностью

снизить генотоксический эффект инвазии аскаридами в лимфоцитах крови человека, что характеризовалось повышением процента ДНК в «хвостах комет» в 1,6 раза, «момента хвоста» в 1,6 раза по сравнению с контролем. Наиболее эффективным способом защиты генома больных аскаридозом обладало комбинированное лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β-каротин с Se. Эта схема терапии приводила к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови и способствовала полной дегельминтизации больных.

Заключение

1. У больных кишечным аскаридозом наблюдаются генотоксические и цитотоксические изменения в лимфоцитах периферической крови, которые характеризуются ростом процента поврежденной ДНК в 4,4 раза и числа апоптотических клеток в 7,2 раза по сравнению с негативным контролем.

2. Применение монотерапии мебендазолом для лечения аскаридоза приводит к снижению генотоксического эффекта в лимфоцитах крови больных, но эти величины достоверно превышают показатели доноров крови. Монотерапия мебендазолом не изменяет высокий уровень апоптотических клеток и не способствует полной дегельминтизации. Применение для лечения аскаридоза монотерапии альбендазолом элиминирует генотоксический эффект инвазии, но не устраняет ее цитотоксический эффект.

3. Лечение аскаридоза мебендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se не может полностью снизить генотоксический эффект инвазии аскаридами в лимфоцитах крови человека. Это характеризуется повышением процента ДНК в «хвостах комет» в 1,6 раза, «момента хвоста» в 1,6 раза по сравнению с контролем.

4. Наиболее эффективным способом защиты генома больных аскаридозом обладает комбинированное лечение альбендазолом с ибупрофеном и комплексом витаминов С, Е, β -каротин с Se. Эта схема терапии приводит к снижению уровней первичных повреждений ДНК и апоптотических клеток до показателей доноров крови и полной дегельминтизации больных.

Литература

1. Бекиш, В.Я. Влияние терапии экспериментального аскаридоза мебендазолом и индометацином на цитогенетические изменения в клетках костного мозга белых мышей / В.Я. Бекиш // Теоретические и практические аспекты медицины: Сб. науч. трудов. – Витебск, 1998. – С. 140-145.
2. Бекиш, В.Я. Характеристика хромосомного аппарата соматических клеток больных кишечным аскаридозом до и после дегельминтизации / В.Я. Бекиш // Вопросы медицины и фармации: тез. докл. 51 науч. конф. студентов и молодых ученых ВГМУ. – Витебск, 1999. – С. 11-12.
3. Бекиш, В.Я. Состояние генома хозяина при гельминтозах / В.Я. Бекиш, О.-Я.Л. Бекиш. – Витебск, Изд-во ВГМУ, 2004. – 218 с.
4. Бекиш, О.-Я.Л. Витамины и гельминтозы / О.-Я.Л. Бекиш, А.Д. Бухавцова // Здравоохранение Белоруссии. – 1964. – № 12. – С. 38-40.
5. Зорина, В.В. Воздействие мигрирующих личинок аскарид на геном хозяина при беременности / В.В. Зорина, О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 120-127.
6. Паразитарные болезни человека / под. ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – Спб.: Фолиант, 2008. – 586 с.
7. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений: метод. рекомендации / А.Д. Дурнев [и др.]; утв. РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.
8. Толстой, В.А. Перекисное окисление липидов при трихинеллезной инвазии и возможность его коррекции антиоксидантами в эксперименте / В.А. Толстой, Р.Г. Заяц, Т.С. Морозкина // Здравоохранение. – 2001. – №10. – С. 9-12.
9. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers / B. Hellman [et al] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P.185-192.
10. Bethony, J. Soil-transmitted helminthes infections: ascariasis, trichuriasis, and hook-worm / J. Bethony [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 368. – P. 1521-1532.
11. Bialek, R. Parasitic infections in pregnancy and congenital parasitoses. II. Helminth infections / R. Bialek, J. Knobloch // Z Geburtshilfe Neonatol. – 1999. – Vol. 203, N 3. – P. 128-133.
12. Mutagenesis quimico: Riesgo y beneficio en el consume de antiparasitarios / M. Mudry [et al.] // Interciencia. – 1995. – Vol. 20, N 4. – P. 204-211.
13. Singh, N. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells / N. Singh, M. McCoy, R. Tice, E. Schneider // Exp. Cell Research. – 1988. – Vol. 175. – P.184-191.
14. World Health Organization Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: report of a WHO expert committee. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

Поступила 02.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ВЛИЯНИЕ ВИДА УПАКОВКИ НА СОХРАНЕНИЕ СТЕРИЛЬНОСТИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА «ФитоМП»

ФРОЛОВА А.В.* , БУЗУК Г.Н.* , ПЕТРОВ П.Т.** , ДУНЕЦ Л.Н.*** , ИСАЙЧУК Д.В.**** , ДУБИНЧИК Д.А.*****

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

ГУ НПЦ «Институт фармакологии и биохимии НАН Беларуси»**,

РУП «Белмедпрепараты»***, СП «Фармлэнд»****, РУПП «Изотрон»*****

Резюме. Изучено влияние различных видов упаковки на качественные и количественные характеристики лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП», на сохранение его фармакологической активности и стерильности при хранении. Установлено, что стеклянные флаконы, закупоренные резиновыми пробками, материал комбинированный для пищевых продуктов ТУ РБ 00916408.013-99 (СП «Унифлекс» ООО, г. Минск) противопоказаны для упаковки «ФитоМПа». При этом оптимальными вариантами упаковки выбраны «Полифлен» ТУ РБ 9453-035-21032843-96 (ТЕТРА ПАК КУБАНЬ, г. Тимашевск, РФ) и материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом ТУ РБ 00916408.001-94 (АМИПАК, г. Буда-Кошелево, РБ).

Ключевые слова: упаковка, стерильность, фармакологическая активность, «ФитоМП».

Abstract. The influence of various types of packing on qualitative and quantitative characteristics of «PhytoMP» herbal remedy as well as on the preservation of its pharmacological activity and sterility during storage was studied. It has been determined, that the glass bottles corked with rubber plugs, the material combined for foodstuffs 00916408.013-99 are contraindicated for «PhytoMP» packing. Thus «Polyphen» 9453-035-21032843-96 and the material combined on the paper and cardboard basis, laminated with polyethylene 00916408.001-94 were chosen as optimum variants of packing.

Лечение ран относится к числу наиболее древних, но не стареющих проблем хирургии. Это обусловлено, прежде всего, видовым изменением возбудителей и ростом числа микроорганизмов, резистентных к синтетическим антимикробным препаратам [1-3].

Фармакологическая активность лекарственного средства «ФитоМП» обусловлена действующими веществами его компонентов – маклейи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa*

(*Maxim.) Fedde*), сем. Маковых (*Papaveraceae*) и подорожника большого (*Plantago major L.*), сем. Подорожниковых (*Plantaginaceae*) [4]. В частности, пектины подорожника большого обеспечивают ранозаживляющий эффект, иридоидный гликозид аукубин – выраженное противовоспалительное действие, а сумма би-сульфатов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина и хелеритрина (сангвиритрин) маклейи мелкоплодной – антимикробную активность.

Оптимум условий для проявления лечебного действия препарату обеспечивает его лекарственная форма. Наиболее редко в хирур-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Фролова А.В.

гии используется присыпка, к преимуществам которой относятся простота в применении, легкость нанесения на рану и безболезненное удаление с нее при перевязке в отличие от влажно-высыхающих повязок.

Важным условием сохранения качества лекарственных средств является выбор рационального вида упаковки. В настоящее время во всем мире в практику производства лекарственных средств активно внедряются упаковочные материалы на основе полимеров, что обусловлено рядом их преимуществ перед традиционными упаковками из стекла, бумаги, металла. Но литературные данные говорят об отсутствии универсальной упаковки. Каким бы новым и оригинальным ни было решение, в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход. Рационально выбранный материал первичной упаковки должен соответствовать физико-химическим и санитарно-гигиеническим характеристикам, быть эстетичным, безопасным для организма и совместимым с лекарственным средством, обеспечивать его защиту от механических, физических, химических, биологических факторов и воздействий неблагоприятных условий окружающей среды, придавать удобство при транспортировке и применении, сохранять активность фитопрепарата на протяжении всего срока хранения [5-8].

Целью нашего исследования явилось сравнительное изучение влияния различных видов упаковки на сохранение качества, фармакологической активности и стерильности лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП».

Методы

Присыпки из листьев маклейи мелкоплодной, из подорожника большого и из лекарственного средства «ФитоМП» фасовали в стеклянные флаконы, пластмассовые флаконы и пакетики из упаковочного материала «Полифлен» (ТУ РБ 9453-035-21032843-96 ТЕТРА ПAK КУБАНЬ, г. Тимашевск, РФ), из материала комбинированного для упаковки пищевых продуктов (ТУ РБ 00916408.013-99 АМИПАК, г. Буда-Кошелево), из материала комби-

нированного на бумажной и картонной основе, ламинированного полиэтиленом (ТУ РБ 00916408.001-94 АМИПАК, г. Буда-Кошелево), из материала упаковочного для пищевых продуктов (ТУ РБ 28632061.002-98 с изм. №4 СП «Унифлекс» ООО, г. Минск). Первую партию стеклянных флаконов закрывали бумажными колпачками (контроль), вторую – резиновыми пробками, пластмассовые флаконы завинчивали, пакетики герметично запаивали промышленным способом.

Использование лекарственного средства «ФитоМП» для местного лечения раневой инфекции предусматривает его стерильность. Поэтому образцы присыпок из листьев маклейи мелкоплодной (контроль) и лекарственного средства «ФитоМП» в вышеуказанных видах упаковки подвергали радиационному воздействию на γ -установке УГУ-400 ГНУ «ОИЭ и ЯИ-Сосны» НАН Беларуси. Поглощенная доза варьировалась от 2,5 до 25 кГр.

При подборе оптимального варианта герметичной упаковки необходимо проследить не только качественные, но и количественные параметры средства в течение всего периода хранения. В связи с длительностью периода естественного старения порошков и присыпок для установления сроков их годности применяют и методы искусственного «ускоренного старения», основанные на изменении скорости реакции при повышении температуры. Все образцы присыпок помещали в термостат при 60°C и проводили их анализ через каждые 3-е суток на протяжении 2-х месяцев. Качество присыпки оценивали по внешнему виду, слипаемости, цвету, качественному составу и количественному содержанию алкалоидов маклейи мелкоплодной и полисахаридов подорожника большого в лекарственном средстве «ФитоМП», определение которых проводили согласно методикам анализа [9-10].

Для определения качественного состава алкалоидов маклейи мелкоплодной нами использована тонкослойная хроматография на силифоле в следующих системах растворителей: Толуол – MeOH – NH₄OH (20:5:0,1), Этилацетат, нас. NH₄OH, CHCl₃ – Этилацетат – Ацетон (3:1:1). Толуол – ацетон – Этанол – NH₄OH (10:10:3:1), Толуол – ацетон – Этанол

– NH_4OH (10:10:1:0,5). Обнаружение алкалоидов проводилось в УФ-свете и после проявления модифицированным реактивом Драгендорфа.

Расфасованные в различные виды упаковки образцы растительных присыпок были исследованы по показателю «Микробиологическая чистота» до и после радиационного воздействия (γ -излучения Co^{60}) согласно фармакопейной методике [9].

Для изучения антимикробной активности лекарственного средства «ФитоМП» в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. coli* ATCC 026, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и референс-штаммов, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями, использован метод диффузии в агар [11].

На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносили взвесь 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Настой «ФитоМПА», стерильный физиологический раствор (контроль) в объеме 20 мкл вносили в лунки и после суточной инкубации в термостате при $t = 37^\circ\text{C}$ измеряли диаметр зоны ингибирования роста микроорганизма. При отсутствии зоны ингибирования роста считали, что антимикробная активность у образца отсутствует.

Результаты и обсуждение

Проведенные микробиологические исследования показали, что образцы присыпки «ФитоМП», прошедшие радиационное воздействие γ -лучами в дозах 15, 20, 25 кГр во всех видах упаковки, полностью отвечали всем требованиям по показателю «Микробиологическая чистота». Общее число бактерий в 1 г не превышало 10^4 , энтеробактерии, патогенная микрофлора отсутствовали, общее число дрожжеподобных и плесневых грибов в 1 г было $< 2 \times 10^2$. Однако не все из образцов сохраняли фармакологическую активность, а также свои качественные и количественные характеристики в процессе хранения. Бактериологические исследования продемонстриро-

вали влияние вида используемой упаковки на сохранение антимикробного эффекта и его интенсивность. Так, у всех образцов, которые хранились под резиновой пробкой и в завинченных пластмассовых флаконах, антимикробная активность отсутствовала. Лекарственное средство «ФитоМП», хранившееся в остальных исследованных упаковках, было высоко активно в отношении грамположительной микрофлоры и оказывало стойкий эффект в отношении грамотрицательных микроорганизмов.

Фитохимические исследования также подтвердили, что заложенные на хранение в стеклянных флаконах, закрытых бумажными колпачками и в пакетиках из материала комбинированного на бумажной и картонной основе, ламинированного полиэтиленом, из материала упаковочного для пищевых продуктов, из «Полифлена» сырье маклейи мелкоплодной, подорожника большого и лекарственное средство «ФитоМП» в течение всего периода наблюдения соответствовали по внешним признакам требованиям, установленным проектами Временных Фармакопейных статей «Листья маклейи» и «Сбор «ФитоМП»».

Влажность в процессе хранения несколько уменьшалась, но укладывалась в установленные нормы. Содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, практически не изменялось. В присыпке «ФитоМП» влажность не превышала 12%, зола общая – 16%, а зола, нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной, составляла не более 4%.

Количественный анализ показал, что в порошке из листьев маклейи мелкоплодной содержание алкалоидов снижалось более быстрыми темпами, чем в цельном сырье. При этом использование помимо методов количественного анализа компьютерной программы «Image» позволило нам по установленной схеме проследить изменение содержания алкалоидов маклейи мелкоплодной, избегая деструкции сырья. В образцах «ФитоМПА» наблюдалось более медленное снижение количественного содержания действующих веществ, чем при раздельном хранении его компонен-

тов в измельченном виде. При проведении качественной реакции в средстве определялись алкалоиды маклейи мелкоплодной и полисахариды подорожника большого.

В то же время, присыпки, хранившиеся в пакетиках из материала комбинированного для упаковки пищевых продуктов ТУ РБ 00916408.013-99, характеризовались повышенной слипаемостью, а в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, и в завинченных пластмассовых флаконах наблюдалось изменение цвета и внешнего вида образцов.

Данные анализов «естественного старения» полностью коррелировали с результата-

ми «ускоренного старения». Так, в течение первых пяти суток происходило интенсивное снижение содержания алкалоидов в сырье маклейи мелкоплодной при его «ускоренном старении» в стеклянных флаконах, закрытых резиновыми пробками, и умеренно быстрое – в пластмассовых завинчивающихся флаконах. При этом в остальных изучаемых упаковках отмечено медленное изменение этого показателя на протяжении 27-ми суток. На рисунке 1 отражено изменение количественного состава в образцах сырья маклейи мелкоплодной, упакованных в стеклянные флаконы под бумажные колпачки и под резиновые пробки.

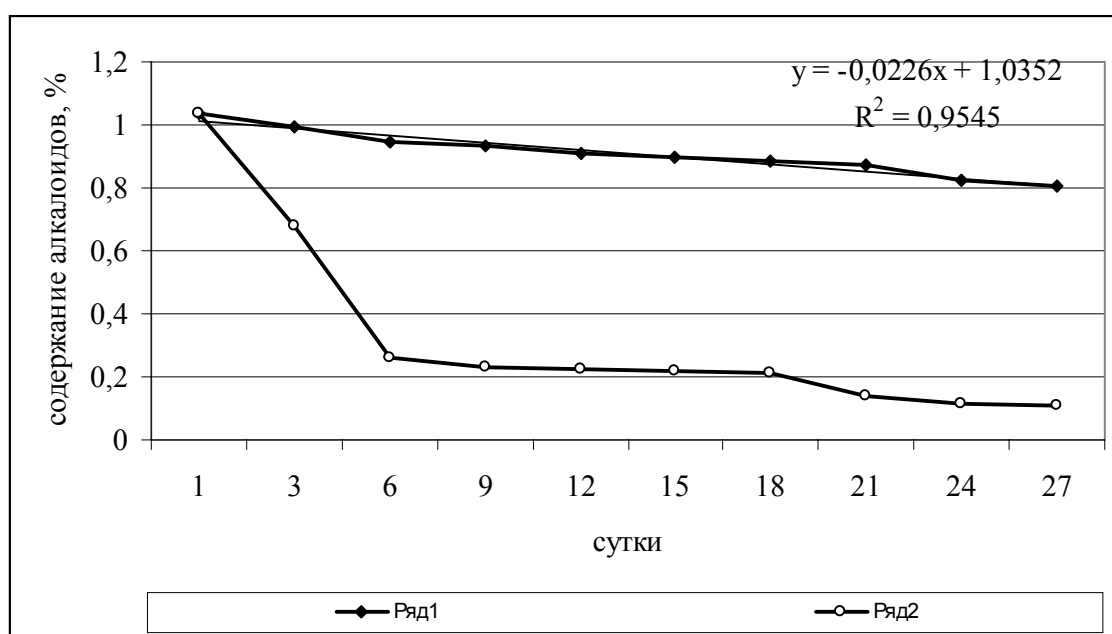


Рис.1. Изменение содержания алкалоидов в сырье маклейи мелкоплодной при хранении в стеклянном флаконе под бумажным колпачком (ряд 1) и в стеклянном флаконе под резиновой пробкой (ряд 2).

Протективное действие подорожника большого на алкалоиды маклейи мелкоплодной демонстрирует рисунок 2.

Рисунок 3 отражает данные о содержании алкалоидов в лекарственном средстве «ФитоМП» при его хранении на протяжении 60-ти суток во всех предложенных производителями видах упаковок, за исключением материала ТУ РБ 00916408.013-99, в котором нами изначально отмечена повышенная слипаемость средства.

Как видно из рисунка 3, за исключением стеклянных флаконов, закрытых резиновыми пробками, и пластмассовых завинчивающихся флаконов, все виды упаковки можно рекомендовать для хранения лекарственного средства «ФитоМП». Однако в качестве оптимального варианта нами выбран материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом, который имеет несколько преимуществ перед остальными. Во-первых, в отличие от «Поли-

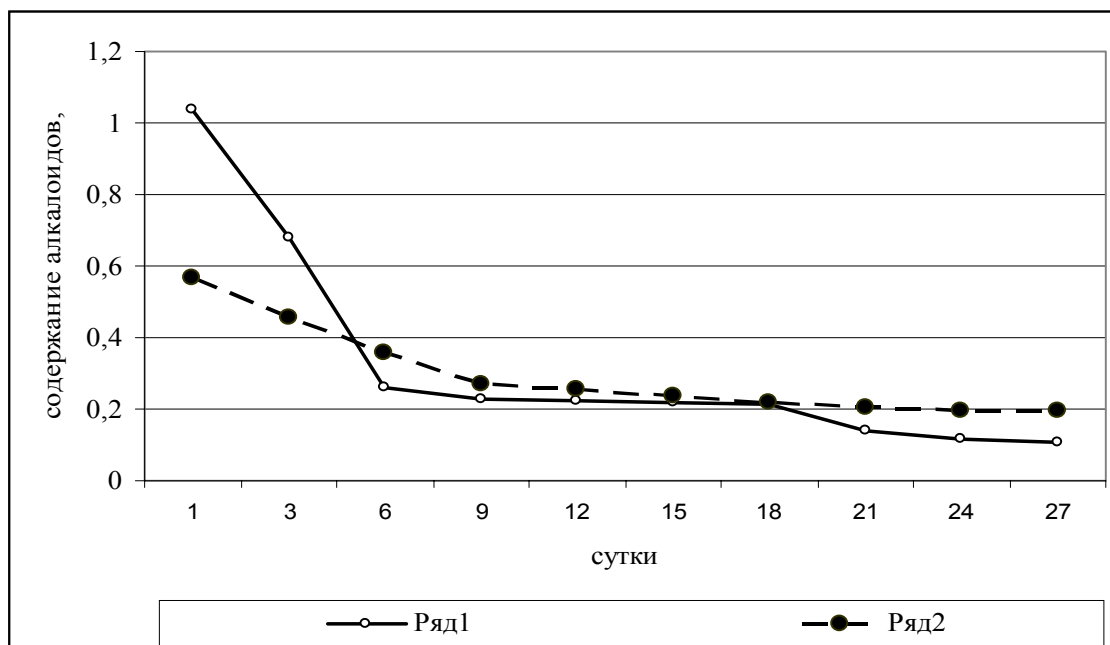


Рис.2. Изменение содержания алкалоидов в сырье маклей мелкоплодной (ряд 1) и в лекарственном средстве «ФитоМП» (ряд 2) при хранении в стеклянных флаконах под резиновыми пробками.

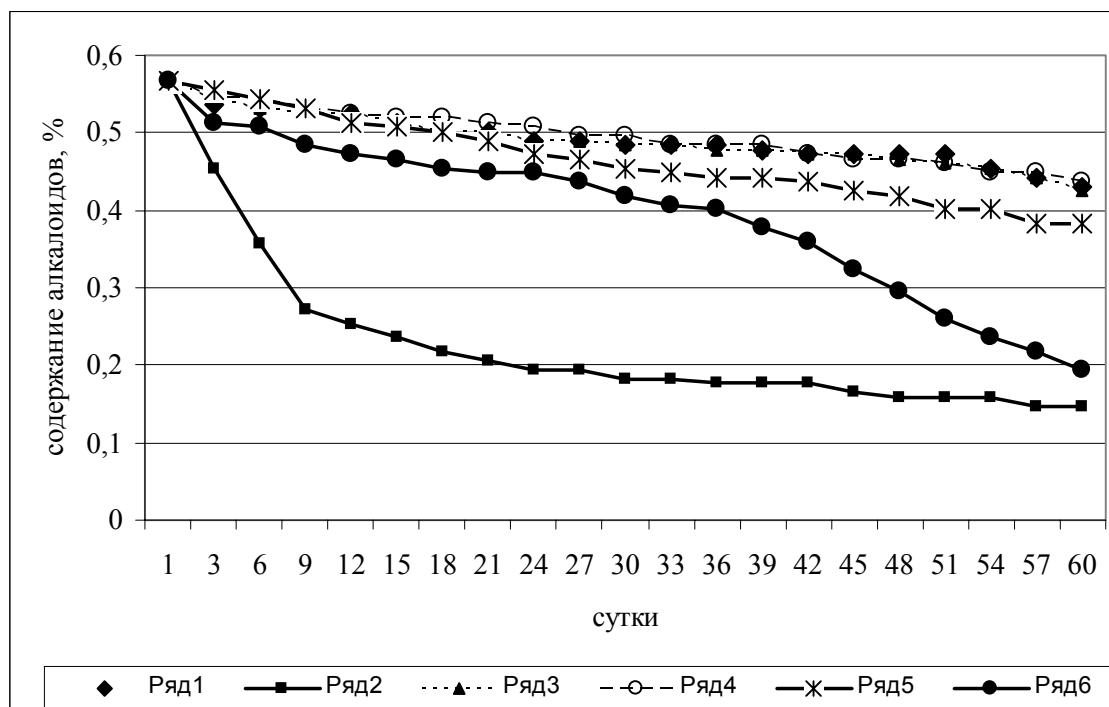


Рис.3. Изменение содержания алкалоидов в лекарственном средстве «ФитоМП» при хранении в различных видах упаковок.

Примечание: ряд 1 – в стеклянных флаконах под бумажными колпачками, ряд 2 – под резиновой пробкой, ряд 3 – в пакетиках из «Полифлена», ряд 4 – из материала комбинированного на бумажной и картонной основе, ламинированного полиэтиленом, ряд 5 – из материала упаковочного для пищевых продуктов, ряд 6 – в пластмассовых закручивающихся флаконах.

флена» он способен защитить фитопрепарат от воздействия света. Во-вторых, гладкая, но не скользящая поверхность упаковки в отличие от материала упаковочного для пищевых продуктов делает ее удобной в применении при работе в хирургических перчатках. В-третьих, фитохимические и бактериологические исследования, проведенные через 3 года хранения лекарственного средства «ФитоМП» в данной упаковке, констатировали сохранение его стерильности, качественных и количественных характеристик и фармакологической активности.

Заключение

На основании проведенных исследований можно сделать следующее заключение:

1. Сырье маклейи мелкоплодной и лекарственное средство «ФитоМП» наиболее быстро теряют количество алкалоидов при хранении в стеклянных флаконах под резиновыми пробками и в пластмассовых завинчивающихся флаконах.

2. Материал упаковочный для пищевых продуктов (ТУ РБ 28632061.002-98 с изм. №4 СП «Унифлекс» ООО, г. Минск) и «Полифлен» (ТУ РБ 9453-035-21032843-96 ЗАО «ТЕТРА ПАК КУБАНЬ», г. Тимашевск, РФ) могут быть использованы в качестве первичной упаковки растительного средства «ФитоМП».

3. Оптимальным видом упаковки «ФитоМПа» является материал комбинированный на бумажной и картонной основе, ламинированный полиэтиленом (ТУ РБ 00916408.001-94 АМИПАК, г. Буда-Кошеле-

во), который обеспечивает не только сохранность качества и активности средства, но и удобство его применения.

Литература

1. Абаев, Ю. К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю. К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107-111.
2. Блатун, Л. А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции / Л. А. Блатун // Врач. – 2007. – № 1. – С. 3-5.
3. Samra, Z. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to vancomycin, teicoplanin, linezolid, pristinamycin and other antibiotics / Z. Samra, O. Ofer, H. Shmueli // Isr. Med. Assoc. J. – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. 148-150.
4. Состав лекарственного препарата: пат. 7728 Респ. Беларусь, А 61К 35/78 / А.Н. Косинец, А.В. Фролова, Г.Н. Бузук; заявитель УО «Витебский государственный медицинский университет». – № а 20020872 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2006. – № 1. – С. 48-49.
5. Производство фармупаковки – неотъемлемая составляющая фармацевтической промышленности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gmp-club.com/ru/intersite/logs/pharmapack.html>. – Дата доступа: 20.05.2008.
6. Ларионов В.Г. Упаковка как фактор маркетинговой деятельности [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.cfin.ru/press/marketing/2000-4/>. – Дата доступа: 20.05.2008.
7. Артемьев, А. И. // Новая аптека / А. И. Артемьев. – 2003. – № 6. – С. 46-50.
8. Алексеев, К. В. Роль упаковки в сохранении качества лекарств / К. В. Алексеев // Рос. аптеки. – 2004. – № 5. – С. 43-46.
9. ГФ РБ / под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: Мин. гос. ПТК полиграф. – 2006. – 656 с.
10. Новые методы практической биохимии / Г. Н. Бузук [и др.]. – М.: Наука. – 1988. – С. 137-140.
11. Поляк, М. С. Клиническая значимость и методология определения антибиотиков в биосубстратах / М. С. Поляк. – СПб., 1998. – 21 с.

Поступила 20.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

© ДЕНИСЕНКО А.Г., 2010

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

ДЕНИСЕНКО А.Г.

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

Резюме. Статья посвящена определению давности наступления смерти по изменению функциональной активности лейкоцитов (спонтанный и индуцированный НСТ – тест, фагоцитарное число – ФЧ, фагоцитарный индекс – ФИ. Кровь исследовалась в динамике от 28 умерших: из них от ишемической болезни сердца (ИБС) – 13, от отравления этиловым алкоголем (ОЭА) – 9 и от прочих причин смерти – 6.

Цель нашего исследования – изучение динамики функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов трупной крови для определения давности наступления смерти (ДНС).

При отравлении этиловым алкоголем показатели спонтанного теста с нитросиним тетразолием (НСТ) были ниже, по сравнению с группой ИБС и имели тенденцию к снижению на протяжении всего изученного периода.

В результате изучения показателей (НСТ-теста и фагоцитоза) установлено статистически значимое снижение среднего значения показателей, что позволяет использовать полученные данные для определения ДНС.

Результаты были подвергнуты регрессионному анализу и получено уравнение регрессии для определения ДНС лиц, умерших от ИБС.

Ключевые слова: давность наступления смерти, тест с нитросиним тетразолием, фагоцитоз.

Abstract. The article is devoted to establishing the remoteness of death by the change of leukocytes functional activity (and namely, by spontaneous and induced NBT-test, phagocytic number, phagocytic index). Blood from 28 dead persons (13 out of them died of ischemic heart failure (IHF), 9 – of poisoning with ethyl alcohol and 6 – of other reasons) was investigated in dynamics.

The purpose of our research was studying the dynamics of neutrophilic leukocytes functional activity and the development of mathematical model for establishing the remoteness of death. In case of poisoning with ethyl alcohol the parameters of spontaneous NBT-test were lower in comparison with the group of IHF and tended to decrease during the whole period studied.

The study of the parameters of NBT-test and phagocytosis allows us to use the obtained data for establishing the remoteness of death (RD). The obtained data were subject to mathematical modeling with the use of regression dependence. As an example the model for establishing the RD of persons who died of IHF was created.

Установление ДНС входит в число самых актуальных проблем судебной медицины [1, 2]. Одним из основных направлений в разработке этой проблемы является изучение посмертных процессов, протекающих в органах, тканях и жидкостях трупа с

помощью морфологических, биохимических, гистохимических и иммунологических методов [3, 4, 5, 6].

Существенный интерес представляют иммунологические исследования крови в зависимости от времени после наступления смерти [7,8]. При анализе динамики показателей способности Т- и В-лимфоцитов к розеткообразованию в раннем посмертном пе-

Адрес для корреспонденции: 210027, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 11, кор. 10, кв. 91, р.тел. 43-22-97, моб. 811-18-92(МТС). – Денисенко А.Г.

риоде в зависимости от температуры окружающей среды Костылев В.И. [7] установил, что эта способность лимфоцитов зависит от температуры окружающей среды.

Сафиным Р.Я. [8] изучен количественный состав лейкоцитов, процент живых лейкоцитов, функциональная активность нейтрофилов в крови умерших лабораторных крыс в различные промежутки времени после наступления смерти. Автор нашел, что с увеличением времени, прошедшего с момента наступления смерти, отмечается постепенное снижение общего числа лейкоцитов крови, изменение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов вплоть до полного их исчезновения в трупной крови к 72-м часам посмертного интервала времени. Однако автором не предложено обоснованных методов определения ДНС на основании динамики иммунологических параметров.

Целью исследования было установление ДНС по изменению в динамике иммунологических показателей крови – функциональной активности нейтрофилов и фагоцитарной активности лейкоцитов.

Методы

Исследовали кровь, взятую из правой половины сердца и бедренной артерии у 28 трупов людей, умерших от ишемической болезни сердца (13), от отравления этиловым алкоголем (9) и от прочих причин смерти (6) (механическая асфиксия, падение с высоты, острая кровопотеря, геморрагический инсульт). Из них мужчин – 21, женщин – 7. Возраст умерших варьировал от 24 до 84 лет. Трупы находились в морге при температуре от 15 до 20°C (осенне-зимний период) и от 20 до 25°C (весенне-летний период). На момент забора крови ДНС умерших была известна: по данным материалов проверки, выездов экспертов на места происшествий, данным вскрытия трупов (ранние трупные явления, термометрия и т.д.) и констатаций смерти бригадой скорой медицинской помощи.

Забор крови осуществляли стерильными шприцами из правой половины сердца и бедренной артерии в объеме по 10 мл. Кровь от

трупов людей брали в динамике, начиная от часа до 47 часов. Для того, чтобы полученные данные можно было статистически обработать, были сформированы группы с давностью наступления смерти 2-6; 7-11; 12-16; 17-21; 22-26; 27-31; 32-36; 37-41; 42-47 час. Кровь обрабатывали по методике Smithwick E. et all [9] в модификации Шубича М.Г. [10]. К крови (в количестве 10 мл) добавляли 0,1 мл гепарина, который был предварительно разведен в 0,9% растворе хлорида натрия (10 ЕД в 1 мл). Кровь центрифугировали 10-15 мин при 1000 об/мин, затем собирали образовавшуюся пленку, обогащенную нейтрофильными лейкоцитами, в пластиковую пробирку. Лейкоциты разводили физиологическим раствором в 2 раза (до концентрации $5-6 \times 10^9$ кл/л). Для определения базальной активности в пластиковых пробирках смешивали по 0,05 мл суспензии лейкоцитов, физиологического раствора и 0,1% раствора нитросинего тетразолия, а для определения индуцированной активности – по 0,05 мл суспензии лейкоцитов, культуру *S. aureus* ATCC 25923 (взвесь 1 млрд.) и 0,1% раствора нитросинего тетразолия. Смесь инкубировали 15 минут при 37°C, затем 15 минут при комнатной температуре, а затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 3 минут. Надосадочную жидкость удаляли, к осадку добавляли 0,1 мл физиологического раствора. Клетки аккуратно ресуспендировали, затем готовили мазки на предметных стеклах. После высыхания на воздухе мазки фиксировали 96° этанолом и окрашивали 0,1% раствором нейтрального красного 10-15 минут. При микроскопии учитывалось количество формазан положительных гранулоцитов (содержащих черные глыбки формазана).

Выделены 2 группы: 1-ая группа – нейтрофилы, не имеющие гранул формазана, и 2-ая группа – наличие в клетках гранул, занимающих различную площадь нейтрофила. Подсчитывали количество клеток, принадлежащих к каждой из двух групп на 200 сегментоядерных нейтрофилов. Спонтанную активность НСТ-теста выражали в процентах [10]. Фагоцитарную активность нейтрофилов определяли в реакции фагоцитоза с *S. aureus* ATCC

25923 с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) [11].

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц Excel 7.0 (Microsoft) и Statgraphics 2.1. (Statistical graphics Corp.). С помощью описательной статистики определяли среднее значение показателя, стандартное отклонение ($M \pm \delta$) [12].

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований было выявлено, что после наступления смерти происходит постепенное снижение функциональ-

ной активности нейтрофильных лейкоцитов (таблица). При смерти от ИБС установлено статистически значимое снижение показателей индуцированного НСТ-теста спустя 7-11 час $42 \pm 3,36\%$ ($p < 0,05$), 12-16 час $36,47 \pm 6,37\%$ ($p < 0,01$), 17-21 час $31,92 \pm 5,85\%$ ($p < 0,05$), 22-26 час $27,66 \pm 2,41\%$ ($p < 0,05$), 27-31 час $23,9 \pm 6,56\%$ ($p < 0,05$) и через 32-36 час после наступления смерти $22 \pm 12,2\%$ ($p < 0,05$). При смерти от отравления этиловым алкоголем установлено статистически значимое снижение показателей индуцированного НСТ-теста ($p < 0,001$) спустя 12-16 час $30,76 \pm 2,24\%$, 17-21 час $26,38 \pm 2,25\%$ и через 22-26 час после

Таблица

Показатели функциональной активности фагоцитов трупной крови в зависимости от причины и давности наступления смерти

Показатель	Время, прошедшее с момента наступления смерти (часы)								
	2-6	7-11	12-16	17-21	22-26	27-31	32-36	37-41	42-47
индуцированный НСТ-тест, ИБС, % (n=13)	$47,11 \pm 5,1$	$42 \pm 3,36^{**}$	$36,47 \pm 6,37^{**}$	$31,92 \pm 5,85^*$	$27,66 \pm 2,41^*$	$23,9 \pm 6,56^*$	$22 \pm 12,2^*$	$13,8 \pm 11,21$	
спонтанный НСТ-тест, ИБС, % (n=13)	$7,93 \pm 0,57$	$6,86 \pm 1,1^{**}$	$4,64 \pm 1,15^{***}$	$3,37 \pm 0,2^{***}$	$2,4 \pm 0,24^{***}$	$1,87 \pm 0,45^{***}$	$1,26 \pm 0,47^{**}$	$0,53 \pm 0,15^*$	
индуцированный НСТ-тест, ОЭА, % (n=9)	$40,44 \pm 3,16$	$35,87 \pm 2,41^{**}$	$30,76 \pm 2,24^{***}$	$26,38 \pm 2,25^{***}$	$22,45 \pm 1,91^{***}$	$20 \pm 2,73^*$	$15,12 \pm 4,61^*$	$13,6 \pm 2,3$	$8 \pm 1,82^{**}$
спонтанный НСТ-тест, ОЭА, % (n=9)	$4,41 \pm 0,32$	$4,01 \pm 0,18^{**}$	$3,28 \pm 0,17^{***}$	$2,51 \pm 0,25^{***}$	$1,66 \pm 0,2^{***}$	$1,42 \pm 0,27^*$	$0,91 \pm 0,28^{**}$	$0,46 \pm 0,2^*$	$0,17 \pm 0,09^*$
спонтанный НСТ-тест, ППС, % (n=6)	$6,47 \pm 2,4$	$5,85 \pm 1,91$	$3,21 \pm 0,57^{**}$	$2,76 \pm 0,66$	$1,95 \pm 0,58^*$	$1,48 \pm 0,44^{**}$	$1 \pm 0,25$	$0,3 \pm 0,1^*$	
индуцированный НСТ-тест, ППС, % (n=6)	$51,75 \pm 8,42$	$42,57 \pm 6,6$	$30,85 \pm 5,33^{**}$	$28 \pm 5,1$	$23,33 \pm 6,04$	$20,57 \pm 2,87$	$14,4 \pm 3,2^{**}$	$7,66 \pm 1,15^*$	
ФИ, ИБС, % (n=13)	$68,7 \pm 4$	$61,89 \pm 3,63^{***}$	$51,57 \pm 3,76^{***}$	$46,12 \pm 2,87^{***}$	$39,35 \pm 2,5^{***}$	$34,33 \pm 4,24^{***}$	$30,16 \pm 3,18^*$	$23 \pm 3,74^{**}$	
ФЧ, ИБС, % (n=13)	$8,02 \pm 0,62$	$7,41 \pm 0,6^{**}$	$6,51 \pm 0,61^{***}$	$5,85 \pm 0,92^*$	$5,14 \pm 1,13^*$	$5,10 \pm 0,9$	$4,33 \pm 2,31$	$4,7 \pm 1,26$	
ФИ, ОЭА, % (n=9)	$66,11 \pm 3,14$	$63,5 \pm 3,33$	$52,84 \pm 5,67^{***}$	$42,38 \pm 1,12^{***}$	$40,18 \pm 9$	$37,33 \pm 7,03$	31 ± 9	$20 \pm 3,4^*$	$13,25 \pm 6,13$
ФЧ, ОЭА, % (n=9)	$6,16 \pm 0,22$	$5,45 \pm 0,39^{***}$	$4,5 \pm 0,17^{***}$	$3,96 \pm 0,21^{***}$	$3,29 \pm 0,24^{***}$	$3,04 \pm 0,43$	$2,13 \pm 0,37^{***}$	$1,66 \pm 0,24^*$	$0,9 \pm 0,25$
ФИ, ППС, % (n=6)	$68,5 \pm 1,29$	$63 \pm 4,24^*$	$50,85 \pm 5,2^{***}$	$47,6 \pm 6,18$	$38,66 \pm 8,57^*$	$37,85 \pm 5,43$	$25,2 \pm 5,8^{**}$	$20,66 \pm 6,11$	
ФЧ, ППС, % (n=6)	$7,05 \pm 0,87$	$6,51 \pm 1,13$	$4,48 \pm 0,49^{***}$	$4,39 \pm 1,22$	$3,64 \pm 1,45$	$3,71 \pm 1,15$	$2,22 \pm 0,58^*$	$1,52 \pm 0,46^*$	

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, отсутствие звездочки $p > 0,05$ – различие не достоверно.

наступления смерти $22,45 \pm 1,91\%$. Менее достоверное снижение показателей индуцированного НСТ-теста при смерти от отравления этиловым алкоголем установлено спустя 7-11 час $35,87 \pm 2,41$ ($p < 0,01$), 27-31 час $20 \pm 2,73\%$ ($p < 0,05$), 32-36 час $15,12 \pm 4,61\%$ ($p < 0,05$) и через 42-47 час после наступления смерти $8 \pm 1,82\%$ ($p < 0,05$). При прочих причинах смерти статистически значимое снижение показателей индуцированного НСТ-теста отмечалось спустя 12-16 час $30,85 \pm 5,33\%$ ($p < 0,01$), через 32-36 час $14,4 \pm 3,2\%$ ($p < 0,01$) и 37-41 час после наступления смерти $7,66 \pm 1,15\%$ ($p < 0,05$).

При ИБС выявлено статистически значимое снижение показателей спонтанного НСТ - теста спустя 12-16 час после наступления смерти $4,64 \pm 1,15\%$ ($p < 0,001$), 17-21 час $3,37 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$), 22-26 час $2,4 \pm 0,24\%$ ($p < 0,001$), 27-31 час $1,87 \pm 0,45\%$ ($p < 0,001$), 7-11 час $6,86 \pm 1,1\%$ ($p < 0,01$), 32-36 час $1,26 \pm 0,47\%$ ($p < 0,01$) и через 37-41 час $0,53 \pm 0,15\%$ ($p < 0,05$). При отравлении этиловым алкоголем наблюдается статистически значимое снижение показателей спонтанного НСТ-теста в интервалах времени: 12-16 час $3,28 \pm 0,17\%$ ($p < 0,001$), 17-21 час $2,51 \pm 0,25\%$ ($p < 0,001$), 22-26 час $1,66 \pm 0,2\%$ ($p < 0,001$), 7-11 час $4,01 \pm 0,18$ ($p < 0,01$), 27-31 час $1,42 \pm 0,27\%$ ($p < 0,05$), 32-36 час $0,91 \pm 0,28\%$ ($p < 0,01$), 37-41 час $0,46 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) и через 42-47 час после наступления смерти $0,17 \pm 0,09\%$ ($p < 0,05$). При прочих причинах смерти выявлено статистически значимое снижение показателей спонтанного НСТ-теста через 12-16 час $3,21 \pm 0,57\%$ ($p < 0,01$), 22-26 час $1,95 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$) и спустя 37-41 час $0,3 \pm 0,1\%$ ($p < 0,05$).

При ИБС установлено статистически значимое снижение ФИ в интервалах времени: 7-11 час $61,89 \pm 3,63\%$ ($p < 0,001$), 12-16 час $51,57 \pm 3,76\%$ ($p < 0,001$), 17-21 час $46,12 \pm 2,87$ ($p < 0,001$), 22-26 час $39,35 \pm 2,5$ ($p < 0,001$), 27-31 час $34,33 \pm 4,24$ ($p < 0,001$), 32-36 час $30,16 \pm 3,18$ ($p < 0,05$) и спустя 37-41 час после наступления смерти $23 \pm 3,74$ ($p < 0,01$). При отравлении этиловым спиртом статистически значимое снижение ФИ установлено спустя 12-16 час $52,84 \pm 5,67\%$ ($p < 0,001$), 17-31 час $42,38 \pm 12\%$ ($p < 0,001$) и спустя 37-41 час после наступления смерти $20 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$). При

прочих причинах смерти статистически значимое снижение ФИ установлено спустя 12-16 час $50,85 \pm 5,2\%$ ($p < 0,001$), 7-11 час $63 \pm 4,24\%$ ($p < 0,05$), 22-26 час $38,66 \pm 8,57\%$ ($p < 0,05$) и через 32-36 час после наступления смерти $25,2 \pm 5,8\%$ ($p < 0,01$).

При изучении активности ФЧ крови трупов людей, умерших от ИБС, отмечалось статистически значимое снижение спустя 12-16 час $6,51 \pm 0,61\%$ ($p < 0,001$), 7-11 час $7,41 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$), 17-21 час $5,85 \pm 0,92\%$ ($p < 0,05$) и через 22-26 час после наступления смерти $5,14 \pm 1,13\%$ ($p < 0,05$). В крови людей, умерших от отравления этиловым алкоголем, выявлено статистически значимое снижение ФЧ в интервалах времени от 7-11 час $5,45 \pm 0,39\%$ ($p < 0,001$), 12-16 час $4,5 \pm 0,17\%$ ($p < 0,001$) до 32-36 час $2,13 \pm 0,37\%$ ($p < 0,01$) и 37-41 час после наступления смерти $1,66 \pm 0,24\%$ ($p < 0,05$). При прочих причинах смерти статистически значимое снижение показателей активности ФЧ выявлено через 12-16 час $4,48 \pm 0,49\%$ ($p < 0,001$), 32-36 час $2,22 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$) и спустя 37-41 час после наступления смерти ($p < 0,05$).

При отравлении этиловым алкоголем по сравнению с группой ИБС через 7-11 часов после наступления смерти начинается статистически значимое снижение спонтанного НСТ-теста от $4,01 \pm 0,18$ ($p < 0,001$) до $0,17 \pm 0,09$ спустя 42-47 час ($p < 0,05$).

Анализируя данные, полученные в результате анализа, в зависимости от времени наступления смерти различных групп (ИБС, отравления этиловым алкоголем и прочих причин смерти) отмечена общая статистически значимая тенденция к снижению показателей, что привело нас к изучению зависимости ДНС от иммунологических параметров.

Регрессионный анализ данных и подбор уравнения регрессии проводили с помощью программы Statgraphics 2.1.

В результате получили уравнение (1), по которому, зная показатели НСТ-теста, определяем срок ДНС.

$$t = 50,54 - 16,65 \cdot \sqrt{a} \quad (1)$$

где t – ДНС; a – показатель спонтанного НСТ-теста.

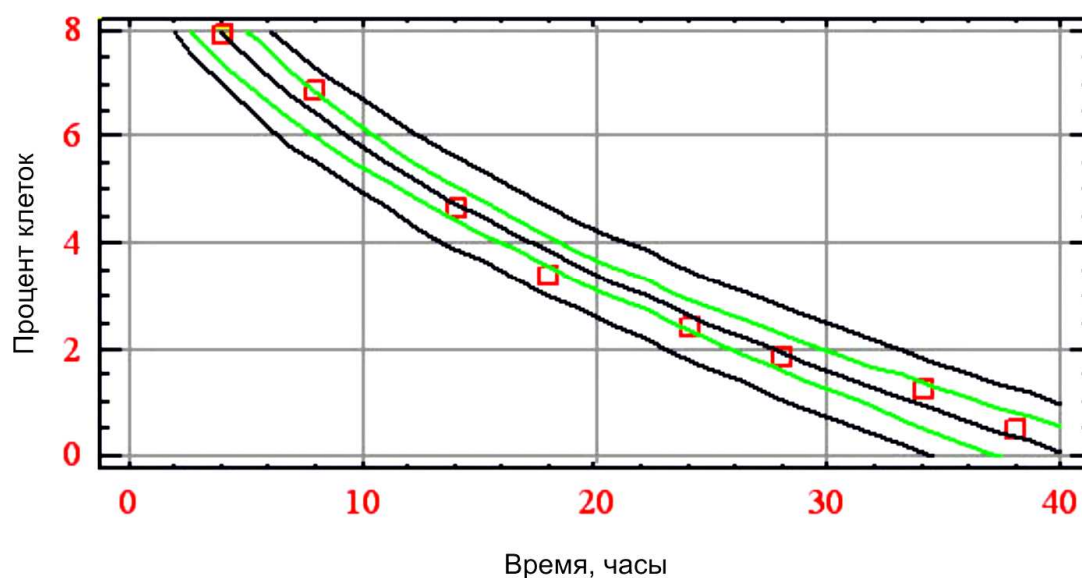


Рис. 1. Регрессионная зависимость взаимосвязи времени наступления смерти (лиц, умерших от ИБС) и показателей спонтанного НСТ-теста.

Примечание: по оси X – среднее время наступления смерти, по оси Y – $\sqrt{a}$ показателя спонтанного НСТ-теста.

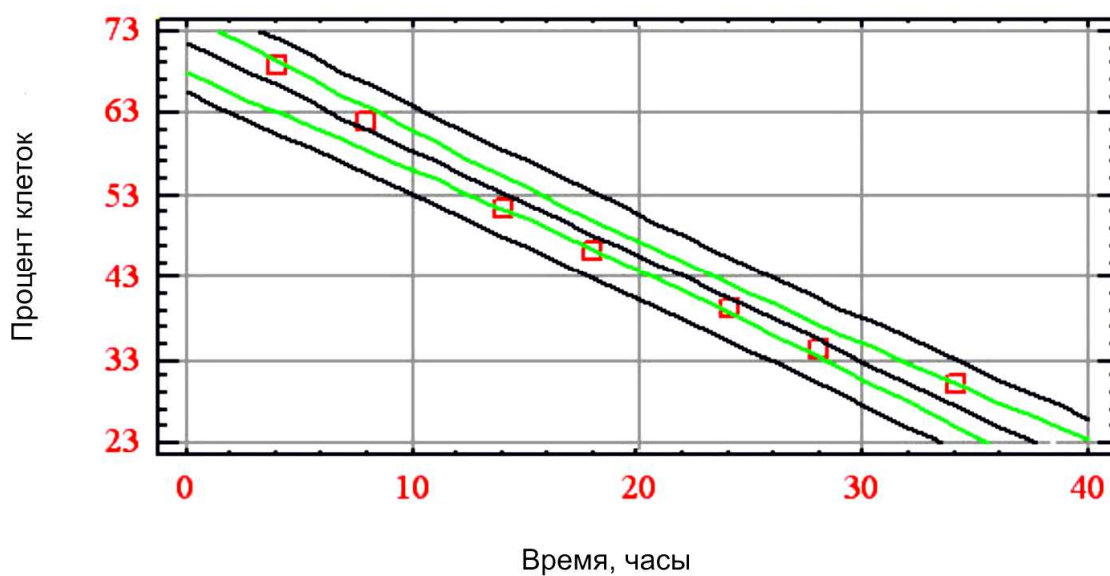


Рис. 2. Регрессионная зависимость взаимосвязи времени наступления смерти (лиц, умерших от ИБС) и показателей фагоцитарного индекса.

Примечание: по оси X – среднее время наступления смерти, по оси Y – средние показатели данных фагоцитарного индекса.

Построение осуществляли в простой регрессионной зависимости, модель (Square root – X) m. Коэффициент корреляции = -0,9947; $p < 0,001$ (рисунок 1).

Приводим в качестве примера использование предложенного нами метода. Мужчина возрастом 40 лет, умер от ишемической болезни сердца. Кровь исследована через 11 ч после наступления смерти. В крови определяют спонтанный НСТ-тест, который составил 6,4%. Используя график и показатель НСТ-теста, определяем, что с момента наступления смерти прошло 8,4 часа.

Аналогично рассчитываем уравнение регрессии для показателей ФИ (2). Получаем формулу: $t = 54,97 - 0,76 \cdot b$,

где t – ДНС; b – показатель фагоцитарного индекса.

Построение осуществляется в линейной регрессионной зависимости. Коэффициент корреляции = -0,9932; $p < 0,001$ (рисунок 2).

Приводим пример. Тот же мужчина, 40 лет, умерший от ишемической болезни сердца. Исследуется кровь через 11 ч после наступления смерти. Исследованием определяют фагоцитарный индекс, который составляет 58%. Используя график по показателю фагоцитарного индекса, находим, что с момента наступления смерти прошло 10,9 часа.

Таким образом, использование регрессионного анализа в зависимости от величин иммунологических параметров позволяет определять ДНС.

Заключение

1. В результате изучения иммунных показателей крови (НСТ-теста и фагоцитоза) установлено статистически значимое снижение их среднего значения во все группах (ишемическая болезнь сердца, отравление этиловым алкоголем, прочие причины смерти), что соответствует литературным данным и позволяет использовать их в судебно-медицинской практике для определения давности наступления смерти.

2. С помощью регрессионного анализа установлены зависимости определения давности наступления смерти от показателей спонтанного НСТ-теста и фагоцитарного индекса для лиц, умерших от ишемической болезни сердца, и которые отвечают современным потребностям судебно-медицинской практики.

Литература

1. Ботезату, Г.А. Экспертиза давности смерти по данным ректальной температуры / Г.А. Ботезату // Современная диагностика в судебной медицине. – Кишинев, 1981. – с. 6-22.
2. Казарновская, М.Л. Репродукция лимфоцитов трупной крови / М.Л. Казарновская – Кишинев, 1983. – С. 37-41.
3. Dokgoz, H. Comparison of morphological changes in white blood cells after death and in vitro storage of blood for the estimation of postmortem interval/ H. Dokgoz, N. Arican [et al.]// Forensic Science Int. – 2001. – Vol.7, №1. – P.25-31.
4. Mohammed, M.A. Blood Changes as a Possible Tool for Estimation of the postmortem Interval/ M.A. Mohammed// Thesis, faculty of medicine. Cairo University, – 2004. – P. 43-44.
5. Swift, B. The Timing of Death. Ed. Ratty GN. /B. Swift// Essentials of Autopsy Practice. London. – 2006. – P. 189-214.
6. Мельников, Ю.Л. Определение давности наступления смерти по комплексу биофизических показателей / Ю.Л. Мельников, К.Н. Алыбаева// Суд. мед. эксперт. – 2001. – №1. – С. 3-7.
7. Костылев, В.И. Влияние температуры окружающей среды на динамику некоторых иммунных показателей крови в посмертном периоде / В.И. Костылев// Суд. мед. эксперт. – 1986. – №1. – С. 15-16.
8. Сафин, Р.Я. Применение иммунологических методов исследования трупной крови для определения давности наступления смерти / Р.Я. Сафин // Естествознание и гуманизм: сб. науч. трудов под ред. проф. Н.Н. Ильинских – Томск, 2006. – Т.3, №2. – С. 94-95.
9. Smithwick E. / E. Smithwick, S.M. Fikrig [et al.]// – Lancet. Jbid. – 1968. – Vol.2. – P. 532-534.
10. Шубич, М.Г. НСТ-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях / М.Г. Шубич// Лаб. дело. – 1978. – №9. – С. 515-518.
11. Новиков, Д.К. Клеточные методы иммунодиагностики / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – Минск: Беларусь, 1979. – 169 с.
12. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – С. 9-312.

Поступила 03.03.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОТИВАЦИИ СЕКСУАЛЬНОГО ВОЗДЕРЖАНИЯ В СТАРШЕМ ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ (НА ПРИМЕРЕ СТУДЕНТОВ)

ДЕВЯТЫХ С.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. На материале эмпирического исследования рассматриваются психологические особенности мотивов сексуального воздержания юношей и девушек в возрастной группе от 17 до 21 года. Установлено, что мотивация сексуального воздержания отражает современное состояние матримониальной культуры общества. В качестве мотивов воздержания у юношей и девушек преобладают мотивы ситуативные. Представлены рекомендации по организации полового воспитания молодежи в образовательной среде.

Ключевые слова: *половая социализация, сексуальное поведение, сексуальность, старший юношеский возраст.*

Abstract. Psychological peculiarities of the motives of the abstinence from sexual acts of young boys and girls at the age from 17 to 21 are considered in this article on the basis of empiric research. It has been determined that their motivation of sexual abstinence reflects the modern state of matrimonial culture of the society. Situational motives of the abstinence predominate in young boys and girls. Some recommendations concerning the organization of sexual education of the youth in the educational environment are given.

Социально-психологические проблемы современной семьи могут говорить о том, что нарушены традиционные механизмы передачи социального опыта межполовых отношений. Относительно добрачной сексуальности это выражается в том, что молодые люди в своем большинстве уже не придерживаются традиционных стандартов целомудрия. Современные тенденции таковы, что сексуальная жизнь с партнером до и вне брака уже не является социальной девиацией, а представляет скорее социальную норму. Так эмпирические исследования [2] показывают, что чем старше юноша или девушка, тем

вероятнее, что он или она уже имеют опыт совершения полового акта. Однако гетеросексуальная инициация с необходимостью не предполагает, что сексуальная жизнь молодого человека принимает регулярный характер. Кроме того, во всех возрастных группах, от 17-летних к 21-летним, есть сексуально неискушенные юноши и девушки, воздерживающиеся от генитальных отношений с партнером.

В этой связи целью настоящего исследования было выявление особенностей сексуального воздержания в старшем юношеском возрасте.

Методы

Для реализации поставленной цели были опрошены 1000 студентов вузов и ссу-

Адрес для корреспонденции: 21015, г. Витебск, Московский пр-т, д. 11, кор. 2, кв. 29, моб. + 375 (25) 609-13-36, e-mail: devyatych@mail.ru. – Девярых С.Ю.

зов г. Витебска в возрасте 17-21 года. Опрос бланковый, анонимный, в режиме самозаполнения. Выборка пропорционально-квотная по полу и возрасту.

Результаты и обсуждение

Респондентам, не имеющим опыта полового акта, в бланке анкеты был предложен вопрос: «Если Вы еще не пережили опыта полового акта с партнером противоположного пола, то что Вас удерживает от этого?» и варианты ответов к нему, из которых можно было выбрать не более трех. Ответы юношей и девушек представлены в таблице.

Традиционно мотивы поведения классифицируются как диспозиционные и ситуативные [3]. Однако однозначное отнесение того или иного мотива по этому параметру не всегда возможно, поскольку и диспозиционные мотивы могут предполагать определенную ситуацию, «работать» в ней, равно как и ситуативные могут «отражать» факт определенным образом прочитанной ситуации, являть особенности социального «оснащения» человека-деятеля как личности.

В этой связи, все предложенные варианты мотивов сексуального воздержания были организованы в две группы – внутренние (позитивные и негативные), связанные с психологическим отношением молодых людей

к самому содержанию сексуальной активности, и внешние, учитывающие более широкий социальный контекст. Это, во-первых, мотивы «технические», предполагающие внутреннюю готовность вступить в половые отношения, при невозможности это сделать ввиду некоторых внешних обстоятельств: «нет условий», «не было случая», «нет достойного партнера». Полагаем, что в этих мотивах преобладает значительная ситуативная составляющая. Во-вторых, мотивы «позитивные», предполагающие ограничение сексуальной активности, проистекающее из внутренней убежденности в ее недопустимости: «не готов к этому», «по моральным (религиозным) соображениям», «секс не интересен». Мотивы этой группы в значительной степени отражают мировоззренческую позицию личности. В-третьих, мотивы «негативные». Их психологический смысл состоит в том, что ограничение сексуальной активности происходит не в силу внутренней убежденности личности, но под влиянием внешних факторов, способствующих возникновению у носителя мотива негативных эмоционально-установочных позиций по отношению к сексуальной активности. Среди этих мотивов можно назвать следующие: «боюсь заболеть», «не хочу расстраивать родителей», «страх беременности», «боюсь оказаться несостоятельным», «не умею этого делать», «робость, застенчивость». По-

Таблица

Мотивы сексуального воздержания в старшем юношеском возрасте, в %

Параметры	Юноши	Девушки	p<
Отсутствие подходящего партнера	36,3	43,5	0,08
Робость, застенчивость	47,3	24,3	0,00
Страх заболеть	10,9	14,1	0,47
Мои родители против этого, не хочу их расстраивать	1,1	5,1	0,10
Страх забеременеть (боюсь, что подруга забеременеет)	10,9	30,1	0,00
Не умею этого делать	15,4	11,9	0,41
Боюсь оказаться несостоятельным (несостоятельной)	17,6	7,9	0,01
Еще к этому не готов (не готова)	13,2	49,7	0,00
По моральным и религиозным соображениям	23,1	43,5	0,00
Мне секс неинтересен	3,3	5,6	0,39
Не было случая	65,9	10,2	0,00
Нет для этого условий	70,3	6,8	0,00
Объем выборки, n =	91	177	x

Примечание: различия устанавливались при помощи многофункционального ф-критерия Фишера.

лагаем, что в процессе их развертывания взаимодействуют как внутренняя позиция личности по отношению к сексуальной активности, так и ситуация, не благоприятствующая ее (активности) развертыванию.

Анализ эмпирического материала показал, что доминирующими мотивами воздержания юношей стали мотивы внешние, «технические» - отсутствие случая или условий для совершения полового акта. На них указали две трети опрошенных. Негативные мотивы представлены у юношей во вторую очередь, к примеру, только около половины опрошенных отметили такой их мотив, как «робость, застенчивость». Мотивы воздержания, связанные с ценностным отношением к доброй девственности (позитивные мотивы) представлены у юношей в последнюю очередь. Так, только четверть из них воздерживались от сексуальных отношений по моральным или религиозным соображениям.

Несколько иную психологическую картину представляют ответы девушек; у них в мотивации сексуального воздержания примерно в равной степени представлены как внешние, «технические», так и внутренние как позитивные, так и негативные мотивы. Почти половина девушек воздерживалась по моральным (религиозным) соображениям или по причине ощущения своей неподготовленности к этому, так же, как и по отсутствию партнера («технический» мотив, по нашему определению) примерно половина из них еще не имела опыта гетеросексуального полового акта. При этом негативные мотивы все же менее представлены: только треть девушек мотивировала свое воздержание страхом перед беременностью.

Таким образом, у юношей доминирующими оказались мотивы ситуативные, а это может предполагать, что с изменением ситуации их сексуальное поведение может радикально менять свое направление: от воздержания к сексуальному экспериментированию. В свою очередь, у девушек доминировали мотивы как ситуативные, так и диспозиционные, что, по нашему мнению, может говорить о более сложной психологической «организации» их сексуального поведения в целом.

Обратим внимание на различия в представленности тех или иных мотивов воздержания у юношей и девушек. Полагаем, что они (различия) в значительной степени обусловлены историческими тенденциями развития сексуального поведения и отражают культурную обусловленность сексуальности.

В качестве иллюстрации высказанного предположения остановимся на нескольких из них.

Юноши достоверно чаще, чем девушки, «оправдывают» свою сексуальную неискренность ситуативными факторами. Здесь, как нам думается, находят свое отражение традиционные социосексуальные нормы, предписывающие мужчинам быть не только сексуально инициативными, но и проявлять инициативу вступления в сексуальные отношения. Сходный психологический смысл имеет и мотив «боюсь оказаться несостоятельным», который также достоверно чаще представлен у юношей. В свою очередь, у девушек достоверно чаще, чем у юношей, представлены мотивы морального плана, «изнутри» ограничивающие сексуальную активность их носителя, что также отвечает традиционным социокультурным стереотипам и нормам женской сексуальности, не только наделяющим женщин большей сексуальной сдержанностью, но и предписывающим девушкам более жесткий самоконтроль над собственными телесными позывами. Таким образом, мотивация сексуального воздержания не только оказывается социально обусловленной, но и открывает возможности для управления ею в педагогическом процессе.

В этой связи, а также оценивая полученные данные в их совокупности, выскажем несколько соображений психолого-педагогического характера, учет которых, как нам представляется, необходим при организации работы по половому воспитанию подростков и молодежи:

- во-первых, ввиду различий сексуальной мотивации, связанных с полом, представляется важным дифференцировать содержание воспитательного воздействия, направленного на юношей и девушек;

- во-вторых, в психолого-педагогической работе, направленной на оптимизацию

установок молодых людей в сфере отношения полов, следует избегать моментов, эксплуатирующих страх перед последствиями сексуального поведения в связи с тем, что мотивы страха (или их элементы) последствий сексуального поведения присутствуют лишь у незначительного числа юношей и девушек;

- в-третьих, низкая ориентация юношей и девушек на мнения родителей может свидетельствовать о том, что традиционно-репрессивные запреты на добрачную сексуальную активность уже не выступают в качестве регуляторов добрачного полового. С учетом этого, психолого-профилактическая работа с молодыми людьми должна быть направлена на формирование у них морально-психологических мотивов воздержания, ориентирующих их не только на избирательность чувства к половому партнеру, но и на полную социальную ответственность за последствия собственного сексуального поведения.

Заключение

Психологические особенности мотивации сексуального воздержания в старшем юношеском возрасте, являясь социально обусловленными, отражают современное состояние матримониальной культуры общества. В качестве мотивов воздержания от сексуальной жизни у юношей и девушек преобладают мотивы ситуативные. В этой связи целью воспитательного процесса в рамках учебного заведения может стать формирование у них морально-психологических мотивов воздержания.

Литература

1. Девярых С.Ю. Динамика освоения партнерских практик в контексте процесса половой социализации юношей и девушек / С.Ю. Девярых // Известия Смоленского государственного университета. – 2010. - № 1(9). С. 289-297.
2. Ильин Е.П. Мотивация и мотивы / Е.П. Ильин. – СПб.: Питер, 2002. – 512 с.

Поступила 30.04.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ВНЕДРЕНИЯ НОВОЙ ФОРМЫ УПРАВЛЯЕМОЙ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В УЧЕБНЫЙ ПРОЦЕСС НА КАФЕДРЕ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

БЕЛЯЕВА Л.Е., ШЕБЕКО В.И.

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

Резюме. Целью настоящего исследования были разработка и внедрение в учебный процесс на кафедре патофизиологии инновационной формы управляемой самостоятельной работы студентов, стимулирующей развитие всех групп компетенций. Установлено, что из всех форм управляемой самостоятельной работы на кафедре патофизиологии студенты отдают предпочтение выполнению учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» как виду учебной работы, наиболее эффективно способствующему формированию клинического мышления будущего врача.

Ключевые слова: компетентностный подход, управляемая самостоятельная работа студентов.

Abstract. The objectives of the present research were to elaborate and to introduce into the teaching process at the chair of pathophysiology innovation form of the operated self-dependent students' work which is able to stimulate the development of all competence groups. It has been established that students give their preference to the training task "Pathophysiologic analysis of patient's case history" among other forms of the operated self-dependent work as a task which most effectively stimulates clinical thinking development of future doctors.

Важнейшей особенностью высшего образования в современных условиях является компетентностный подход [1]. Реализация этого подхода в медицинском ВУЗе направлена на подготовку высококвалифицированных специалистов, обладающих не только суммой знаний и практических навыков, но и способных уже с самых первых дней практической деятельности эффективно использовать их. Компетентностный подход делает студента ключевой фигурой в процессе обучения, а управляемую самостоятельную работу сту-

дента (УСР) – важнейшей формой учебного процесса [2]. Еще в XVIII в. известный немецкий педагог А. Дистервег подчеркивал исключительную значимость самостоятельной работы в приобретении знаний: «Развитие и образование ни одному человеку не могут быть даны или сообщены. Всякий, кто желает к ним приобщиться, должен достигнуть этого собственной деятельностью, собственными силами, собственным напряжением».

Однако следует учитывать, что одним из условий, формирующих у студента мотивацию для выполнения самостоятельной работы, является осознание им прикладного значения этой формы получения знаний, умений и навыков. Поэтому целями настоящей работы

были: (1) разработка и внедрение в учебный процесс инновационной формы УСР студентов на кафедре патофизиологии, требующей при ее выполнении реализации всех групп компетенций и представляющей интерес для студентов и (2) оценка эффективности внедрения новой формы УСР студентов на кафедре патофизиологии.

Методы

В качестве инновационной формы управляемой самостоятельной работы, предлагаемой студентам 3-го курса лечебного факультета, нами был разработан алгоритм выполнения учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента», которое они выполняли в весеннем семестре. При этом студенты использовали результаты, полученные при курации пациента во время обучения на кафедре пропедевтики внутренних болезней. К этому времени студентами уже были изучены вопросы общей патофизиологии и большая часть вопросов частной патофизиологии, а также основные разделы пропедевтики внутренних болезней и фармакологии.

Для выполнения учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» студентам была необходима следующая информация: паспортные данные; диагноз основного и сопутствующих заболеваний; жалобы пациента на момент курации; история настоящего заболевания; история жизни пациента; результаты внешнего осмотра пациента; результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

На основании полученных сведений студенты должны были выполнить собственно патофизиологический анализ истории болезни пациента. Перед студентами стояли следующие задачи: (1) проанализировать этиологию основного и сопутствующих заболеваний у конкретного (!) пациента; (2) подробно раскрыть патогенез основного заболевания и кратко рассмотреть патогенез сопутствующих заболеваний у конкретного пациента; (3) объяснить механизмы развития выявленных симптомов и синдромов у пациента; (4) обосновать подходы к его лечению

и (5) составить прогноз течения заболевания у пациента.

После выполнения учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» было проведено анонимное анкетирование нескольких групп студентов, занятия с которыми проводились разными преподавателями, с целью выяснения степени сложности и полезности данного вида управляемой самостоятельной работы студентов. Респонденты (общее количество – 137) были разделены на две группы: (1) «высокий и средний уровень успеваемости» ($n = 95$, средний балл – 6,7); (2) «низкий уровень успеваемости» ($n = 42$, средний балл – 4,6).

Результаты и обсуждение

Вопросы анкеты и результаты анкетирования представлены в таблице 1.

Большинство студентов отмечали недостаток времени при выполнении данного учебного задания. Вместе с тем, время, затраченное студентами при выполнении этого вида управляемой самостоятельной работы, полностью соответствует нормам, предусмотренным плановой учебной нагрузкой. Часть респондентов указала на недостаток теоретической информации по определенным разделам патофизиологии, причем в группе студентов с низким уровнем успеваемости этот процент был выше. Эти результаты можно объяснить недостаточными умениями и/или желанием студентов самостоятельно находить нужную медицинскую информацию при работе в библиотеке или в сети интернет. Примечательно, что около 30% опрошенных студентов в обеих группах отметили недостаток знаний в области некоторых разделов патофизиологии. Можно надеяться, что это будет дополнительным стимулом для повторения студентами пройденного материала. Отметим, что процент студентов, не испытывавших серьезных затруднений при выполнении учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни», был достоверно выше в группе студентов с высоким и средним уровнем успеваемости. Анкетирование также выявило, что в этой группе количество студентов, испытывавших положительные эмоции от

Таблица 1

Результаты анкетирования студентов, проведенного с целью оценки полезности выполнения ими учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента»

№ п/п	Вопросы анкеты	% положительных ответов		
		Общая группа (n=137)	Высокий и сред- ний уровень (n=95)	Низкий уровень (n=42)
1.	В процессе подготовки учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» Вы столкнулись со следующими сложностями: • Нехваткой времени • Недостатком теоретической информации по интересующим Вас разделам патофизиологии • Недостаточными знаниями в области определенных разделов патофизиологии • Отказом преподавателя в консультативной помощи при подготовке данного учебного задания • Я не испытывал(а) серьезных затруднений при работе над учебным заданием	74,5 43,1 30,7 1,5 6,6	80,0 38,9 30,5 0 7,4	61,9 52,4 31,0 4,8 4,8
2.	В процессе работы над учебным заданием «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» Вы испытали: • Положительные эмоции от умения использовать полученные теоретические знания в ситуации, максимально приближенной к практической деятельности врача • Отрицательные эмоции • Нежелание выполнять данное учебное задание	54,0 13,1 29,2	61,0 12,6 24,2	38,1 14,3 40,5
3.	Оцените пользу от выполнения учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни»: • Выполнение учебного задания способствует формированию клинического мышления • Выполнение задания на данном этапе обучения преждевременно • Патофизиология – теоретическая дисциплина, и выполнение данного учебного задания вообще не соответствует ее целям и задачам	69,3 21,2 8,8	73,6 18,9 6,3	59,5 26,2 14,3
4.	Выберите наиболее значимую и эффективную, на Ваш взгляд, форму управляемой самостоятельной работы студентов при изучении патофизиологии: • Реферат • Учебное задание «Патофизиологический анализ истории болезни» • Составление учебных блок-схем по основным разделам патофизиологии • Другой вид работы (укажите)	25,5 41,6 38,0 6,6	26,3 45,3 40,0 4,2	23,8 33,3 33,3 11,9

умения использовать полученные теоретические знания на практике в процессе подготовки учебного задания, было достоверно выше, чем в группе с низким уровнем знаний.

Несмотря на то, что около 21% студентов посчитали выполнение данного учебного задания преждевременным, подавляющее большинство опрошенных студентов обеих

групп (69%) отметили, что выполнение этого задания способствует формированию клинического мышления будущего врача, причем в группе студентов с высоким и средним уровнем знаний этот процент был выше. Примечательно, что процент студентов, считающих, что выполнение данного учебного задания не соответствует целям и задачам патофизиологии, в группе студентов с низким уровнем знаний составил 14,3 против 6,3 в группе студентов с высоким и средним уровнем знаний.

Студентам также было предложено выбрать наиболее предпочтительные для них формы управляемой самостоятельной работы. В общей группе респондентов большая часть студентов рекомендовала использовать учебное задание «Патофизиологический анализ истории болезни пациента»; затем предпочтение студентов было отдано составлению учебных блок-схем по важнейшим разделам патофизиологии; около 25% студентов рекомендовали использовать реферат и около 6% студентов предложили использовать другие виды работы, среди которых: ведение конспекта, подготовка и защита мультимедийных презентаций по важнейшим темам патофизиологии, обсуждение ситуационных задач и историй болезней пациентов и проведение научных исследований. Часть студентов не смогла рекомендовать какую-либо конкретную форму УСР.

Таким образом, анализ анкет позволил выявить, что в целом подавляющее большинство студентов положительно оценивает внедрение новой формы УСР на кафедре патофизиологии как задания, формирующего клиническое мышление будущего врача, и отдают учебному заданию «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» предпочтение среди других форм управляемой самостоятельной работы. При переходе на рейтинговую систему оценки знаний за качественное выполнение студентами учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» может присваиваться максимальное количество баллов.

Результаты проверки учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни» отражены на рис. Изображенная на нем кривая графически отражает соответствие полученных статистических данных распределению Гаусса. Это означает, что предложенная студентам инновационная форма УСР была адекватной уровню их подготовки, а проверка этой работы – объективной. Анализ проведенных учебных заданий позволил выявить некоторые недостатки выполненных студентами заданий. Так, некоторые студенты не смогли осуществить собственно патофизиологический анализ причин и механизмов развития болезни у конкретного пациента – в рабо-

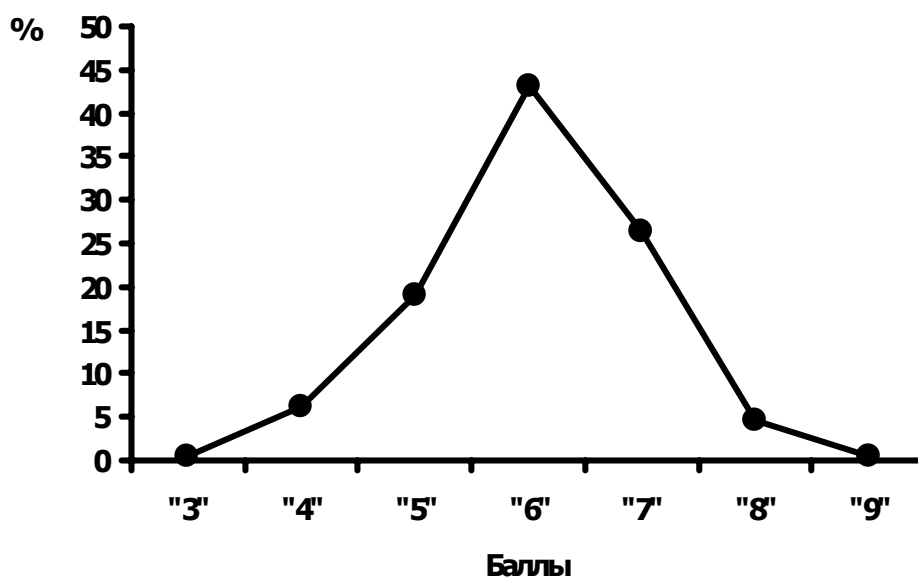


Рис. Процентное распределение баллов, присвоенных за выполненное студентами учебное задание «Патофизиологический анализ истории болезни пациента».

чей тетради ими, фактически, были представлены мини-рефераты по этиологии и патогенезу заболевания пациента, без учета сведений анамнеза жизни, сопутствующих заболеваний пациента и т.п. Некоторые студенты никак не трактовали выявленные изменения в результатах лабораторных и биохимических анализов крови и мочи, а также отклонения, выявленные в ходе инструментальных методов исследования, и не связывали появление этих изменений с основным и сопутствующими заболеваниями у пациента. Еще одним распространенным недостатком было формальное составление прогноза течения заболевания у пациента. Типичные ошибки и недостатки, допущенные студентами в ходе выполнения учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента», были подробно разобраны и обсуждены на заключительном занятии по патофизиологии.

Вообще же, успешное выполнение студентом этого вида работы возможно при условии его положительной мотивационной установки на обучение в медицинском вузе и зависит не только от наличия у студента достаточных знаний в области изученных ранее теоретических разделов патофизиологии и смежных дисциплин, но и от умения использовать приобретенные ранее знания при осмыслении конкретной клинической ситуации.

Можно полагать, что подготовка учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента», несомненно, стимулирует формирование у студента всех групп компетенций:

- академических (так как обеспечивает систематизацию и приобретение новых знаний и умений);
- профессиональных (так как демонстрирует важность патофизиологии как основы профессионального мышления современного врача);
- социально-личностных (так как способствует становлению межличностных коммуникаций студента, развивает креативность студента и учит его адекватно реагировать на справедливые критические замечания, сделанные преподавателем в ходе проверки учебного задания).

На наш взгляд, учебное задание «Патофизиологический анализ истории болезни», используемое в качестве одной из форм управляемой самостоятельной работы студентов, как никакое другое стимулирует развитие у них креативности. Подчеркнем, что именно креативность молодого специалиста считается основной движущей силой на пути развития информационного общества [3]. Поэтому следует поощрять самостоятельную подготовку студентом учебных схем как части «Патофизиологического анализа истории болезни», иллюстрирующих всю сложность патогенетических механизмов развития конкретной формы патологии у пациента и многообразие клинических проявлений его болезней. В процессе работы над такими схемами студент учиться выделять главное, систематизирует полученные теоретические знания и развивает клиническое мышление.

Добавим, что студент в рамках выполнения задания может обосновывать иные подходы к лечению пациента, не совпадающие с теми, которые были использованы у данного пациента. Например, студент категорически не согласился с назначением пациентке, страдающей артериальной гипертензией, клофелина в качестве монотерапии и логично обосновал другие подходы к ее лечению, подробно охарактеризовав предполагаемые механизмы активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентки и схематически указав «точки приложения» действия лекарственных препаратов. Этот же студент убедительно обосновал связь развития артериальной гипертензии у пациентки с наступившей менопаузой и появлением ожирения, предложив использовать в схеме комплексного лечения немедикаментозные методы коррекции повышенного артериального давления, всесторонне обсудив предполагаемые механизмы снижения артериального давления в этих условиях.

Ещё одной важной составляющей успешного выполнения студентом учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» является взаимодействие между преподавателем и студентом. Безусловно, такое общение между двумя участниками учеб-

ного процесса является взаимообогащающим [4]. При этом преподаватель выполняет не столько инспектирующие функции, сколько выступает в роли старшего, более опытного коллеги, оказывающего консультативную помощь студенту при возникновении у него каких-либо затруднений по интерпретации конкретной клинической ситуации. Это является исключительно важным стимулом, побуждающим преподавателя постоянно совершенствовать свои знания и умения.

Заключение

Таким образом, результаты внедрения в учебный процесс новой формы УСР «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» на кафедре патофизиологии позволили сформулировать следующие выводы:

1. Эта инновационная форма управляемой самостоятельной работы студентов наиболее полно обеспечивает воплощение академических, социально-личностных и профессиональных компетенций при изучении

патофизиологии студентами лечебного факультета.

2. Выполнение студентами 3 курса лечебного факультета учебного задания «Патофизиологический анализ истории болезни пациента» является эффективным способом формирования у них основ клинического мышления.

Литература

1. Карпенко, М.Л. Новая роль высшего образования в эпоху развития инновационной экономики, глобализации и депопуляции / М.Л. Карпенко // *Alma mater. Вестник высшей школы*. – 2007. – № 9. – С. 12-17.
2. Решеткина, И.В. Организация и контроль управляемой самостоятельной работы студентов / И.В. Решеткина // *Высшая школа*. – 2007. – № 2. – С. 33-37.
3. Креативность в высшем образовании: проект Ассоциации европейских университетов // *Alma mater. Вестник высшей школы*. – 2007. – № 10. – С. 48-56; № 11. – С. 48-56.
4. Сапрыкина, Е.Н. Педагогическое взаимодействие: «преподаватель – студент» в университетском образовании / Е.Н. Сапрыкина // *Высшее образование сегодня*. – 2007. – № 5. – С. 84-87.

Поступила 15.01.2010 г.

Принята в печать 03.06.2010 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 специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать 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 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не 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

Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 20,81

Тираж 100 экз. Заказ № .

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.