ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 9

№ 3

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 №3 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 ВИНИТИ

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

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации Республики Беларусь,
свидетельство № 108 от 22.04.2009 г.
ISSN 1607-9906
© Витебский государственный медицинский университет, 2010

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Жаркова О.А.
Современные подходы к диагностике факторов риска возникновения кариеса — 6

Биохимия

Гурин С.А., Коробов Г.Д.
Реактивность липидтранспортной системы крови в динамике воспаления у крыс — 13

Гурин С.А.
Классификация холестеринового профиля крови и печени крыс при асептическом и инфекционном воспалении — 21

Кардиология

Козловский В.И., Сероухова О.П.
Эффективность антиагрегантной терапии ацетилсалициловой кислотой (аспирином) и частота развития сердечно-сосудистых событий у больных артериальной гипертензией — 29

Внутренние болезни

Лагутчев В.В., Щупакова А.Н.
Особенности холестеринового профиля сыворотки крови у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с клинической манифестацией атеросклероза мозговых, коронарных и мезентеральных артерий — 35

Гирса В.Н.
Обоснование вариантности клинической манифестации билиарной патологии — 44

Пальгуева А.Ю., Литвяков А.М.
Субклинический атеросклероз при ревматоидном и реактивном артритах — 55

Поплавец Е.В.
Клинико-лабораторные особенности гастродуоденальной патологии у юношей допризывного и призывного возраста — 66

Хирургия

Никитина Е.В.
Зависимость содержания ИЛ-1α и ФНО-α от активности гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде и их коррекция — 79

CONTENTS

Review

Zharkova O.A.
Modern approaches in the diagnosing of risk factors of caries development — 6

Biochemistry

Gurin S.A., Korobov G.D.
Reactivity of blood lipid transport system in inflammation dynamics in rats — 13

Gurin S.A.
Classification of cholesterol profile of rats' blood and liver in aseptic and infectious inflammation — 21

Cardiology

Kozlovsky V.I., Seroukhova O.P.
The efficacy of antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid (aspirin) and the frequency of cardiovascular events development in patients with arterial hypertension — 29

Internal medicine

Lagutchev V.V., Shchupakova A.N.
The peculiarities of cholesterol profile of blood serum in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries accompanied by clinical manifestation of atherosclerosis of the brain, coronary and abdominal arteries — 35

Girsa V.N.
Substantiation of clinical manifestation variance in biliary pathology — 44

Palguyeva A.Y., Litvyakov A.M.
Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid and reactive arthritis — 55

Poplavets E.V.
Clinicolaboratory characteristics of gastroduodenal pathology in adolescents of pre-conscription and military age — 66

Surgery

Nikitina E.V.
The dependence of IL-1α and TNF-α content on the activity of the pituitary-adrenal system in patients with low vegetative reactivity in the preoperative period and their correction — 79

Акушерство и гинекология

Лесничая О.В., Семенов Д.М., Крылов Ю.В.
Профилактика и лечение дисплазии шейки матки. **84**

Педиатрия

Клишо В.Е.
Влияние перинатального поражения центральной нервной системы у новорожденных детей на уровень белков острой фазы воспаления **91**

Кожные и венерические болезни

Козина Ю.В.
Терапевтическая эффективность далтепарина натрия у пациентов с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза **97**

Адаскевич В.П., Козина Ю.В.
Особенности нарушений системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза **105**

Инфекционные и паразитарные болезни

Бекиш В.Я., Логишинец И.А.
Реакция гипофизарно-тиреоидной системы на сенсибилизацию организма хозяина соматическими белками аскарид **114**

Офтальмология

Самсонова И.В., Волкович Т.К., Мохат В.И.
Аутосыворотка, активированная зимозаном, в лечении первичной формы бактериального кератита **119**

Волкович Т.К.
Применение аутосыворотки, активированной зимозаном, в лечении экспериментального бактериального кератита **128**

Морхат М.В.
Диафаноскопическая диагностика дистрофических изменений переднего отрезка глаза **137**

Стоматология

Мачкалян Э.Л.
Индексная оценка качества эндодонтической штифтовой реставрации коронок зубов **147**

Клиническая лабораторная диагностика

Шилин В.Е.
Автоматизированный комплекс для идентификации энтеробактерий **154**

Obstetrics and gynecology

Lesnichaya O.V., Semenov D.M., Krylov Yu.V.
Prevention and treatment of uterus neck dysplasia **84**

Pediatrics

Klisho V.E.
The influence of perinatal damage of the central nervous system in newborns on the level of proteins of acute phase of inflammation **91**

Skin and venereal diseases

Kozina Y.V.
Therapeutic effectiveness of sodium dalteparine in patients with torpid generalized common psoriasis **97**

Adaskevich V.P., Kozina Y.V.
The peculiarities of hemostasis disorders in widespread psoriasis vulgaris with different course **105**

Infectious and parasitic diseases

Bekish V.Ya., Logishinets I.A.
The reaction of hypophysial – thyroid system to sensibilization of host organism with Ascarides somatic proteins **114**

Ophthalmology

Volkovich T.K., Samsonova I.V., Morkhat V.I.
Zymozan activated autoserum in the treatment of the primary form of bacterial keratitis **119**

Volkovich T.K.
Application of zymozan activated autoserum in the treatment of experimental bacterial keratitis **128**

Morkhat M.V.
Transillumination diagnosing of dystrophic changes in the anterior section of the eye **137**

Dentistry

Machkalyan E.L.
Index evaluation of the quality of endodontic post core restoration of teeth crowns **147**

Clinical laboratory diagnostics

Shilin V.E.
Automated complex for identification of enterobacteria **154**

Иванова С. В., Кирпиченок Л. Н., Кундер Е.В.
Корреляционный анализ флуоресцентных и протеолитических показателей в сыворотке крови и синовиальной жидкости при артритах. **162**

Ivanova S.V., Kirpichenok L.N., Kunder E.V.
The correlation analysis of fluorescent and proteolytic parameters in blood serum and synovial fluid in arthritis.

Спортивная медицина

Sports medicine

Питкевич Ю.Э.
Показатели адаптации организма спортсменов к высокоинтенсивным соревновательным нагрузкам **170**

Pitkevich Y.E.
The indices of adaptation of sportsmen organism to highly intensive competitive load

Фармакогнозия и ботаника

Pharmacognosy and botany

Любаковская Л.А.
Влияние экзогенных фенольных соединений на процессы морфогенеза в каллусной культуре сирени (syringa vulgaris l.) **176**

Lyubakovskaya L.A.
The influence of exogenous phenol compounds on the processes of morphogenesis in callus culture of the lilac (syringa vulgaris l.)

Технология получения лекарств

Technology of medicines production

Ржеусский С.Э., Кугач В.В., Тарасюк И.В., Сиваков А.А.
Разработка состава и технологии таблеток аминокальцид для профилактики и лечения остеопороза **183**

Rzheussky S.E., Kugach V.V., Tarasyuk I.V., Sivakov A.A.
The development of structure and technology of aminocalcid tablets for prevention and treatment of osteoporosis

Хоменко А.И., Ржеусский С.Э., ЖухаревЮ.С., Кугач В.В., Голутвина Н.О.
Изучение специфической активности таблеток «гамимакс» при экспериментальном остеопорозе **190**

Rzheussky S.E., Zhukharev Y.S., Khomenko A.I., Kugach V.V., Golutvina N.O.
The study of specific activity of the tablets Gamimax in experimental osteoporosis

Медицинская психология

Medical psychology

Девятых С.Ю.
Динамика сексуальной активности в старшем юношеском возрасте (на примере студенческой молодежи) **196**

Devyatykh S.Y.
The dynamics of sexual activity in adolescence (using the students as an example)

Педагогика и психология высшей школы

Pedagogics and psychology of higher school

Железняк Н.В, Данющенкова Н.М., Зубарева И.В., Беренштейн Т.Ф., Фролова А.В.
Творческий инновационный подход к проведению образовательного процесса на кафедре клинической микробиологии **199**

Zheleznyak N.V., Danyushchenkova N.M., Zubareva I.V., Berenshteyn T.F., Frolova A.V.
Creative innovation approach to carrying out educational process at the chair of clinical microbiology

Правила для авторов **204** **Instructions for authors**

© ЖАРКОВА О.А., 2010

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ КАРИЕСА

ЖАРКОВА О.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра стоматологии детского возраста и ЧЛХ

Резюме. С учетом проведенного анализа литературных источников последнего десятилетия в статье отражены современные методы диагностики риска возникновения кариеса. Дается современное определение терминов, касающихся прогноза кариозной болезни. Описаны диагностические критерии, необходимые для определения индивидуального риска возникновения кариеса. Приводятся подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям для лиц, имеющих различную степень выраженности факторов риска возникновения кариеса.

Ключевые слова: *кариес, факторы риска, методы диагностики.*

Abstract. Taking into account the carried out analysis of the last decade literature sources this article deals with modern diagnostic methods of risk factors of dental caries development. Modern definitions of the terms concerning caries disease prognosis are given. Diagnostic criteria necessary for the determination of an individual risk of caries development are described. Approaches to curative and preventive measures for the persons, having different degree of risk factors of dental caries development are also given.

Известно, что кариес зубов является одной из самых актуальных и нерешенных проблем современной стоматологии. Основой для грамотного планирования профилактики и лечения является учет всех присущих факторов риска заболевания. Есть определенные сложности в плане мотивированности и осведомленности врачей-стоматологов по использованию методов прогнозирования кариеса, что представляется особенно важным на пути снижения стоматологической заболеваемости. Необходимость применения прогностических критериев четко прописана в рекомендациях ВОЗ по улучшению стоматологического здоровья стран мира в XXI веке [1, 2].

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии, тел. 8-0296-21-47-80. – Жаркова О.А.*

Поэтому целью данной работы явилось проведение обзора современных литературных источников для обобщения и систематизации современных подходов в диагностике факторов риска возникновения кариеса.

Современная терминология понятия «фактор риска»

Факторы риска возникновения стоматологических заболеваний – это различные неблагоприятные природные факторы и условия, нездоровые продукты деятельности людей, а также вредные привычки, которые способствуют развитию и/или усугубляют тяжесть болезней (П.А.Леус, 1989).

Определения некоторых терминов, предложенные J. D. Beck и принятые в обобщающем отчете Всемирного симпозиума американской академии периодонтологии в 1996 г.:

• Фактор риска – выявленный в результате долговременных исследований фактор

окружающей среды, поведенческий или биологический фактор, присутствие которого увеличивает вероятность возникновения заболевания, а отсутствие или устранение его снижает эту вероятность. Факторы риска являются частью причинной цепи, приводящей к заболеванию.

- Предиктор риска – признак, связанный с прогрессированием заболевания, но не всегда являющийся частью причинной цепи, приводящей к заболеванию. Предикторы полезны для выявления риска, но не всегда подходят для определения.

Уровни прогнозирования кариеса зубов

Прогнозирование кариеса может осуществляться на разных уровнях: коммунальном, групповом, индивидуальном [3].

Прогнозирование кариеса зубов на коммунальном уровне представляет собой определение тенденций развития кариеса в мире, на континенте, в стране, штате или области, районе, городе или городском поселке, деревне и т.п.

Групповой уровень прогнозирования подразумевает выделение групп людей, которые в силу определенных обстоятельств наиболее подвержены данному заболеванию. К таким обстоятельствам можно отнести определенные возрастные периоды, физиологические состояния организма и некоторые заболевания, социально-экономический статус.

На индивидуальном уровне определяется предрасположенность к кариесу каждого конкретного человека. Кроме того, в некоторых случаях необходимо определить предрасположенность к кариесу на уровне зубных рядов, отдельных зубов и поверхностей зубов.

В процессе развития кариозной болезни участвует множество различных кариесогенных факторов. Именно наличие и характер взаимодействия этих факторов и является определяющим в том, наступит заболевание у конкретного индивидуума или нет. Скорость же прогрессирования кариеса различна и связана с продолжительностью действия факторов риска. [4] Для лиц с повышенной восприимчивостью к кариесу характерны следующие признаки:

1) сниженная кариесрезистентность эмали;

2) высокая и очень высокая активность кариозного процесса;

3) высокая скорость распространения кариеса с вовлечением в кариозный процесс нескольких поверхностей зубов;

4) рецидивы кариеса, недолговечность выполненных реставраций;

5) частые осложнения кариеса.

Наличие некоторых заболеваний или физиологические состояния позволяют выделить следующие группы людей, наиболее предрасположенных к кариесу:

- лица, имеющие общие заболевания, которые влияют, главным образом, на функцию слюноотделения (например, синдром Шегрена);

- лица, регулярно принимающие лекарственные препараты, содержащие сахар, либо препараты с побочным влиянием на слюноотделение;

- лица, у которых назначенное лечение влияет на слюноотделение (например, лучевая терапия в челюстно-лицевой области часто сопровождается ксеростомией и «лучевым кариесом»);

- лица с психическими расстройствами;

- лица с нарушением двигательного аппарата, инвалиды;

- лица со значительно ослабленной иммунной системой;

- беременные женщины, дети;

- тучные люди вследствие частого употребления пищи.

Отдельную группу составляют лица с низким социально-экономическим статусом, например, в индустриально-развитых странах к ним относят эмигрантов из развивающихся стран, беженцев [3, 5].

Прогнозирование кариеса на индивидуальном уровне

Для определения индивидуального риска возникновения кариеса необходимы следующие данные:

1. Сбор общей информации (данные стоматологического и общесоматического анамнеза, наличие факта мотивированности пациента, уровень его гигиенических знаний, концентрация фтора в воде, эффективность ранее проведенных лечебно-профилактических мероприятий, социальный статус).

2. Результаты обследования текущего состояния полости рта на наличие активного кариеса.

3. Качественный и количественный состав бактериального налета в полости рта, в том числе основных возбудителей кариеса, а также характеристики слюны, оказывающие положительное или отрицательное воздействие на скорость размножения болезнетворных микроорганизмов. [6]

4. Анализ диетических привычек (частота и количество употребления сахаров и др. ферментируемых углеводов, потребления «скрытых сахаров», состав и распределение приемов пищи в течение 24 часов, концентрация фтора в употребляемых продуктах, потребление сахарозаменителей, присутствие элиминации сахаров).

Клиническое обследование и оценка результатов ранее проведенной терапии кариеса

Клиническое обследование позволяет установить, страдал ли пациент кариесом в прошлом и в какой форме. Оценивается количество и размеры пломб, а также площадь поверхности зубов, пораженных активным кариесом.

На сегодняшний день достаточно часто используются прогностические факторы кариеса зубов, такие, как: интенсивность кариеса и прирост интенсивности, измеряемые индексами КПУ зубов и КПП поверхностей, а также определение индекса уровня интенсивности кариеса зубов (УИК, П.А.Леус, 1990). Вместе с тем, существуют ограничения возможности использования данных индекса в качестве прогностических факторов, т.к. факторы риска кариеса зубов не стабильны (изменяются под влиянием профилактических мероприятий, смены образа жизни, с возрастом) [3, 4]. Уместней относить эти индексы к предикторам риска кариеса зубов, поскольку они лишь позволяют выявить восприимчивого человека, но не являются причиной заболевания.

Исследование слюны

CRT тест для определения концентрации Streptococcus mutans и Laktobazillen

Нормальный диапазон изменения концентрации Streptococcus mutans в слюне составляет 10000-1000000 CFU. Нормальная концентрация Laktobazillen не должна превышать 10000 CFU / 1мл. слюны. Более высокие значения свидетельствуют о повышенном потреблении сахара или наличии активного кариеса [7].

Тест Dentocult LB

Dentocult LB – метод выявления лактобактерий в стимулированной слюне, при котором применяется их культивирование на погружных слайдах. Слайд с обеих сторон покрыт модифицированной средой Рогозой для культивирования лактобактерий. Перед взятием материала для исследования пациенту не рекомендуется:

- принимать пищу, пить, курить и чистить зубы в течение 1-3 часов;
- применять противомикробные ополаскиватели для полости рта в течение 2-3 часов;
- подвергать стоматологической обработке поверхности зубов в течение 2-х недель;
- принимать антибиотики в течение 2-х предшествующих недель.

Наличие большого количества лактобактерий (10^5 КОЕ и больше) является признаком того, что среда полости рта предрасполагает к высокому риску развития кариеса. Количество колоний, превышающее 10000 КОЕ/мл, считается высоким, а количество менее 1000 КОЕ/мл. – низким. Прием углеводов коррелирует с количеством лактобактерий слюны в ротовой полости. Повышенное содержание лактобактерий встречается в случаях сниженной секреции слюны, низкой буферной емкости слюны и при наличии в слюне глюкозы [8].

Концентрации Streptococcus mutans и Laktobazillen в слюне являются основой для оценки индивидуального риска возникновения кариеса, на основе которой формируется

Таблица 1

Факторы риска, а также мероприятия по профилактике и терапии, применяемые в зависимости от степени индивидуального риска возникновения кариеса (Dr.Elfi Laurish)

Результаты микробиологического теста CTR		Терапия (профессиональные процедуры)	Домашние процедуры
Пониженный риск	Низкая концентрация колоний Streptococcus mutans Низкая концентрация Laktobazillen	• регулярное обследование; • базовая программа профилактики* (1-2 раза в год); • оценка риска возникновения кариеса (раз в 3 года); • регулярное рентгенологическое обследование (раз в 3 года)	• правильная чистка зубов, включая межзубные промежутки; • использование фторсодержащих зубных паст; • местное использование фторсодержащих препаратов и других реминерализующих средств; • сбалансированное питание
Средний риск	I вариант: • Низкая концентрация колоний Streptococcus mutans • Высокая концентрация Laktobazillen II вариант: • Высокая концентрация колоний Streptococcus mutans • Низкая концентрация Laktobazillen	• регулярное обследование; • базовая программа профилактики (2-4 раза в год); • регулярное рентгенологическое обследование (раз в 2 года); • запечатывание фиссур; препарирование фиссур с использованием малоинвазивных технологий; • нанесение на поверхность зубов фторпрепаратов и лаков, содержащих хлоргексидин и другие антисептики; • тщательный анализ и оптимизация рациона питания; • исследование слюны (через полгода после окончания интенсивной терапии); • обследование состояния границ пломб и реставраций;	• улучшение гигиены полости рта; • тщательная чистка межзубных промежутков; • использование фторсодержащих препаратов и др. реминерализующих средств; • осуществление интенсивной терапии с использованием препаратов, содержащих хлоргексидин и др. антисептики (при высокой концентрации колоний Streptococcus mutans); • снижение частоты употребления сахара (<3 раз в день)
Повышенный риск	• Высокая концентрация колоний Streptococcus mutans • Высокая концентрация Laktobazillen	• регулярное обследование; • базовая программа профилактики (3-4 раза в год); • тщательный анализ и оптимизация рациона питания; • регулярное рентгенологическое обследование (раз в 2 года); • запечатывание фиссур; препарирование фиссур с использованием малоинвазивных технологий; • нанесение лака, содержащего хлоргексидин или др. антисептики; • интенсивная терапия с использованием индивидуальных накладных шин с рем. препаратами; • исследование слюны (через полгода после окончания интенсивной терапии)	• улучшение гигиены полости рта; • тщательная чистка межзубных промежутков; • использование фторсодержащих препаратов; • осуществление интенсивной терапии с использованием препаратов, содержащих хлоргексидин или др. антисептики; • снижение частоты употребления сахара (<3 раз в день); • употребление заменителей сахара

Примечание: *базовая программа профилактики – определение гигиенического статуса, объяснение и рекомендации пациенту, профессиональная гигиена, местное фторирование.

индивидуальная программа лечебно-профилактических мероприятий, предложенная Dr.Elfi Laurish в 2003 году [7] (таблица 1).

Скорость секреции слюны

Из клинических наблюдений известно, что при гипосаливации или ксеростомии активность кариеса повышается. На этом основании предложена методика диагностики восприимчивости к кариесу по скорости слюноотделения. Пациенту предлагают жевать парафин в течение одной минуты и затем собирают смешанную слюну в пробирку в течение 10 минут. В норме в одну минуту выделяется 1 мл стимулированной слюны. Если количество слюны у исследуемого меньше 1 мл, то чувствительность (восприимчивость) его к кариесу повышена.[9]

Вязкость слюны

Определяется вискозиметром Освальда трехкратно через 2-3 часа после последнего приема пищи или натощак. Для исследования динамики вязкости ротовой жидкости можно проводить повторные измерения через 30 минут в течение двух-трех часов инкубации слюны в термостате при t 370°. По показателям вязкости ротовой жидкости можно прогнозировать кариесвосприимчивость. Средние величины вязкости у кариесвосприимчивых людей – 9,58 ед.

pH слюны

Определяется с помощью бумажных полосок после стимуляции слюны воском. В норме pH стимулированной слюны 7,0 или выше (pH 6,5-6,9 – умеренный риск к кариесу; pH 6,0-6,5 – высокий риск к кариесу; pH < 6,0 – очень высокий риск к кариесу).

Емкость буфера

В состав слюны входит несколько буферных систем, обеспечивающих защиту твердых тканей зуба от воздействия кислот, поступающих с пищей или образующихся в процессе жизнедеятельности болезнетворных бактерий [10]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что высокая емкость буфера позволяет минимизировать негативные последствия воздействия кислот, образованных в процессе разложения сахаров, на твердые ткани зубов.

Емкость буфера находится в прямой зависимости от количества выделяемой слюны. Повышенная секреция слюны увеличивает емкость буфера за счет повышения концентрации бикарбоната натрия. Пониженная секреция слюны обуславливает снижение емкости буфера и, следовательно, повышение риска возникновения кариеса. Самым простым методом определения емкости буфера является использование теста Dentobuff. Другим способом определения емкости буфера является метод Krasse, суть которого заключается в следующем: 1 мл слюны смешивают с 3 мл 0,005 N раствора соляной кислоты (pH~3,0), полученную смесь выдерживают в течение 5 мин, после чего определяют величину pH. Оценку емкости буфера проводят следующим образом: pH > 6 – высокая емкость буфера; 5 < pH < 6 – нормальная емкость буфера; 5 < pH – низкая емкость буфера.

Биохимический экспресс-тест Clinpro Carlo L-Pop

При использовании экспресс-теста Clinpro Carlo L-Pop можно получить данные об активности процессов метаболизма, а именно о количестве выделяемой молочной кислоты [11].

Кариогенные бактерии, которые с помощью специальной тестовой палочки отбираются из тонкого слоя слюны на поверхности языка, затем в процессе своей жизнедеятельности в течение 2 мин они перерабатывают то строго определенное количество сахарозы, которое содержится в ватной головке палочки, в результате чего выделяется соответствующее количество молочной кислоты. Затем осуществляется селективная реакция между выделенной молочной кислотой и соответствующим ферментом – Lactatdehydrogenase, продукты которой вызывают изменение цвета специально подобранного индикатора. Интенсивность цвета индикатора строго зависит от концентрации прореагировавшей молочной кислоты.

Статистические методы прогнозирования кариеса

В последние десятилетия разработаны многофакторные модели прогнозирования. Этому способствовало развитие вычислитель-

Таблица 2

Подходы к прогнозированию и статистические методы исследования.

Подход к прогнозированию	Статистический метод
Определение одного предиктора риска	Параметрические и непараметрические методы изучения связи между явлениями; чувствительность, специфичность
Многофакторная модель прогнозирования	Математическое моделирование; чувствительность, специфичность,
Модель риска	Математическое моделирование; относительный риск, отношение шансов

ной техники и программного обеспечения. Однако большинство из них достаточно сложны для восприятия не только пациентом и врачом. Многие ученые пришли к выводу, что прогнозирование кариеса зубов не нуждается в математической точности. Гораздо важнее определить, какие вмешательства необходимы наиболее предрасположенному к болезни человеку (таблица 2) [3].

Компьютерная интерактивная программа прогнозирования кариозной болезни «Кариограмма».

«Кариограмма» представляет собой новый метод выявления и демонстрации возможного взаимодействия между факторами, имеющими отношение к возникновению кариозной болезни. «Кариограмма» служит основой для обсуждения с пациентом различных факторов риска возникновения кариеса зубов и стратегий профилактических мероприятий. Факторам риска, включенным в «Кариограмму», присвоены различные «веса». Оригинальная «Кариограмма» (D. Brathall, 1997) включает десять факторов риска. «Кариограмма» в отечественной модификации (П.А.Леус, Ю.В.Модринская, 2002) представляет собой круговую диаграмму на экране компьютера и делится на пять секторов, окрашенных в определенные цвета: зеленый – «резистентность к кариесу» (А); синий – «фактор питания» (Б); красный – «зубной налет» (В); голубой – «фторирование» (Г); желтый – «стоматологический статус» (Д). Данные сектора демонстрируют группы факторов риска кариеса. Значимость каждого фактора оценивается в баллах: от 0 до 2 или от 0 до 3. «О» является благоприятным показателем, 1-3 балла – неблагоприятным в возрастающем порядке. Информация собирается путем беседы с пациентом и по результатам стоматологического осмотра [12, 13].

Генетический тест определения риска возникновения кариеса

В отличие от традиционных тестов, на результаты которых могут оказывать влияние несколько «неизвестных» факторов, использование LCL-теста позволяет оценить риск возникновения кариеса с высокой точностью, поскольку позволяет идентифицировать в слюне или в пробе бактериального налета, взятого с поверхности зубов пациента, все виды болезнетворных бактерий группы Mutans Streptokokken, количественно оценить низкий уровень риска возникновения кариеса по результатам проведения реакции PCR с ферментом Glucosyltransferase, а также определить буферную емкость слюны с помощью методов титриметрического анализа.

Основным «рабочим инструментом» при проведении LCL-теста являются генетические зонды. Результаты тестирования анализируются с использованием компьютерной базы данных, в которую занесена информация о более чем 9000 различных штаммов бактерий.

Заключение

1. Изучение, овладение и использование современных методов диагностики риска возникновения кариеса является актуальным ввиду их клинической, социальной и экономической значимости.

2. Своевременное выявление наиболее кариесвосприимчивых лиц позволит предотвратить прогрессирование заболевания, что найдет свое отражение в показателях стоматологического здоровья населения страны.

3. Определение индивидуальных факторов риска возникновения кариеса и их количественная характеристика позволяют индивидуализировать и повысить эффективность профилактических мероприятий.

Литература

1. Petersen, P. E. The World Oral Health Report 2003: continuous improvement of oral health in the 21st century - the approach of the WHO Global Oral Health Programme / P. E. Petersen // Community Dentistry and Oral Epidemiology. – 2003. – Vol. 31. – Supp1. – P. 3-24.
2. Стратегии в профилактике кариеса / M. A. Pollard [et al.]. – ILSI Europe, Belgium, 1999. – 23 с.
3. Модринская, Ю. В. Методы прогнозирования кариеса зубов: учебно-методическое пособие / Ю. В. Модринская. – Минск: БГМУ, 2006. – 31 с.
4. Профилактика и лечение кариеса разной степени активности / А. С. Артюшкевич [и др.] // Стоматолог. журн. – 2007. – № 1. – С. 6-9.
5. Леус, П. А. Коммунальная стоматология: учебно-метод. пособие / П. А. Леус. – Минск, 2000. – 284 с.
6. Axelsson, P. Diagnosis and risk prediction of dental caries / P. Axelsson. – NY: Quintessence Publishing Co, Inc., 2000. – 307 с.
7. Lauris, Dr. E. Диагностика и терапия индивидуального риска возникновения кариеса / Dr. Elfi Lauris // Новое в стоматологии. – 2003. – № 6. – С. 31-35.
8. Van Houte, J. Microbiological predictors of caries risk / J. Van Houte // Adv Dent Res. – 1993. – Vol. 7, N 2. – P. 87-96.
9. Модринская, Ю. В. Диагностическое значение и прогностическая эффективность экспресс-методов исследования слюны при кариесе зубов / Ю. В. Модринская // Стом. журн. – 2001. – № 2. – С. 42-47.
10. Larmas, M. Saliva and dental caries: diagnostic tests for normal dental practice [Review] / M. Larmas // Int. Dent. J. – 1992. – Vol. 42, N 4. – P. 199-208.
11. Marcus, T. S. Биохимический экспресс-тест, предназначенный для диагностики кариеса на самых ранних стадиях его развития / T. S. Marcus // Новое в стоматологии. – 2003. – № 6. – С. 26-30.
12. Борисенко, Л. Г. Метод «Кариограмма» в клиническом прогнозировании кариеса зубов / Л. Г. Борисенко, С. М. Тихонова // Клин. стоматол. – 2004. – № 3. – С. 14-18.
13. Bratthall, D. Dental caries: Intervened – Interrupted – Interpreted. Concluding remarks and cartography / D. Bratthall // Euro. J. Oral Sci. – 1996. – Vol. 104, N 4. – С. 486-491.

Поступила 07.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ГУРИН С.А., КОРОБОВ Г.Д., 2010

РЕАКТИВНОСТЬ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ВОСПАЛЕНИЯ У КРЫС

ГУРИН С.А., КОРОБОВ Г.Д.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Исследовали влияние асептического и инфекционного воспаления на липидный профиль крови и биохимические показатели печени крыс в динамике – 4, 24, 48, 96 и 168 часов. Установлено влияние фактора времени при асептическом воспалении на дисперсию ОХС крови, содержание в печени ДК, белка, липидов, активность СОД; при инфекционном воспалении – на дисперсию показателей ДК, белка, активность каталазы в печени. Фактор «вид воспаления» объясняет дисперсию показателей ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПВП в крови, активность СОД, каталазы, содержание липидов в печени при асептическом и инфекционном воспалениях, при асептическом воспалении дополнительно отмечалось влияние этого фактора на дисперсию показателей ДК, белка, МДА в печени.

Ключевые слова: *асептическое и инфекционное воспаление у крыс, липидный профиль крови.*

Abstract. The influence of aseptic and infectious inflammation on blood lipid profile and biochemical parameters of the liver of rats in dynamics - in 4, 24, 48, 96 and 168 hours was studied. It has been determined that in aseptic inflammation time factor influences dispersion of TC of blood, the content in the liver of DC, protein, lipids, the activity of SOD; in infectious inflammation - dispersion of DC parameters, protein, the activity of catalase in the liver. The factor «kind of inflammation» explains dispersion of TC, TG, VLDL-C, LDL-C, HDL-C parameters in blood, the activity of SOD, catalase, the content of lipids in the liver in aseptic and infectious inflammation, in aseptic inflammation in addition the influence of this factor on dispersion of DC parameters, protein, MDA in the liver was noted.

Воспаление – сложный патологический процесс, с помощью которого организм реагирует на причину, его вызвавшую. Причиной воспаления могут стать самые различные факторы, с которыми организм в ходе жизни встречается, взаимодействуя с окружающей средой. Их отдельные формы, способные к более или менее характерному повреждению определенных типов клеток или субклеточных структур, обусловливают наступление первой фазы воспаления. От вида и интенсивности действия этих факторов зависит, будет ли клетка только повреждена или это повреждение закончится гибелью клетки.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет. – Гурин С.А.*

В ходе воспаления организм должен как можно более целенаправленно реагировать на повреждающие агенты, число которых огромно, а контакт с организмом невозможно предусмотреть. Поэтому в ходе развития видов образовался ряд процессов, которые могут быть задействованы при воздействии большинства повреждающих факторов.

Если мы обозначаем воспаление как процесс, то это означает, что речь идет о совокупности реакций, разворачивающихся во времени. Этот процесс может быть коротким (острое воспаление – до 14 суток) или длительным (хроническое воспаление). Однако подразделение воспаления на острое и хроническое следует считать чисто эмпирическим и направленным на нужды практической меди-

цины. Воспалительный процесс – совокупность реакций, в которые вступают вредный фактор и организм. Поэтому только от природы этого фактора и от особенностей организма зависит, будет ли этот процесс протекать быстро или медленно.

Сейчас все больше накапливается сведений о молекулярной основе воспаления, хотя они не настолько точны, чтобы можно было сформулировать общий молекулярный взгляд на возникновение и течение воспалительного процесса. Но эти представления имеют большое практическое значение, так как современная противовоспалительная терапия основывается на активации положительных моментов в течении воспаления и на ингибировании негативных его сторон.

Существует точка зрения, что рост содержания липопротеинов в плазме крови при воспалительных процессах является стереотипной защитной реакцией [1, 2].

В то же время данные об изменениях в обмене липопротеинов при асептическом воспалении практически единичны. Это дает основание считать, что изучение роли нарушений липидного обмена в патогенезе воспаления представляется важным и актуальным.

Целью работы явилось исследование параметров липидтранспортной системы (ЛТС) сыворотки крови и печени при развитии асептического и инфекционного воспаления у крыс.

Методы

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 220-250 г. Асептическое воспаление вызывали введением в брюшную полость 1 мл 1% каррагенина в изотоническом растворе.

Через 4, 24, 48, 96 и 168 часов после введения каррагенина животных декапитировали. В полученной сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Кормей» (Польша) определяли содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицерола (ТГ), ХС-ЛПВП. Содержание ХС липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным методом. Кроме того, в сыворотке крови измеряли активность аспартатаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АлТ) и гаммаглутатионтрансферазы (ГГТ), а также содержание С-реактивного протеина (СРП). Определение суммарной антиоксидантной активности плазмы крови и в печени крыс (АОА,%) проводилось по методу, описанному Клебановым Г.И. и соавт. ПОЛ исследовалось с помощью биохемилюминометра (БХЛ-06). Производился забор печени после декапитации животных общепринятыми методами. Полученные результаты подвергнуты вариационно-статистической обработке с использованием t-критерия Стюдента и был проведен дисперсионный анализ.

Для моделирования септицемии в хвостовую вену крысам вводили по 4 млрд. микробных тел E. coli (штолим 0-26). Через 6 часов после введения E. coli у животных развивались симптомы воспалительного процесса: вялость, отказ от пищи, учащенное дыхание. В крови определялся лейкоцитоз, высевался введенный возбудитель.

Статистический анализ проводился в три этапа. На первом этапе с помощью модуля «Подгонка распределении» ППП “Statistica 6.0” была проведена оценка характера распределения значений параметров липидтранспортной системы. Установлено, что распределение всех изученных признаков было близко к нормальному, критерий Хи-квадрат Пирсона составил более 1,625 при $p>0,202$. Это позволило в дальнейшем корректно применить методы параметрической и непараметрической статистики.

На втором этапе с помощью критерия Манна-Уитни было доказано, что объекты, отнесенные к группам «асептическое воспаление» и «инфекционное воспаление» взяты из одной генеральной совокупности и репрезентативны друг другу ($p>0,35$).

На третьем этапе помощью модуля «Анализ вариантов» проводился анализ зависимости параметров липидтранспортной системы от вида и срока воспаления. В частности были использованы методы одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Оценка влияния проводилась с помощью критерия Фишера (F-статистика).

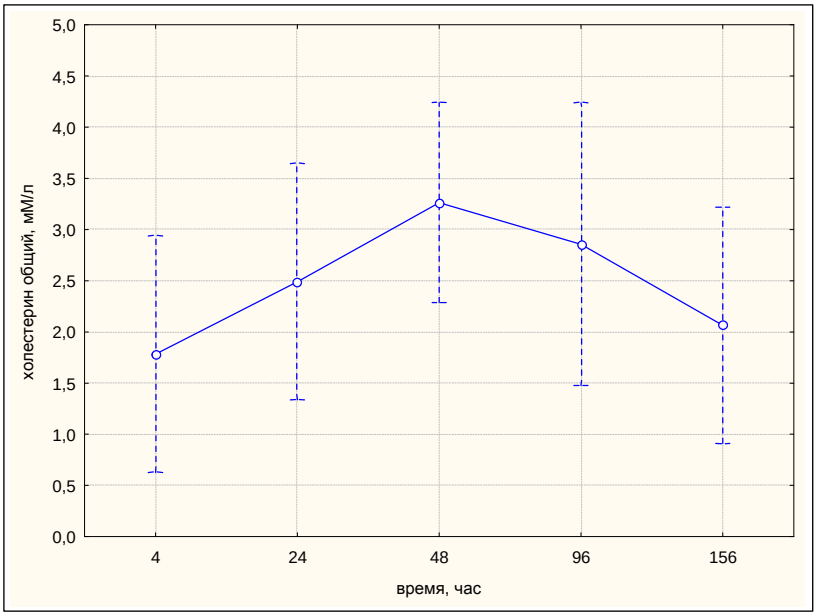


Рис. 1. Влияние фактора «срок воспаления» на дисперсию уровня общего холестерина крови крыс при асептическом воспалении.

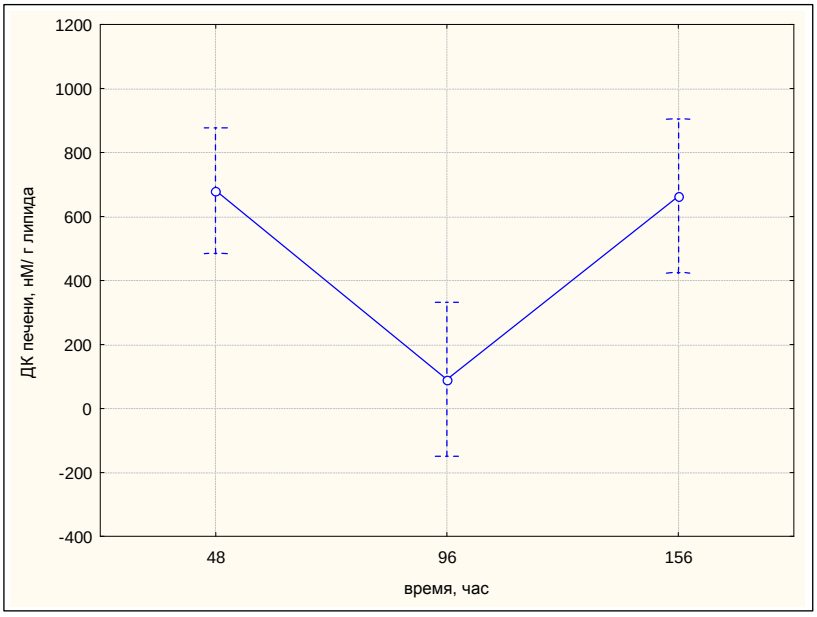


Рис. 2. Влияние фактора времени на содержание диеновых коньюгатов в печени крыс при асептическом воспалении.

Полученные результаты были обработаны методом двухфакторного дисперсионного анализа.

В качестве контролируемых факторов были выбраны: срок воспаления на пяти уровнях – 4, 24, 48, 96 и 168 часов (1-ый фактор) и вид воспаления на двух уровнях: асептический и инфекционный (2-ой фактор).

С целью снижения влияния выскакивающих значений на групповую дисперсию расчет средних проводился с помощью средневзвешенной.

Результаты и обсуждение

Показатели холестеринового профиля крови по степени влияния на них контролируемых факторов распределялись следующим образом. При асептическом воспалении достоверное влияние фактора «срок воспаления» объясняло 11% дисперсии показателя «общий холестерин крови» (рис. 1). Влияние этого фактора на остальные показатели холестеринового профиля крови было недостоверным.

Через 4 часа после введения каррагенина отмечается тенденция к снижению содержания ОХС, достоверное снижение уровня ТГ на 42%, ХС-ЛПОНП – на 43%, ХС-ЛПНП – на 60%, но с одновременным увеличением уровня ХС-ЛПВП на 41%. Уровень СРП существенно не изменялся. Установлено повышение активностей АсТ в 1,3 раза и ГГТ в 3 раза. Через 24 часа зафиксирована нормализация показателей ЛТС сыворотки крови, увеличение уровня СРП в 9,8 раза, активностей АлТ и АсТ в 1,4 и 1,3 раза, соответственно, а также тенденция к увеличению активности ГГТ. Через 48 часов отмечается развитие гиперхолестеринемии за счет повышения ХС-ЛПП и ХС-ЛПНП. Сохраняется повышение уровня СРП и повышение активности АлТ и ГГТ.

Через 96 часов обращает на себя внимание развитие гипертриацилглицеролемии на фоне развившейся ранее гиперхолестеринемии. Сохраняется высокий уровень СРП и увеличенные активности АлТ и ГГТ. Через 168 часов произошла нормализация уровней ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП, активностей трансаминаз и ГГТ, однако уровень ХС-ЛПВП остается повышенным. Уровень СРП дополнительно увеличился в 3 раза.

Инфекция, воспаление и травма индуцируют значительные изменения в уровне плазменных белков (острофазовый ответ), и эти изменения обусловлены цитокинами. Ответ организма на повреждение имеет результатом и значительное нарушение метаболизма липидов и липопротеинов, также обусловленное цитокинами [3]. Многие цитокины, включая фактор некроза опухолей, интерлейкины и интерфероны, способствуют повышению уровня ТГ сыворотки крови. Гипертриацилглицеролемия может быть следствием различных факторов, включая повышение продукции ЛПОНП печенью, замедление их клиренса вследствие уменьшения активности липопротеинлипазы и/или уровня апоЕ в ЛПОНП. У животных-неприматов отмечается также и увеличение концентрации ХС сыворотки крови, что отмече-

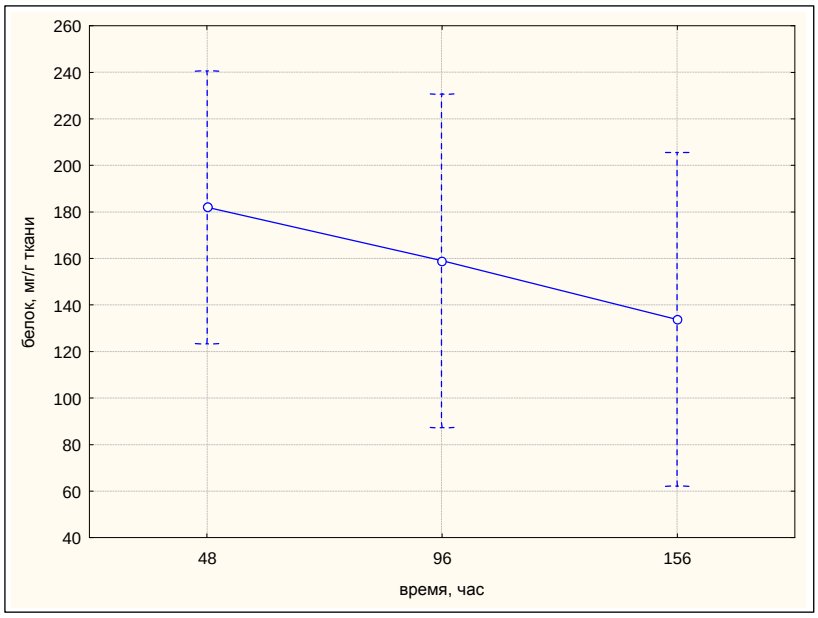


Рис. 3. Влияние фактора времени на содержание белка в печени крыс при асептическом воспалении.

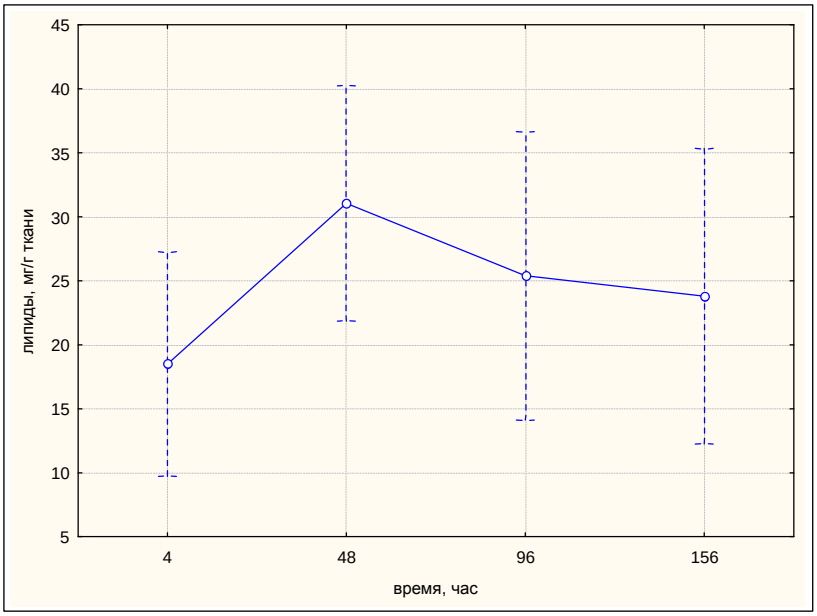


Рис. 4. Влияние фактора времени на содержание липидов в печени крыс при асептическом воспалении.

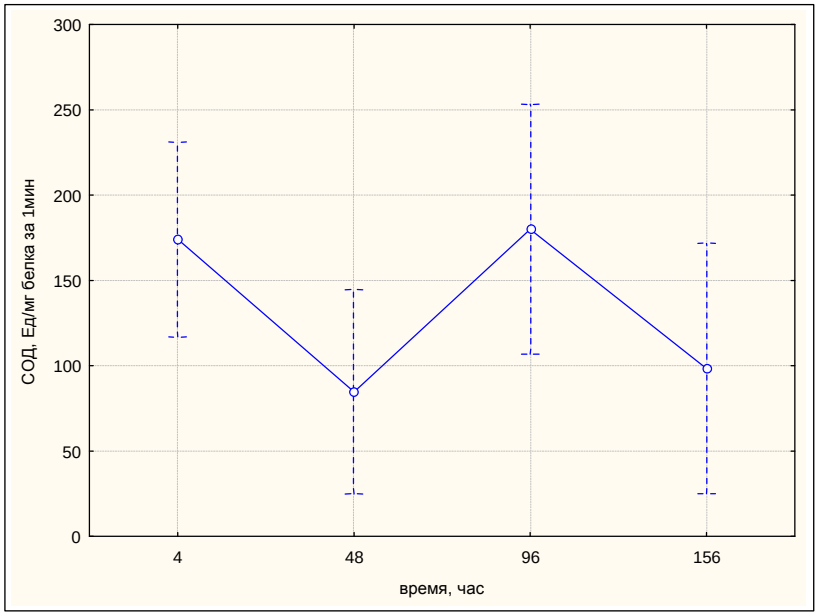


Рис. 5. Влияние фактора времени на активность СОД в печени крыс при асептическом воспалении.

но и в данном опыте через 48-96 часов наблюдения. Это связывают с повышением синтеза ХС в печени через стимуляцию экспрессии гена ГМГ-редуктазы цитокинами и снижением активности 7-альфа-гидроксилазы, ключевого фермента синтеза желчных кислот. Обнаруженное повышение уровня ХС-ЛПВП согласуется с данными С.С. Осочука [4], выявившего гиперальфалипопротеинемию при развитии инфекционного перитонита у крыс. Это позволяет предположить, что ЛПВП играют важную роль в развитии воспалительного процесса.

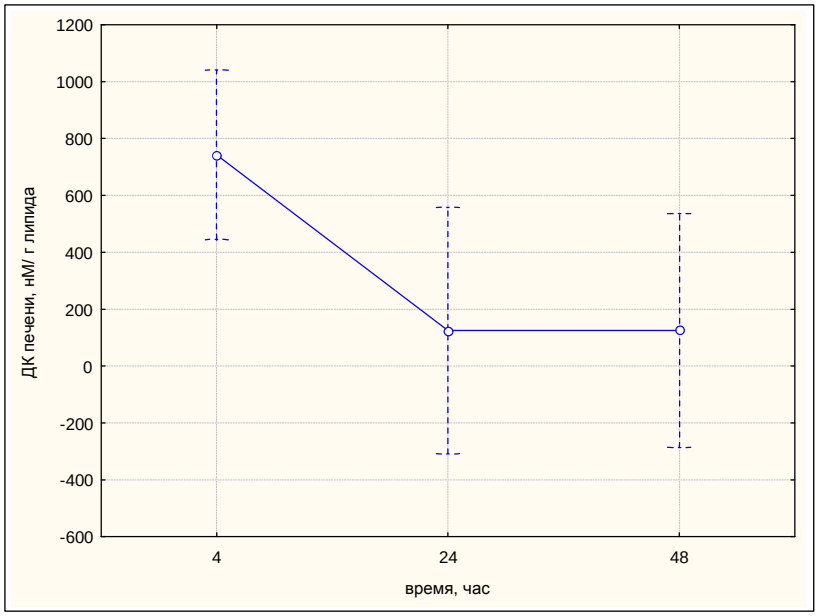


Рис. 6. Влияние фактора времени на содержание диеновых коньюгатов в печени крыс при инфекционном воспалении.

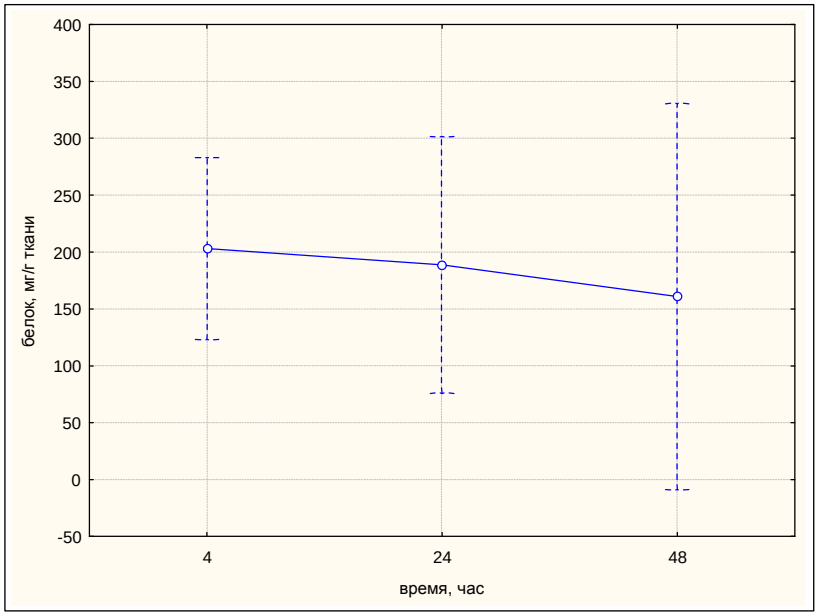


Рис. 7. Влияние фактора времени на содержание белка в печени крыс при инфекционном воспалении.

На биохимические показатели печени достоверное влияние фактор времени оказывал на содержание диеновых конъюгатов – 27,3% объясненной дисперсии (рис. 2), концентрацию белка – 8,7% объясненной дисперсии (рис. 3), липидов – 7,6% (рис. 4), активность супероксиддисмутазы – 9,7% объясненной дисперсии (рис. 5).

При инфекционном воспалении не было отмечено достоверного влияния фактора «срок воспаления» на показатели холестеринового профиля крови. Достоверное влияние фактора

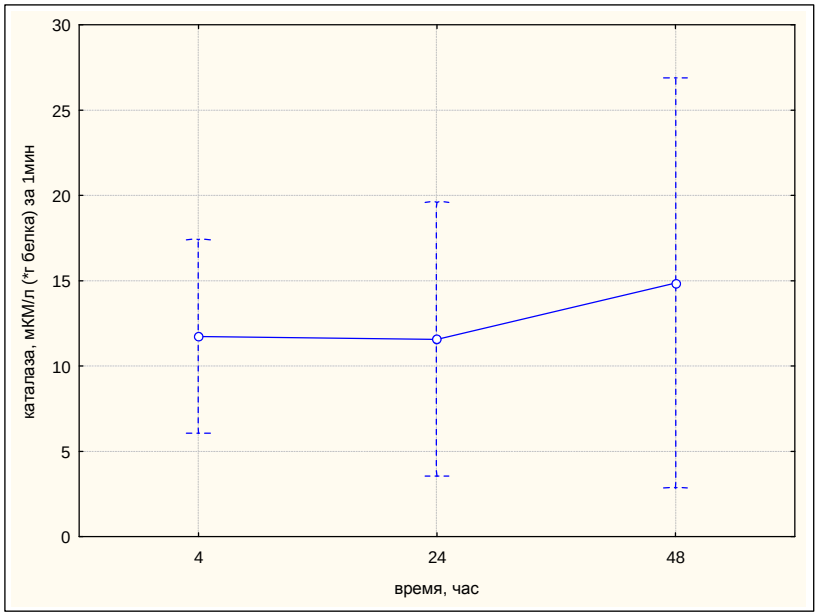


Рис. 8. Влияние фактора времени на активность каталазы в печени крыс при инфекционном воспалении.

Таблица

Достоверность влияния вида воспаления, (в %) на дисперсию показателей холестеринового профиля крови и биохимических показателей печени при асептическом и инфекционном воспалениях у крыс

	показатели	плацебо-асептич.	плацебо-инфекц.
кровь	холестерин	54,5	24,9
	триглицериды	56,2	13,8
	холестерин ЛПВП	35,0	24,5
	холестерин ЛПНП	43,7	26,7
	холестерин ЛПОНП	53,2	13,8
печень	ДК	42,7	14,3
	белок	24,8	5,5*
	МДА	12,7	3,5*
	липиды	51,2	8,8
	каталаза	53,8	14,2
	СОД	55,5	29,8
	*- недостоверное влияние		

времени отмечалось на дисперсию показателя содержания диеновых конъюгатов в печени – 32,2% объясненной дисперсии (рис. 6), содержание белка – 35,3% (рис. 7), активность каталазы – 21,1% объясненной дисперсии (рис. 8).

Наибольшее влияние на дисперсию изученных показателей оказал фактор «вид воспаления» (табл.). При асептическом воспалении влияние этого фактора объясняло от 35% (ХС-ЛПВП) до 56% (ТГ) дисперсии показателей холестеринового профиля крови, при инфекционном воспалении это влияние было менее значимым, но достоверным – от 13,8% (ТГ, ХС-ЛПОНП) до 26,7% (ХС-ЛПНП) объясненной дисперсии.

Изменение биохимических показателей печени при асептическом воспалении под влиянием фактора «воспаление» контролировалось от 12,7% (МДА) до 55,5% (активность СОД) объясненной дисперсии. При инфекци-

онном воспалении фактор «воспаление» оказывал достоверное влияние на дисперсию показателей содержания липидов – 8,8%, активности каталазы – 14,2% и СОД – 29,8% объясненной дисперсии.

Заключение

1. Влияние фактора «срок воспаления» не установлено при асептическом и инфекционном воспалениях на дисперсию следующих показателей крови: ТГ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП; кроме того, при инфекционном воспалении на ОХС, показателей печени: МДА, дополнительно при асептическом воспалении не было отмечено влияния фактора времени на активность каталазы, при инфекционном воспалении – на содержание липидов и активность СОД.

2. Фактор «срок воспаления» объясняет при асептическом воспалении 11% дисперсии ОХС крови, 27,3% дисперсии ДК, 8,7% белка, 7,6% липидов, 9,7% активности СОД в печени; при инфекционном воспалении – 32,2% дисперсии ДК, 35,3% белка, 21,1% активности каталазы в печени.

3. Влияние фактора «вид воспаления» не установлено на дисперсию показателей печени: белок, МДА при инфекционном воспалении.

4. Фактор «вид воспаления» объясняет дисперсию следующих показателей крови при асептическом и инфекционном воспалениях:

ОХС – 54,5% и 24,9%, ТГ – 56,2% и 13,8%, ХС-ЛПОНП – 53,2% и 13,8%, ХС-ЛПНП – 43,7% и 26,7%, ХС-ЛПВП – 35% и 24,5% соответственно; показателей печени: активность СОД – 55,5% и 29,8%, активность каталазы – 53,8% и 14,2%, липиды – 51,2% и 8,85% соответственно; при асептическом воспалении дополнительно объяснялось 42,7% дисперсии ДК, 24,8% белка 12,7% дисперсии МДА.

Литература

1. Роль липопротеинов плазмы крови в связывании полисахаридов бактериального и дрожжевого происхождения / Л.М. Поляков [и др.] // Бюлл. СО РАМН. – 2007. – № 1 (123). – С. 67-70.
2. Hepatic proctssing of the cholesterol ester from low debsity lipoprotein in the rat / J.F. Nagelkerke [et al.] // J. Biol. Chem. – 1986. – N 26. – P. 8908-8913.
3. Feingold, K.R. Beneficial effects of cytokine induced hyperlipidemia / K.R. Feingold, I. Hardardottir, C. Grunfeld // Z. Ernahrungswiss. – 1998. – Vol. 37. – Suppl., N 1. – P. 66-74.
4. Осочук, С.С. Роль липопротеинов высокой плотности в реактивности липидтранспортной системы крови при развитии инфекционных воспалительных процессов: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.10, 03.00.04/ С.С. Осочук; Витебск. гос. мед. ун-т. – Витебск, 2006. – 408 с.

Поступила 31.05.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ГУРИН С.А., 2010

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ АСЕПТИЧЕСКОМ И ИНФЕКЦИОННОМ ВОСПАЛЕНИИ

ГУРИН С.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Классификацию холестеринового профиля крыс через 4, 24, 48, 96 и 168 часов развития асептического и инфекционного воспаления проводили с помощью кластерного анализа, разделение проводили по методу Варда.

Типичные холестериновые профили крови крыс через 4, 24 и 48 часов асептического и инфекционного воспаления отличаются по показателям общего холестерина и ХС-ЛПНП.

Основной характеристикой типичного холестеринового профиля крови крыс при асептическом воспалении является гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия, при инфекционном воспалении – гиперальфахолестеринемия.

Ключевые слова: *асептическое и инфекционное воспаление у крыс, липидный профиль крови.*

Abstract. Classification of rats' cholesterol profile in 4, 24, 48, 96 and 168 hours of the development of aseptic and infectious inflammation was made by means of cluster analysis, the division was made by Vard method.

Typical cholesterol profiles of rats' blood in 4, 24 and 48 hours of aseptic and infectious inflammation differ on parameters of total cholesterol and LDL-C.

The basic characteristic of the typical blood cholesterol profile of rats in aseptic inflammation is hypercholesterolemia and hyperbetacholesterolemia, in infectious inflammation - hyperalphacholesterolemia.

Актуальность проблемы воспаления обусловлена тем, что оно включается во множество патологических процессов и практически представляет собой основу почти всех заболеваний человека.

Одним из главных пусковых механизмов развития воспалительного процесса является выделение бактериальных липополисахаридов (ЛПС). Связывание ЛПС с CD-14 рецепторами иммунокомпетентных клеток приводит к их активации и высвобождению провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, ФНО) (1, 2, 3). Интенсивность воспалительного процесса и изменения ЛТС зависят от количества ЛПС. Малые дозы ЛПС стимулируют продукцию ЛПОНП, высокие снижают активность липопротеинлипазы (ЛПЛ) и тормозят преобразование ЛПОНП (4, 5). В ряде случаев развиваются гипохолестеринемии (6), однако в большинстве случаев воспалительный процесс сопровождается гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией (7). Увеличение количества ТГ обусловлено ростом выработки ЛПОНП печенью и снижением активности их липолиза ЛПЛ и печеночной триглицеридлипазой (ПТГЛ) (8). При воспалительном процессе снижается активность экспрессии апо-Е, что, в свою очередь, приводит к

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет. – Гурин С.А.*

замедлению элиминации ЛПОНП из кровотока и к увеличению ТГ.

Провоспалительные цитокины (IL-6) активируют выработку холестерина (ХС) в печени (9). Фактор некроза опухоли (ФНО) активирует ключевой фермент синтеза ХС – ОМГ-редуктазу, что, в свою очередь, приводит к гиперхолестеринемии. Существует точка зрения, что рост содержания ЛП в плазме крови при воспалительных процессах является стереотипной защитной реакцией (10).

Возможно, протектирующая способность ЛП обусловлена их способностью активировать моноциты и повышать активность выработки провоспалительных цитокинов (11). Такая точка зрения подтверждается работой (12), в которой продемонстрировано, что у мышей, дефицитных по апо-В100/Е рецептору, выраженная гиперхолестеринемия сопровождалась высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и увеличенной резистентностью к воспалению.

Следует учитывать и сложные взаимоотношения между липидтранспортной системой и цитокинами. Инфекции, воспаление и травма вызывают изменение широкого спектра белков, так называемых белков острой фазы, и эти изменения модулируются цитокинами. При ответе организма больного на повреждение возникает значительное изменение липидного метаболизма и уровня циркулирующих липопротеинов, которые также регулируются цитокинами. Большое количество цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкины, интерфероны, увеличивает уровень сывороточных триглицеридов [13]. Быстрое увеличение (в течение 1-2 часов) липопротеинов преимущественно обусловлено увеличением секреции ЛПОНП в печени, тогда как более позднее повышение может быть обусловлено различными факторами, включая не только увеличение печенью продукции ЛПОНП или удаление этих липопротеинов, а и сниженную липопротеинлипазную активность и уровни апопротеинов Е для ЛПОНП. У животных цитокины также повышают уровень сывороточного холестерина, вероятно, за счет печеночного холестерина.

Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия сопровождаются также ростом содержания ЛПНП со сниженным сродством к рецепторам, и поэтому медленнее элиминирующимися из кровотока(14). В ЛПОНП и ЛПНП увеличивается содержание СФМ, что способствует их агрегации и захвату макрофагами(15). Изменения ЛП затрагивают и ЛПВП. Снижается содержание ХС-ЛПВП (16), что может обуславливаться снижением активности ЛХАТ и нарушением возобновления ФЛ структуры вследствие ингибирования функциональной активности БПФЛ (17). Снижается и активность БПЭХ, что может привести к росту содержания ХС ЛПВП. Таким образом, механизм снижения содержания ХС ЛПВП не совсем ясен. Изменения структуры ЛПВП превращают их в так называемые «острофазные ЛПВП», которые способны стимулировать воспалительный процесс (18). Острофазные ЛПВП имеют на 25% меньше липидов на мг белка, и до 50% ЭХС в их гидрофобном ядре замещены на ТГ.

Воспаление подразделяется на острое и хроническое. Критерием такого подразделения является его продолжительность: острое воспаление длится до 14 сут, а хроническое – более 6 нед. Это деление сугубо эмпирическое и не имеет под собой никакой молекулярной или морфологической основы.

При длительном течении воспалительного процесса в нем начинают принимать участие иммунные процессы. Кроме того, нужно отдавать себе отчет в том, что в случае хронического воспаления не будет какой-либо чистой формы процесса: рядом друг с другом будут идти и острые, и хронические процессы, поэтому целью данной работы было установление типичных холестериновых профилей крови при развитии асептического и инфекционного воспаления.

Методы

Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 220-250 г. Асептическое воспаление вызывали введением в брюшную полость 1 мл 1% каррагенина в изотоническом растворе.

Через 12, 24, 48, 96 и 168 часов после введения каррагенина животных декапитировали. В полученной сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Кормей» (Польша) определяли содержание общего ХС, ТГ, ХС ЛПВП. Содержание ХС липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным методом.

Биохимические показатели печени изучали на модели каррагенинового воспаления, вызванного путем внутрибрюшинного введения беспородным крысам-самкам, массой 200-250г, 1 мл 1% каррагенина на изотоническом растворе. Через определенные промежутки времени производился забор печени после декапитации животных общепринятыми методами. Определение суммарной антиоксидантной активности (АОА, %) проводили по методу, описанному Клебановым Г.И. и соавт. ПОЛ исследовалось с помощью биохемилюминометра (БХЛ-06). Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Statistica 6.0.

Для моделирования септицемии в хвостовую вену крысам вводили по 4 млрд. микробных тел E. coli (штамл 0-26). Через 6 часов после введения E. coli у животных развивалась симптомы воспалительного процесса: вялость, отказ от пищи, учащенное дыхание. В крови определялся лейкоцитоз, всевался введенный возбудитель.

Для классификации использовали кластерный анализ, разделение проводилось по методу Варда на основе Манхэттенской метрики (метрика «городских кварталов»).

Результаты и обсуждение

По исследуемым биохимическим показателям печени у крыс в ранние сроки асептического воспаления (4 час, 24 и 48 часов воспаления) было сформировано 5 кластеров со следующими характеристиками (рис. 1.).

Кластер 1: ДК печени нМ/г липидов – 471,3±76,95; белок мг/г ткани – 178,6±42,69; МДА нМг/белка – 112,2±34,21; липиды мг/г ткани – 32,4±4,19; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 15,7±1,61; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 81,5±56,7.

Кластер 2: ДК печени нМ/г липидов – 707,2±75,01; белок мг/г ткани – 149,9±38,38; МДА нМг/белка – 122,4±49,25; липиды мг/г ткани – 25,2±3,72; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 16,7±4,22; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 86,4±59,74.

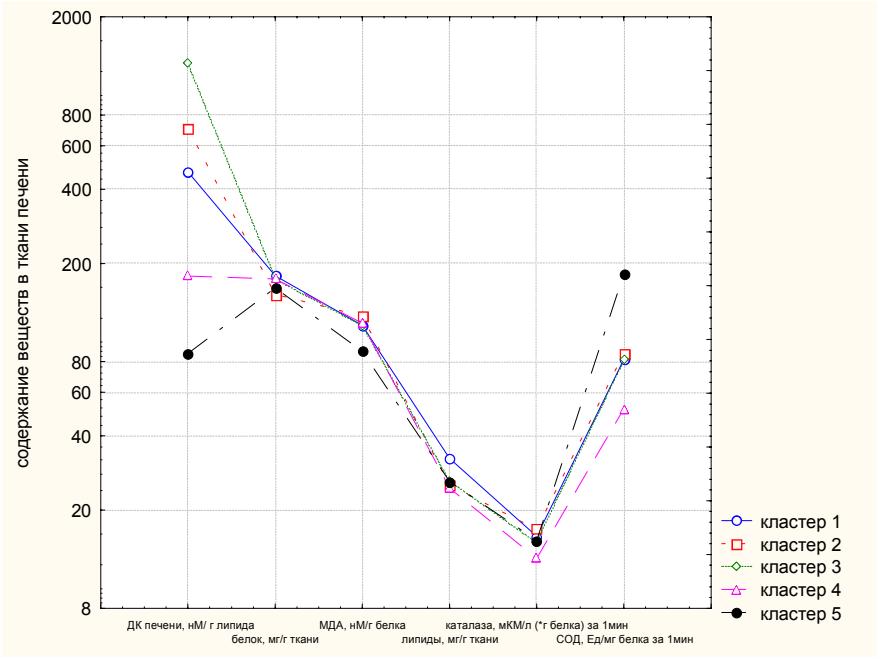


Рис. 1. Результаты кластерного анализа биохимических показателей печени у крыс с асептическим воспалением.

Кластер 3: ДК печени нМ/г липидов – 1304,7±301,66; белок мг/г ткани – 171,8±35,64; МДА нМг/белка – 111,5±35,67; липиды мг/г ткани – 26,3±4,80; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 14,8±0,69; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 81,2±47,18.

Кластер 4: ДК печени нМ/г липидов – 177,8±39,76; белок мг/г ткани – 173,3±32,27; МДА нМг/белка – 114,6±64,71; липиды мг/г ткани – 24,6±9,30; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 12,7±1,74; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 51,4±58,38.

Кластер 5: ДК печени нМ/г липидов – 86,2±28,63; белок мг/г ткани – 159,2±23,92; МДА нМг/белка – 88,2±22,24; липиды мг/г ткани – 26,1±4,55; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 15,0±0,47; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 181,5±54,84.

Наибольшие отличия между кластерами отмечались по ДК и активности СОД.

Показатели интактных крыс полностью соответствовали характеристике 4 кластера. Биохимические показатели печени через 4 часа асептического воспаления соответствовали 1 (47% показателей), 2 (27% показателей), 3 (20% показателей), 4 и 5 кластерам (по 3% показателей). 95% биохимических показателей печени крыс через 24 часа воспаления соответствовали характеристике 5 кластера, 5% – 4 кластера. Через 48 часов асептического воспаления 84% показателей печени соответствовали 2 кластеру и 16% – первому.

По биохимическим показателям печени крыс с инфекционным воспалением (4 час, 24 и 48 часов воспаления) было сформировано 3 кластера со следующими характеристиками (рис. 2).

Кластер 1: ДК печени нМ/г липидов – 1782,8±580,47; белок мг/г ткани – 203,8±54,24; МДА нМг/белка – 45,5±16,47; липиды мг/г ткани – 3,4±1,43; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 13,5±2,33; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 26,3±9,62.

Кластер 2: ДК печени нМ/г липидов – 730,4±192,0; белок мг/г ткани – 167,3±44,5; МДА нМг/белка – 84,4±23,5; липиды мг/г ткани – 6,7±3,4; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 16,7±3,5; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 17,7±14,2.

Кластер 3: ДК печени нМ/г липидов – 140,0±100,6; белок мг/г ткани – 183,8±42,4; МДА нМг/белка – 78,3±48,9; липиды мг/г ткани – 23,5±11,4; каталаза мкМ/л · г белка/мин – 12,0±3,7; СОД ЕД/мг белка за 1 мин. – 28,4±26,8.

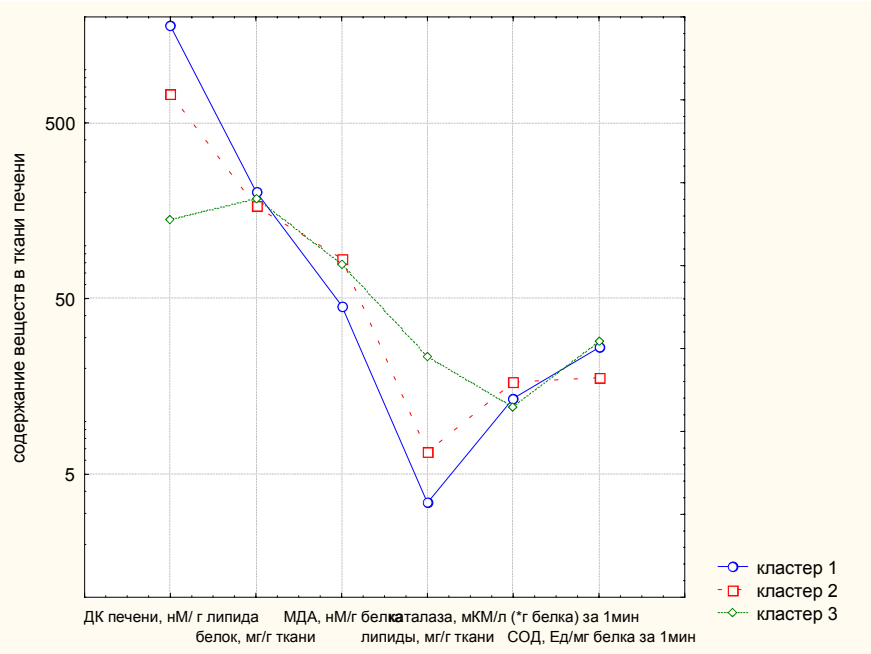


Рис. 2. Результаты кластерного анализа биохимических показателей печени у крыс с инфекционным воспалением.

Наибольшие отличия между кластерами отмечались по содержанию ДК и общих липидов.

Показатели печени интактных крыс, а также через 24 и 48 часов инфекционного воспаления формировали – 3 кластер, биохимические показатели печени 24 часа инфекционного воспаления были представлены во всех кластерах.

По показателям липидного профиля крови у крыс с асептическим воспалением (4 час, 24, 48, 96 и 168 часов после воспаления) было сформировано 5 кластеров (рис. 3) со следующими характеристиками.

Кластер 1: холестерин общий мМ/л – 3,21±0,35; триглицериды мМ/л – 1,42±0,65; холестерин ЛПВП – 0,98±0,21; холестерин ЛПНП мМ/л – 1,57±0,39; холестерин ЛПОНП – 0,65±0,30.

Кластер 2: холестерин общий мМ/л – 4,80±0,61; триглицериды мМ/л – 1,25±0,25; холестерин ЛПВП – 1,07±0,14; холестерин ЛПНП мМ/л – 3,16±0,75; холестерин ЛПОНП – 0,58±0,11.

Кластер 3: холестерин общий мМ/л – 2,20±0,23; триглицериды мМ/л – 1,30±0,43; холестерин ЛПВП – 0,83±0,14; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,81±0,31; холестерина ЛПОНП – 0,60±0,20.

Кластер 4: холестерин общий мМ/л – 2,15±0,27; триглицериды мМ/л – 0,79±0,23; холестерин ЛПВП – 1,43±0,20; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,38±0,24; холестерин ЛПОНП – 0,36±0,10.

Кластер 5: холестерин общий мМ/л – 1,62±0,29; триглицериды мМ/л – 0,91±0,27; холестерин ЛПВП – 0,93±0,20; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,36±0,30; холестерин ЛПОНП – 0,42±0,13.

Наибольшие отличия между кластерами отмечались по содержанию общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Основная масса показателей липидного профиля интактных крыс отвечали характеристикам 4 кластера (69% показателей) и 3 (23% показателей), 8% показателей вошли в 5-й кластер.

Обращает на себя внимание сходство липидного профиля крови крыс на ранних и поздних сроках асептического воспаления: 60% показателей крови через 4 часа и 53% показателя через 168 часов асептического воспаления вошли в сформированный 5-й кластер.

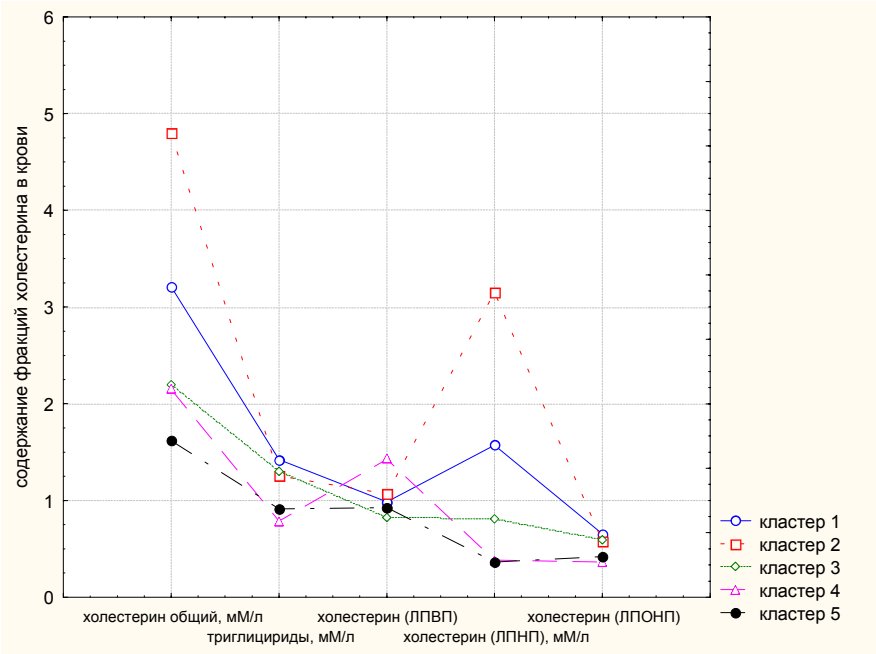


Рис. 3. Результаты кластерного анализа липидного профиля крови у крыс с асептическим воспалением.

2-ой кластер в основном был сформирован из показателей липидного профиля крыс с асептическим воспалением через 48 часов - 70% показателей и 24 часа – 25% показателей этого кластера, 5% показателей были представлены результатами исследования через 4 часа после асептического воспаления.

По результатам исследования липидного профиля крови крыс с инфекционным воспалением (4 час, 24 и 48 часов после воспаления) было сформировано 4 кластера со следующими характеристиками.

Кластер 1: холестерин общий мМ/л – 2,81±0,23; триглицериды мМ/л – 1,14±0,16; холестерин ЛПВП – 1,55±0,05; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,75±0,14; холестерин ЛПОНП – 0,52±0,07.

Кластер 2: холестерин общий мМ/л – 2,72±0,12; триглицериды мМ/л – 0,67±0,10; холестерин ЛПВП – 1,62±0,08; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,79±0,10; холестерин ЛПОНП – 0,31±0,05.

Кластер 3: холестерин общий мМ/л – 2,39±0,12; триглицериды мМ/л – 0,67±0,12; холестерин ЛПВП – 1,61±0,09; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,47±0,15; холестерин ЛПОНП – 0,31±0,06.

Кластер 4: холестерин общий мМ/л – 2,05±0,23; триглицериды мМ/л – 0,98±0,23; холестерин ЛПВП – 1,20±0,27; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,48±0,35; холестерин ЛПОНП – 0,45±0,11.

Наибольшие отличия между кластерами были по содержанию общего холестерина в крови.

Показатели интактных крыс составили ядро 4-го кластера – 78%, 22% показателей этого кластера составили данные через 24 часа воспаления. 1-й кластер на 56% состоял из показателей липидного профиля крови крыс через 24 час развития инфекционного воспаления, по 22% вошли в этот кластер показатели интактных крыс и через 48 час воспаления. 2-й кластер на 50% состоял из показателей крови через 4 часа развития воспаления и 7% – показатели интактных крыс. 3-й кластер сформировали показатели всех исследуемых групп: 56% это были показатели через 4 часа развития воспаления, 19% – показатели интактных крыс, по 13% – показатели крыс через 24 и 48 час развития инфекционного воспаления.

С целью классификации по холестериновому профилю крови в ранние сроки воспалительного процесса мы провели кластер-

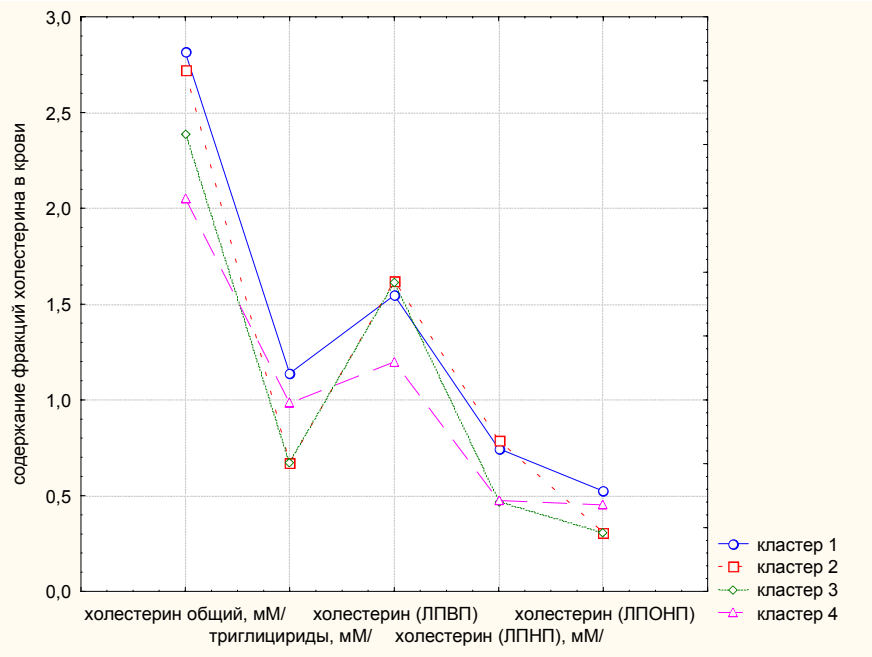


Рис. 4. Результаты кластерного анализа липидного профиля крови у крыс с инфекционным воспалением.

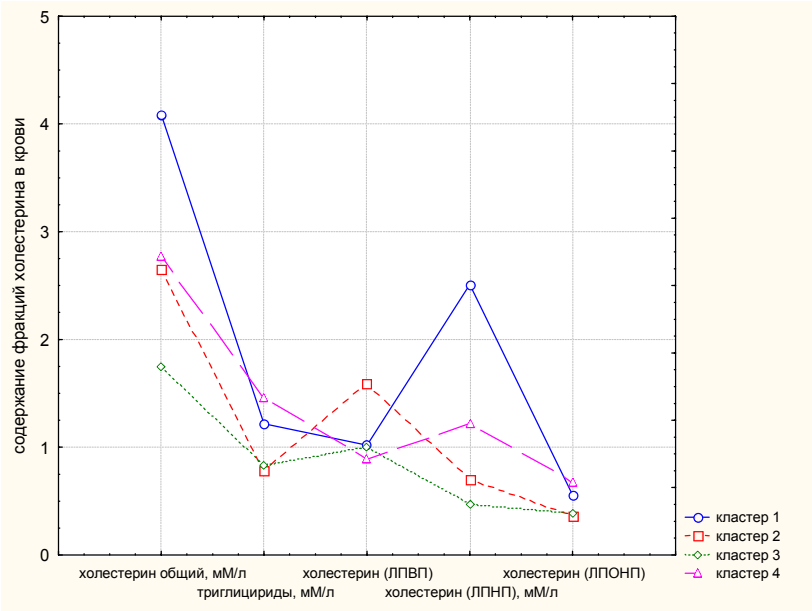


Рис. 5. Результаты кластерного анализа холестеринового профиля крови у крыс через 4, 24 и 48 часов асептического и инфекционного воспаления.

ный анализ, включив в него группы асептического и инфекционного воспаления через 4, 24 и 48 часов развития воспалительного процесса. Было сформировано 4 кластера со следующими характеристиками (рис. 5).

Кластер 1: холестерин общий мМ/л – 4,09±0,58; триглицериды мМ/л – 1,22±0,33; холестерин ЛПВП – 1,02±0,13; холестерин ЛПНП мМ/л – 2,51±0,57; холестерин ЛПОНП – 0,56±0,15.

Кластер 2: холестерин общий мМ/л – 2,66±0,25; триглицериды мМ/л – 0,79±0,23; холестерин ЛПВП – 1,59±0,11; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,70±0,19; холестерин ЛПОНП – 0,36±0,11.

Кластер 3: холестерин общий мМ/л – 1,75±0,34; триглицериды мМ/л – 0,84±0,32; холестерин ЛПВП – 1,00±0,31; холестерин ЛПНП мМ/л – 0,47±0,29; холестерин ЛПОНП – 0,38±0,15.

Кластер 4: холестерин общий мМ/л – 2,78±0,38; триглицериды мМ/л – 1,46±0,70; холестерин ЛПВП – 0,89±0,18; холестерин ЛПНП мМ/л – 1,22±0,37; холестерин ЛПОНП – 0,67±0,32.

Наибольшие отличия между кластерами были по показателям общего холестерина и холестерина ЛПНП.

Первый кластер был сформирован полностью из групп крыс с асептическим воспалением во все сроки наблюдения, с преобладанием показателей крови через 48 час воспаления, характерными чертами его было выраженная гиперхолестеринемия за счет увеличения ХС-ЛПНП.

Второй кластер состоял из показателей крови крыс во все сроки инфекционного воспаления, от других кластеров он отличался высоким уровнем ХС-ЛПВП.

Третий кластер на 92% состоял из показателей асептического воспаления во все сроки наблюдения с преобладанием показателей через 4 часа воспаления, 8% этого кластера составили показатели крови крыс через 24 час инфекционного воспаления.

Четвертый кластер состоял из показателей крови крыс через 24 часа (62%) и 48 часов асептического воспаления (38%), для этого кластера было характерно наиболее низкое содержание ХС-ЛПВП.

Следовательно, для асептического воспаления характерны более выраженные изменения холестеринового профиля крови, чем для инфекционного воспаления. Такие изменения могут быть связаны с функционированием системы иммунитета, а именно ее угне-

тением, т.к. любое инфекционное заболевание можно рассматривать как эквивалент иммунной недостаточности, в то время как при асептическом воспалении обнаруженная гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия могут повышать пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток [19].

Заключение

1. Типичные холестериновые профили крови крыс через 4, 24 и 48 часов асептического и инфекционного воспаления отличаются по показателям общего холестерина и ХС-ЛПНП.

2. Основной характеристикой типичного холестеринового профиля крови крыс при асептическом воспалении является гиперхолестеринемия и гипербетахолестеринемия, при инфекционном воспалении – гипераль-фахолестеринемия.

Литература

1. Morrison, D.C. Endotoxin and disease mechanisms / D.C. Morrison, J.L. Ryan // Annu. Rev. Med. – 1987. – Vol. 38. – P. 417–432.
2. Raetz, C.R.H. Biochemistry of endotoxins / C.R.H. Raetz // Annu. Rev. Biochem. – 1990. – Vol. 59. – P. 129–*170.*
3. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance / K.R. Feingold [et al.] // J. Lipid Res. – 1992. – Vol. 33. – P. 1765–1776.
4. Lipoteichoic acid stimulates lipolysis and hepatic triglyceride secretion in rats in vivo / K. Nonogaki [et al.] // J. Lipid Res. – 1995. – Vol. 36. – P. 1987–1995.
5. Benvenga S. Altered thyroid hormone binding to plasma lipoproteins in hypothyroidism / S. Benvenga, J. Robbins // Thyroid. – 1996. – Vol. 6. – P. 595–600.
6. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients / R.M. Bologa [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 1998. – Vol. 32, N 1. – P. 107–114.
7. Gallin, J.I. Serum lipids in infection / J.I. Gallin, D. Kaye, W.M.O'Leary // N. Engl. J. Med. – 1969. – Vol. 281. – P. 1081–1086.
8. Endotoxin and interleukin-1 decrease hepatic lipase mRNA levels / K.R. Feingold, R.A. Feingold [et al.] // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 142, N 2. – P. 379-388.
9. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptors 1 and 2 are independent determinants of plasma cholesterol and LDL-cholesterol concentrations in healthy subjects / J.M. Fernandez-Real [et al.] // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 146, N 2. – P. 321-327.
10. Роль липопротеинов плазмы крови в связывании полисахаридов бактериального и дрожжевого происхождения / Л.М Поляков [и др.] // Бюлл.СО РАМН. – 2007. – №1(123). – С. 67-70.
11. Hyperlipoproteinemia affects cytokine production in whole blood samples ex vivo. The influence of lipid-lowering therapy / M.F. Mohrschladt [et al.] // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 148, N 2. – P. 413-419.
12. Low-density lipoprotein receptor-deficient mice are protected against lethal endotoxemia and severe gram-negative infections / M.G. Netea [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 1366-1372.
13. Morganelli, P. M. Differential effects of interferon-γ on metabolism of lipoprotein immune complexes mediated by specific human macrophage Fc-receptors/ Morganelli P. M., Kennedy S. M., Mitchell T. I. //Journal of Lipid Research. – 2000. – Vol. 41.– P. 405-415.
14. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor / F. Nigon [et al.] // J. Lipid Res. – 1991. – Vol. 32. – P. 1741-1753.
15. Changes in serum lipoprotein pattern induced by acute infections / K. Sammalkorpi [et al.] // Metabolism. – 1988. – Vol. 37. – P. 859-865.
16. Auerbach, B.J. Lipoprotein abnormalities associated with lipopolysaccharide-induced lecithin: cholesterol acyltransferase and lipase deficiency / B.J. Auerbach, J.S. Parks // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 10264-10270.
17. Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkeys / W.H. Ettinger [et al.] // J. Lipid Res. – 1990. – Vol. 31. – P. 1099-10107.
18. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins / W. Pruzanski [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2000. – Vol. 41. – P. 1035-1047.
19. Induction of T-cell actiration by oxidized low density lipoprotein / J. Frostegard [et al.]// Arteriosclir. Thromb. – 1992. – Vol. 12, N 4. – P. 461-467.

Поступила 31.05.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П., 2010

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ (АСПИРИНОМ) И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П.

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

Резюме. Показано, что снижение показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более (через 7-8 дней приема аспирина) по сравнению с исходным уровнем ассоциировано с достоверным снижением числа сердечно-сосудистых событий в течение 1,4±0,8 года, что позволяет считать данный критерий аспиринорезистентностью. Сделано заключение, что частота резистентности к АСК, выявленная к концу раннего посткризового периода среди пациентов с артериальной гипертензией, составляет 67%. Количество вызовов скорой помощи и госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы достоверно выше у больных артериальной гипертензией с выявленной на основании данных оптической агрегатометрии резистентностью к АСК в течение 1,4±0,8 года.

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, аспиринорезистентность, агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.*

Abstract. It has been shown, that the decrease of indices of aggregation of leukocytic-thrombocytic suspension in the presence of adrenaline according to optical aggregatometry by 50% and more (in 7-8 days of aspirin intake) in comparison with the initial level is associated with reliable reduction in the number of cardiovascular events during 1,4±0,8 y. that allows to consider the given criterion as aspirin resistance. The conclusion is made that the frequency of resistance to ASA revealed by the end of early postcrisis period in patients with arterial hypertension makes up 67%. The quantity of emergency calls and hospitalizations due to diseases of the cardiovascular system is reliably larger in patients suffering from arterial hypertension with revealed on the basis of optical aggregatometry data resistance to aspirin during 1,4±0,8 year.

Назначение антиагрегантных или антитромботических препаратов признано обязательным звеном профилактики и терапии большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Мета-анализ антитромботической терапии, выполненный группой исследователей (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002), в который включены данные о лечении 220 тыс. пациентов высокого риска, подтвердил, что применение антитромбоцитарных препаратов является эффективной мерой вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. При этом лечение антиагрегантами приводит к уменьшению относительного риска смерти от любых причин на 16%, серьезных сосудистых осложнений и инсультов – на 25%, инфарктов миокарда – на 34%.

Тем не менее, несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, эффективность антиагрегантов и их использование в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилакти-

Адрес для корреспонденции: *212022, г. Витебск, ул. Правды, 58-3-16, тел. 34-32-07. – Козловский В.И.*

ческого действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты, свидетельствующие об эффективности их различных доз (в частности аспирина), практически отсутствуют данные об исследовании индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к ним у отдельных больных [3].

Показано, что у 5-60% лиц с различными клиническими проявлениями атеротромбоза отмечается так называемая резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) – аспирину [4, 5, 6, 7, 8], когда прием препарата не вызывает значимого уменьшения агрегационного ответа тромбоцитов [9, 10], при этом следует отметить тот факт, что распространенность резистентности к АСК в значительной степени зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции [11, 12, 13, 14].

Резистентность к дезагрегантам является актуальнейшей проблемой здравоохранения [15], которой, к сожалению, уделяется недостаточное внимание [16]. Подтверждением этому является то обстоятельство, что общепринятое определение резистентности к дезагрегантам до настоящего времени не сформулировано, отсутствуют единые критерии определения резистентности, так же как не существует единой методики ее выявления, что затрудняет поиск путей преодоления данного состояния [17]. Кроме того, резистентность зависит от используемых методов диагностики, клинической ситуации, дозы препаратов.

Сам термин «резистентность к дезагрегантам» считают не совсем удачным. Некоторые авторы предлагают использовать вместо него понятия неэффективность или нечувствительность к лечению, вариабельность (слабый – hyporesponsiveness или выраженный – hyperresponsiveness) ответа на терапию [18, 16].

Сегодня данный термин используют для описания нескольких явлений: клинического феномена – неспособности дезагреганта предотвращать атеротромботические осложнения и лабораторного – его неспособности подавлять функциональную активность тромбоцитов до желаемой степени. В широком смысле резистентность к антитромбоцитарному препарату рассматривается как неспособность препарата предотвращать ишемические осложнения и достигать определенных биохимических (фармакокинетических и/или фармакодинамических) эффектов [17].

Проблема усложняется тем, что чувствительность к дезагрегантам не является постоянной, в разных клинических ситуациях она может меняться даже у одного и того же пациента. Так, транзиторное снижение чувствительности к аспирину зарегистрировано в первые дни после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [19] и операциях на сонных артериях [20]. Низкая чувствительность к аспирину отмечена и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [21].

Клинически резистентность к дезагрегантам можно диагностировать по развитию сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема терапевтических доз указанных препаратов. Однако неблагоприятные исходы при лечении антитромбоцитарными препаратами могут быть обусловлены не только резистентностью к этим средствам. Их причиной могут быть активация как факторов свертывания крови, так и тромбоцитов через альтернативные механизмы, на которые указанные дезагреганты не воздействуют. В этой связи не стоит ожидать, что аспирин, как, впрочем, и др. антиагреганты, сможет предотвратить неблагоприятные исходы у всех пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и поэтому не вполне логично связывать развитие атеротромботических осложнений только с проблемой резистентности к дезагрегантам. Тем не менее, исследования по оценке ассоциации лабораторных показателей функциональной активности тромбоцитов с клиническими исходами у пациентов, получающих лечение антитромботическими средствами, представляются весьма актуальными [16].

В течение последних лет установлена ключевая роль тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Однако вопрос о профилактическом назначении аспирина у больных АГ остается дискутабельным. К настоящему времени целесообразность длительного профилактического применения аспирина в дозе 75-100 мг/сут не

вызывает сомнения у пациентов группы высокого риска, у которых ежегодная частота неблагоприятных исходов достигает 4-8%.

Тем не менее, назначение аспирина у больных АГ сталкивается с целым рядом проблем применения дезагрегантов, в т.ч. и с резистентностью. Подходы к определению резистентности к АСК у данной категории больных не разработаны, нет работ, позволяющих выделить те факторы, при которых отмечается неэффективность этого препарата.

Цель исследования – оценить частоту выявляемой на основе лабораторной диагностики резистентности к АСК и частоту развития основных сердечно-сосудистых событий в течение 1,4±0,8 года у больных артериальной гипертензией.

Методы

Обследован 151 больной АГ II-III степени с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском, поступивший в кардиологическое отделение Центральной городской клинической больницы города Витебска в связи с гипертоническим кризом.

Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования и исключения симптоматических артериальных гипертензий. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Ожирение 1 степени отмечено у 45 (29,8%) пациентов, 2 степени – у 12 (7,9%), 3 степени – у 5 (3,3%). Повышенная масса тела встречалась у 46 (30,5%) больных.

После купирования гипертонического криза пациентам в дополнение к гипотензивной терапии в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов [22] был назначен аспирин в дозе 75-125 мг.

В качестве гипотензивных препаратов использовали эналаприл 10-40 мг/сут, метопролол 50-100 мг/сут, гипотиазид 25-100 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут.

Адреналин-активированную агрегацию лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) определяли по методу Born (1962) [23] в 1-е сутки поступления больного в стационар (на фоне повышенного артериального давления) и через 7-8 дней на фоне стабильного снижения артериального давления.

Аспиринорезистентность регистрировали в том случае, когда прием препарата не вызывал уменьшения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии более чем на 50% от исходного уровня.

Средняя длительность наблюдения составила 497,9±299,7 (1,4±0,8 года). Регистрировали количество гипертонических кризов, острых расстройств церебрального кровотока (транзиторные ишемические атаки, инсульты), острых расстройств коронарного кровотока (нестабильные стенокардии, инфаркты миокарда), нарушений ритма сердца, летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы и от других причин, количество вызовов скорой помощи, количество госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы. Анализировалась медицинская документация (амбулаторные карты, статистические талоны, журналы регистрации умерших) за указанный период, проводилась телефонная беседа с пациентом. Число событий оценено у 118 больных.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в анализ (n=151)

Показатель	Значение
Возраст, лет (M±σ)	63,2±11,6
Число мужчин/женщин, n	61/90
Курение, n (%)	38 (25,2)
Сахарный диабет, n (%)	22 (14,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (10,6)
Инсульт в анамнезе, n (%)	14 (9,3)

Microsoft Excel XP, пакета программ «Statistica 6.0». Использовались описательные статистики непараметрические методы анализа. Для оценки различий частот в двух независимых группах обследуемых использовали использовали хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Результаты

Определение частоты сердечно-сосудистых событий (транзиторных ишемических атак, инсультов, нестабильных стенокардий, инфарктов, летальных исходов) у больных АГ при различных изменениях агрегации ЛТС представлено на рис. 1.

Следует отметить то, что стандартизированный критерий определения аспиринорезистентности к настоящему времени не разработан. Нами данный критерий – отсутствие снижения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более – был выработан, исходя из данных сравнительного анализа исходов в двух группах пациентов. Так, первоначально критерием эффективности аспиринотерапии считали снижение показателей агрегатограммы на 15%. Оказалось, что достоверных отличий в частоте тех или иных событий в двух группах пациентов по данному критерию не было. Аналогичная ситуация складывалась и в тех случаях, когда за критерий эффективности принимались значения снижения показателей агрегации ЛТС на 20%, 30%, 40%. И только снижение показателей агрегации ЛТС на 50% сопровождалось достоверным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий в данной группе больных.

Частота резистентности к АСК у больных артериальной гипертензией, выявленной к концу раннего посткризового периода, составила 67%. Т.о., пациенты были разделены на 2 группы: с доказанной (на основании данных оптической агрегатометрии) аспиринорезистентностью (1 группа) и без таковой (2 группа). Результаты длительного наблюдения за больными АГ первой и второй групп представлены в таблице 1.

По возрасту, полу, длительности основного заболевания, наличию факторов риска, показателям общего и биохимического анализов крови, проводимой терапии группы были сопоставимы.

В течение 1,4±0,8 года у больных артериальной гипертензией с аспиринорезистентностью чаще зарегистрированы летальные исходы от заболеваний сердечно-сосудистой

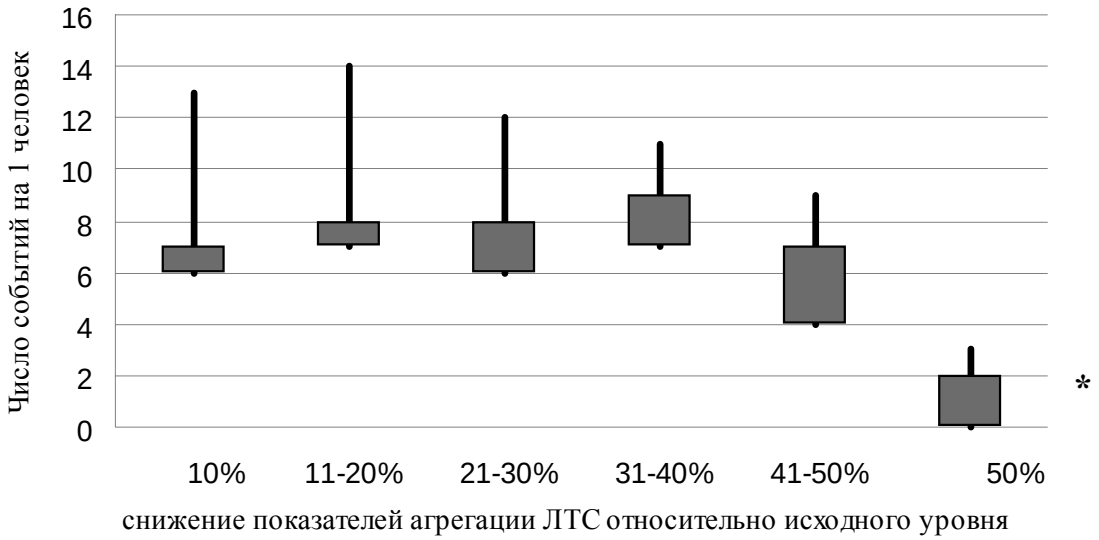


Рис. 1. Изменения числа сердечно-сосудистых событий на 1 пациента за 1,5 года наблюдения при различных изменениях агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.
Примечание: * – $p<0,05$.

Таблица 1

Результаты длительного наблюдения за больными АГ первой и второй групп

Показатели	1 группа (с аспиринорезистентностью) (n=79)	2 группа (без аспиринорезистентности) (n=39)	p
Гипертонические кризы	160	21*	<0,0001
ТИА	4	1	>0,05
Инсульты	2	0	>0,05
Нестабильная стенокардия	19	3*	<0,05
Пароксизмы аритмий	29	3*	<0,02
Инфаркт миокарда	3	0	>0,05
Умер	7	3	>0,05
Вызова скорой помощи	107	28*	<0,03
Госпитализации	40	9*	<0,05

Примечание: p* – отличия между группами больных АГ. Достоверность оценена методом кросс-табуляции (2x2).

системы. Суммарное число событий (транзиторных ишемических атак, инсультов, нестабильных стенокардий, инфарктов, летальных исходов) достоверно больше (p<0,05) у больных АГ с аспиринорезистентностью (n=79), чем у больных без аспиринорезистентности (n=39). Кроме того, эти больные достоверно чаще вызывали скорую помощь и госпитализировались в стационар по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Данное исследование служит еще одним доказательством того, что резистентность к антитромбоцитарным препаратам (по данным оптической агрегатометрии) имеет реальную клиническую значимость. Анализ, проведенный в нашей клинике, выявил четкую взаимосвязь между резистентностью к АСК, определенной как отсутствие снижения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более, и клиническими исходами, а также показал, что у больных с резистентностью к АСК возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (таких, как смерть, инсульт или инфаркт миокарда). Поэтому данный критерий у больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, по-видимому, может служить независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

1. Определено, что отсутствие снижения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более (через 7-8 дней приема аспирина) по сравнению с исходным уровнем ассоциировано с достоверным увеличением числа сердечно-сосудистых событий в течение 1,4±0,8 года, что позволяет считать данный критерий аспиринорезистентностью.

2. Частота резистентности к АСК, выявленная к концу раннего посткризового периода среди пациентов с артериальной гипертензией, составляет 67%.

3. Количество вызовов скорой помощи и госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы достоверно выше у больных артериальной гипертензией с выявленной на основании данных оптической агрегатометрии резистентностью к АСК в течение 1,4±0,8 года.

Литература

1. Отдаленные результаты коронарного стентирования: роль антиагрегантной терапии / Ю.А. Карпов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2008. – т. 16, № 21. – С. 1419-1422.
2. Antithrombotic Trialists'Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // B.M. J. – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
3. Суслина, З.А. Антиагрегантная терапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях: пособие для врачей / З.А. Суслина, М.М. Танашян. – Москва, 2003. – 40 с.
4. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease / P. A. Gum [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88. – P. 230-235.
5. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease/ P. A. Gum [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 41. – P. 961-965.
6. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease / W.-H. Chen [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 382 A.
7. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin / D. C. Sane [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 893-895.
8. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical results / C. Patrono // J. Thromb. Haemost. – 2003. – Vol. 1. – P. 1710-1713.
9. The platelet inhibitory effects and Pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects / J. Jakubowski [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2006. – Vol. 47. – P. 377-384.
10. Low-dose aspirin increases aspirin resistance intpatients with coronary artery disease / P.Y. Lee [et al.] // Am. J. Med. – 2005. – Vol. 118. – P. 723-727.
11. Bhatt, D.L. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy / D.L. Bhatt, E.J. Topol // Nature Reviews. – 2003. – Vol. 2, N 1. – P. 15-28.
12. Bhatt, D.L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity / D.L. Bhatt // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol.43. – P. 1127-1129.
13. Prevalence of aspirin resistance in a population-based study of patients with acute vascular events: Oxford vascular study (OXVASC) / L.Silver [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2003. – Vol. 16. – Suppl. 4. – P. 5.
14. Aspirin resistance as possible risk factor in stroke occurrence / N. Patsouros [et al.] // Cerebrovascular Diseases. – 2003. – Vol. 16. – Suppl. 4. – P. 82-83.
15. Topol, E. J. Determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease: reply / E. J. Topol, P. Gum, K. Kottle-Marchant // J. Am. Coll. Cardiol. – 2003. – Vol. 42. – P. 1336-1337.
16. Кремнева, Л. В. Резистентность к дезагрегантам: причины, клиническое значение, методы диагностики и коррекции / Л. В. Кремнева, С. В. Шалаев // Терапевтический архив. – 2008. – № 12. – С. 89-95.
17. Айнетдинова, Д.Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца / Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – №3. – С. 52-59.
18. Serebruany, V. L. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals / V. L. Serebruany // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 51-56.
19. Resistance to aspirin after coronary arterybypass grafting is transient: impact the monitoring of aspirin antiplatelet therapy / J. Golanski [et al.] // Ther. Drug Monit. – 2005. – Vol. 27. – P. 484-490.
20. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation / G. Syrbe [et al.] // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2001. – Vol. 7. – P. 209-213.
21. Resistance to aspirin in increased by iT-elevation myocardial infarction and correlates wuth adenosine diphosphate levels / D. Erlinge [et al.] // Thromb. J. – 2005. – Vol. 3. – P. 10.
22. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462-1536.
23. Born, G.V.R. Aggregation of blood platelet by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // Nature. – 1962. – V. 194. – P. 927-929.

Поступила 15.04.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ЛАГУТЧЕВ В.В., ЩУПАКОВА А.Н., 2010

ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ПРОФИЛЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ АТЕРОСКЛЕРОЗА МОЗГОВЫХ, КОРОНАРНЫХ И МЕЗЕНТЕРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

ЛАГУТЧЕВ В.В., ЩУПАКОВА А.Н.

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

Резюме. С целью установления характерных особенностей липидного состава сыворотки крови у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) в сочетании с клинической манифестацией атеросклероза других локализаций обследовано 147 больных (все мужчины), страдающих ОАНК в возрасте 55,16±6,9 лет, и 40 практически здоровых мужчин (средний возраст 48,9±7,1 года).

Обнаружены изменения холестеринового профиля в зависимости от сопутствующей клинической манифестации атеросклероза других сосудистых регионов проявляющиеся в виде нарушения прямого транспорта холестерина различной степени выраженности при ОАНК и ОАНК в сочетании с ишемической болезнью сердца, при ОАНК с нарушением мозгового кровообращения – преобладание нарушения обратного транспорта холестерина, при ОАНК с хронической абдоминальной ишемией – нарушения прямого и обратного транспорта холестерина.

Ключевые слова: *облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, хроническая абдоминальная ишемия, холестериновый профиль.*

Abstract. To determine the peculiarities of lipid structure of blood serum in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries (OALL) accompanied by clinical manifestation of atherosclerosis of other localizations 147 patients (all men) suffering from OALL at the age of 55,16±6,9 years, and 40 practically healthy men (mean age 48,9±7,1 years) were examined.

The determined changes of cholesterol profile depending on accompanying clinical manifestation of atherosclerosis of other vascular regions include disturbance of direct transport of cholesterol of various degree of expressiveness in OALL and OALL in combination with ischemic heart disease, in OALL with circulatory disorder of the brain – prevalence of disturbance of return transport of cholesterol, in OALL with chronic abdominal ischemia – disturbance of direct and return transport of cholesterol.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОАНК) находится на первом месте среди заболеваний периферических артерий, поражая в основном мужчин старше 40 лет [В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия., 1989], и составляет более 20% всех видов сердечно-сосудистой патологии [Кунцевич Г.И., 1999].

Атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами перемежающейся хромоты традиционно считается хирургической па-

Адрес для корреспонденции: 210032, г.Витебск, ул. Чкалова, 32-6-192, тел. 22-77-93, моб. 6754895. – Лагутчев В.В.

тологией, однако результаты длительного наблюдения убеждают в том, что тяжесть данной патологии определяется распространенностью атеросклеротического поражения других сосудистых регионов и их клинической манифестации, среди которых чаще всего встречается инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз мезентеральных артерий [4, 5, 10]. По данным российских исследователей, у 60-70% больных ОАНК регистрируется поражение коронарных артерий и сосудов головного мозга [2, 3, 7].

Накоплены многочисленные сведения об особенностях нарушения липидного состава сыворотки крови при атеросклеротическом поражении различных сосудистых регионов. Вместе с тем данные о функционировании липидтранспортной системы при сочетании клинической манифестации атеросклероза артерий нижних конечностей, коронарных, мозговых и абдоминальных сосудов немногочисленны и противоречивы [Papacosta O.,1999., G.C. Leng и соавт., 2001., Buring J.E., 0'Connor G.T., 1992.; Stamp fer M.J., Sacks Ш., 1991].

Цель – установить характерные особенности функционирования липидтранспортной системы у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в сочетании с клинической манифестацией атеросклероза мозговых, коронарных и мезентеральных артерий.

Методы

Обследовано 147 больных (все мужчины), страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст 55,1±6,9 года, длительность заболевания 5,8±2,7 года. Из них 31 человек с I степенью хронической артериальной недостаточности (ХАН), 74 – со II степенью, 42 – с III степенью. Контрольную группу составили 40 практически здоровых мужчин в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст 48,9±7,1 года.

Всем больным выполнено исследование липидного состава сыворотки крови. Материалом для исследования явилась сыворотка крови, полученная после 12-часового голодания. Для определения содержания уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Cormay». В присутствии ионов марганца методом преципитации гепарином получали липопротеины высокой плотности и определяли содержание холестерина в них [10]. Стандартными расчетными методами определяли количество холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [6].

Первая группа (контрольная) состояла из 40 практически здоровых лиц. Во вторую группу вошло 56 больных, страдающих ОАНК, средний возраст – 54,6±6,1 года, длительность заболевания – 4,9±3,8 лет. Диагноз ОАНК устанавливался на основании анкеты Роуза по выявлению перемежающейся хромоты, данных физикального и допплерографического исследования. Стадию ишемии артерий нижних конечностей оценивали по классификации А.В. Покровского [4]. У пациентов 2-ой группы отсутствовали признаки клинической манифестации атеросклероза других локализаций.

В третью группу было включено 27 больных ОАНК, у которых во время течения основного заболевания (ОАНК) возникло нарушение мозгового кровообращения (НМК) (у 19 человек – ишемический инсульт, у 8 – транзиторная ишемическая атака). Средний возраст больных составил 55,5±7,6 года, длительность заболевания (ОАНК) – 5,7±4,2 года, средняя продолжительность НМК – 2,4±1,4 года. Диагноз НМК устанавливался согласно критериям ВОЗ по наличию клинической картины очагового или общего нарушения мозговой функции сосудистого происхождения [9] по заключению невропатолога. В исследование включали больных с длительностью НМК более 6 месяцев. Во всех случаях ишемический характер НМК был подтвержден данными компьютерной томографии головного мозга.

Четвертая группа включала 38 больных с ранее установленным диагнозом ОАНК, у которых впоследствии развилась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Из них 22 человека со стабильной стенокардией напряжения

(14 человек – II ФК, 8 – III ФК), 16 – с постинфарктным кардиосклерозом. В исследование включали больных с давностью перенесенного ИМ более 6 месяцев. Средний возраст больных составил 55,4±6,8 года, длительность заболевания (ОАНК) – 6,5±4,9 года, продолжительность ИБС – 2,2±1,1 года. Диагноз ИБС устанавливался при наличии типичной клинической картины по данным опросника Роуза, данных ЭКГ (запись ЭКГ в 12 отведениях, достоверных указаний на перенесенный инфаркт миокарда согласно Миннесотскому коду), данных нагрузочных проб, результатов эхокардиографии (выявление зон гипо-, дис- и акинезии) и коронаровентрикулографии (стеноз коронарной артерии, окклюзия инфаркт-связанной коронарной артерии) [2].

Пятая группа состояла из 26 человек, страдающих ОАНК, у которых впоследствии развилась хроническая абдоминальная ишемия (ХАИ). У 4 человек ХАИ была в стадии компенсации, у 16 – субкомпенсации, у 6 – декомпенсация по классификации А.В. Покровского и соавт. (1982) [5]. Средний возраст больных составил 55,2±6,9 года, длительность заболевания (ОАНК) – 6,1±4,2 года, средняя продолжительность ХАИ – 3,1±1,9 года. Диагноз ХАИ выставлялся согласно диагностическим критериям О.Ш. Ойноткиновой, Ю.В. Немытина при наличии приступообразных болей в животе, связанных с приемом пищи, дисфункции кишечника, прогрессивного похудания, данных копрологического исследования, ФГДС, колоноскопии и при наличии стенозирования просвета артерий брюшной полости по данным эхографии, ангиографии [3].

В исследование не были включены больные с острым коронарным синдромом, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, оперативные вмешательства менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, с такими нарушениями ритма и проводимости, как атриовентрикулярная блокада II-III степени, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия, экстрасистолия высоких градаций, сердечная недостаточность III-IV ФК, снижение фракции выброса левого желудочка менее 55%, с пороками сердца, с аневризмой левого желудочка, с ОАНК, имеющих IV степень ХАН, артериальной гипертензией III степени, с хронической венозной недостаточностью, тромбозами и тромбофлебитами, с нарушением функции печени и почек, с ревматической лихорадкой, с системными заболеваниями соединительной ткани, с системными васкулитами, имеющие клинические проявления заболеваний щитовидной железы, паренхиматозных поражений печени, почек, лица с онкологическими заболеваниями, с гематологическими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем, недавно перенесшие острые респираторные заболевания, бронхиты, пневмонии, а также пациенты с семейной гиперлипидемией. До проведения обследования больные не соблюдали диету и не получали липидкоррегирующее медикаментозное лечение.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ «Statistica 6.0». Расчетные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($m\pm\sigma$). Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для независимых выборок и двустороннему коэффициенту Фишера. Для оценки группировки и распределения использовались кластерный и дискриминантный анализы.

Результаты

Распространенность гиперхолестеринемии обследуемых групп представлена в таблице 1.

При исследовании холестеринового профиля сыворотки крови у пациентов 1 группы установлено, что средний уровень ОХС крови оказался равным 4,64±0,9 ммоль/л. Средний уровень ХС ЛПВН составил 1,34±0,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,75±0,8 ммоль/л, триглицеридов – 1,19±0,4 ммоль/л, что соответствовало общепринятым показателям нормы.

Уровень ОХС в сыворотке крови больных 2-ой (6,68±0,9 ммоль/л), 3-ей (6,19±0,7 ммоль/л), 4-ой (6,49±0,9 ммоль/л) и 5-ой (6,16±0,4 ммоль/л) групп был выше ($p<0,0001$), чем в контрольной группе (4,64±0,9 ммоль/л).

Таблица 1

Распространенность гиперхолестеринемии у обследованных больных

Показатель	Распространенность дислипидемии, %					
	1 группа (n=40)	Больные ОАНК				
		Вся группа (n=147)	2 группа (n=56)	3 группа (n=27)	4 группа (n=38)	5 группа (n=26)
ОХС, ммоль/л, m±δ	4,64± 0,9	6,45±0,9*	6,68±0,9*	6,19±0,7*	6,49±0,9*	6,16±0,4*
Гипохолестеринемия (до 3,64)	6,7	0	0	0	0	0
Норма (3,65-5,2)	73,3	7,5	8,9	7,4	10,5	0
Гиперхолестеринемия легкая (5,21-6,5)	20	46,9	33,9	51,9	42,1	76,9#
Гиперхолестеринемия умеренная (6,5-7,3)	0	33,3	35,7	40,7	31,6	23,1
Гиперхолестеринемия высокая (более 7,31)	0	12,2	21,4	0#	15,8	0#
ХС ЛПНП, ммоль/л, m±δ	2,75±0,8	4,46±0,9*	4,80±1,0*	3,91±0,7*	4,59±0,8*	4,11±0,5*
Гипобетахолестеринемия (до 1,9)	20	0	0	0	0	0
Норма (1,91-2,6)	40	0,7	0	3,7	0	0
Гипербетахолестеринемия легкая (2,61-3,4)	25	12,2	7,1	33,3#	2,6	15,4
Гипербетахолестеринемия умеренная (3,41-5,05)	15	63,9	53,6	59,3	68,4	84,6
Гипербетахолестеринемия высокая (более 5,05)	0	23,1	39,3	3,7#	28,9	0#
ХС ЛПВП, ммоль/л, m±δ	1,34±0,3	1,14±0,3*	1,14±0,3*	1,02±0,2*	1,18±0,4*	1,19±0,2*
Гипоальфахолестеринемия, (до 1,0)	10	49,0	46,4	70,4#	42,1	42,3
Норма (1,1-1,9)	85	49,6	53,6	29,6#	55,3	57,7
Гиперальфахолестеринемия (более 1,91)	5	1,4	0	0	2,6	0
ТГ, ммоль/л, m±δ	1,19±0,4	1,85±0,8*	1,61±0,4*	2,74±1,1*	1,57±0,8*	1,87±0,6*
До 0,5	5	0	0	0	0	0
Норма (0,51-1,80)	90	55,1	64,3	7,4#	76,3	53,8
Гипертриглицеридемия легкая (1,81-2,25)	5	24,5	30,4	29,6	15,8	19,2
Гипертриглицеридемия умеренная (2,26-5,6)	0	19,0	5,4	55,6#	7,9	26,9#
Гипертриглицеридемия высокая (более 5,6)	0	1,4	0	7,4	0	0

Примечание: * – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p<0,05$, # – разница в сравнении со второй группой достоверна, $p<0,05$.

Во второй группе больных с клинической манифестацией атеросклероза только артерий нижних конечностей гиперхолестеринемия была максимальной в сравнении с другими группами, что было обусловлено тем, что во 2-й группе достоверно чаще, чем в других ($p<0,05$), встречалась высокая степень гиперхолестеринемии (21,4%). У больных 5-ой группы при сочетании ОАНК с ХАИ преобладала легкая степень гиперхолестеринемии , кото-

рая встречалась чаще, чем в других группах (76,9%, p<0,05).

У всех больных 2-ой (4,8±1,0 ммоль/л), 4-ой (4,59±0,8 ммоль/л), 5-ой (4,11±0,5 ммоль/л) групп и у 96,3% пациентов 3-ей группы (3,91±0,7 ммоль/л) была гипербетахолестеринемия, разница с 1 группой достоверна (p<0,05). Во всех группах преобладала умеренная степень гипербетахолестеринемии, наиболее часто (p<0,05) встречающаяся в 5 группе (84,6%) при сочетании ОАНК и ХАИ. Высокая степень гипербетахолестеринемии наиболее часто (p<0,05) встречалась у больных второй группы (39,3%) и четвертой (28,9%) и ни в одном случае не была зарегистрирована у больных пятой группы.

Во всех группах больных уровень ХС ЛПВП был ниже, чем у здоровых мужчин (p<0,05). Наиболее часто (p<0,05) гипоальфахолестеринемия встречалась у больных 3 группы (70,4%).

Средний уровень ТГ во 2-ой (1,61±0,4 ммоль/л), 4-ой (1,570,8 ммоль/л) и 5-ой (1,87±0,7 ммоль/л) группах соответствовал «общепринятым показателям нормы». Это было связано с тем, что у 64,3% пациентов 2 группы, у 76,3% – 4 группы и 53,8% – 5 группы было зарегистрировано нормальное содержание ТГ. У больных 3-ей группы уровень ТГ превышал нормальные величины и составил 2,74±1,1ммоль/л. Это было обусловлено тем, что у более чем половины лиц встречалась умеренная степень гипертриглицеридемии.

Анализ распространенности дислипидемии показал, что у 91,1% больных 2 группы с клинической манифестацией атеросклероза только артерий нижних конечностей (ОАНК) и у 89,5% больных 4 группы с клинической манифестацией атеросклероза артерий нижних конечностей и коронарных артерий (ОАНК и ИБС) нарушение холестеринового профиля преимущественно проявлялось повышением уровня ОХС вследствие значительного увеличения содержания ХС ЛПНП, что соответствовало IIa типу дислипидемии по D.Fredrickson, чем, возможно, обусловлено частое сочетание ИБС и ОАНК. У большинства больных 3-ей группы (ОАНК и НМК) (70,4%) нарушения холестеринового профиля сыворотки крови проявлялись снижением уровня ХС ЛПВП и повышением уровня ТГ (92,6%), что соответствовало IV типу ДЛП по D.Fredrickson. У больных 5-ой группы (ОАНК и ХАИ) выявлены разнонаправленные нарушения холестеринового обмена, проявляющиеся повышением содержания ОХС (100%), ХС

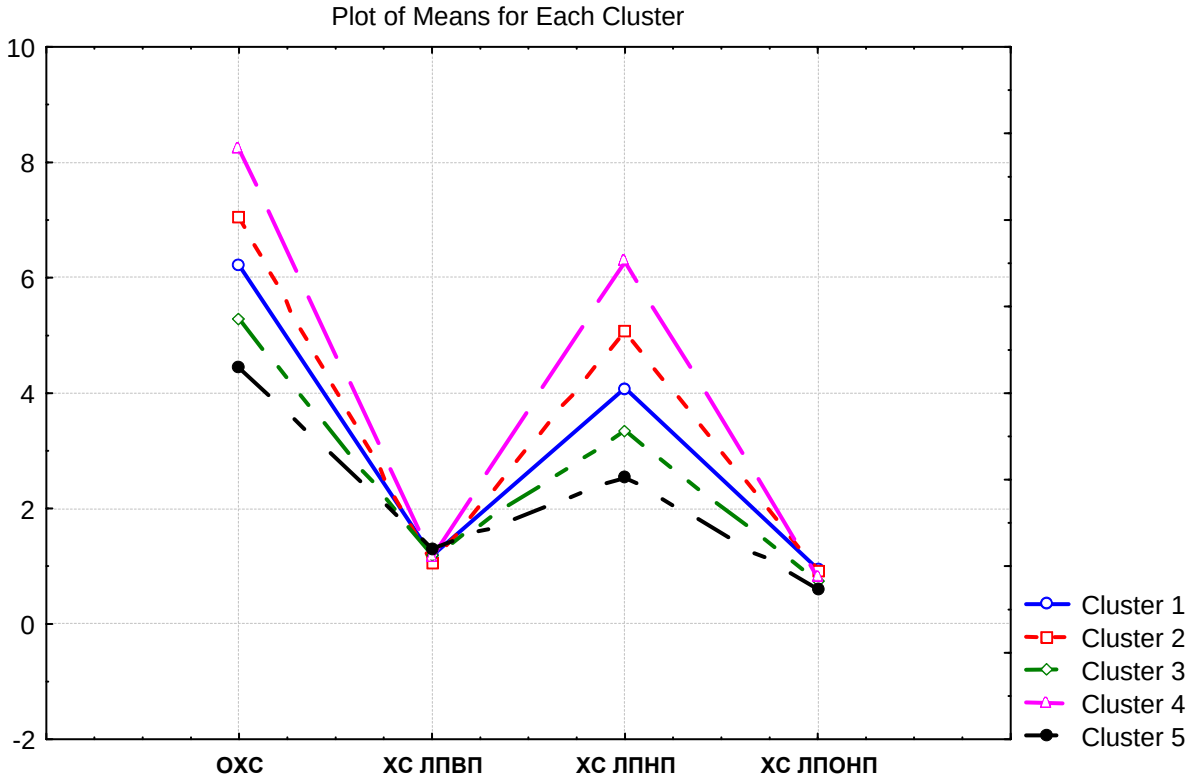


Рис.1. Выделенные кластеры по холестериновому профилю.

ЛПНП (100%), ТГ (46,2%) и снижением содержания ХС ЛПВП (42,3%).

На основании кластерного анализа (методом главных компонент) было выделено пять типов (кластеров) холестеринового профиля со следующими характеристиками (рисунок 1).

Первый кластер был сформирован из 65 лиц различных групп с уровнем ОХС 6,22±0,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,08±0,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,18±0,3 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,95±0,5 ммоль/л. В представленном холестериновом профиле превалирует гипоальфахолестеринемия, наряду с умеренным повышением уровня ХС ЛПОНП.

Второй кластер включал 67 пациентов с уровнем ОХС 6,75±0,4 ммоль/л, ХС ЛПНП – 4,82±0,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,11±0,3 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,82±0,3 ммоль/л. Во втором кластере холестериновый состав сыворотки крови соответствовал умеренной степени гипербетахолестеринемии в сочетании с гипоальфахолестеринемией.

В третий кластер вошло 53 обследованных лиц с уровнем ОХС 5,51±0,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,59±0,4 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,24±0,3 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,66±0,2 ммоль/л. В третьем кластере холестериновый состав сыворотки крови соответствовал легкой степени гипербетахолестеринемии.

Четвертый кластер включал 30 человек с уровнем ОХС 4,38±0,3 ммоль/л, ХС ЛПНП – 2,50±0,2 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,29±0,2 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,58±0,2 ммоль/л, что соответствовало «общепринятым показателям нормы».

В состав пятого кластера вошло 15 обследованных человек с уровнем ОХС 8,12±0,4 ммоль/л, ХС ЛПНП – 6,23±0,7 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,13±0,2 ммоль/л, ХС ЛПОНП – 0,76±0,1 ммоль/л. Холестериновый профиль 5 кластера соответствовал высокой степени гипербетахолестеринемии.

Анализ распределения больных различных групп по кластерам (таблица 2) показал, что первый кластер включал 22 человека (11,8% обследованных лиц). Основу данного кластера составили больные третьей группы (45,65%), страдающие ОАНК и НМК, пятой группы – (27,3%) с ОАНК и ХАИ. Наименьший удельный вес был пациентов первой (4,6%), второй (13,6%) и четвертой (9,1%) групп.

Второй кластер объединил 67 человек – 35,8% обследованных. Данный кластер преимущественно заполнили больные второй (40,3%) и четвертой (28,4%) групп. В меньшей степени в нем были представители третей (14,9%) и пятой (16,4%) групп. В данном кластере не оказалось представителей контрольной группы.

Третий кластер состоял из 53 (28,3%) обследованных и был представлен пациентами всех пяти групп. Наибольший удельный вес составили пациенты второй (28,3%) и четвертой (22,6%) групп. В 18,9% случаев это были больные первой, в 13,2% – третьей и в 19,9% – пятой.

Четвертый кластер включал 30 (16%) больных. Данный кластер был преимущественно заполнен больными первой группы (96,7%) и в значительно меньшей степени пациентами второй группы (3,3%). В данный кластер не вошли представители третьей, четвертой и пятой групп.

Таблица 2

Распределение больных различных групп по кластерам

	Кластер №1	Кластер №2	Кластер №3	Кластер №4	Кластер №5	Всего
контроль (40)	1	0	10	29	0	40
ОАНК (56)	3	27	15	1	10	56
ОАНК (НМК) (27)	10	10	7	0	0	27
ОАНК (ИБС) (38)	2	19	12	0	5	38
ОАНК (ХАИ) (26)	6	11	9	0	0	26
Итого:	22	67	53	30	15	187

Пятый кластер состоял из 15 (8%) человек. Основу кластера составили пациенты второй (66,7%) и четвертой групп (33,3%). В данный кластер не вошли больные из первой, третьей и пятой групп.

Оценивая распределение больных различных групп по кластерам, можно отметить, что наибольшее количество обследованных контрольной группы (72,5%) вошло в 4 кластер, где значения холестеринового профиля соответствовали «общепринятым показателям нормы».

У половины (48,2%) больных, имевших клинические проявления только ОАНК (2 группа), наблюдалась умеренная степень гипербетахолестеринемии, у четверти больных (26,8%) – легкая степень гипербетахолестеринемии, у пятой части (17,9%) – высокая степень гиперхолестеринемии.

Больные с ОАНК, у которых имелось сопутствующее нарушение мозгового кровообращения (3 группа) распределились преимущественно в первый (37%), второй (37%) и в меньшей степени в третий кластер (25,9%). У подавляющего большинства больных с ОАНК в сочетании с НМК (74%) наблюдалась гипоальфахолестеринемия (2 и 3 кластеры), у 37% – в сочетании с умеренной и у 26% – с легкой степенью гипербетахолестеринемии (3 кластер).

Пациенты четвертой группы, состоящие из больных ОАНК с клиническими проявлениями ишемической болезни сердца, распределились во второй (50%) и третий (31,58%) кластеры, где наиболее часто встречалась умеренная и легкая степень гипербетахолестеринемии. В меньшей степени больные четвертой группы были представлены в пятом кластере 13,16%, где была выраженная степень гиперхолестеринемии.

Пациенты 5 группы, состоящие из больных ОАНК с клиническими симптомами хронической абдоминальной ишемии, в 42,3% случаев вошли во второй кластер, в 34,6% – в третий и в 23,1% случаев – в первый.

Для выявления различий в холестериновом профиле сыворотки крови пациентов различных групп использовали дискриминантный анализ, с помощью которого были определены классифицирующие признаки, по первой дискриминантной функции (df_1) в порядке значимости – ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, по второй (df_2) – ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП.

Полученные данные демонстрируют, что по уровню ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП (df_1) можно было выделить четыре обособленные группы (рисунок 2): 1) здоровые лица (1 группа); 2) общая группа – больные ОАНК с НМК (3 группа) и больные ОАНК с ХАИ (5 группа); 3) больные ОАНК с ИБС (4 группа); 4) больные ОАНК (2 группа).

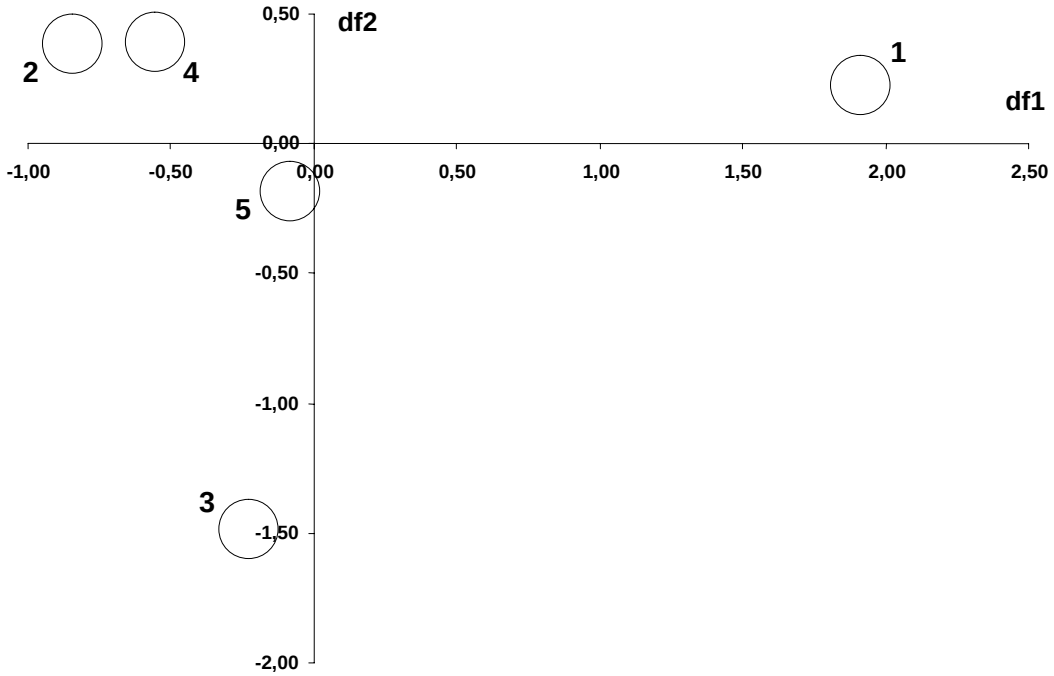
По уровню ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП наибольшие отличия от здоровых лиц и пациентов других групп имели больные ОАНК, а также при сочетании ОАНК и ИБС. Схожий и существенно отличающийся от других холестериновый профиль имели больные ОАНК 3 и 5 групп, у которых наряду с основным заболеванием регистрировались клинические проявления нарушения мозгового кровообращения и хронической абдоминальной ишемии.

По второй дискриминантной функции (df_2), для которой в качестве классифицирующих признаков оказался уровень ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП, можно было выделить четыре группы: 1) группа, состоящая из больных ОАНК с НМК (3 группа), 2) группа, включающая больных ОАНК с клиническим проявлениями ХАИ; 3) контрольная группа; 4) общая группа, объединившая показатели холестеринового профиля второй и четвертой групп.

По df_2 наиболее близко к показателям здоровых лиц располагались показатели больных второй, четвертой и пятой групп, больных с клиническим проявлениями только ОАНК и больные ОАНК с сопутствующими ИБС и ХАИ. По уровню ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП наименьшие отличия отмечались в 2-ой (ОАНК) и 4 (ОАНК с ИБС) группе. Максимальные отличия наблюдались у больных с ОАНК и НМК (3 группа).

Заключение

1. У больных ОАНК регистрируются нарушения в функционировании липидтранспортной системы в виде повышения уровня



$df1 = 5,96 - 0,98*(\text{ХС ЛПНП}) - 0,3*(\text{ХС ЛПОНП})$

$df2 = 1,33 - 0,96*(\text{ХС ЛПОНП}) + 0,22*(\text{ХС ЛПНП}) + 0,07*(\text{ХС ЛПВП})$

Рис. 2. Средние значения дискриминантных функций по холестериновому профилю.

содержания ОХС на 44%, ХС ЛПНП на 74,5%, ТГ на 35,3% и снижение содержания ХС ЛПВП на 17,5% ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. У больных с ОАНК и НМК – повышение уровня содержания ОХС на 33,4%, ХС ЛПНП на 42,2%, ТГ на 230% и снижение уровня ХС ЛПВП на 31,4% ($p<0,05$). У больных с ОАНК и ИБС выявлено повышение уровня содержания ОХС на 39,9%, ХС ЛПНП на 66,9%, ТГ на 13,6% и снижение уровня ХС ЛПВП на 13,6% ($p<0,05$). У больных ОАНК и ХАИ нарушения в функционировании липидтранспортной системы проявлялись повышением уровня содержания ОХС на 32,7%, ХС ЛПНП на 49,5%, ТГ на 57,1% и снижением уровня содержания в сыворотке крови ХС ЛПВП на 12,6% ($p<0,05$).

2. При сочетании ОАНК и НМК у 70% пациентов преобладала гипоальфахолестеринемия.

3. При ОАНК у 93% и при сочетании ОАНК и ИБС у 97% – гипербетахолестеринемия (преимущественно умеренной и высокой степени).

4. При сочетании ОАНК и ХАИ наблюдалась комбинированная гиперлипидемия у 84% – гипербетахолестеринемия и у 42% – гипоальфахолестеринемия.

Таким образом, у больных ОАНК обнаружены изменения функционирования липидтранспортной системы в зависимости от наличия клинической манифестации различных сосудистых регионов: при ОАНК и сопутствующем нарушении мозговых артерий преобладает нарушение обратного транспорта холестерина, при ОАНК, ОАНК и ИБС – нарушение прямого транспорта холестерина, при ОАНК и ХАИ – нарушение прямого и обратного транспорта холестерина различной степени.

Литература

1. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство / Бураковский В.И. [и др.]. – М.: Медицина, 1989. – 752 с.

2. Органов, Р. Г. Первичная профилактика ИБС / Р. Г. Органов. – М: Медицина, 1990. – 158 с.
3. Ойноткинова, О. Ш. Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь / О. Ш. Ойноткинова, Ю. В. Немытин. – М.: Медицина, 2001. – 312 с.
4. Покровский, А. В. Заболевания аорты и ее ветвей / А. В. Покровский. – М.: Медицина, 1979.
5. Покровский, А. В. Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения / А. В. Покровский, П. О. Казанчян, А. А. Дюжиков. – М.: Медицина, 1982.
6. Современные методы исследования липопротеинов высокой плотности (методические рекомендации) / под. ред. Н.В.Петровой. – Москва, 1983. – С. 3-7; С. 21-23.
7. Кошкин, В. М. // Ангиол. и сосуд. хир. / В. М. Кошкин, Ю. М. Стойко. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132-135.
8. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors / G. C. Leng [et al.] // Ather. – 2000. – Vol. 162, N 1. – P. 167-174.
9. Recommendation of the Task. Porce of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension Eur. // Heart J. – 1994. – Vol. 15. – P. 1300-1331.
10. Rifting, B. Typing of hipolipoproteinemia / B. Rifting // Atherosclerosis. – 1970. – Vol. 11. – P. 545-546.
11. Smith, G. D. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk / G. D. Smith, F. Song, T. A. Sheldon // BMJ. – 1993. – Vol. 1306. – P. 1367-1373.

Поступила 04.05.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ГИРСА В.Н., 2010

ОБОСНОВАНИЕ ВАРИАНТНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МАНИФЕСТАЦИИ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

ГИРСА В.Н.

УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

Резюме. У большинства из 250 обследованных пациентов с билиарной патологией клиническая манифестация характеризовалась наличием синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (71,2%) в сочетании с дисморикой желчного пузыря по гипокинетическому типу (63,2%). Установлены ($p<0,05$) факторы вариантности клинической манифестации билиарной патологии: морфологические изменения стенки желчного пузыря, нарушения коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, серологические маркеры вирусных гепатитов. Определена высокая диагностическая чувствительность (78,7%) синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди для выявления билиарного сладжа. Фармакотерапия (дротаверин) в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием обладает более широким спектром клинической эффективности купирования билиарной симптоматики и функциональных нарушений по сравнению с некоторыми другими вариантами фармакотерапии (домперидон, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды) и гипобарической адаптацией.

Ключевые слова: *билиарная дисфункция, билиарный сладж, диагностика, лечение.*

Abstract. In the majority of 250 examined patients with biliary pathology clinical manifestation was characterized by the presence of gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome (71,2%) in combination with gallbladder hypokinetic dysmotility (63,2%). Factors of clinical manifestation variance of biliary pathology were established ($p<0,05$): morphological changes of gallbladder wall, abnormalities of gallbladder contents colloid stability, viral hepatitis serological markers. High diagnostic sensitivity (78,7%) of gallbladder and Oddi's sphincter functional disorder syndrome was determined for detection of biliary sludge. Pharmacotherapy (Drotaverine) in combination with the course of multifractional duodenal intubation has a wider spectrum of clinical efficiency of biliary symptomatology and functional disorders symptomatology reduction as compared with some other pharmacotherapy variants (Domperidone, Ursodeoxycholic acid, essential phospholipids) and hypobaric adaptation.

При целенаправленном обследовании различных групп населения симптомы клинической манифестации билиарной патологии (периодические боли или дискомфорт в верхнем правом квадранте живота, в сочетании с горечью во рту, тошнотой, рвотой с примесью желчи, непереносимость жирной пищи) обнаруживаются от 3,4 до 32,3% случаев (в среднем 19,2%) [1, 2].

Адрес для корреспонденции: 210037, г. Витебск, пр-т Победы, 21-1-25, тел. 8-375-336-752-168. – Гирса В.Н.

Формирование клинической манифестации билиарной патологии связывают с первичными или вторичными функциональными расстройствами желчного пузыря и желчевыводящих путей, а также с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны [1, 3, 4]. К нарушению функций желчевыводящих путей нередко приводят различные инфекции и инвазии, в том числе вирусные гепатиты [1, 5]. В то же время, существует неоднозначное отношение к оценке значимости особенностей содержимого желчного пузыря и, в част-

ности, билиарного сладжа (низкоэхопозитивной взвеси в просвете желчного пузыря) в возникновении клинической манифестации билиарной патологии, что связано с применением различных диагностических методов и различной интерпретацией клинических данных [3, 6, 7, 8, 9]. Недостаточно изучены вопросы взаимосвязи клинической манифестации билиарной патологии, с одной стороны, и особенностей содержимого желчного пузыря – с другой, состояния органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, активности регуляторных систем (вегетативная регуляция, гормоны) [4, 6, 7, 8].

В последние 15-20 лет подходы к диагностике и лечению заболеваний системы желчевыделения претерпели существенные изменения. Многомоментное фракционное дуоденальное зондирование с исследованием желчи уступило ультразвуковому методу, занимающему доминирующее положение в исследовании функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей [6, 7, 10]. Однако это привело к тому, что диагностика и лечение заболевания желчевыводящих путей в общепринятой клинической практике проводится без учета динамики желчевыделения и результатов исследования желчи. Результатом подобного подхода является отсутствие терапевтического эффекта и дальнейшее прогрессирование патологических изменений в билиарной системе и поджелудочной железе [1, 3, 8].

Медико-социальная значимость исследования вариантности клинической манифестации билиарной патологии обусловлена ее широкой распространенностью среди взрослого населения, экономическими потерями в связи со снижением работоспособности и качества жизни пациентов, затратами на нередко необоснованные и дорогостоящие методы диагностики и лечения [1, 3, 4, 9, 11]. В этом аспекте следует считать обоснованным проведение исследования, направленного на уточнение оптимальных подходов к оценке и коррекции клинической манифестации билиарной патологии с учетом ее клинической и функциональной вариантности.

Цель работы – определить клинико-лабораторные и функциональные особенности и факторы риска вариантности клинической манифестации и обосновать клиническую значимость билиарного сладжа у пациентов с билиарной патологией с уточнением медико-экономической эффективности некоторых вариантов медикаментозной и адаптационной терапии.

Методы

Обследовано 250 пациентов с наличием боли или дискомфорта в правом верхнем квадранте живота, в том числе с диагнозом: хронический холецистит (ХНХ; по МКБ-10 К 81.1) – 82 пациента, желчнокаменная болезнь (ЖКБ; К 80) – 30 пациентов, дисфункция желчного пузыря (ДЖП; К 82.5) – 63 пациента, хронический гепатит (ХГ, К 73.9) – 50 пациентов, а также 25 пациентов с клиническими проявлениями билиарной диспепсии, ассоциированными с внебилиарными гастроэнтерологическими заболеваниями. Средний возраст пациентов составил 38,69±13,06 года (95% ДИ 37,06-40,32; минимальный возраст – 15 лет, максимальный – 70 лет), соотношение мужчин и женщин – 125/125. Контрольную группу составили 32 практически здоровых человека в возрасте от 18 до 58 лет (в среднем – 30,94±12,72 года; 95% ДИ 26,35-35,52), соотношение мужчин и женщин – 15/17 (χ^2=0,11; p=0,739 относительно общей группы пациентов).

Показатели субъективной клинической симптоматики оценивались по данным расспроса и анкетирования пациентов. Объективную клиническую симптоматику оценивали по данным физикального обследования. При оценке клинической симптоматики определяли наличие у пациентов субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) (Рим- III, 2006) [4] или признаков синдрома билиарной диспепсии, по характеру не соответствующих III Римским критериям, таких, как дискомфорт в правом верхнем квадранте живота или боли той же локализации, непереносимость жирной пищи в сочетании с тошнотой, рвотой, горькой отрыжкой и привкусом во рту, неустойчивым стулом [1, 2].

Обследование включало клинико-лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови, микроскопия пузырной желчи «В»), инструментальные методы – трансабдоминальную эхографию органов верхнего этажа брюшной полости (УЗИ), фиброгастродуоденоскопию (ФГДС). Нарушение функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей определяли во время динамической эхографии билиарной системы с энтеральным холекинетиком сорбитом по снижению опорожнения желчного пузыря менее 50,0% от исходного объема либо повышению более 70,0% [6,7,10], а также по показателям многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) [8]. Содержание холецистокинина в плазме крови определяли методом РИА при помощи тест-системы холецистокинин-октапептид ССК-26-33 производства Phoenix Pharmaceutical, Inc. (США) натощак и в момент максимального опорожнения желчного пузыря (по данным динамической эхографии), как правило, на 30-40 минутах после приема внутрь 20,0 г сорбита [7].

Для количественной оценки (в баллах) функционального состояния уровней вегетативной регуляции, связанных с высшими психическими (когнитивными) функциями коры головного мозга, применен психологический опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней личностной и ситуационной тревожности. Наличие вегетативной дисфункции устанавливали с помощью оценки в баллах ответов пациентов на опросник А.М. Вейна [11].

Диагноз «дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди» основывался на диагностических критериях функциональных расстройств желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СО) Римского III консенсуса (2006 г.) при отсутствии данных о другой гепатобилиарной патологии [4]. Диагноз «хронический холецистит» верифицировали на основании клинических данных, характерных изменений стенки желчного пузыря по данным эхографии (толщина стенки 3 мм и более, уплотнение и деформация стенки и др.) и результатов исследования дуоденального содержимого (микроскопия осадка) [1, 3, 8, 12]. Диагноз «желчнокаменная болезнь» устанавливали на основании выявления при эхографии конкрементов в просвете желчного пузыря.

Критерии включения в группу пациентов: наличие жалоб на боли или дискомфорт в правом верхнем квадранте живота на момент осмотра или в анамнезе не менее 6 месяцев и проявляющиеся не менее 3 месяцев, а также трансабдоминальная эхография желчного пузыря (УЗИ ЖП), желчевыводящих путей, печени, поджелудочной железы и других органов брюшной полости.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие на момент обследования субъективных и объективных клинико-лабораторных и инструментальных признаков патологии органов системы пищеварения.

Критерии исключения из исследования: тяжелое течение хронического холецистита и желчнокаменной болезни, выраженная активность воспалительного процесса в печени и поджелудочной железе, эрозивно-язвенная патология гастродуоденальной зоны в стадии обострения, признаки острой патологии или обострения заболеваний органов других систем.

Диагностика билиарного сладжа (БС) осуществлялась по данным УЗИ ЖП и микроскопии пузырной желчи «В», полученной во время процедуры МФДЗ [1, 8, 9, 12, 13]. УЗИ ЖП проводили на аппаратах ультразвуковой диагностики «Simiens Sonoline SL-1» (Германия) и «Sonoace 3200» (Корея) натощак в утренние часы, не ранее чем через 8-12 часов после последнего приема пищи, без предварительной подготовки кишечника. БС выявляли на основании обнаружения в просвете ЖП: (1) взвеси гиперэхогенных частиц менее 2 мм в размере (микролитиаза), смещающейся при изменении положении тела; (2) эхонеоднородной желчи со сгустками; (3) замазкообразной эхонеоднородной желчи с участками, приближающимися по эхогенности к паренхиме печени, смещаемыми или фиксированными к стенке желчного пузыря [12, 13].

Основанием для диагностики БС по данным микроскопии пузырной желчи «В» считали обнаружение более 2 кристаллов в поле зрения при 100-кратном увеличении или более 4 кристаллов в пробе пузырной желчи [9].

Для оценки клинической значимости БС у одних и тех же пациентов (n=83) и обследованных лиц из контрольной группы (n=6) в качестве референтного метода диагностики билиарного сладжа выполнено 128 процедур многофракционного дуоденального зондирования (МФДЗ) с микроскопией пузырной желчи «В» (включая в 39 случаях повторные процедуры с интервалом 15-30 дней после первой МФДЗ) и одновременно с МФДЗ проведена оценка субъективных критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО и эхография желчного пузыря. Операционные характеристики диагностики БС по оценивали на основе составления четырехпольных таблиц [14, 15]

Клиническую эффективность примененных методов лечения оценивали на основании четырехпольных таблиц абсолютных частот парных наблюдений клинической симптоматики и функциональных нарушений с расчетом разности относительных частот и ее доверительного интервала [14, 15]. Экономическую эффективность диагностики билиарного сладжа и примененных методов лечения оценивали по критерию «затраты – эффективность» [15].

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере при помощи стандартного пакета программ «Statistica», версия 6.0. [14].

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

Клиническая симптоматика у большинства обследованных пациентов (71,20%, ДИ95% 65,41-76,66) соответствовала синдрому функционального расстройства ЖП и СО на основании критериев Римского III консенсуса (2006 г.) [4]. У остальных 28,80% пациентов (ДИ95% 23,34-34,59) клиническая симптоматика была расценена как признаки синдрома билиарной диспепсии [1,2]. У пациентов с желчнокаменной болезнью чаще, по сравнению с пациентами с хроническим холециститом и хроническим гепатитом, выявлен синдром функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди. В группах пациентов с дисфункцией желчного пузыря и билиарной диспепсией, ассоциированной с внебилиарными гастроэнтерологическими заболеваниями, у всех пациентов клиническая симптоматика соответствовала критериям соответствующих синдромов (таблица 1).

По данным динамической эхографии с сорбитом, дисморика желчного пузыря обнаружена у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО в 74,8% случаев (ДИ95% 67,2-81,7) и у пациентов с синдромом билиарной диспепсии в 66,1%

Таблица 1

Синдромная оценка клинической симптоматики

Характеристика	Хронический холецистит (n=82)	Желчнокаменная болезнь (n=30)	Дисфункция желчного пузыря (n=63)	Хронический гепатит (n=50)	Билиарная диспепсия, ассоциированная с заболеваниями ЖКТ (n=25)	Все пациенты (n=250)
Синдром функционального расстройства ЖП и СО	55 (67,1%)	27 (90,0%)	63 (100,0%)	33 (66,0%)	0 (0,0%)	178 (71,2%)
Синдром билиарной диспепсии	27 (32,9%)	3 (10,0%)	0 (0,0%)	17 (34,0%)	25 (100,0%)	72 (28,8%)
Критерий Краскела – Уоллиса	H (4, N=250)=93,42; p=0,0001					-

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЖП – желчный пузырь, СО – сфинктер Одди.

случаев (ДИ95% 53,4-77,8), что значительно чаще по сравнению с контрольной группой (13,3%; ДИ95% 3,5-28,3) (таблица 2). У большинства обследованных пациентов (63,20%, ДИ95% 57,10-69,09) выявлена гипокинетическая дисморика желчного пузыря. Выявление, по данным динамической эхографии, дисморики желчного пузыря у 4 человек в контрольной группе соответствует литературным данным о значительной вариабельности характера опорожнения желчного пузыря у здоровых людей и отсутствии ее клинической значимости при отсутствии симптоматики [1, 3, 6, 7, 10].

Показатели базальной и стимулированной (после приема внутрь холекинетика 20,0 г сорбита) концентрации холецистокинина в плазме крови у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО и с синдромом билиарной диспепсии не имели статистически значимых различий с контрольной группой. В подгруппе пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО обнаружены статистически значимо более высокие значения стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови и прироста концентрации холецистокинина (ΔССК) после приема сорбита по сравнению с подгруп-

Таблица 2

Дисморика желчного пузыря по данным динамической эхографии

Характер опорожнения желчного пузыря (%) (n=228)	Синдром функционального расстройства ЖП и СО (n=139)	Синдром билиарной диспепсии (n=59)	Контроль (n=30)
Нормокинез	35 (25,2%)	20 (33,9%)	26 (86,7%)
Гипокинез	81 (58,3%)	27 (45,8%)	3 (10,0%)
Гиперкинез	23 (16,5%)	12 (20,3%)	1 (3,3%)
Критерий Краскела –Уоллиса	H (N=228)=32,58; $p=1,0\times10^{-5}$		

Примечание: ЖП – желчный пузырь, СО – сфинктер Одди.

пой пациентов с синдромом билиарной диспепсии (соответственно – по критерию Манна-Уитни Z=2,37, p=0,018 и Z=3,05, p=0,002).

Обследованные пациенты, по сравнению с контрольной группой, характеризовались статистически значимо более высокой (p<0,005) самооценкой вегетативной дисфункции (по опроснику А.М. Вейна) и более высокой оценкой уровня ситуационной тревожности (тест Спилбергера-Ханина).

Анализ факторов формирования клинической манифестации синдромов билиарной патологии

На основе расчета показателей абсолютной и относительной вероятности (риска), шансов и отношения шансов определены статистически значимые характеристики обследованных пациентов [14, 15], связанные с синдромом функционального расстройства ЖП и СО (таблица 3). Абсолютный и относительный риски и шансы формирования синдрома функционального расстройства ЖП и СО повышали следующие топические (гепатобилиарные) факторы:

- морфологические изменения стенки желчного пузыря, определяемые по утолщению его стенки более 3 мм и деформации его формы;

- нарушение коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, определяемое при эхографии желчного пузыря по наличию в его просвете билиарного сладжа и конкрементов;

- портальная гипертензия, определяемая по данным эхографии по увеличению просвета воротной вены более 12 мм.

Не установлено статистически значимого повышения абсолютного и относительного рисков и шансов синдрома функционального расстройства ЖП и СО, связанного с дисморикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии.

Наличие у обследованных пациентов серологических маркеров вирусных гепатитов

Таблица 3

Топические (гепатобилиарные) факторы, связанные с повышением рисков и шансов формирования синдрома функционального расстройства желчного пузыря

Характеристики	Повышение абсолютного риска (ПАР)		Относительный риск (ОР)		Отношение шансов (ОШ)	
Стенка желчного пузыря >3 мм	0,11	-0,03-0,25	1,16	0,98-1,37	1,84 *	1,16-2,92
Деформация желчного пузыря	0,16 *	0,06-0,22	1,21	0,95-1,54	2,09 *	1,13-3,90
Билиарный сладж	0,14 *	0,02-0,26	1,22 *	1,04-1,43	2,09 *	1,12-3,94
Конкременты желчного пузыря	0,23 *	0,09-0,37	1,35 *	1,13-1,61	3,83 *	1,27-11,49
Увеличение диаметра воротной вены более 12 мм	0,27 *	0,13-0,41	1,40 *	1,20-1,68	7,25	0,94-54,74

Примечание:* – статистически значимые показатели.

статистически значимо повышало абсолютный риск (ПАР 0,20, ДИ 0,02-0,38) и шансы формирования (ОШ 2,40, ДИ 1,16-5,01) синдрома билиарной диспепсии, по сравнению с пациентами, у которых маркеры вирусных гепатитов не были обнаружены.

Общие факторы психовегетативного профиля, определяемые по показателям оценки вегетативной дисфункции и ситуационной тревожности, и гормонального профиля, определяемые по показателям стимулированной концентрацию холецистокинина, по данным ранговой корреляции Спирмена (r_s >0,3; p<0,05), статистически значимо ассоциировались с синдромами билиарной патологии - функционального расстройства ЖП и СО и билиарной диспепсии, но не повышали статистически значимо абсолютный и относительный риски и шансы их формирования этих синдромов.

Клиническая значимость билиарного сладжа

Билиарный сладж (БС) по данным эхографии желчного пузыря чаще обнаруживали у обследованных пациентов (32,8%, ДИ95% 27,1-32,8) по сравнению с контрольной группой (9,4%; ДИ95% 1,7-22,3), что в целом соответствует литературным данным о выявлении БС при билиарной патологии (до 40%) и значительно реже у практически здоровых людей [9,13].

У пациентов с БС, выявленным по данным эхографии желчного пузыря, статистически значимо чаще (χ^2=3,86; p=0,049) клиническая симптоматика соответствовала синдрому функционального расстройства ЖП и СО, чем синдрому билиарной диспепсии (таблица 4). Подгруппа пациентов с БС характеризовалась более выраженной (p<0,005) оценкой интенсивности болевого синдрома по сравнения с

Таблица 4

Субъективная характеристика болевого синдрома у пациентов с билиарным сладжем

Синдромы	Пациенты с БС (n=82)	Пациенты без БС (n=168)	χ^2; p
Функциональное расстройство ЖП и СО Билиарная диспепсия	65 (79,3%) 17 (20,7%)	113 (67,6%) 55 (32,7%)	χ^2=3,86; p=0,049

Примечание: БС – билиарный сладж, ЖП – желчный пузырь, СО – сфинктер Одди.

подгруппой пациентов, у которых БС не был обнаружен.

БС, по данным микроскопии пузырной желчи «В», обнаружен у обследованных пациентов с билиарной патологией (61,4%, ДИ95% 50,6-71,7) значительно чаще (χ^2=7,81; p=5,2x10^{-4}), чем у тех же пациентов БС выявлен при эхографии (39,8%, ДИ95% 29,4-50,6), что соответствует данным об относительно невысокой чувствительности трансабдоминальной эхографии (до 45,0-60,0%) при диагностике БС [9].

В подгруппе пациентов с БС, подтвержденным микроскопией пузырной желчи «В», по данным многофракционного дуоденального зондирования спазм сфинктера Одди обнаружен статистически значимо чаще (χ^2=4,03; p=0,044) по сравнению с пациентами с отсутствием БС (таблица 5). Спазм сфинктера Одди, по данным многофракционного дуоденального зондирования, статистически значимо повышает абсолютный риск (0,29, ДИ 0,03-0,55) и шансы (ОШ=3,28, ДИ 1,20-9,03) наличия у пациента БС.

БС, обнаруженный при микроскопии пузырной желчи «В», по данным ранговой корреляции Спирмена был статистически значимо (r_s =>0,28; p<0,05) ассоциирован с характером гепатобилиарной патологии, определяемым по диагнозу основного заболевания; возрастом пациента, синдромной оценкой клинической симптоматики, характером дисморики желчного пузыря, характеристиками коллоидной стабильности пузырной желчи (желчные кислоты, холато-холестериновый индекс), клинико-лабораторными и биохимическими показателями воспаления в гепатобилиарной системе и поджелудочной железе (тимоловая проба, СОЭ, α-амилаза), и состоянием липидного обмена (по показателю общего холестерина крови). Анализ научной литературы также свидетельствует о тесной связи формирования БС, прежде всего, с нарушениями липидного комплекса желчи и первичными и вторичными функциональными расстройствами билиарной системы [1, 4, 9, 13].

Диагностическая эффективность субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО характеризовалась достаточно высокой чувствительностью (78,7%, ДИ95% 68,6-87,3) и низкой специфичностью (34,0%, ДИ95% 21,7-47,5) диагностики БС, что при клиническом применении ведет к росту ложноположительных результатов. Трансабдоминальная эхография желчного пузыря характеризовалась достаточно высокой специфичностью (69,8%, ДИ95% 53,6-81,6) в сочетании с относительно невысокой чувствительностью (44,0%, ДИ95% 32,8-55,5) диагностики БС, что при клиническом применении ведет к ложноотрицательным результатам.

Сочетание оценки субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО (Рим-III, 2006) и трансабдоминальной эхографии желчного пузыря обладает более высокой чувствительностью (87,8%) при относительно низкой чувствительности (40,7%) выявления БС, и

Таблица 5

Оценка функционального состояния билиарной системы у пациентов с билиарным сладжем по данным многофракционного дуоденального зондирования

Оценка функционального состояния билиарной системы	Пациенты с БС по данным микроскопии желчи «В» (n=51)	Пациенты без БС по данным микроскопии желчи «В» (n=32)
нормальное опорожнение ЖП	8 (15,7%)	5 (15,6%)
гипокинетическая дисморика ЖП	41 (80,4%)	23 (71,9%)
гиперкинетическая дисморика ЖП	2 (3,9%)	1 (3,1%)
спазм сфинктера Одди	*44 (86,3%)	21 (65,6%)

Примечание: * – p<0,05 относительно подгруппы пациентов без БС, БС – билиарный сладж.

Таблица 6

Сравнительный анализ клинической эффективности примененных вариантов терапии

Разность относительных частот	Фармакотерапия		Фармакотерапия + курсовое МФДЗ		Гипобарическая адаптация	
	значение	ДИ	значение	значение	значение	ДИ
Интенсивная боль	0,43 *	0,23; 0,63	0,68 *	0,48; 0,88	0,16	-0,02; 0,34
Выраженный диспепсический синдром	0,23 *	0,01; 0,45	0,29 *	0,09; 0,49	0,08	-0,13; 0,35
Нарушение опорожнения желчного пузыря	0,05	-0,29; 0,36	0,24 *	0,06; 0,42	0,22	-0,02; 0,46
Спазм сфинктера Одди	-	-	0,29*	0,11; 0,47	-	-

Примечание: * – статистически значимо относительно частот до лечения, ДИ – 95% доверительный интервал, МФДЗ – многофракционное дуоденальное зондирование.

обеспечивает, в отличие от изолированного применения этих диагностических методов, достоверную вероятность как истинно положительного (1,49; ДИ 1,17-1,90), так и истинно отрицательного (0,29; ДИ 0,15-0,58) результатов диагностики БС, что позволяет осуществить эффективную скрининговую диагностику.

Для повышения клинической эффективности диагностики БС целесообразно при положительной оценке субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства ЖП и СО, с учетом высокой чувствительности этого теста, и отрицательном результате последующей эхографии желчного пузыря, проведение многофракционного дуоденального зондирования с микроскопией пузырной желчи «В», что по критерию «затраты-эффективность» на 15,8% эффективнее общепринятого метода диагностики билиарного сладжа – изолированного проведения трансабдоминальной эхографии желчного пузыря.

Анализ клинической эффективности примененных вариантов медикаментозной и адаптационной терапии

Оценивалась динамика клинико-лабораторных и функциональных показателей при медикаментозной и адаптационной терапии в группе, включавшей 99 пациентов с билиарной патологией и не отличавшейся ($p > 0,05$) от основной группы обследованных пациентов с билиарной патологией (n=250) по основным демографическим характеристикам (возраст, пол) и синдромной оценке субъективной клинической симптоматики.

Фармакотерапия (спазмолитик дротаверин в дозе 40 мг 3 раза в сутки, холеретик аллохол 2 драже раза в день) в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием (2-3 процедуры с интервалом 7-10 дней) проведена в подгруппе из 38 пациентов. В подгруппе фармакотерапии 44 пациента получали различные варианты патогенетического медикаментозного лечения: 12 пациентов – домперидон 10 мг 3 раза в сутки внутрь, 17 пациентов – эссенциальные фосфолипиды 300 мг 2 капсулы 3 раза в день внутрь, 15 пациентов – урсодезоксихолевая кислота 250 мг 3 раза в день внутрь.

Подгруппа в составе 17 пациентов осуществляла адаптацию к гипобарической гипоксии (ГБА) с помощью многоместной медицинской вакуумной установки «Урал-Антарес». Схема курса ГБА включала «ступенчатые подъемы» на высоту 1500, 2000, 2500, 3000, 3500 метров над уровнем моря. Начиная с пятого и все последующие сеансы, пациенты находились на высоте 3500 метров не менее 1 часа, спуск 2-3 метра в секунду. Курс лечения состоял из 20 сеансов (Инструкция на метод: утв. МЗ РБ 27.02.2001). Медикаментозное лечение пациенты не получали.

Сравнительный анализ клинической эффективности примененных вариантов терапии проведен по показателю разности относительных частот клинических характеристик пациентов до и после проведенного лечения (таблица 6). Клиническая эффективность фармакотерапии в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием установлена на основании статистически значимого снижения относительной частоты интенсивной боли (0,68; ДИ 0,48-0,88), выраженного диспепсического синдрома (0,29; ДИ 0,09-0,49), нарушения опорожнения сфинктера (0,24; ДИ 0,06-0,42) и спазма сфинктера Одди (0,29; ДИ 0,11-0,47). Клиническая эффективность фармакотерапевтического лечения характеризовалась статистически значимым снижением относительной частоты интенсивной боли (0,43; ДИ 0,23-0,63) и выраженного диспепсического синдрома (0,23; ДИ 0,01-0,45).

При гипобарической адаптации у пациентов с билиарной патологией наблюдалось статистически значимая выраженная ($p<0,004$) положительная динамика субъективной оценки болевого синдрома, определяемого по показателю интенсивности боли в баллах. Гипобарическая адаптация при оценке по показателю разности относительных частот не обладала статистически значимой эффективностью купирования клинических синдромов и функциональных нарушений желчевыделительной системы.

По критерию «затраты – эффективность» наиболее эффективное купирование выраженного болевого синдрома обеспечивала фармакотерапия в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием. На 1 случай эффективного купирования интенсивной боли затраты были на 24,1% меньше, чем в подгруппе фармакотерапии, и на 15,4% меньше, чем при гипобарической адаптации (таблица 7).

По критерию «затраты – эффективность» наиболее эффективное купирование выраженного диспепсического синдрома произошло при гипобарческой адаптации. На 1 случай эффективного купирования выраженной диспептической симптоматики затраты были на 23,5% меньше, чем в подгруппе фармакотерапии в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием, и на 9,1% меньше, чем при фармакотерапии

По критерию «затраты – эффективность» наиболее эффективная коррекция нарушения опорожнения желчного пузыря была при применении гипобарической адаптации. На 1 случай эффективной коррекция нарушения опорожнения желчного пузыря затраты были на 73,1% меньше, чем при фармакотерапии, и на 70,6% меньше, чем при фармакотерапии в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием.

Обсуждение результатов

В результате исследования установлены особенности вариантности манифестации билиарной патологии у пациентов, обратив-

Таблица 7

Сравнительный анализ экономической эффективности вариантов лечения по критерию «затраты-эффективность»

Вариант лечения	Соотношение «затраты-эффективность» (бел. рублей/ на 1 случай эффективного лечения на конец 2006 г.)		
	Болевой синдром	Диспепсический синдром	Нарушение опорожнения желчного пузыря
Фармакотерапия (n=21)	1 408733	1 740200	2 823870
Фармакотерапия +курсовое МФДЗ (n=38)	1 069798	2 068276	2 585346
Гипобарическая адаптация (n=18)	1 265000	1 581250	759000

шихся за медицинской помощью по поводу активных клинических проявлений билиарной патологии – преобладание в клинической картине синдрома функционального расстройства ЖП и СО в сочетании с гипокинетической дисморикой желчного пузыря и повышенным уровнем вегетативной дисфункции и ситуационной тревожности. Выявленное повышение уровня стимулированной концентрации холецистокинина в плазме крови в сочетании с гипокинетическим характером дисморики желчного пузыря свидетельствует о снижении чувствительности к холецистокинину нервно-мышечного аппарата желчевыводящих путей у пациентов с синдромом функционального расстройства ЖП и СО [7], что подтверждается данными о недостаточной эффективности холекинетиков и прокинетиков для коррекции как дисморики, так и клинической манифестации первичной и вторичной билиарной дисфункции [3, 4].

Изменения морфологического состояния стенки желчного пузыря и нарушение коллоидной стабильности желчи, определяемое по билиарному сладжу и конкрементам в просвете желчного пузыря, тесно ассоциируются с дисморикой желчного пузыря и желчевыводящих путей, как установлено в целом ряде ряда исследований [1, 4, 9, 13], и повышают риски и шансы клинической манифестации в форме синдрома функционального расстройства ЖП и СО. В то же время не противоречит этому положению отсутствие в проведенном исследовании статистически значимого повышения рисков и шансов синдрома функционального расстройства ЖП и СО, связанного с дисморикой желчного пузыря, определяемой по показателям динамической эхографии, так как эхографическая оценка сократимости желчного пузыря не стандартизирована ввиду значительной вариабельности ее результатов [4, 5, 10]. Связь патологии печени и нарушения функции желчного пузыря и желчевыводящих путей является установленным фактом [1, 3, 5, 9], и в данной работе впервые оценены значимость таких факторов, как серологические маркеры вирусных инфекций и портальная гипертензия в формировании клинических синдромов билиарной патологии.

По литературным данным [9, 13], наиболее часто (до 75-85%) клинические проявления билиарного сладжа обусловлены наличием функциональных расстройств ЖП и СО. В проведенном исследовании впервые в РБ оценена клиническая значимость билиарного сладжа у пациентов с активными клиническими проявлениями билиарной патологии, и установлена его более тесная ассоциация с синдромом функционального расстройства ЖП и СО, чем с синдромом билиарной диспепсии, что позволяет оптимизировать диагностику билиарного сладжа.

Проведенный анализ клинической и медико-экономической эффективности примененных методов терапии у пациентов подтвердил данные о том, что современная фармакотерапия не решает полностью проблему купирования билиарной клинической симптоматики и дисфункции [3, 4, 7]. Оптимизация клинической эффективности фармакотерапевтического лечения может быть обеспечен за счет сочетания (со строгим учетом противопоказаний) с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием, которое эффективно обеспечивает улучшение дренажной функции билиарного тракта [1, 3, 8].

Заключение

Обследованные пациенты с клинической манифестацией билиарной патологии характеризовались наличием у большинства из них (71,20%, ДИ95% 65,41-76,66) синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди (по критериям Римского III консенсуса, 2006 г.) в сочетании с дисморикой желчного пузыря по гипокинетическому типу (63,20%, ДИ95% 57,10-69,09). Установлены статистически значимые ($p<0,05$) факторы вариантности клинической манифестации билиарной патологии: риск и шансы формирования синдрома функционального расстройства желчного пузыря повышали морфологические изменения стенки желчного пузыря, определяемые по утолщению его стенки более 3 мм и деформации формы; нарушения коллоидной стабильности содержимого желчного пузыря, определяемое по наличию в его просвете би-

лиарного сладжа и конкрементов; портальная гипертензия, определяемая по данным эхографии; – шансы формирования синдрома билиарной диспепсии повышает наличие у обследованных пациентов серологических маркеров вирусных гепатитов. Определена высокая чувствительность (78,7%, ДИ95% 68,6-87,3) синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди для выявления билиарного сладжа. Обосновано повышение клинической и медико-экономической эффективности диагностики билиарного сладжа на основе сочетания оценки субъективных клинических критериев синдрома функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди и эхографии желчного пузыря, и при отрицательном результате последней, проведения многофракционного дуоденального зондирования с микроскопией пузырной желчи «В». Фармакотерапия (дротаверин, аллохол) в сочетании с курсовым многофракционным дуоденальным зондированием, по сравнению с некоторыми другими вариантами медикаментозной терапии (домперидон, урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды) и гипобарической адаптацией, обладает более широким спектром клинической эффективности купирования клинической симптоматики и функциональных нарушений у пациентов с гепатобилиарной патологией.

Литература

1. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / И.В. Маев [и др.]. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 96 с.
2. Мараховский, Ю.Х. Общая гастроэнтерология: Основная терминология и диагностические критерии / Ю.Х.. Мараховский. – Мн.: Репринт, 1995. – 172 с.
3. Эльштейн, Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. Причины, тенденции, профилактика / Н.В. Эльштейн. – М., 1998. – 224 с.
4. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders / J. Bechar [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – P. 1498–1509.
5. Changes of gallbladder and gastric dynamics in patients with acute hepatitis A / P. Portincasa [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2001. – Vol. 31, N 7. – P.617-622.
6. Пиманов, С.И. Клиническая интерпретация результатов исследования сократимости желчного пузыря / С.И. Пиманов // Клин. мед. – 1990. – № 5. – С. 106-110.
7. Немцов, Л.М. Дисморика желчного пузыря при билиарной патологии / Л.М. Немцов. – Витебск: ВГМУ, 2004. – 183 с.
8. Дуоденальное исследование / В.А. Максимов [и др.] – М.: ЗАО «Медицинская газета», 1998. – 192 с.
9. Ko, C.W. Biliary sludge / C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P. Lee // Annals of Internal medicine. – 1999. – Vol. 130, N 4. – P. 301-311.
10. Dynamic ultrasonography in the diagnosis of gallbladder dysfunction: reliability of a simple method with easy clinical application / V. Pons [et al.] // Gastroenterologia Y Hepatologia. – 2003. – Vol. 26, N 1. – P.8-12.
11. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. / под ред. А.М.. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 752 с.
12. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: в 4т. / под ред. В.В.Митькова. – М: Видар, 1996. – Т. 1. – 336 с.
13. Ильченко, И.И. Клинические аспекты билиарного сладжа / И.И. Ильченко, О.В. Делюкина // Consilium medicun. – 2007. – Т. 9, №7. – С. 23-32.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – Изд.: Медиа Сфера. – М., 2003. – 310 с.
15. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Т. Гринхальх. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2004. – 240 с.

Поступила 07.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М., 2010

СУБКЛИНИЧЕСКИЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ И РЕАКТИВНОМ АРТРИТАХ

ПАЛЬГУЕВА А.Ю., ЛИТВЯКОВ А.М.

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

Резюме. Обследовано 75 больных ревматоидным артритом (РА), 41 человек страдающих реактивным артритом (РеА) и 28 здоровых лиц, не имеющих клинических проявлений атеросклероза и факторов риска его возникновения. Выполнено ультразвуковое исследование артериальных сосудов с проведением пробы с реактивной гиперемии, измерением толщины интима-медиа (КИМ) сонных артерий и расчетом суммарной площади поражения атеросклеротическими бляшками. Установлено, что РА сопровождается функциональными и органическими изменениями сосудов. Эти изменения коррелируют с возрастом больных, длительностью РА, суставным индексом Ричи, уровнем С-реактивного протеина, проатерогенными изменениями липидного спектора. Кроме того, у больных РА были выявлены атеросклеротические бляшки. Суммарная площадь атеросклеротического поражения ассоциируется с ревматоидным фактором и уровнем СРП. Достоверных признаков индукции РеА атерогенеза не выявлено. Зарегистрированные в этой группе изменения артериальных сосудов достоверно не отличались от обнаруженных в контрольной группе здоровых лиц.

Ключевые слова: *атеросклероз, ревматоидный артрит, реактивный артрит.*

Abstract. 75 patients with rheumatoid arthritis (RA), 41 patients with reactive arthritis and 28 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 patient's 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. The reliable sings of ReA atherogenesis induction were not revealed. Arterial vessels changes registered in this group reliably did not differ from those found in the control group of healthy persons.

Некоторые системные ревматологические заболевания, в частности ревматоидный артрит (РА), не только приводят к развитию стойкого болевого синдрома, нарушению функционального статуса и инвалидизации, но и ассоциируются с преждевременной смертностью [1, 2,]. Первое место среди причин преждевременной смертности больных РА занимает кардиоваскулярная патология – инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая недостаточность, инсульт [3, 4]. Заболеваемость ИБС при РА на 50% превышает средний популяционный уровень [5]. Уже в дебюте заболевания у молодых лиц с низкой активностью воспалительного процесса присутствует дисфункция эндотелия – ранний признак атеросклероза [6, 7].

На сегодняшний день факт высокой частоты встречаемости и раннего возникновения

Адрес для корреспонденции: *г. Витебск, пр-т Строителей, 12/1, кв. 92, тел. моб. (МТС) 675-48-72. – Пальгуева А.Ю.*

атеросклероза при РА является неоспоримым, однако остается целый ряд моментов, требующих дальнейшего изучения. В первую очередь, это вопросы, касающиеся патогенеза, особенностей атеросклеротического поражения артерий при различных клинико-лабораторных вариантах РА, факторов риска, влияния противоревматических препаратов на атерогенез.

Другой важной группой ревматологических заболеваний, привлекающих внимание в связи с возможным проатерогенным влиянием, являются спондилоартропатии (СпА). Проводимые научные исследования посвящены в большей степени только двум нозологиям из этой группы – анкилозирующему спондилиту (АС) и псориатическому артриту (ПсА), а опубликованные данные зачастую противоречивы. Так, у больных АС описана более частая встречаемость атеросклеротического поражения периферических артерий, при этом заболеваемость ИБС в этой группе не отличалась от популяционного уровня [8]. Вместе с тем существуют данные, указывающие на повышенную распространенность ИБС, сердечно-сосудистой недостаточности и цереброваскулярной патологии у лиц, страдающих АС [5]. ПсА также все чаще упоминается как заболевание, сопровождающееся развитием атеросклеротической болезни. У этих больных при отсутствии классических факторов риска статистически достоверно более часто, чем у лиц без артрита, выявляются признаки субклинического атеросклероза в виде утолщения интима-медиального слоя сонных артерий [9]. В то же время, было выявлено, что при ПсА чаще, чем в популяции, встречаются такие факторы риска, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия [10]. Также существуют данные, указывающие на отсутствие различий в состоянии артериального сосудистого русла у больных ПсА и в контрольной группе здоровых лиц [11].

Отсутствуют какие-либо опубликованные сведения о кардиоваскулярных факторах риска и развитии атеросклероза при реактивном артрите (РеА), заболевании, также входящем в группу СпА. В большинстве случаев РеА заканчивается спонтанным выздоровлением в течение 3-12 месяцев [12]. Тем не менее, в 15-30% случаях развивается хроническое рецидивирующее течение заболевания [13]. Клинические формы РеА могут варьировать от ограниченного кратковременного артрита нескольких суставов до тяжелого хронического полиартрита с разнообразными системными проявлениями. Известно, что при РеА может вовлекаться сердечно-сосудистая система, чаще всего регистрируются нарушения ритма и проводимости, также описаны аортит, миокардит, перикардит [14, 15, 16]. Такие изменения протекают доброкачественно и, как правило, не достигают клинического значения. В то же время, неизвестно сопровождается ли РеА, в случае длительного течения, подобно РА, параллельным развитием атеросклеротической болезни. Вместе с тем, нарастающая частота РеА, сцепленная с буквально эпидемическим характером роста заболеваемости урогенным хламидиазом, которым в настоящее время поражены около 30% молодых людей [17, 18], безусловно, должна привлекать особое внимание как возможный фактор увеличения риска развития атеросклероза и его осложнений.

Целью работы стало изучение распространенности и особенностей ранних субклинических атеросклеротических изменений артерий при РА и РеА, сопоставление выявленных изменений с клиническими и лабораторными характеристиками течения суставной патологии.

Методы

В исследование было включено 75 больных РА (группа 1), 41 человек, страдающий хронической формой РеА, ассоциированного с урогенитальной инфекцией (группа 2), контрольную группу (КГ) составили 28 здоровых лиц (группа 3). Ни у кого из обследованных не было клинических проявлений атеросклеротической болезни, а также отсутствовали такие типичные факторы риска развития атеросклероза, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела, курение, гиперлипидемия.

Диагноз РА устанавливался в соответствии с модифицированными критериями Американской Коллегии Ревматологов (ACR) [19].

Больные РеА отвечали предварительным Международным критериям (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin 1999) [20].

Средний возраст больных РА составил 38,7±7,4 года. Обследовано мужчин – 5 (6,7%), женщин – 70 (93,3%). Продолжительность анамнеза РА в среднем составила 8,3±5,4 года.

Серопозитивный вариант РА имел 51 (68 %) человек, серонегативный – 24 (32%). Активность воспалительного процесса I степени была характерна для 9 (12%) больных, II – для 47 (62,7%), III – для 19 (25,3%). Рентгенологическая II стадия была определена у 32 (42,7%) лиц, III – у 27 (36%), IV – у 16 (21,3%). Функциональный класс I установлен в 31 (41,3%) случае, II – в 41 (54,7%), III – в 3 (4%).

Экстраартикулярные проявления РА были у 14 (18,7%) человек. Ревматоидные узелки выявлены у 9 (12%) больных, системная амиотрофия – у 2 (2,7%), полинейропатия – у 1 (1,3%), лимфоаденопатия – у 3 (4%).

Базисную терапию получали 66 (88%) обследованных лиц, из них 1 (1,3%) больной получал сульфасалазин 2,0 г ежедневно, остальные 65 (86,7%) –метотрексат в дозе от 7,5 до 15 мг в неделю (7,5 мг было назначено в 8 (10,7%) случаях, 10 мг – в 37 (49,3%), 12,5 мг – в 16 (21,3%), 15 мг – в 4 (5,3%)). Дополнительно 20 (26,7%) больных принимали ежедневно метилпреднизолон в дозе от 2,5 до 10 мг. Все регулярно использовали НПВС (нимесулид, диклофенак, миелоксикам).

Больные РеА имели возраст от 22 до 46 лет. Средний возраст составил 35,8±7,2 года.

Обследовано 9 (22%) мужчин и 32 (78%) женщины. Продолжительность заболевания составила 6,4±4,5 года.

Активность I степени была у 18 (43,9%) человек, II – у 14 (34,2%), III – у 9 (21,9%). Рентгенологическую I стадию имели 12 (29,3%) больных, II – 20 (48,8%), III – 3 (7,3%). Структурных изменений со стороны суставов рентгенологическим методом не было обнаружено у 6 (14,6) лиц. Функциональные нарушения суставов I степени определялись у 37 (90,3%) обследованных, II – у 4 (9,7%).

Сакроилеит диагностирован у 2 (4,9%) больных, спондилит – у 3 (7,2%), пяточные шпоры – у 2 (4,9%).

Метотрексат в дозе 7,5 мг в неделю получали 3 (7,3%) человека, сульфасалазин 1-2 г в сутки – 11 (26,8%). НПВС принимали по требованию все лица группы 2.

У больных РеА на момент обследования и в анамнезе имели место следующие внесуставные проявления заболевания: цервицит 10 (24,4%) случаев, эрозия шейки матки 7 (17,1%), аднексит 1 (2,4%), уретрит 5 (12,2%), увеит 1 (2,4%), конъюнктивит 1 (2,4%).

В группу 3 вошло 28 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с больными РА и РеА, от 28 до 50 лет, средний возраст составил 35±5,6 года. Мужчин обследовано 3 (10,7%), женщин – 25 (89,3%).

Всем обследованным предлагалось дать общую оценку состояния своего здоровья и выраженности болевого синдрома по ВАШ. В группе 1 данные показатели оказались 44 (34-54) и 56 (50-67) соответственно, в группе 2 – 34 (24-47) и 46 (38-56) соответственно.

Количественную оценку суставному синдрому давали при помощи индекса Ричи. В группе 1 индекс Ричи оказался 12 (7-17), в группе больных РеА – 8 (6-10).

У всех пациентов оценивали состояние липидного обмена. Для определения ОХС, ХС ЛПВП, ТГ использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Cormay» (Польша). ХС ЛПНП вычисляли математическим способом.

Результаты исследования липидного спектра сыворотки крови представлены в таблице 1.

Уровень СРП определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Cormay» (Польша). Уровень СРП в группе РА достоверно был выше, чем у больных РеА ($p<0,001$) и в КГ ($p<0,001$) и составил 6,5 мг/л (4,5-11,8). В группе РеА уровень СРП был 2,5 мг/л (1,8-4,1), что достоверно ($p<0,05$) выше, чем у здоровых лиц, где СРП оказался 1,8 мг/л (1,4-2,6).

Ультразвуковая двумерная эхография артерий в серой шкале выполнялась с исполь-

Таблица 1

Показатели липидного спектра крови в обследованных группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
ОХС (ммоль/л)	5,4 (5,1–5,7)	5,3 (5,1–5,5)	5,5 (4,5–5,9)
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,4 (1,3–1,6)	1,5 (1,4–1,6)	1,5 (1,2–1,6)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,5 (3,1–3,8)	3,4 (3,0–3,5)	3,3 (2,6–3,4)
ТГ (ммоль/л)	1,1 (0,9–1,5)	1,2 (0,9–1,5)	0,9 (0,8–1,2)
ИА	2,8 (2,2–3,5)	2,7 (2,3–2,9)	2,7 (1,2–3,2)

зованием ультразвукового аппарата «Сономед-400С» (Россия) с частотой излучения датчика 6,0-9,0 МГц и точностью измерительной системы 0,1 мм. В план ультразвукового скрининга были включены абдоминальный отдел брюшной аорты, подвздошные, бедренные, подколенные и плечевые артерии, а также общие сонные и экстракраниальные отделы наружной и внутренней сонных артерий. У всех определялось функциональное состояние эндотелия в пробе с реактивной гиперемией, измеряли толщину КИМ сонных артерий, вычисляли суммарную площадь поражения атеросклеротическими бляшками

С целью определения наиболее ранних стадий атеросклеротического процесса в исследуемых группах определяли поток-зависимую вазодилятацию плечевой артерии (ПЗВД ПА). Продольное и поперечное сечения плечевой артерии визуализировали в режиме двухмерного сканирования на 2-15 см выше плечевого сгиба. В исходном состоянии определяли диаметр плечевой артерии. После определения диаметра плечевой артерии в покое, в манжетке наложенной дистальнее места измерения создавали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление. После быстрого устранения давления в манжетке проводили измерения диаметра артерии каждые 30 секунд в течение 5 минут. ПЗВД ПА определяли по формуле:

$$\text{ПЗВД ПА} = (D_2 - D_1)/ D_1$$

где D_2 –диаметр плечевой артерии после устранения давления,

D_1 – диаметр плечевой артерии в покое.

Нормальной реакцией плечевой артерии считали ее дилатацию более чем на 10% от исходного диаметра, в течение 60-90 сек после устранения окклюзии.

Сопоставление толщины КИМ между исследуемыми группами проводилась по результатам ее оценки в сонных артериях. Толщина КИМ измерялась по задней стенке (относительно датчика) в трех точках: на расстоянии 10 мм до луковицы, 10 мм после входа в луковицу и на расстоянии 10 мм после отхождения внутренней сонной артерии.

Толщина КИМ до 0,9 мм расценивалась как нормальная, утолщение >0,9 мм – <1,3 мм.

Суммарную площадь атеросклеротических бляшек рассчитывали по разработанной нами методике.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA v.6.0. Использовались методы непараметрической статистики, включающие: оценку медианы (Me), максимальной и минимальной величин, 1-й и 3-й квартили. Результаты представлены в виде A (B–C), где A – медиана, B – первая квартиль, C – третья квартиль; U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок; Критерий Краскела-Уоллиса, а также медианный тест для сравнения нескольких независимых выборок; непараметрические критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность для таблиц частот 2x2 для оценки достоверности различия относительных величин; оценку зависимости между двумя переменными с помощью коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Для всех видов анализа результаты считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

ПЗВД ПА в группе РА оказалась 7,7% (6,3-9,3), что было достоверно меньше ($p<0,001$), чем у больных РеА и в КГ. ПЗВД

ПА в группе больных РеА составила 11,4% (10,4-12,4). Схожие значения ПЗВД ПА были выявлены у здоровых лиц – 11,7% (11,2-12,9). Статистически достоверных ($p>0,05$) различий между группой РеА и здоровыми лицами по показателям ПЗВД ПА выявлено не было. На рисунке 1 представлены значения ПЗВД ПА в исследуемых группах.

ПЗВД ПА в группе РА соответствовала норме у 15 (20%) человек. У остальных 60 (80%) значения ПЗВД ПА не превышали 10%. В группе РеА нормальные значения ПЗВД ПА выявлены у 33 (80,5%) больных, снижение ПЗВД ПА было характерно для 8 (19,5%) обследованных. В КГ у 25 (89,3%) лиц ПЗВД ПА соответствовала норме, снижение выявлено у 3 (10,7%) человек.

Таким образом, в группе РА снижение ПЗВД ПА выявлялось достоверно ($p<0,001$) чаще, чем в группе РеА и в КГ, при этом достоверных ($p>0,05$) различий между последними по частоте встречаемости патологических значений ПЗВД ПА не установлено.

В группе РА выявлена умеренная корреляционная зависимость между возрастом больных и ПЗВД ПА ($r=–0,52$, $p<0,001$). Аналогичная взаимосвязь установлена у больных РеА ($r=–0,38$, $p<0,05$). В КГ статистической достоверности взаимосвязь ПЗВД ПА с возрастом обследованных лиц не достигла ($r=–0,03$, $p>0,05$).

Было установлено, что длительное течение РА сопровождается снижением ПЗВД ПА ($r=–0,72$, $p<0,001$). В группе сравнения аналогичной зависимости не обнаружено ($r=–0,14$, $p>0,05$).

В подгруппе больных РА с длительностью заболевания до 5 лет нормальные значения ПЗВД ПА были выявлены у 13 (61,9%) человек, что достоверно ($p<0,001$) чаще, чем в подгруппе с длительностью РА 5–9 лет, где только в 2 (6,9%) случаях показатели ПЗВД ПА соответствовали норме. У всех больных с анамнезом РА 10 лет и более ПЗВД ПА не превышала 10%, что также достоверно отличало эту подгруппу от подгрупп с меньшей продолжительностью заболевания.

Изучалась ассоциация ПЗВД ПА с общей оценкой больным состояния своего здоровья и выраженностью болевого синдрома по ВАШ. В группах РА и РеА не было корреляционной взаимосвязи между ПЗВД ПА и общей оценкой больным состояния своего здоровья по ВАШ (РА $r=–0,2$, $p>0,05$; РеА $r=0,2$, $p>0,05$). Также не установлено зависимости между показателем функционального состояния эндотелия и выраженностью болевого синдрома по ВАШ (РА $r=0,03$, $p>0,05$; РеА $r=0,2$, $p>0,05$).

Анализировалась взаимосвязь функционального состояния эндотелия с активностью воспалительного процесса. Ни в группе РА,

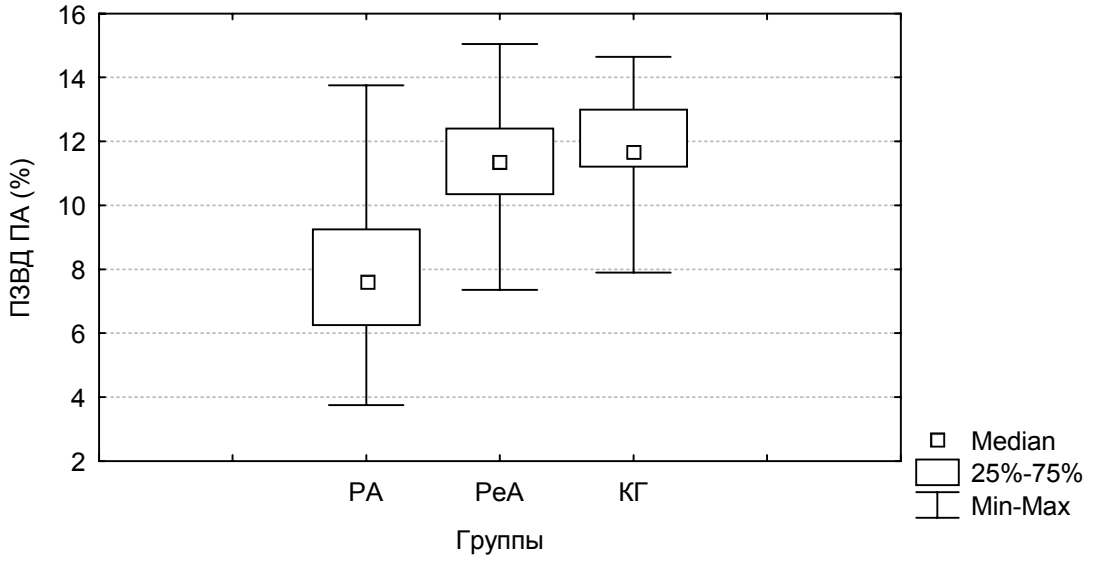


Рис.1. ПЗВД ПА в обследованных группах.

ни у больных РеА зависимости между СОЭ и ПЗВД ПА не было обнаружено (РА r=0,07, p>0,05; РеА r=–0,15, p>0,05). Также и в КГ не выявлено корреляции между ПЗВД ПА и СОЭ (r=0,2, p>0,05).

В проведенном исследовании у больных РА установлена умеренная обратная корреляция между ПЗВД ПА и СРП (r=–0,54, p<0,001). При повышении уровня СРП в сыворотке крови происходит снижение ПЗВД ПА.

В группе больных РеА, как и у здоровых лиц из КГ, взаимосвязи между уровнем СРП и ПЗВД ПА не было выявлено (РеА r=–0,01, p>0,05; КГ r=–0,14, p>0,05).

Анализировалась ассоциация ППЗВД ПА с выраженностью суставного синдрома. Установлена умеренная обратная корреляция между ПЗВД ПА и суставным индексом Ричи (r=–0,45, p<0,001).

Изучалось состояние ПЗВД ПА у больных с разными рентгенологическими стадиями РА. ПЗВД ПА статистически достоверно (p<0,05) различалась в подгруппах с II, III и IV рентгенологическими стадиями заболевания.

У больных РеА зависимости между ПЗВД и индексом Ричи установлено не было (r=0,13, p>0,05). В этой группе вовлечение большего числа суставов не сопровождалось снижением ПЗВД ПА. Подгруппы РеА с разными рентгенологическими стадиями заболевания статистически достоверно (p>0,05) не различались между собой по уровню ПЗВД ПА.

В группе РА достоверных (p>0,05) различий ПЗВД ПА между подгруппами с I, II и III классом функциональных нарушений не установлено. Аналогичная ситуация имела место в группе больных РеА: не было выявлено достоверных (p>0,05) различий между подгруппами с разной функциональной недостаточностью суставов по уровню ПЗВД ПА.

У больных РА с серопозитивным вариантом заболевания ПЗВД ПА составила 7,5% (5,8-9,3), с серонегативным – 7,8% (7,4-9,5). Достоверных (p>0,05) различий между подгруппами с серопозитивным и серонегативным РА по уровню ПЗВД ПА выявлено не было. Также в группе РА не было корреляционной зависимости между уровнем РФ в сыворотке крови и ПЗВД ПА (r=0,24, p>0,05).

При сравнении подгруппы больных РА с внесуставными проявлениями и подгруппы больных РА без таковых, установлено, что наличие системных проявлений РА сочетается с более низкими показателями ПЗВД ПА. У больных РА с экстраартикулярными проявлениями заболевания ПЗВД ПА составила 5,8% (5,6-7,4), что достоверно меньше (p<0,001), чем в подгруппе с суставной формой, где ПЗВД ПА оказалась 7,7% (7,3-9,9). В то же время, не выявлено зависимости (χ^2=0,44, p>0,05) между наличием системных проявлений и частотой встречаемости сниженных значений ПЗВД ПА. У больных с системными проявлениями (14 человек) значения ПЗВД ПА ниже нормы выявлены в 14 (100%) случаях, при суставной форме заболевания (61 человек) – в 46 (75,4%).

Таким образом, наличие системных проявлений РА негативно сказывается на ПЗВД ПА.

Изучалась взаимосвязь функционального состояния эндотелия с показателями, характеризующими липидный обмен. В таблице 2 представлены данные корреляционного анализа ПЗВД ПА с результатами исследования липидного спектра сыворотки крови в группах сравнения и у здоровых лиц.

Таким образом, только в группе больных РА установлено наличие взаимосвязи между ПЗВД ПА и показателями, характеризующими липидный обмен (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА).

При проведении ультразвуковой ангиографии в группе РА у 27 (36%) больных установлено наличие утолщения КИМ сонных артерий. При этом как в группе РеА, так и в КГ во всех случаях толщина КИМ не превышала нормальных значений, что достоверно (p<0,001) отличало эти группы от больных РА. Между собой группа РеА и КГ достоверно (p>0,05) не различались.

В группе РА толщина КИМ составила 0,8 мм (0,7–0,9), что было достоверно (p<0,001) больше, чем у больных РеА и в КГ, где толщина КИМ оказалась 0,63 мм (0,6-0,7) и 0,6 мм (0,6-0,7) соответственно. Достоверных (p>0,05) различий по толщине КИМ между группой РеА и КГ не обнаружено. На ри-

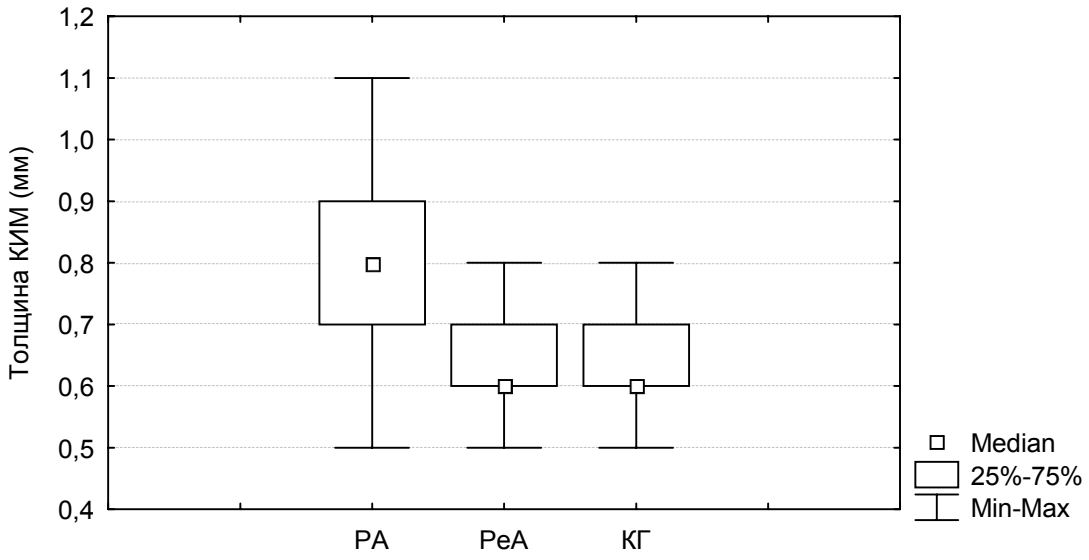


Рис.2. Толщина КИМ в исследуемых группах.

сунке 2 продемонстрированы значения толщины КИМ в исследуемых группах.

Было установлено, что во всех группах имеет место статистически достоверная взаимозависимость между возрастом обследованных и толщиной КИМ сонных артерий (РА $r=0,77$, $p<0,001$; РеА $r=0,65$, $p<0,001$; КГ $r=0,57$, $p<0,05$).

Анализировалась ассоциация толщины КИМ с длительностью анамнеза суставной патологи. Так, было установлено, что в группе больных РА длительное течение заболевания сопровождается нарастанием толщины КИМ сонных артерий ($r=0,58$, $p<0,001$). В то же время, при РеА подобной тенденции установлено не было ($r=–0,01$, $p>0,05$).

В подгруппе больных РА с длительностью заболевания до 5 лет (21 человек) утолщение КИМ имело место в 1 (4,8%) случае. При этом в подгруппе с анамнезом РА 5-9 лет (26 человек) значения толщины КИМ 0,9 мм и более встречались у 5 (19,2%) человек. При продолжительности анамнеза РА 10 лет и более (28 человек) утолщение КИМ встречалось у 21 (75%) больных. Достоверно ($p<0,05$) установлено наличие различий по частоте встречаемости утолщения КИМ между подгруппой с длительностью заболевания 10 лет и более с подгруппами с меньшей продолжительностью РА.

При РеА подгруппы с различной продолжительностью заболевания достоверно ($p>0,05$) не различались между собой по толщине КИМ сонных артерий.

Таким образом, при увеличении продолжительности РА происходит нарастание толщины КИМ сонных артерий, а также увеличивается частота встречаемости патологических значений толщины КИМ.

Изучалась взаимосвязь толщины КИМ с общей оценкой больным состояния своего здоровья и выраженностью болевого синдрома по ВАШ. У больных РА выявлена умеренная пря-

Таблица 2

Показатели корреляции ПЗВД ПА и данных липидного обмена в исследуемых группах

Показатель	Группа РА	Группа РеА	КГ
ОХС	–0,48 *	–0,13	0,16
ХС ЛПВП	0,4 *	–0,09	–0,04
ХС ЛПНП	–0,55 *	–0,17	0,21
ТГ	–0,15	0,04	0,08
ИА	–0,53 *	0,01	0,27

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

мая корреляционная зависимость между толщиной КИМ и общей оценкой больным состояния своего здоровья по ВАШ (r=0,3, p<0,05). У больных РеА такой взаимосвязи не установлено (r=0,37, p>0,05). Корреляционной взаимозависимости между толщиной КИМ сонных артерий и выраженностью болевого синдрома по ВАШ в группах сравнения не обнаружено (РА r=0,08, p>0,05; РеА r=0,12, p>0,05).

Во всех группах не было установлено зависимости между толщиной КИМ и СОЭ (РА r=–0,04, p>0,05; РеА r=–0,26, p>0,05; КГ r=0,09, p>0,05). При изучении ассоциации толщины КИМ с СРП, в группе РА была выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между данными показателями (r=0,79, p<0,001).

Увеличение содержания СРП в сыворотке крови сопровождается нарастанием толщины КИМ сонных артерий.

В группе РеА зависимости между уровнем СРП и толщиной КИМ каротид установлено не было (r=–0,07, p>0,05). Так же и в КГ, уровень СРП и толщина КИМ не были взаимосвязаны (r=–0,003, p>0,05).

Анализировалась ассоциация толщины КИМ с выраженностью суставного синдрома. Установлено, что при РА вовлечение большего числа суставов сопровождается нарастанием толщины КИМ. При проведении корреляционного анализа в группе РА получена прямая умеренная зависимость между индексом Ричи и толщиной КИМ (r=0,43, p<0,05).

Получены достоверные (p<0,05) различия по толщине КИМ между подгруппами с II, III и IV рентгенологическими стадиями РА.

В группе РеА зависимости между толщиной КИМ и выраженностью суставного синдрома, оцененного с помощью индекса Ричи, установлено не было (r=–0,14, p>0,05).

Также не выявлено достоверных (p>0,05) различий по толщине КИМ в подгруппах с разными рентгенологическими стадиями РеА.

Изучалось состояние КИМ при разной выраженности нарушений функциональных возможностей больных. В группе РА достоверных (p>0,05) различий по толщине КИМ между подгруппами с I, II и III классом функциональных нарушений опорно-двигательного аппарата не установлено. Аналогичная ситуация имела место в группе больных РеА, где подгруппы с разной функциональной недостаточностью суставов достоверно (p>0,05) не различались между собой по толщине КИМ сонных артерий.

В группе РА с серопозитивным вариантом заболевания толщина КИМ составила 0,83 мм (0,7-0,92), что было достоверно (p<0,05) больше, чем у больных с серонегативным РА, где толщина КИМ составила 0,76 мм (0,7-0,82). В подгруппе с серопозитивным РА не было корреляционной зависимости между толщиной КИМ сонных артерий и уровнем РФ в сыворотке крови (r=–0,01, p>0,05).

Толщина КИМ сонных артерий в подгруппе с экстраартикулярными проявлениями РА составила 0,95 мм (0,9–1,0), в подгруппе без таковых – 0,8 мм (0,7-0,87). По толщине КИМ эти две подгруппы больных РА достоверно (p<0,001) различались между собой. В подгруппе РА с системными проявлениями (14 человек) утолщение КИМ встречалось у 12 (85,7%) больных, у лиц с суставной формой заболевания – у 15 (24,6%). Была выявлена взаимосвязь между наличием системных проявлений РА и частотой встречаемости утолщения КИМ (χ^2=6,95, p<0,05).

Таким образом, наличие системных проявлений РА негативно сказывается на состоянии интима-медиального слоя сонных артерий.

Изучалась взаимосвязь толщины КИМ с состоянием липидного обмена. В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа толщины КИМ каротид с показателями липидного спектра сыворотки крови больных РА, РеА и в КГ.

Только в группе больных РА установлено наличие корреляционной взаимосвязи между толщиной КИМ и показателями липидного спектра сыворотки крови (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА). В группе РеА, как и в КГ, аналогичной зависимости не установлено.

Атеросклеротические бляшки были выявлены у 22 (29,3%) больных РА, в группе РеА – у 1(2,4%). Достоверно (χ^2=8,75, p<0,05) присутствие атеросклеротических бляшек в сосудах обследованных было ассоциировано с РА.

Таблица 3

Показатели корреляции толщины КИМ и показателей липидного обмена в исследуемых группах

Показатель	Группа РА	Группа РеА	КГ
ОХС	0,33 *	0,12	0,3
ХС ЛПВП	–0,29 *	–0,23	0,18
ХС ЛПНП	0,36 *	0,15	0,23
ТГ	0,17	0,2	0,13
ИА	0,36 *	0,29	0,2

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

В КГ очагов атероматоза в сосудах обнаружено не было. По частоте встречаемости очагового атеросклероза различий между группой РеА и КГ не было ($p>0,05$).

Суммарная площадь очагов атероматоза в группе РА оказалась 86 мм^2 (70,1-101,3), в группе РеА – 67,2 мм^2.

В подгруппе с очагами атероматоза возраст составил 44,5 года (42-47), в подгруппе без атеросклеротических бляшек – 35 лет (31-42). Установлено, что подгруппы больных с атеросклеротическими бляшками и без них статистически достоверно ($p<0,001$) различались между собой по возрасту. При проведении корреляционного анализа в подгруппе больных с атеросклеротическими бляшками не было установлено зависимости между суммарной площадью очагов атероматоза и возрастом больных РА ($r=0,07$, $p>0,05$).

Имели место статистически достоверные ($p<0,001$) различия по продолжительности РА между подгруппой с атеросклеротическими бляшками и без них. Продолжительность анамнеза РА в подгруппе с очагами атероматоза составила 12 лет (10-15), в подгруппе без атеросклеротических бляшек – 5 лет (3-8). Корреляционной взаимосвязи между продолжительностью заболевания и суммарной площадью очагов атероматоза в подгруппе больных с атеросклеротическими бляшками установлено не было ($r=0,07$, $p>0,05$).

Подгруппы с очагами атероматоза и без них не различались ($p>0,05$) по значениям общей оценки больным состояния своего здоровья и по выраженности болевого синдрома по ВАШ. В подгруппе больных с атеросклеротическими бляшками не установлено корреляционной зависимости между суммарной площадью очагов атероматоза и общей оценкой больным состояния своего здоровья по ВАШ ($r=0,3$, $p>0,05$). Также не установлено взаимосвязи с выраженностью болевого синдрома по ВАШ ($r=0,34$, $p>0,05$).

В таблице 4 представлены значения СОЭ и СРП у больных с очагами атероматоза и без них.

Не было выявлено достоверных различий ($p>0,05$) между указанными подгруппами по уровню СОЭ, при этом имело место различие по уровню СРП ($p<0,001$).

Взаимосвязи между суммарной площадью атеросклеротических бляшек и СОЭ в проведенном исследовании не было ($r=0,29$, $p>0,05$). Корреляционный анализ продемон-

Таблица 4

СОЭ и СРП у больных с атеросклеротическими бляшками и без них

Показатель	Подгруппа с атеросклеротическими бляшками	Подгруппа без атеросклеротических бляшек
СОЭ (мм/ч)	18,5 (15–32)	22 (15–30)
СРП (мг/л)	12,7 (9,5–18,3) *	5,2 (3,8–8,4)

Примечание: * – достоверные ($p<0,001$) различия по сравнению с подгруппой без атеросклеротических бляшек.

стрировал умеренную взаимосвязь между уровнем СРП и суммарной площадью атеросклеротических бляшек (r=0,43, p<0,05).

Установлено, что для больных, в сосудах которых выявлены атеросклеротические бляшки, был характерен выраженный суставной синдром. Индекс Ричи в этой подгруппе составил 16,5 (10-21), в подгруппе без очагов атероматоза – 11 (7-14). По выраженности суставного синдрома указанные подгруппы достоверно (p<0,05) различались между собой. Корреляционной взаимосвязи между суммарной площадью поражения атеросклеротическими бляшками и индексом Ричи не обнаружено (r=0,22, p>0,05).

В группе РА с атеросклеротическими бляшками 19 (86,4%) больных имели серопозитивный вариант заболевания. В подгруппе без очагового атеросклероза у 31 (58,5%) человека присутствовал в сыворотке крови РФ. Статистической достоверности (χ^2=1,02, p>0,05) ассоциация атеросклеротических бляшек с серопозитивностью РА не достигла. В то же время, в подгруппе больных с атеросклеротическими бляшками имела место корреляционная зависимость между уровнем РФ и суммарной площадью очагов атероматоза (r=0,52, p<0,05).

Системные проявления РА присутствовали у 12 (54,6%) человек с атеросклеротическими бляшками. В то же время, среди больных РА без очагового поражения сосудов экстраартикулярные проявления имели место только у 2 (3,8%) человек. Присутствие атеросклеротических бляшек в сосудах было статистически достоверно ассоциировано с наличием системных проявлений РА (χ^2=15,89, p<0,001).

Изучалась взаимосвязь суммарной площади поражения атеросклеротическими бляшками с показателями липидного спектра сыворотки крови. Не было выявлено статистически достоверной взаимосвязи между суммарной площадью атероматоза и показателями, характеризующими липидный обмен. Так же подгруппы между собой достоверно (p>0,05) не различались по уровням основных показателей липидного спектра сыворотки крови.

Заключение

1. Для РА характерно наличие субклинических изменений артерий атеросклеротического характера. У больных РА чаще, чем при РеА и в КГ, встречается дисфункция эндотелия. Для больных РА характерны более низкие значения ПЗВД ПА, чем в группе РеА и в КГ. В группе РА утолщение КИМ сонных артерий определяется чаще, чем при РеА и в КГ. Толщина КИМ сонных артерий у больных РА выше, чем в группе РеА и в КГ. При РА определяется поражения артериального русла атеросклеротическими бляшками.

2. Хроническая форма РеА не характеризуется преждевременным развитием атеросклеротических изменений артерий. Группа РА и КГ между собой не различаются по частоте встречаемости сниженных значений ПЗВД ПА, утолщения КИМ и атеросклеротических бляшек. Различий между группой РеА и КГ по уровням ПЗВД ПА и толщине КИМ сонных артерий не было установлено.

3. В группе РА ПЗВД ПА взаимосвязана с возрастом больных, длительностью ревматоидного воспаления, выраженностью суставного синдрома, рентгенологической стадией РА, уровнем СРП. Наличие системных проявлений негативно сказывается на функциональном состоянии эндотелия. При РА установлена зависимость между ПЗВД ПА и основными показателями липидного обмена (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА). Подгруппы больных с нормальными значениями ПЗВД ПА и сниженными достоверно различались по уровням ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ИА.

4. При РА имеет место статистическая зависимость между толщиной КИМ сонных артерий и возрастом, длительностью анамнеза РА, общей оценкой больным состояния своего здоровья по ВАШ, выраженностью суставного синдрома, рентгенологической стадией РА, уровнем СРП. Утолщение КИМ у больных с системными проявлениями встречалось достоверно чаще, чем у лиц с суставной формой заболевания..

В группе РА обнаружена взаимосвязь между толщиной КИМ сонных артерий и показателями липидного спектра сыворотки кро-

ви (ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА). Выявлены статистически значимые различия между больными с нормальными значениями толщины КИМ и с ее утолщением по уровням ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ИА.

5. Больные РА, в сосудах которых обнаружены атеросклеротические бляшки, по сравнению с лицами без очагов атероматоза были старше, имели большую продолжительность РА, характеризовались более высоким уровнем СРП в сыворотке крови и выраженным суставным синдромом. Наличие атеросклеротических бляшек взаимосвязано с системными проявлениями РА.

Суммарная площадь атеросклеротического поражения взаимосвязана с уровнями РФ и СРП.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Проведение при РА ультразвуковой ангиографии с целью своевременного выявления ранних доклинических стадий атеросклеротического поражения артериального русла.

2. Проведение диагностических мероприятий особенно показано у больных старшей возрастной группы, с длительным анамнезом РА, негативной общей оценкой больным состояния своего здоровья по ВАШ, высокими уровнями РФ и СРП, выраженным поражением суставов, атерогенными сдвигами в липидном спектре сыворотки крови, а так же при наличии системных проявлений заболевания.

Литература

1. Cardiovascular admission and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in 1980s and 1990s / N. Goodson [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 54. – P. 1595-1601.
2. Kelly, C. What kills patients with rheuma- toid arthritis / C. Kelly, J. Hamilton // Rheumatology. – 2007. – Vol. 46. – P. 183-184.
3. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors / I.D. del Rincon [et al.] // Arthritis Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737-2745.
4. Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е.Л. Насонов // Вестн. РАМН. – 2003. – № 7. – С. 6-10.
5. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis / C. Han [et al.] // J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 33, N11. – P. 2105-2107.
6. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity / S. Hansel [et al.] // Atherosclerosis. – 2003. – Vol. 170. – P. 177-180.
7. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity / G. Vaudo [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 31-35.
8. Roman, M.J. Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases / M.J. Roman, J.E. Salmon // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2346-2355.
9. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factor / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] //Arthritis Care and Research – 2007. – Vol. 57. – P. 1074-1080.
10. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls – the role of inflammation / L.-S. Tam [et al.] // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 718-723.
11. Lack of echocardiographic and doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors / C. Gonzalez-Juanatey [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2006. – Vol. 35. – P. 333-339.
12. Hamdulay, S.S. When is arthritis reactive / S.S. Hamdulay, S.J. Glynne, A. Keat // Postgraduate Medical Journal. – 2006. – Vol. 82. – P. 446-453.
13. Khan, M.A. Update on spondyloarthropathies / M.A. Khan // Ann. Intern. Med. – 2002. – Vol. 136. – P. 896-907.
14. Deer, T. Cardiac conduction manifestations of Reiter's syndrome / T. Deer, G. Rosencrance, S. Chillag // South. Med. J. – Vol. 84. – P. 799-800.
15. Coronary artery stenosis in Reiter's syndrome: a complication of aortitis / Y.T. Hoogland [et al.] // J. Rheumatol. – 1994. – Vol. 21. – P. 757-759.
16. Cardiac findings of reactive arthritis: an observational echocardiographic study / T. Hannu [et al.] // Rheumatol. Int. – 2002. – Vol. 21. – P. 169-72.
17. High prevalence and incidence of sexually transmitted diseases in urban adolescent females de spite moderate risk behaviour / R.F. Bunnell [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 180. – P. 1624–1631.
18. Incident Chlamydia trachomatis infections among inner-city adolescent females / G.R. Burstein [et al.] // JAMA. – 1998. – Vol. 280. – P. 521-526.
19. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F.C. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1988. – P. 315-324.
20. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999 / J. Braun [et al.] // Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 2185-2192.

Поступила 15.08.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ПОПЛАВЕЦ Е.В., 2010

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЮНОШЕЙ ДОПРИЗЫВНОГО И ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

ПОПЛАВЕЦ Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра военной подготовки и экстремальной медицины

Резюме. Проведено обследование 239 юношей допризывного и призывного возраста (16-27 лет): с синдромом функциональной диспепсии – 74, эрозивно-язвенной патологией желудка и двенадцатиперстной кишки – 52, группа контроля – 113. Макротрофный и микротрофный соматотипы у юношей до- и призывного возраста являются факторами, повышающими шансы развития гастродуоденальной патологии ($p<0,05$) и ассоциированными ($r_s>0,3$; $p<0,05$) с оценкой болевого синдрома и параметрами иммунитета. Выявлены эффекты влияния ($p<0,05$) гастродуоденальной патологии на снижение параметров клеточного иммунитета и повышение параметров гуморального иммунитета. Содержание трасформирующего фактора роста β1 (ТФР- β1) в сыворотке крови у юношей призывного возраста выше ($p<0,05$) при наличии гастродуоденальной патологии и ассоциируется ($r>0,3$; $p<0,05$) с выраженностью клинических проявлений, изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани, состоянием трофологического статуса, проатерогенными изменениями липидного профиля крови, напряжением адаптационных механизмов организма, определяемым по показателям гормонального и психовегетативного статуса и супрессией клеточного иммунитета.

Ключевые слова: *гастродуоденальная патология, юноши, соматотип, гормоны, липиды, иммунный статус.*

Abstract. 239 adolescents of pre-conscription and military age (16-27 years) were examined: 74 – with functional dyspepsia syndrome, 52 – with erosive-ulcerous pathology of the stomach and duodenum, 113 – the control group. Macrotrophic and microtrophic somatotypes in adolescents of pre-conscription and military age are factors increasing the feasibility of gastroduodenal pathology development ($p<0,05$) and associated ($r_s>0,3$; $p<0,05$) with the estimation of pain syndrome and immunity parameters. Gastroduodenal pathology influence effects ($p<0,05$) on the reduction of cellular immunity characteristics and the increase of humoral immunity characteristics were revealed. The content of blood serum transforming growth factor β1 (TGF- β1) in adolescents of pre-conscription and military age is higher ($p<0,05$) in gastroduodenal pathology and is associated ($r>0,3$; $p<0,05$) with the intensity of clinical manifestations, isolated cardiac connective tissue defects, trophology status, proatherogenic changes of blood lipids, adaptation body mechanisms tension, determined by hormonal and psychovegetative status indices and suppression of cellular immunity.

Проблема охраны здоровья подростков актуальна не только для военных ведомств, обеспечивающих обороноспособность и безопасность страны, но и в более широком аспекте: это будущий производственный потенциал Беларуси, это здоровье и перспектива нации в целом. В 90-е годы специалисты педиатрической службы обратили внимание на факт ухудшения состояния здоровья школьников на фоне глобального процесса замедления темпов роста и созревания (децелерации) [1]. Становится понятно, что такие процессы должны отразиться на состоянии

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра военной подготовки и экстремальной медицины, e-mail: poplavets.l@tut.by. – Поплавец Е.В.*

здоровья молодежи допризывного и призывного возраста. Различные исследования показали, что в течение последних лет наблюдается негативная тенденция к увеличению заболеваемости юношей призывного возраста (за 5 лет на 42,6%) за счет достоверного увеличения терапевтической патологии на фоне снижения нетерапевтической [2]. В настоящее время от 20 до 50% юношей имеют ограничения в выборе профессии, годность к службе в Вооруженных Силах Республики Беларусь за последние годы не превышает 50-70% [3]. Рост хронической заболеваемости, ее омоложение затрудняют комплектование войск здоровым и физически крепким пополнением. Все это может привести к неблагоприятным последствиям для национальной безопасности страны.

В структуре общей заболеваемости среди подростков в Республике Беларусь болезни органов пищеварения на протяжении нескольких лет занимают второе место и составляют в среднем 3,4%, а в структуре состоящих на диспансерном учете детей и подростков болезни органов пищеварения занимают первое место и составляют 22,8% [4]. У 10-15% допризывников отмечается дефицит массы тела, который преимущественно связан с заболеваниями органов пищеварения и эндокринной патологией [3]. По данным европейского регионального бюро ВОЗ, считается, что около 80% всех заболеваний так или иначе связано с питанием, а 41% заболеваний – с основными детерминантами питания [5].

Многие авторы считают, что показатели, отражающие физическое развитие, являются основными показателями состояния здоровья населения. Антропометрические данные могут быть использованы в качестве критериев оценки здоровья и диагностики различных отклонений в организме [5, 3].

Кроме этого, известно, что соматотипические нарушения могут быть признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [6]. Точками соприкосновения в патогенезе дисплазии соединительной ткани, воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки могут быть генетическая обусловленность, нарушения вегетативной регуляции, элементный дисбаланс, снижение адаптационных возможностей организма, нарушения иммунитета и репаративных процессов, психосоматические нарушения, в равной мере характерные для подростков с соединительнотканными дисплазиями и пациентов с гастродуоденальной патологией [6]. В литературе недостаточно отражено комплексное состояние трофологического, иммунного и гормонального статуса у юношей допризывного и призывного возраста при заболеваниях органов пищеварения с учетом фенотипических особенностей и собственной субъективной оценки своего состояния.

Цель работы – изучить клинико-лабораторные особенности заболеваний гастродуоденальной зоны у юношей допризывного и призывного возраста.

Методы

Проведено одномоментное поперечное исследование 239 юношей допризывного и призывного возраста, из которых 118 находились на стационарном обследовании и лечении и 121 обследован амбулаторно. Группы пациентов сформированы по результатам анкетирования с помощью стандартного вопросника GSRS (Revicki D.A. et al., 1998), оценивавшего показатели субъективной клинической симптоматики патологии органов пищеварения (выраженность диарейного, диспепсического, констипационного, рефлюксного и синдрома абдоминальной боли по модифицированной нами визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) и подтвержденные архивными данными из медицинской документации. Объективную клиническую симптоматику оценивали по данным физикального обследования.

Критериями включения в исследование был мужской пол и возраст от 16 до 27 лет. Критериями включения в основную группу было наличие заболеваний гастродуоденальной зоны по результатам обследования или в анамнезе (n=126).

Критерии включения в подгруппу пациентов с синдромом функциональной диспепсии (Рим-III, 2006) [7]: наличие жалоб на боли

или дискомфорт в эпигастральной области, ближе к срединной линии, в течение не менее трех месяцев в течение последних шести месяцев, отсутствие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК (двенадцатиперстной кишки) при ФЭГДС (фиброгастродуоденоскопия), отсутствие эрозий и язв по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП (нестероидных противовоспалительных препаратов) (n=74).

Критерии включения в подгруппу пациентов с эрозивно-язвенной патологией: наличие пептической язвы или эрозии желудка или ДПК, наличие постъязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при ФЭГДС на момент осмотра или при предыдущих исследованиях, отсутствие осложнений дуоденальной язвы (кровотечение, перфорация, пенетрация, пилоробульбарный стеноз) по данным анамнеза, отсутствие приема НПВП (n=52).

Критерии включения в группу контроля: отсутствие заболеваний органов пищеварения по данным обследования, в анамнезе и по данным медицинской документации (n=113). В данной группе были юноши, у которых полностью отсутствовали симптомы диспепсического синдрома и синдрома абдоминальной боли и сопутствующая патология со стороны других систем, и те, которые имели отдельные жалобы со стороны органов пищеварения, но не удовлетворяли критериям синдрома функциональной диспепсии, что позволило выделить подгруппы здоровых (n=32) и практически здоровых юношей (n=81).

Средний возраст пациентов составил 19,0 (18,0÷21,0) лет, средняя длительность заболевания в основной группе оказалось равной 2,0 (1,0÷4,0) годам. Подгруппы пациентов с синдромом функциональной диспепсии (n=74), эрозивно-язвенной патологией (n=52) и группа контроля (n=113) были сопоставимы по возрасту.

Для изучения сопутствующей патологии (органов кровообращения, нервной и других систем) больным выполняли электрокардиографию, проводили консультацию кардиолога, невролога и других врачей-специалистов. Проводилась выкопировка данных о результатах обследования и наличии сопутствующей патологии из историй болезни стационарных больных, амбулаторных карт по месту учебы и первичных медицинских карточек призывников. Критерием исключения было наличие сопутствующей патологии в стадии обострения.

ФГДС выполняли по общепринятой методике, проводилась прицельная биопсия слизистой тела желудка, антрального отдела желудка и ДПК. При гистологических исследованиях использовалась модифицированная Сиднейская система (Хьюстон, 1994 г.). При ультразвуковом исследовании оценивали расположение, форму, контуры и особенности анатомического строения желчного пузыря, почек, желудка, диаметр и толщину стенки брюшной аорты, наличие малых аномалий сердца, толщину стенки желудка натощак и после водной нагрузки (обследуемым предлагалось выпить 1 литр негазированной питьевой воды).

Оценку болевой чувствительности проводили при помощи альгометра путем нажатия в зоне Захарьина-Геда до водной нагрузки и после. Определялись сила давления (кг) при начале болевых ощущений, предельная боль и интервал толерантности как разницу между предельной болью и началом болевых ощущений (кг).

Оценка соматотипа и трофологического статуса проводилась с использованием антропометрического, окружностного и калиперометрического методов, динамометрии кистей рук (Луфт В.М., 1999; Апанасенко Г.Л., 2005).

При обследовании обращалось внимание на все проявления наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ), которые были разделены согласно рекомендациям всероссийского научного общества кардиологов (Москва, 2009) в зависимости от органов, систем и тканей, вовлеченных в диспластический процесс на группы: костные, кожные, мышечные, суставные, глазные, сердечно-сосудистые, бронхо-легочные, органов брюшной полости, малого таза и почек и малые аномалии развития. Каждому признаку присваивался один балл. В случаях выявления увеличенного числа внешних или висце-

ральных признаков дисплазии, баллы суммировались и при наличии более трех признаков расценивались как синдром дисплазии соединительной ткани (ДСТ), наличие 2-3 признаков расценивалось как повышенная диспластическая стигматизация (ПДС). Критерием исключения было наличие дифференцированных форм соединительнотканной дисплазии (синдромов Морфана, Элерса-Данло, гипермобильности суставов) [6].

В качестве альтернативного метода также тяжесть синдрома НДСТ верифицировали по критериям оценки внешних фенотипических признаков Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева (1985) , в соответствии с которыми главными признаками считают плоскостопие, варикозное расширение вен, высокое нёбо, гипермобильность суставов, нарушения зрения, деформации грудной клетки и позвоночника, повышенную растяжимость кожи, арахнодактилию; а второстепенными – аномалии ушных раковин, зубов, прикуса, носовой перегородки, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, птеригодактилию и др. Степень выраженности НДСТ определялась вариантами сочетания главных и второстепенных признаков. В дополнение к ним отдельно оценивали сумму баллов висцеральных признаков ДСТ (мышечные и диафрагмальные грыжи, аномалии формы желчного пузыря, дуодено-гастральный и гастро-эзофагеальный рефлюкс, гастроптоз, аномалии строения почек и селезенки, спонтанный пневмоторакс, малые аномалии развития сердца).

Состояние вегетативной нервной системы оценивалось по вегетативному индексу (ВИ) Кердо (Kĭrdц, 1953). Показатели ВИ от +5 до -5 оценивались, как эйтония, > +5 – симпатикотония, < -5 – парасимпатикотония.

Наличие вегетативной дисфункции (ВД) устанавливали с помощью опросника А.М. Вейна (1998) с оценкой в баллах [8]. Для количественной оценки (в баллах) функционального состояния вербального уровня вегетативной регуляции, связанного с когнитивными функциями коры головного мозга, применен психологический опросник Спилбергера-Ханина с определением уровней личностной и ситуационной тревожности.

Клинико-лабораторные тесты включали общие анализы крови, мочи и кала. Концентрацию общего холестерола (ОХС), холестерола липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и триацилглицеридов (ТГ) определяли с использованием наборов фирмы Кормей-ДиАна (СП Беларусь-Польша). Содержание холестерола липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) рассчитывали по B. Rifting [9]. Содержание холестерола липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) рассчитывали по разнице концентрации ОХС и суммы ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП.

Иммунологическое обследование включало определение с помощью стандартных методик Т- и В-лимфоцитов, регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров), НСТ-тест, определение фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ) нейтрофилов в тесте с зимозаном, уровня сывороточных иммуноглобулинов A, M, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Определение содержания в сыворотке крови цитокина ТФР-β1 проведено методом иммуноферментного анализа стандартным набором фирмы DRG Instruments GmbH (Германия). Определение сывороточных антител (IgM, IgA и IgG) к антигену CagA Helicobacter pylori было проведено методом иммуноферментного анализа стандартным набором «ХеликоБест-антитела».

Определение трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола и андростендиона в плазме крови проведено по стандартным методикам при помощи радиоиммунологических наборов, выпущенных Институтом Биоорганической Химии (Минск).

Статистическая обработка полученных данных проведена средствами пакета MS Excel и статистического пакета Statistica 6.0 RUS в соответствии с рекомендациями по проведению статистического анализа, основанными на принципах доказательной медицины [10]. Применяли методы вариационной статистики, корреляционный, дисперсионный, одно- и многофакторный регрессионный, факторный и кластерный методы анализа. Для оценки несимметричных вариационных рядов ис-

пользовался критерий χ^2. Количественные статистические данные были представлены при нормальном распределении вариационного ряда в виде средней (M) ± среднее квадратичное отклонение (σ), а при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (25-75%).

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов

При анализе субъективной оценки функции органов пищеварения выявлены достоверные статистические различия выраженности каждого из оцениваемых синдромов в обследованных подгруппах (ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, $p<0,001$). Более выраженная субъективная оценка функции органов пищеварения была выявлена в подгруппе с эрозивно-язвенной патологией по синдрому абдоминальной боли, рефлюксному, диарейному и констипационному синдромам; в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии – по диспептическому синдрому, что и характеризует данную подгруппу, а также рефлюксному и болевому синдромам (табл. 1).

После проведенного лечения выявлено достоверное улучшение по данным субъективной оценки функции органов пищеварения в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии по рефлюксному, диспептическому и болевому синдромам, в подгруппе с эрозивно-язвенной патологией – также по рефлюксному, диспептическому, болевому и констипационному синдромам (табл. 1).

Число случаев сопутствующей патологии органов пищеварения в обследованных группах статистически значимо отличалось от подгруппы здоровых (0,0%). Наиболее часто (в 41,9%) сочетание с сопутствующей патологией органов системы пищеварения выявлено при синдроме функциональной диспепсии ($p<0,00001$). Это было выше, чем при эрозивно-язвенной патологии (11,5%), в подгруппе практически здоровых (9,9%). Число случаев сопутствующей патологии органов пищеварения при эрозивно-язвенной патологии (11,5%) не отличалось от подгруппы практически здоровых (9,9%, $p>0,05$). Число случаев сопутствующей патологии со стороны других органов и систем в подгруппах с синдромом функциональной диспепсии и эрозивно-язвенной патологией статистически не отличалось (соответственно – 18,9 и 23,1%, $p>0,05$), причем

Таблица 1

Субъективная оценка (ВАШ) функции органов пищеварения по GSRS

Синдромы (Me; 25÷75%)	Здоровые (n=32)	Практически здоровые (n=81)	Синдром функциональной диспепсии		Эрозивно-язвенная патология	
			до лечения (n=74)	после лечения (n=14)	до лечения (n=52)	после лечения (n=35)
Абдоминальная боль	0,0; (0,0÷0,0)	10,0*; (0,0÷35,0)	27,5*; (9,0÷62,0)	12,0**; (0,0÷25,0)	48,5*; (33,5÷79,5)	20,0**; (11,0÷40,0)
Рефлюксный	0,0; (0,0÷0,0)	0,0*; (0,0÷10,0)	22,0*; 0,0÷52,0)	19,5**; 0,0÷36,0)	31,0*; (0,0÷65,0)	6,0**; (0,0÷25,0)
Диспептический	0,0; (0,0÷0,0)	13,0*; (0,0÷31,0)	45,5*; (11,0÷91,0)	23,0**; (9,0÷49,0)	39,5*; (18,0÷64,5)	19,0**; (7,0÷31,0)
Диарейный	0,0; (0,0÷0,0)	0,0*; (0,0÷3,0)	0,0*; (0,0÷10,0)	0,0; (0,0÷13,0)	0,0*; (0,0÷21,0)	10,0; (0,0÷22,0)
Констипационный	0,0; (0,0÷0,0)	0,0*; (0,0÷6,0)	0,0*; (0,0÷15,0)	9,0; (0,0÷24,0)	2,5*; (0,0÷23,5)	0,0**; (0,0÷4,0)

Примечание: * – достоверность различий по тесту Манна-Уитни относительно подгруппы здоровых, ** – достоверность различий по тесту Вилкоксона для парных сравнений с уровнем до лечения.

в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии было статистически значимо ниже, чем в подгруппе практически здоровых (38,3%, p=0,01).

Психовегетативные показатели обследованных юношей характеризовались наличием (p=0,006) у большинства пациентов с гастродуоденальной патологией вегетативной дисфункции с преобладанием парасимпатикотонии, наиболее выраженным в группе функциональной диспепсии, и повышением (p <0,001) уровня ситуационной и личностной тревожности (табл. 2, рис. 1).

Эффект наличия гастродуоденальной патологии вносит вклад в дисперсию по снижению параметров вегетативного индекса в сторону парасимпатикотонии в 7,2% случаев (p=0,003) в основном за счет синдрома функциональной диспепсии (в 9,2% случаев при p=0,002). Статистически значимого эффекта влияния эрозивно-язвенной патологии на изменение параметров вегетативного индекса не выявлено (p=0,07). В подгруппе практически здоровых средний эффект влияния на повышение параметров психовегетативного статуса относительно подгруппы здоровых составил 17,2% (p<0,001) в основном при наличии сопутствующей патологии. Наличие сопутствующей патологии приводит к повышению уровня вегетативных изменений в 5,1% случаев (p<0,001), личностной и ситуационной тревожности в 8,3 и 8,1% случаев соответственно (p<0,001), снижению вегетативного индекса в сторону парасимпатикотонии в 2,0% случаев (p<0,05), что необходимо учитывать при анализе результатов.

Показатели гормонального профиля крови свидетельствовали о напряжении адаптационных систем организма [11] при наличии гастродуоденальной патологии, сохранявшемся и после лечения, и определяемом по повышению кортизола (p <0,0001), снижению андростендиона (p <0,05) в сыворотке крови, более выраженному в группе с эрозивно-язвенной патологией ДПК. В группе с эрозивно-язвенной патологией ДПК также обнаружено повышение содержания тироксина в крови, что свидетельствует о более выраженной и

Таблица 2

Оценка психовегетативного статуса

Характеристика (Me; 25÷75%)	Здоровые (n=32)	Практически здоровые (n=81)	Синдром функциональной диспепсии (n=74)	Эрозивно-язвенная патология (n=52)	F /p
Личностная тревожность (баллы)	34,5 (30,0÷38,5)	35,0 (31,0÷41,0)	38,0 (34,0÷44,0)	38,0 (35,0÷42,5)	12,3/ <0,001
Ситуационная тревожность (баллы)	37,5 (34,0÷41,5)	38,0 (35,0÷41,0)	40,0 (37,0÷45,0)	40,5 (37,5÷49,0)	11,4/ <0,001
Вегетативные изменения (баллы)	7,5 (3,0÷15,0)	9,0 (3,0÷16,0)	15,5 (7,0÷25,0)	14,5 (6,5÷24,5)	16,2/ <0,001
Вегетативный индекс	-4,3 (-19,1÷2,8)	-5,3 (-17,6÷2,4)	-10,6 (-18,4÷-2,6)	-8,9 (-13,4÷-2,6)	6,1/ 0,002
СВД, %	28,1%	30,9%	54,1%	50,0%	11,8/ <0,001
Оценка ВИ, %: -эйтония	34,4%	28,4%	28,4%	38,5%	5,9/ 0,004
-парасимпатикотония	43,8%	49,4%	56,8%	53,8%	
-симпатикотония	21,9%	22,2%	14,9%	7,7%	

Примечание: СВД – синдром вегетативной дисфункции, ВИ – вегетативный индекс, F – критерий Фишера статистической значимости текущего эффекта наличия гастродуоденальной патологии по данным однофакторного дисперсионного анализа относительно подгруппы здоровых, p – вероятность нулевой гипотезы.

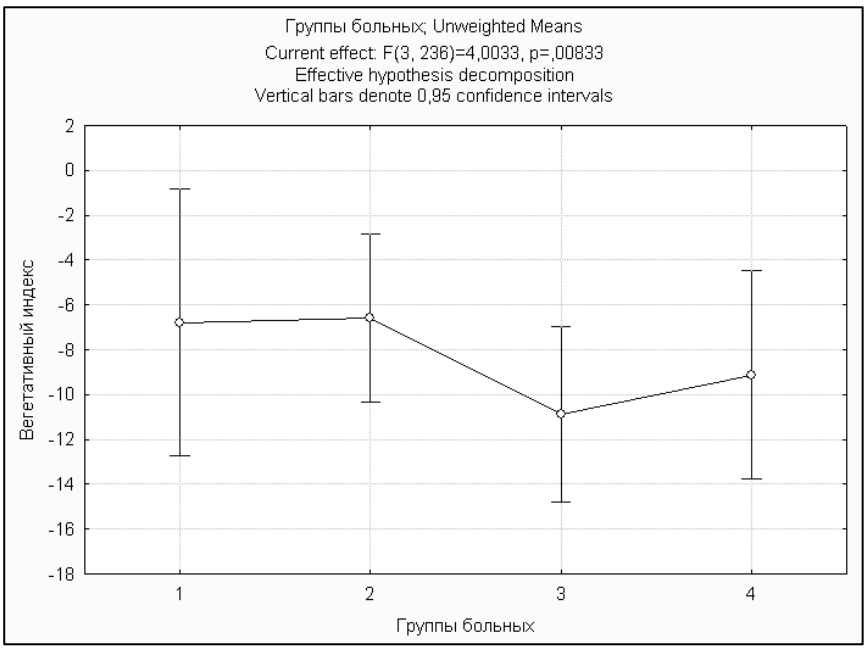


Рис.1. Показатели вегетативного индекса в обследованных группах.
Примечание: Группы больных: 1 – подгруппа здоровых, 2 – подгруппа практически здоровых, 3 – подгруппа с синдромом функциональной диспепсии, 4 – подгруппа с эрозивно-язвенной патологией.

длительной дизадаптации в этой группе [12]. Наибольший эффект на повышение содержания кортизола оказывает наличие синдрома функциональной диспепсии (33,8% при $p<0,001$), при этом наличие эрозивно-язвенной патология приводит к повышению уровня кортизола в 29,1% случаев, а общий эффект влияния гастродуоденальной патологии на повышение уровня этого гормона составляет 24,4% ($p<0,001$).

Показатели липидного профиля крови у юношей с гастродуоденальной патологией отличались проатерогенными сдвигами [13], определяемыми по повышению содержания общего холестерола ($p<0,001$) и холестерола липопротеидов низкой плотности ($p <0,05$), более выраженными при наличии эрозивно-язвенной патологии. По данным однофакторного дисперсионного анализа выявлено статистически достоверное влияние гастродуоденальной патологии на повышение параметров липидного спектра в основном при эрозивно-язвенной патологии (F-критерий 4,3-5,9 при $p<0,05$). Эффектов влияния синдрома функциональной диспепсии на изменение дисперсии параметров липидного спектра не выявлено ($p>0,05$). Эффект наличия гастродуоденальной патологии приводит к повышению липидных фракций в среднем в 21,1% случаев ($p<0,05$) за счет наличия эрозивно-язвенной патологии (29,1% случаев при $p<0,05$).

Характеристика антропоморфометрического и трофологического статуса обследованных юношей

Статистически значимых различий показателей антропометрических измерений в подгруппах обследованных лиц не обнаружено (ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, $p>0,05$). Выявлено снижение ($p<0,05$) мышечной силы кистей рук при наличии заболеваний гастродуоденальной зоны, по сравнению с контролем. Обнаружено увеличение числа юношей астенического типа телосложения в подгруппах с гастродуоденальной патологией (15,9% против 6,2% в группе контро-

ля; χ^2 Пирсона=9,6 при p=0,008) как с синдромом функциональной диспепсии, так и с эрозивно-язвенной патологией.

С учетом полученных данных, был проведен кластерный анализ по измеренным антропоморфометрическим параметрам. Было сформировано три соматотипических кластера. Первый кластер, в который вошли 38 человек, характеризовался наиболее высокими показателями веса, окружности живота и груди, процентным содержанием жира и показателями кистевой динамометрии (макротрофный кластер). Наиболее низкие показатели изученных параметров отмечаются в третьем, микротрофном кластере, состоящем из 97 человек. Второй, мезотрофный кластер из 104 человек, занимал среднее положение. Данные кластерного анализа были подтверждены путем разработки модели на основе дискриминантных функций. В модель вошли показатели веса, окружности шеи, толщины кожно-жировой складки над трицепсом, процентное содержание жира в организме и показатели динамометрии левой и правой кисти.

При изменении параметров соматотипа в сторону увеличения либо уменьшения шансы развития гастродуоденальной патологии возрастают в макротрофном кластере 2,53 раза, в микротрофном – 2,39 раза. Установлено повышение ($p<0,05$) абсолютного и относительного рисков и отношения шансов синдрома функциональной диспепсии как при микротрофном, так и при макротрофном типе телосложения (табл. 3). Установлено ($p<0,05$) повышение абсолютного и относительного рисков и отношения шансов эрозивно-язвенной патологии при микротрофном типе телосложения.

По тесту ранговой корреляции Спирмена выявлена статистически значимая ассоциация соматотипических кластеров с наличием аномальных хорд левого желудочка (r_s=0,3 при p=0,005) и обратная корреляция с содержанием иммуноглобулина G в сыворотке крови (r_s=-0,3 при p=0,009), базальной метаболической активностью нейтрофильных лейкоцитов (r_s=-0,5 при p=0,002), предельной болью (r_s=-0,3 при p=0,02) и интервалом толерантности боли (r_s=-0,3 при p=0,02). То есть с увеличением кластера, а, следовательно, при снижении трофологических показателей число аномальных хорд увеличивается, а иммунологические показатели и болевая выносливость снижаются.

Характеристика выраженности признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в обследованных группах

Наиболее распространенными признаками дисплазии соединительной ткани были нарушение зрения (20,5% от всех обследованных), деформации позвоночника (сколиоз, кифоз, кифосколиоз – 20,1%), плоскостопие (14,2%), пролапс митрального клапана (8,7%), изменение формы желчного пузыря (6,3%), аномалии почек (5,9%).

По данным однофакторного дисперсионного анализа сумма баллов ДСТ повышается при наличии сопутствующей патологии в подгруппе практически здоровых и статистически значимо выше при наличии гаст-

Таблица 3

Анализ факторов риска развития гастродуоденальной патологии при изменениях трофологического статуса

Показатели	Макротрофный кластер		Микротрофный кластер	
	значение	ДИ	значение	ДИ
Абсолютный риск (АР)	0,63	0,47÷0,78	0,62	0,52÷0,71
Повышение абсолютного риска (ПАР)	0,23	0,05÷0,41	0,21	0,10÷0,34
Относительный риск (ОР)	1,56	1,23÷2,03	1,53	1,49÷1,62
Повышение относительного риска (ПОР)	0,56	-	0,53	-
Отношение шансов (ОШанс)	2,53	1,16÷5,42	2,39	1,35÷4,22

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

родуоденальной патологии при оценке по Российским национальным рекомендациям (F-критерий=8,5 при p<0,001). При этом эффект наличия гастродуоденальной патологии вносит вклад в дисперсию в сторону увеличения числа признаков ДСТ в 10,5% случаев (p=0,0002) в основном за счет синдрома функциональной диспепсии (в 14,9% случаев при p<0,0001). Эффект наличия эрозивно-язвенной патологии вносит вклад в дисперсию по увеличению числа признаков ДСТ в 7,4% случаев (p=0,01). Статистически значимых различий эффектов влияния между подгруппами с синдромом функциональной диспепсии и эрозивно-язвенной патологии на изменение числа признаков ДСТ не выявлено (p>0,05).

При оценке по Милковска-Димитровой и А. Каркашеву по данным однофакторного дисперсионного анализа эффекта изменения числа главных признаков ДСТ при гастродуоденальной патологии не выявлено (p>0,05). Число второстепенных признаков ДСТ повышается при наличии гастродуоденальной патологии (F-критерий=5,5 при p=0,005) в основном при синдроме функциональной диспепсии. Эффект увеличения числа второстепенных признаков ДСТ при синдроме функциональной диспепсии составляет 3,9%. Эффекта изменения числа второстепенных признаков ДСТ при эрозивно-язвенной патологии не выявлено (p>0,05).

При оценке висцеральных признаков ДСТ выявлен эффект увеличения числа висцеральных признаков при наличии гастродуоденальной патологии (рис. 2). Эффект увеличения числа висцеральных признаков ДСТ при наличии гастродуоденальной патологии составляет 6,3% (при синдроме функциональной диспепсии – 8,1%, при эрозивно-язвенной патологии – 7,6% (p<0,01)). Эффект увеличения числа висцеральных признаков ДСТ в подгруппе практически здоровых составляет 10,2% в основном при наличии сопутствующей патологии со стороны других органов и систем (p<0,01). При наличии сопутствующей патологии эффект изменения числа второстепенных признаков ДСТ составляет 5,3% (p<0,001). Эффекта изменения числа второстепенных признаков ДСТ при сравнении подгруппы практически здоровых и основной группы больных не выявлено (p>0,05).

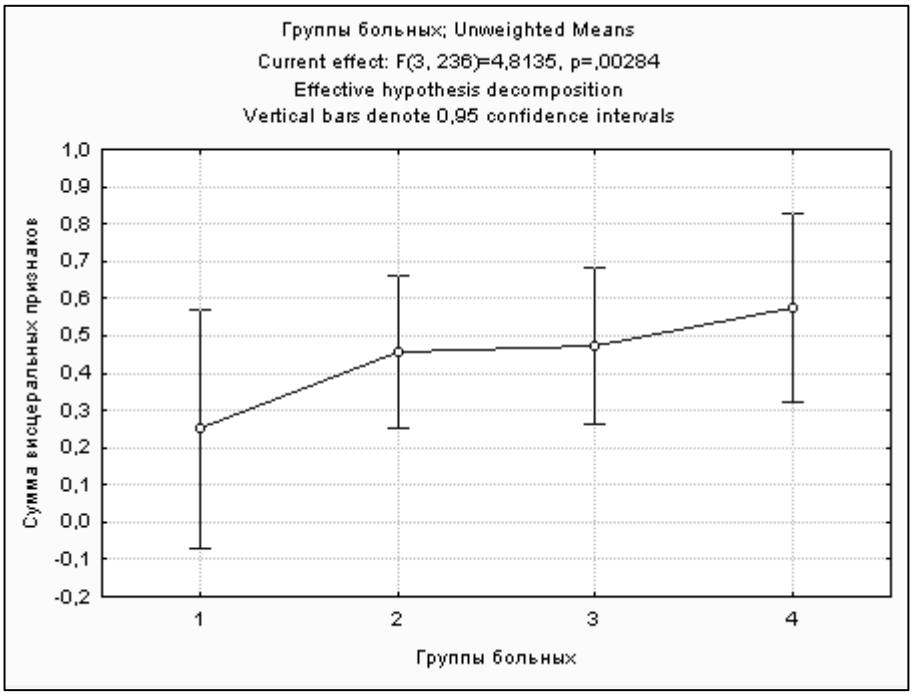


Рис. 2. Число висцеральных признаков ДСТ в обследованных группах.
Примечание: Группы больных: 1 – подгруппа здоровых, 2 – подгруппа практически здоровых, 3 – подгруппа с синдромом функциональной диспепсии, 4 – подгруппа с эрозивно-язвенной патологией.

Таким образом, при наличии патологии гастродуоденальной зоны наблюдается увеличение числа как внешних, так и висцеральных признаков ДСТ.

Характеристика иммунологических параметров обследованных юношей

По данным однофакторного дисперсионного анализа статистически значимо наблюдается снижение иммунологических показателей в подгруппах как с эрозивно-язвенной патологией, так и с синдромом функциональной диспепсии ($p<0,001$), по сравнению с подгруппы здоровых юношей (табл. 4).

Наличие гастродуоденальной патологии вносит вклад в дисперсию по снижению параметров иммунитета в среднем в 32,5% случаев ($p<0,001$): в 33,0% - при синдроме функциональной диспепсии ($p<0,001$) и в 32,7% – при эрозивно-язвенной патологии ($p<0,001$).

Выявлены эффекты влияния как синдрома функциональной диспепсии и эрозивно-язвенной патологии в отдельности, так и гастродуоденальной патологии в целом на снижение параметров иммунитета (снижение содержания Т-лимфоцитов общих и активных, Т-хелперов и супрессоров, иммунорегуляторного индекса, иммуноглобулинов классов А и М, фагоцитарной и цитотоксической активности нейтрофильных лейкоцитов и повышением содержания В-лимфоцитов, иммуногдобулинов класса G и циркулирующих иммунных комплексов). Между подгруппами с синдромом функциональной диспепсии и с эрозивно-язвенной патологией эффекта влияния на изменение иммунологических параметров не выявлено.

Наибольший процент положительных ответов при определении антител к Helicobacter pylori, по данным ИФА, было получен в подгруппе с эрозивно-язвенной патологией (93,8%), наименьший – в подгруппе практически здоровых (78,3%). В подгруппе с синд-

Таблица 4

Оценка иммунологических параметров в обследованных группах

Исследуемые параметры (Me; 25÷75%)	Здоровые (n=5)	Практически здоровые (n=15)	Синдром функциональной диспепсии (n=34)	Эрозивно-язвенная патология (n=29)	F/p
Т- лимфоциты общие (Е-РОК), %	58,0; 56,0÷64,0	46,0; 41,0÷51,0	50,5; 43,0÷54,0	50,0; 46,0÷55,0	15,9/ <0,0001
Т-лимфоциты активные (Еа-РОК), %	29,0; 27,0÷29,0	25,0; 20,0÷29,0	26,5; 21,0÷30,0	25,0; 22,0÷28,0	16,8/ <0,0001
Т-хелперы термические, %	42,0; 39,0÷45,0	32,0; 26,0÷34,0	32,5; 28,0÷36,0	31,0; 29,9÷37,0	14,4/ <0,0001
Т-супрессоры, %	17,0; 16,0÷19,0	15,0; 13,0÷17,0	16,0; 14,0÷18,0	16,0; 14,0÷20,0	17,9/ <0,0001
ИРИ	2,48; 2,405÷2,60	2,0; 1,7÷2,5	2,0; 1,7÷2,3	2,0; 1,5÷2,6	14,3/ <0,0001
В-лимф М-РОК, %	6,0; 4,0÷7,0	7,5; 5,0÷9,0	7,0; 7,0÷11,0	9,0; 6,0÷10,0	5,8/ 0,002
Ig A	1,4; 1,3÷1,8	1,8; 1,4÷2,3	2,0; 1,5÷2,4	1,7; 1,4÷2,3	11,7/ <0,0001
Ig G	11,5 11,1÷11,8	14,7; 12,0÷18,2	14,8; 10,9÷20,3	12,4; 11,1÷15,9	115,2/ <0,0001
Ig M	2,1; 1,6÷2,2	1,6; 1,2÷2,4	1,3; 0,9÷1,7	1,3; 0,9÷1,7	9,8/ <0,0001
ЦИК, ед.	36,0; 30,0÷38,0	31,0; 26,0÷43,0	41,0; 29,0÷61,0	38,0; 29,0÷47,0	17,4/ <0,0001

Примечание: F – критерий Фишера статистической значимости текущего эффекта по данным однофакторного дисперсионного анализа относительно подгруппы здоровых, p – вероятность нулевой гипотезы.

ромом функциональной диспепсии число положительных ответов на наличие антител к Helicobacter pylori составило 85,0% случаев, а в подгруппе здоровых – 81,5%, хотя при оценке наличия антител к Helicobacter pylori ранговым анализом вариаций по Краскелу-Уоллису статистически значимых различий не выявлено (p>0,05).

Характеристика показателей концентрации трансформирующего фактора роста β1 (TGF- β1) в сыворотке крови

Концентрация ТФР- β1 в сыворотке крови в группах пациентов как с эрозивно-язвенной патологией, так и с синдромом функциональной диспепсии была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (p<0,05 по тесту Манн-Уитни). По данным регрессионного анализа влияния возраста на показатели концентрации ТФР-β1 (p>0,05) не было выявлено ни в обследованных группах, ни по всем обследованным в целом. Содержание ТФР-β1 в сыворотке крови у обследованных лиц при наличии кардиологической патологии по всем группам было статистически значимо выше, чем у лиц из группы контроля без кардиологической патологии (p<0,05) (табл. 5).

Результаты дисперсионного анализа показывают, что эффект наличия патологии гастродуоденальной зоны на повышение в сыворотке крови содержания ТФР-β1 в обследованных группах составляет 13,0%, (F-критерий=5,72; p=0,006). Изолированный эффект наличия патологии сердечно-сосудистой системы на содержание ТФР- β1 в сыворотке крови составляет 14,0% (F-критерий=12,34; p = 0,001). Эффект влияния сопутствующей кардиологической патологии при наличии гастродуоденальной патологии на повышение концентрации ТФР- β1 в сыворотке крови составляет 11,7% (F-критерий=5,15; p=0,009). При исключении из анализа больных с сопутствующей кардиологической патологией изолированный эффект наличия патологии гастродуоденальной зоны на повышение концентрации ТФР-β1 в сыворотке крови составляет 39,1% (F-критерий=12,18; p<0,0001).

В результате корреляционного и регрессионного анализа (r>0,3; p<0,05) по категориальным переменным (квартильных показателей концентрации ТФР-β1) установлено, что увеличение концентрации ТФР-β1 в сыворотке крови у юношей допризывного и призывного возраста при наличии гастродуоденальной патологии характеризуется наличием взаимосвязей с клиническими проявлениями (диспептический и рефлюксный синдромы, длительность заболевания, частота обострений); с изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани (пролапсом митрального клапана, трикуспидальной регургитацией); состоянием трофологического статуса (определяемому по показателю индекса массы тела) и проатерогенными компонентами липидного профиля крови (общий холестерол, триацилглицериды, холестерол

Таблица 5

Показатели концентрации ТФР-β1 в сыворотке крови с учетом сопутствующей кардиологической патологии

Обследованные группы	Концентрация ТФР-β1, (Me; 25÷75%) нг/мл	Сопутствующая кардиологическая патология	Концентрация ТФР- β1, (Me; 25÷75%) нг/мл
Контроль	11,03; 5,9÷13,3	есть, n=9	13,7*; 12,0÷14,9
		нет, n=19	8,7; 4,9÷12,1
Синдром функциональной диспепсии	14,30*; 12,5÷16,0	есть, n=2	15,7*; 14,5÷17,0
		нет, n=9	14,2*; 12,5÷14,8
Эрозивно-язвенная патология	13,58*; 12,8÷15,2	есть, n=7	14,1*; 11,7÷16,0
		нет, n=13	13,5*; 13,0÷14,9

Примечание: n – число наблюдений в группе; * – p<0,05 по тесту Манн-Уитни относительно группы контроля без сопутствующей кардиологической патологии.

ЛПОНП); напряжением адаптационных систем организма, определяемым по показателям гормонального (кортизол, T_3, T_4) и психовегетативного статуса (уровень ситуационный тревожности), и супрессией клеточного иммунитета (определяемой по снижению в крови содержания общих Т-лимфоцитов и Т-хелперов). Статистически значимой взаимосвязи диспластических признаков с изменениями концентрации ТФР- β1 в сыворотке крови не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение

Установленные в данном исследовании такие особенности юношей до-и призывного возраста с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, как частое сочетание с сопутствующей патологией других органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы, признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и нарушениями трофологического статуса, вегетативной дисфункцией, лабораторными показателями напряжения адаптационных механизмов и системы иммунитета, дислипидемией, достаточно известны многим клиницистам [1, 4, 5, 6, 8, 9, 13].

Новизной данного исследования является оценка клинической значимости макротрофного и микротрофного соматотипов у юношей до-и призывного возраста как факторов риска гастродуоденальной патологии, ассоциированных с оценкой болевого синдрома и параметрами иммунитета. Анализ полученных данных позволил установить и оценить эффекты влияния гастродуоденальной патологии у обследованных юношей на уровне оценки вегетативной дисфункции и тревожности, показатели гормонального, липидного профиля крови и системы иммунитета. Оценен эффект влияния внешних и висцеральных признаков ДСТ как при заболеваниях желудка и ДПК, так и у практически здоровых юношей.

Цитокины группы TGF- β в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) выполняют функции регуляторов клеточного роста и дифференцировки, метаболизма протеинов экстрацеллюлярного матрикса, иммунологического гомеостаза и воспалительных реакций [14, 15]. Характерной особенностью ответа организма на исход инфекции Helicobacter pylori считается снижение регуляции TGF-β1 [15]. В то же время, патофизиологическая роль этого многофункционального цитокина при заболеваниях органов пищеварения в различных возрастных группах требует дальнейшего изучения. Новизной проведенного исследования является также оценка содержания ТФР- β1 в плазме крови у юношей до- и призывного возраста, раздельно установлены эффекты влияния гастродуоденальной и сердечно-сосудистой патологии на уровни данного цитокина. Установлены и оценены взаимосвязи содержания ТФР- β1 в плазме крови с целым рядом клинических и лабораторных характеристик.

Результаты проведенной работы и анализ полученных данных имеют не только теоретическое значение, но и позволяют повысить эффективность профилактических и реабилитационных мероприятий у юношей до- и призывного возраста с гастродуоденальной патологией.

Заключение

Проведенное комплексное обследование юношей допризывного и призывного возраста показало, что состояние трофологического статуса и соматотипы связаны с наличием патологии гастродуоденальной зоны. Макротрофный и микротрофный соматотипы у юношей до- и призывного возраста являются факторами, повышающими шансы развития гастродуоденальной патологии в среднем в 2,5 раза ($p<0,05$) и ассоциированными ($r_s>0,3$; $p<0,05$) с оценкой болевого синдрома и параметрами иммунитета.

При наличии патологии гастродуоденальной зоны наблюдается увеличение числа как внешних, так и висцеральных признаков ДСТ, однако их эффект влияния при гастродуоденальной патологии у обследованных юношей не превышает 5-10% ($p<0,05$).

Выявлены эффекты влияния ($p<0,05$) синдрома функциональной диспепсии и эрозивно-язвенной патологии в отдельности, так и гастродуоденальной патологии в целом, на снижение параметров клеточного иммунite-

та (снижение содержания Т-лимфоцитов общих и активных, Т-хелперов и супрессоров, иммунорегуляторного индекса, иммуноглобулинов классов А и М, фагоцитарной и цитотоксической активности нейтрофильных лейкоцитов) и повышение параметров гуморального иммунитета (содержание В-лимфоцитов, иммуноглобулинов класса G и циркулирующих иммунных комплексов).

Содержание ТФР-β1 в сыворотке крови у юношей призывного возраста выше ($p<0,05$) при наличии патологии гастродуоденальной зоны и ассоциируется ($r>0,3$; $p<0,05$) с выраженностью клинических проявлений, изолированными кардиальными дефектами соединительной ткани, состоянием трофологического статуса, проатерогенными изменениями липидного профиля крови, напряжением адаптационных систем организма, определяемым по показателям гормонального и психовегетативного статуса и супрессией клеточного иммунитета.

Литература

1. Красильников, В.И. О здоровье мужчин призывного возраста / В.И. Красильников // Казан. мед. журн. – 2004. – Т. 85, № 5. – С. 384-385.
2. Редненко, В.В. Заболеваемость лиц призывного возраста / В.В. Редненко, А.М. Литвяков // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 61 науч. сессии ун-та 21-22 марта 2006 г. – Витебск, 2006. – С. 482-484.
3. Лебедева, Н.Т. Медицинские аспекты формирования здоровья подрастающего поколения в Республике Беларусь // Здравоохранение. – 2001. – №1. – С. 22-24.
4. Близнюк, А.И. Заболеваемость болезнями органов пищеварения военнослужащих Республики Беларусь и пути ее снижения / А.И.Близнюк, А.А. Бова. // Медицинская панорама. – 2006. – №3. – С.45-47.
5. Дорошевич, В. И. Статус питания как один из основных критериев оценки состояния здоровья военнослужащих / В.И. Дорошевич, Д.И. Ширко // Военная медицина. – 2007. – №3. – С. 81-85.
6. Трисветова, Е.Л. Клинические проявления при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.Л. Трисветова // Здравоохранение. – 2007. – №4. – С. 46-49.
7. Пиманов, С.И. Римский III Консенсус: избранные разделы и комментарии: пособие для врачей / С.И. Пиманов, Н.Н. Силивончик. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 160 с.
8. Вейн, А.М. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. –752 с.
9. Rifting, B. Typing of hipolipoproteinemia / B. Rifting // Atherosclerosis. – 1970. – Vol. 11. – P. 545-546.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – Изд.: Медиа Сфера. – М., 2003. – 310 с.
11. Филаретова, Л.П. Компенсаторная гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов / Л.П Филаретова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. – 2007. – Т. 93, № 11. – С. 1217-1228.
12. Будневский, А.В. Тиреоидные гормоны и нетироидная патология / А.В. Будневский [и др.]. // Научн.-мед. вестн. Центрального Черноземья. – 2009. – № 36. – С. 113-122.
13. Gen, R. Effect of Helicobacter pylori Eradication on Insulin Resistance, Serum Lipids and Low-grade Inflammation / R. Gen, M. Demir, H. Ataseven // South Med. J. – 2010. – Vol.103, №3. P. 190-196.
14. Grainger, D.J.TGF-в and atherosclerosis in man / D.J. Grainger // Cardiovasc. Res. – 2007. – Vol. 74, N2. – P. 213-222.
15. Blobe, G.C. Role of Transforming Growth Factor Я in Human Disease / G.C. Blobe [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 1350-1358.

Поступила 07.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© НИКИТИНА Е.В., 2010

ЗАВИСИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ИЛ-1α И ФНО-α ОТ АКТИВНОСТИ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕАКТИВНОСТЬЮ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

НИКИТИНА Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проанализировано содержание ИЛ-1α, ФНО-α и активность гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) в предоперационном периоде у пациентов с низкой вегетативной реактивностью и их коррекция диазепамом. Обследовано 29 пациентов, госпитализированных для плановой операции, и 17 человек контрольной группы. О вегетативном статусе судили при помощи вегетативных индексов, уровень АКТГ и кортизола определяли методом РИА, содержание цитокинов исследовали методом ИФА. Установлено, что в предоперационном периоде у пациентов с преобладанием парасимпатической активности и низкой вегетативной реактивностью при практически неизменённой активности ГНС снижаются показатели ИЛ-1α и увеличивается ФНО-α. Введение диазепама в течение двух суток предоперационного периода таким пациентам снижает парасимпатическое влияние и активность ГНС, повышает вегетативную реактивность, что способствует повышению содержания ИЛ-1α и снижению ФНО-α. Таким образом, введение диазепама пациентам с преобладанием парасимпатической активности и низкой вегетативной реактивностью в течение двух суток предоперационного периода снижает активность ГНС, способствуя синтезу ИЛ-1α.

Ключевые слова: *интерлейкин 1-α, фактор некроза опухоли-α, диазепам, низкая вегетативная реактивность, АКТГ, кортизол.*

Abstract. The content of IL-1α, TNF-α and the activity of the pituitary-adrenal system (PAS) in the preoperative period in patients with low vegetative reactivity and their correction with diazepam were analysed.

29 patients hospitalized for planned operation and 17 persons of the control group were examined. The vegetative status was evaluated by means of vegetative indices, the level of ACTH and cortisol was determined by RIA method, the content of cytokines was determined by enzymoimmunoassay. It has been established, that in the preoperative period in patients with the prevalence of parasympathetic activity and low vegetative reactivity when PAS activity is practically not changed the indices of IL-1α decrease and those of TNF-α increase. Diazepam administration during two days of the preoperative period to such patients reduces parasympathetic influence and PAS activity, raises vegetative reactivity that contributes to increase of the content of IL-1α and decrease of TNF-α. Thus, diazepam administration to patients with the prevalence of parasympathetic activity and low vegetative reactivity during two days of the preoperative period reduces PAS activity, promoting IL-1α synthesis.

Эмоциональное напряжение, характерное для предоперационного периода [1], приводит к изменениям нейроиммуноэндокринных взаимоотношений и, как следствие, к изменениям в системе иммунитета [2]. Одним из центральных звеньев в этой сложной цепи взаимодействий является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось [3], которая функционирует в тесной связи с цитокинами [4]. Цитокины, являясь медиаторами нейроиммунных взаимоотношений [5,6], иг-

Адрес для корреспонденции: 210035, г.Витебск, ул. Терешковой, д. 14, кв. 114, д.тел. 52-21-35, моб. +375-33-316-10-25. – Никитина Е.В.

рают важную роль в реализации стресс-реакции [7]. Участие ИЛ-1 в реализации стресс-реакции обусловлено его влиянием на уровень глюкокортикоидов и центральные структуры мозга [8].

Симпатический и парасимпатический отделы вегетативной нервной системы (ВНС) участвуют в реализации центрально обусловленных изменений интенсивности иммунных реакций [9]. Существуют данные о динамике продукции цитокинов в связи с симпатической активностью и о наличии отрицательной связи между продукцией провоспалительных цитокинов и глюкокортикоидов [10]. Неоднотипность функционального состояния ВНС и гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС) в предоперационном периоде [11] позволяет предположить, что определённому функциональному состоянию ВНС с соответствующей активностью ГНС может соответствовать определённый цитокиновый профиль.

Целью исследования явилось изучение зависимости содержания ИЛ-1α и ФНО-α от активности гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде и их коррекция.

Методы

В предоперационном периоде обследовано человек: 29 пациентов травматологического и хирургического профилей (из них 27 пациентов с переломами конечностей, 1 пациент с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, 1 пациент с язвенной болезнью 12-перстной кишки), госпитализированных для планового оперативного вмешательства, и 17 человек контрольной группы, без гнойно-септических осложнений. Обследованными были мужчины и женщины в возрасте от 16 до 76 лет. Исследование проводилось с письменного согласия всех пациентов в два этапа:

1 этап – с 8.00 до 9.15 в день поступления в стационар;

2 этап – через 2 суток с 8.00 до 9.15, за 2 часа до операции.

У всех испытуемых определяли функциональное состояние ВНС, затем проводили забор крови для исследования активности ГНС и содержания ИЛ-1α и ФНО-α.

О функциональном состоянии ВНС судили по вегетативному индексу Кердо (ВИ) и индексу минутного объёма крови (QVm) [12].

ВИ указывает на вегетативную направленность: преобладание парасимпатотонии или симпатотонии.

ВИ = (1 – $АД_Д$ / ЧСС) х 100, где $АД_Д$ – уровень диастолического давления в мм.рт.ст. ЧСС – частота сердечных сокращений. ВИ с отрицательным знаком – преобладание парасимпатотонии, с положительным знаком – преобладание симпатотонии. В норме и покое ВИ = 5-7, что указывает на умеренное преобладание симпатотонии.

QVm характеризует степень вегетативной реактивности на предъявленный стимул.

$QVm = (АД_С – АД_Д)$ х ЧСС / ($АД_{С\ норм}$ – $АД_{Д\ норм}$) х $ЧСС_{норм}$, где в числителе показатели систолического ($АД_С$) и диастолического ($АД_Д$) давления и ЧСС конкретного пациента, а в знаменателе – «нормальные» показатели гемодинамики из таблицы Кассирского в зависимости от возраста и пола. В норме и в покое QVm ≈ 1,0.

На момент госпитализации всех испытуемых разделили на 3 группы:

I группа (n=14) – пациенты, которые не получали инъекции диазепама в предоперационном периоде, средний возраст 51,6±11,6 года.

II группа (n=15) – пациенты, которые в течение всего предоперационного периода (2 суток) утром и вечером получали внутримышечные инъекции 0,5% раствора диазепама по 2 мл, средний возраст 55,7±10,8 года.

У пациентов обеих групп QVm в момент госпитализации был ниже 1,0.

III контрольная группа (n=17) – здоровые люди, которые накануне и во время исследования не подвергались воздействию стрессирующих факторов, средний возраст 49,4±6,7 года.

О функциональном состоянии ГНС судили по содержанию в плазме крови пациентов АКТГ и кортизола. Содержание АКТГ и кортизола определяли радиоиммунным методом с помощью автоматического гамма – счёт-

чика «Визард» финской фирмы «Pribori Oy». Для определения АКГТ использовали тест – систему чешской фирмы «Immunotech», для определения кортизола использовали белорусскую тест – систему УП «ХОПИБОХ Национальной академии наук Беларуси».

Определение ИЛ-1α и ФНО-α в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи фотометра «Ф-300ТП» производства УП «Витязь» г.Витебск, Республика Беларусь с использованием тест-систем «ИФА-ФНО-альфа» и «ИФА-ИЛ-1альфа» производства ООО «Цитокин» г.Санкт-Петербург, Россия.

Оценили в динамике исследуемые показатели в каждой группе в течение предоперационного периода, сравнили полученные результаты между группами, определили корреляцию между показателями.

Полученные результаты обработали статистически, используя электронные пакеты анализа «Excel» и «STATISTICA 6.0» с применением таких непараметрических критериев, как Манна – Уитни, Вилкоксона и коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При сравнении показателей, полученных на первом этапе исследования, I и контрольной групп в I группе отмечено преобладание парасимпатотонии, более высокое содержание АКТГ, кортизола и достоверно ($p<0,05$) низкие показатели ИЛ-1α (таблица 1). При этом ФНО-α у пациентов был выше контроля. Увеличение АКТГ способствовало супрессии ИЛ-1α [13]. На втором этапе исследования наблюдалось снижение парасимпатотонии и увеличение QVm, активность ГНС практически не изменилась. Это сопровождалось дальнейшим снижением показателей ИЛ-1α, которые стали ещё более достоверно ($P<0,01$) низкими по сравнению с контрольной группой. В динамике значительно увеличились показатели ФНО-α. Таким образом, в условиях предоперационного эмоционального напряжения у пациентов с исходно низкой вегетативной реактивностью на фоне высокой активности ГНС отмечено высокое содержание ФНО-α, но значительно низкие показатели ИЛ-1α.

Таблица 1

Динамика содержания ИЛ-1α и ФНО-α у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде

Показатели	III группа (n=17)			I группа за 2сут. до операции (n=14)			I группа за 2ч. до операции (n=14)		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ВИ	4,41	-18,06	18,48	-10,50	-17,65	-3,75	-2,69	-17,65	10,26
QVm	0,84	0,72	0,90	0,81	0,71	0,91	0,90 •	0,81	1,04
АКТГ pg/ml	8,30	5,95	11,12	11,51	6,09	15,86	11,58	7,34	13,54
Кортизол nmol/l	358,51	233,58	525,92	417,97	308,97	482,72	399,66	309,44	459,03
ИЛ-1α pg/ml	434,0	322,0	962,0	165,32 *	18,60	337,55	138,80**	45,20	192,44
ФНО-α pg/ml	0	0	0,92	11,49	0	24,11	14,92	0	23,46

Примечание: * – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой (тест Манна-Уитни), $p<0,05$, ** – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой (тест Манна-Уитни), $p<0,01$, • – достоверность изменения признака во время предоперационного периода, (критерий Вилкоксона), $p<0,05$

Таблица 2

Динамика содержания ИЛ-1α и ФНО-α у пациентов с низкой вегетативной реактивностью в предоперационном периоде на фоне терапии диазепамом

Показатели	III группа (n=17)			II группа за 2сут. до операции (n=15)			II группа за 2ч. до операции (n=15)		
	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ВИ	4,41	-18,06	18,48	-17,65	-32,80	1,16	-7,14	-31,58	-2,56
QVm	0,84	0,72	0,90	0,82	0,69	0,88	0,88	0,75	1,10
АКТГ pg/ml	8,30	5,95	11,12	9,67	5,27	16,88	7,85	4,49	13,92
Кортизол nmol/l	358,51	233,58	525,92	403,28	296,42	493,63	358,03	309,86	477,05
ИЛ-1α pg/ml	434,0	322,0	962,0	170,50	106,57	554,0	190,0	107,35	526,0
ФНО-α pg/ml	0	0	0,92	1,87 *	0,36	15,42	0	0	1,73

Примечание: * – достоверность различий признака по сравнению с контрольной группой (тест Манна-Уитни), $p<0,05$.

На первом этапе исследования у пациентов II группы преобладала парасимпатотония с низкими показателями ИЛ-1α по сравнению с контролем (таблица 2). При этом содержание АКТГ и кортизола во II группе было значительно выше контроля. Сравнив между собой показатели I и II групп, полученные на первом этапе исследования, мы отметили более выраженное преобладание парасимпатотонии во II группе. При этом показатели АКТГ и кортизола в ней были значительно ниже по сравнению с I группой, ИЛ-1α несколько выше, а ФНО-α – ниже.

На фоне приёма диазепама у пациентов II группы к моменту операции парасимпатическая активность значительно снизилась, отмечено увеличение вегетативной реактивности и снижение на фоне транквилизирующего механизма действия диазепама активности ГНС. Снижение АКТГ и кортизола способствовало увеличению ИЛ-1α, ФНО-α имел тенденцию к снижению. При сравнении полученных результатов у пациентов двух групп на втором этапе исследования, отмечены высокие показатели ИЛ-1α у пациентов на фоне приёма диазепама. Кроме того, если у пациентов I группы в предоперационном периоде показатели ФНО-α увеличились, а ИЛ-1α снизились, то во II группе на фоне приёма диазепама динамика этих показателей была противоположной: содержание ИЛ-1α увеличилось, ФНО-α – снизилось.

Помимо транквилизирующе-седативного эффекта диазепам обладает ещё и транквилизирующе-активирующим эффектом [14]. В предоперационном периоде диазепам, снижая тревогу и устраняя тем самым причину для преобладания парасимпатотонии, способствовал активизации симпатического отдела ВНС [11]. Снижение парасимпатической активности в условиях предоперационного периода способствовало снижению активности ГНС, повышая ИЛ-1α, что должно, по нашему мнению, отразиться и на показателях системы иммунитета.

В каждой группе пациентов наблюдалась в той или иной степени отрицательная корреляция между величиной АКТГ и цитокинами.

Важно обратить внимание на пожилой возраст (51,6±11,6 и 55,7±10,8 года) пациентов обеих групп. Отмечена достоверно отри-

цательная корреляция между возрастом и ВИ у пациентов II группы накануне операции (r=-0,54; p<0,05). Это связано с истощением нервной системы на фоне стресса и с развитием астено-депрессивных состояний, характерных для пожилых людей.

Заключение

1. У пациентов с низкой вегетативной реактивностью 0,81(0,71;0,91) в течение предоперационного периода на фоне предоперационного стресса активируется симпатический отдел ВНС (ВИ от -10,50 (-17,65;-3,75) до -2,69 (-17,65;10,26)), увеличивается вегетативная реактивность до 0,90 (0,81;1,04), что на фоне практически не изменившейся активности ГНС (АКТГ от 11,51(6,09;15,86) до 11,58 (7,34;13,54) pg/ml и кортизол от 417,97 (308,97;482,72) до 399,66 (309,44;459,03) nmol/l) влечёт за собой снижение концентрации ИЛ-1α в сыворотке крови от 165,32 (18,60;337,55) до 138,80 (45,20;192,44) pg/ml и увеличение содержания ФНО-α от 11,49(0;24,11) до 14,92(0;23,46) pg/ml.

2. Введение же таким пациентам диазепама в течение 2-3 суток предоперационного периода способствует активации вегетативного статуса (ВИ от -17,65 (-32,80;1,16) до -7,14 (-31,58;-2,56), QVm от 0,82 (0,69;0,88) до 0,88 (0,75;1,10)), а также угнетению активности ГНС (АКТГ от 9,67 (5,27;16,88) до 7,85 (4,49;13,92) pg/ml и кортизола от 403,28 (296,42;493,63) до 358,03 (309,86;477,05) nmol/l), что, в свою очередь, способствует повышению содержания ИЛ-1α от 170,50 (106,57;554,0) до 190,0 (107,35;526,0) pg/ml и снижению ФНО-α от 1,87(0,36;15,42) до 0(0;1,73) pg/ml в сыворотке крови.

Литература

1. Полушин, Ю.С. Руководство по анестезиологии и реаниматологии / Ю.С. Полушин. – СПб., 2004. – 656 с.
2. Friedman, E.M. Environmental stress mediates changes in neuroimmunological interactions / E.M. Friedman, D.A. Lawrence // Toxicological Sciences. – 2002. – Vol. 67, N 1. – P. 4-10.
3. Chrousos, G.P. Regulation and dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / G.P. Chrousos // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. – 1992. – Vol. – 21. – P. 833-858.
4. Chrousos, G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation / G.P. Chrousos // New Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 332. – P. 1351-1362.
5. Рыбакина, Е.Г. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма / Е.Г. Рыбакина, Е.А. Корнева // Вестн. Росс.АМН. – 2005. – № 7. – С. 3-8.
6. Нейроэндокринная регуляция иммунитета / П.Н. Учакин [и др.] // Вестн. Росс. АМН. – 2007. – № 9. – С. 26-32.
7. Корнева, Е.А. Интерлейкин-1 в реализации стресс-индуцированных изменений функций иммунной системы / Е.А. Корнева, С.Н. Шанин, Е.Г. Рыбакина // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 292-302.
8. Шхинек, Э.К. Интерлейкин-1 в реализации иммунонейроэндокринных взаимосвязей / Э.К. Шхинек, Е.Г. Рыбакина, Е.А. Корнева // Успехи соврем. биологии. – 1993. – Т. 113, № 1. – С. 95-106.
9. The dialogue between the brain and immune system involves not only the HPA-axis / K. Schauenstein [et al.] // Z. Rheumatol. – 2000. – Vol. 59, N 2. – P. 1149-1153.
10. Вегетативное обеспечение иммунологических функций у здоровых людей, различающихся по уровню кратковременной памяти / Т.Я. Абрамова [и др.] // Сибир. онколог. журн. – 2005. – Т. 13, № 1. – С. 67-73.
11. Сергеенко, Н.И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н.И. Сергеенко. – Витебск, 2009. – 236 с.
12. Соловьева, А.Д. Методы исследования вегетативной нервной системы / А.Д. Соловьёва, А.Б. Данилов // Заболевания вегетативной нервной системы: руководство для врачей / А.М. Вейн [и др.]; под ред. А.М. Вейна. – М.: Медицина, 1991. – Гл. 2. – С. 39-84.
13. Пути взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем в регуляции функций организма / В.Н. Казаков [и др.] // Архив клин. и экспериментал. медицины. – 2004. – Т. 13, № 1-2. – С. 3-10.
14. Александровский, Ю.А. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств / Ю.А. Александровский, В.П. Чехонин – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 256 с.

Поступила 04.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ДИСПЛАЗИИ ШЕЙКИ МАТКИ

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

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**
*УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»***

Резюме. Статья посвящена усовершенствованию скрининга и лечения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. В исследовании представлена комплексная этапная схема диагностики и терапии женщин с предраковыми состояниями шейки матки, повышающая эффективность существующего скрининга за счет определения пациенток с повышенным риском возникновения цервикальной карциномы. Представлены этапы лечебно-диагностического алгоритма, рассчитана и обоснована экономическая эффективность от внедрения предлагаемой схемы.

Ключевые слова: *цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, лечебно-диагностический алгоритм, экономическая эффективность.*

Abstract. The article concerns the improvement of screening and treatment of patients with cervical intraepithelial neoplasia. The all-inclusive staging scheme of diagnosing and therapy of women with uterus neck precancerous conditions is presented in the research. It increases the efficiency of existing screening by means of sampling patients with the increased risk of cervical carcinoma occurrence. The stages of medical-diagnostic algorithm are presented, the economic efficiency from introduction of the offered scheme is calculated and substantiated.

Рак шейки матки (РШМ) является одной из наиболее серьезных медицинских и социальных проблем здравоохранения. По данным Белорусского канцер-регистра, в республике наблюдается рост заболеваемости раком шейки матки с 15,2 в 1999-2003 году, до 15,8 в 2004-2008 году на 100 тыс. женского населения [1]. Максимальные уровни заболеваемости раком шейки матки фиксируются в группе женщин 45-55 лет. В то же время, анализ повозрастных показателей заболеваемости указывает на увеличение числа больных младших возрастных групп [2].

Основой профилактики рака шейки матки является своевременное выявление и лечение истинных предраковых заболеваний. Сформировавшиеся в последние годы тенденции в лечении недостаточно эффективны, порой агрессивны, нередко приводят к отдаленным осложнениям, что диктует необходимость разработки эффективной системы прогнозирования течения заболевания. Одним из путей в этом направлении может быть выделение пациентов с повышенным риском возникновения цервикального рака на основании морфологических прогностически значимых изменений.

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, +375-44-772-44-87, e-mail: 5114528@rambler.ru. – Лесничая О.В.

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь папилломавирусной инфекции (ПВИ) с предопухолевыми заболеваниями и раком шейки матки. Многочисленные исследования свидетельствуют и о наличии связи между герпетической инфекцией гениталий и онкологическими заболеваниями шейки матки [3]. Для прогнозирования течения предопухолевого и опухолевого процесса имеет большое значение определение баланса пролиферативной активности и апоптоза [4].

Цель исследования – разработать комплексную этапную схему диагностики и терапии женщин с предраковыми состояниями шейки матки и провести расчет ее экономической эффективности.

Методы

С целью оценки значимости воспалительной инфильтрации, а также для морфологической характеристики процессов клеточного обновления при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН) шейки матки, прогнозирования их течения, унификации диагностики и оптимизации терапии был проведен анализ 61 цервикального биоптата женщин в возрасте 19-65 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в городской женской консультации Родильного дома № 2 г. Витебска, с морфологически верифицированными плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки и наличием воспаления.

Для более детального изучения морфологических критериев прогноза течения ЦИН III было исследовано 14 цервикобиоптатов женщин, состоявших на учете в Витебском областном клиническом онкодиспансере по поводу данной патологии. Средний возраст женщин составил 39,43±2,1 года.

Основой для анализа предраковых и опухолевых состояний шейки матки служила Гистологическая классификация опухолей женского полового тракта Всемирной организации здравоохранения [5]. 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 [6]. 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 [6].

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»).

Морфологические параметры оценивались при помощи светового оптического микроскопа «Carl Zeiss» Axiostar 40 при увеличении 100, 200 и 400.

Оценку выраженности признаков в препаратах шейки матки, окрашенных гематоксилином-эозином проводили полуколичественным методом [+, ++, +++]. Митотическую активность определяли по количеству фигур митоза на 10 репрезентативных полей зрения (РПЗ) с большим увеличением (х400). Количество митозов < 10 на 10 РПЗ оценивали как [+], >10 и < 20 как [++] и >20 как [+++]. Количество койлоцитов (на 10 репрезентативных полей зрения) < 100 оценивали как [+], 100-200 как [++] и >200 как [+++]. Частоту патологических митозов выражали в % к общему числу учтенных митозов: < 10% -[+], >10 и < 30% – [++], 30% и более - [+++] [7].

Оценка выраженности иммуногистохимической реакции Bcl-2 и p53 проводилась по общепринятой методике [8] светооптически при увеличении х400 и расценивалась как негативная, когда экспрессия факторов не определялась, [+] – менее 10% позитивных клеток, [++] – более 10% клеток средней интенсивности окраски, [+++] – более 50% клеток средней и интенсивной окраски.

Оценка затрат на скрининг предопухолевых заболеваний и опухолей шейки матки, а также затрат на наблюдение и лечение пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией и раком шейки матки согласно клиническим протоколам диагностики и лечения гинекологических болезней (приказ МЗ РБ от 05.02. 2007г. № 66). Базовые данные для расчета стоимости одного клинического случая дисплазии и рака шейки матки составлены по материалам экономического отдела УЗ «Витебский областной онкологический диспансер» на основании инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета [9].

Общая экономия от внедрения разработанного алгоритма рассчитывалась по формуле (формула 1) [10]:

$$Э_О = Э_Л + Э_Д + Э_Б - Т_З \quad (1)$$

где $Э_О$ – общая экономия от внедрения разработанного алгоритма.

$Э_Л$ – экономия от снижения затрат на лечение при внедрении алгоритма.

$Э_Д$ – экономия от сокращения потерь чистой продукции (ВВП) в результате снижения уровня временной утраты трудоспособности.

$Э_Б$ – экономия средств Фонда социальной защиты в результате снижения показателя временной утраты трудоспособности.

$Т_З$ – дополнительные затраты на диагностические мероприятия (ИГХ).

Коэффициент эффективности затрат рассчитывался по формуле (формула 2) [10]:

$$К_{ЭФ} = Э_О / Т_З \quad (2)$$

где $К_{ЭФ}$ – коэффициент эффективности затрат.

$Э_О$ – общая экономия от внедрения разработанного алгоритма.

$Т_З$ – дополнительные затраты на диагностические мероприятия (ИГХ).

Результаты и обсуждение

Хроническая папилломавирусная инфекция типами высокого онкогенного риска является необходимой частью для создания предопухолевого и злокачественного фенотипа. Факт реализации онкогенного потенциала ПВИ связан с рядом инициирующих кофакторов. Согласно проведенным нами исследованиям, одним из таких факторов является вирус простого герпеса II типа.

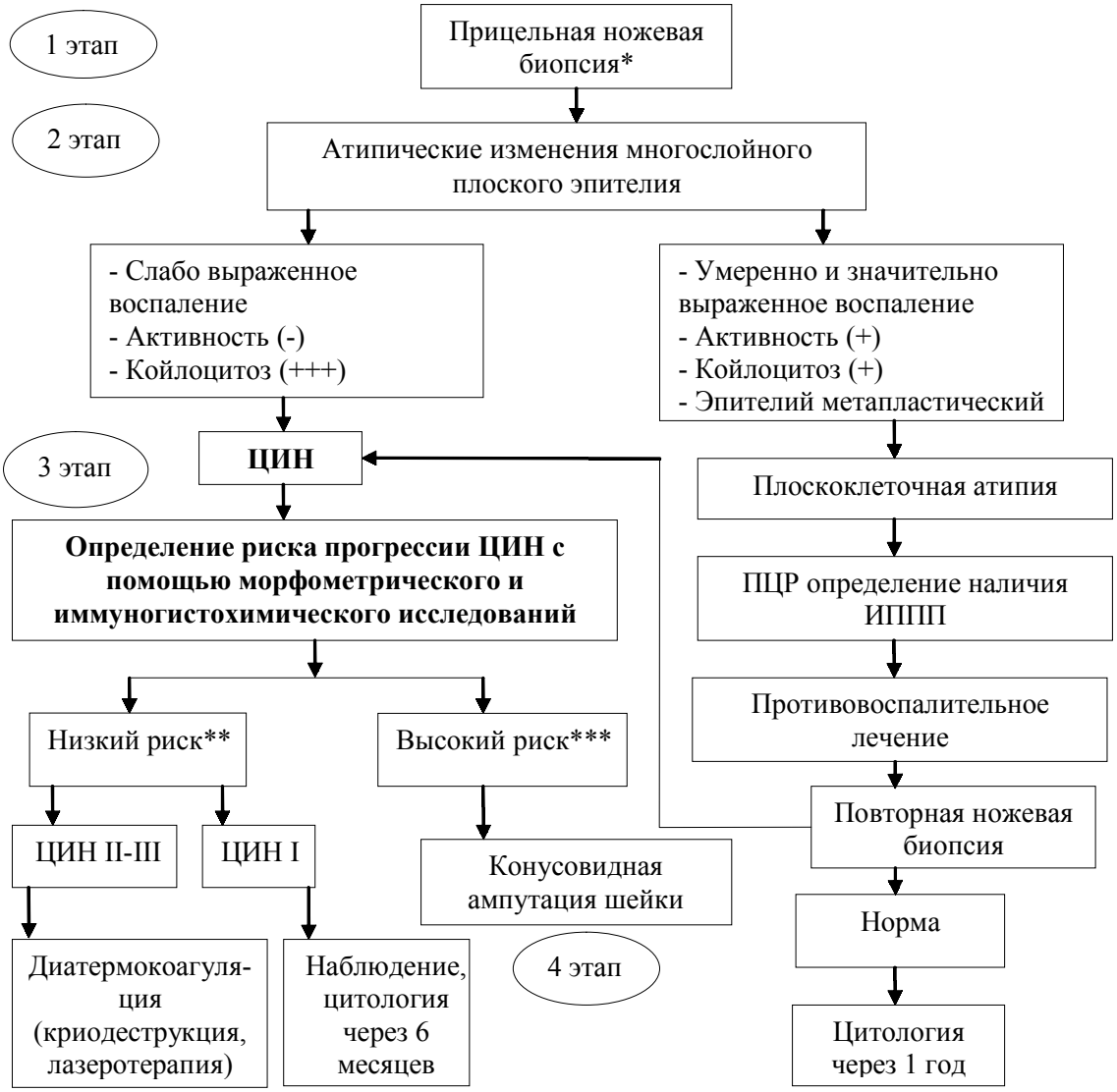
Полученные нами данные позволили разработать комплексную этапную схему мероприятий по профилактике рака шейки матки, которая повышает эффективность существующего скрининга за счет определения пациенток с повышенным риском возникновения цервикальной карциномы, что позволяет провести направленную, дифференцированную терапию и получить повышение терапевтического эффекта при снижении экономических затрат на лечение.

Такой подход позволил разделить всех пациенток на группы, в зависимости от риска возникновения цервикальной карциномы (рисунок 1), что дало возможность сформировать общую концепцию в лечении для каждой группы.

1-ый этап – диагностический. Прицельная ножевая биопсия. Материал для гистологического исследования может быть получен с помощью прицельной биопсии, выполненной с помощью скальпеля, лазерного луча, ультразвука, радиохирургическим методом. Однако предпочтение следует отдавать методу взятия ткани с помощью скальпеля (ножевая биопсия), так как он позволяет избежать травматизации клеток эпителия, которая, видоизменяя клетки, создает трудности в оценке состояния патологического очага и приводит к многократным, неоправданным повторным биопсиям.

Если патологическое образование на шейке матки распространяется внутрь цервикального канала, или если результаты цитологического исследования из канала свидетельствовали о ВПЧ инфекции или ЦИН, дополнительно производится диагностическое выскабливание слизистой оболочки цервикального канала.

2-ой этап – определение характера воспалительной инфильтрации. Нами установлено, что активность воспаления при значительно и умеренно выраженном цервиците может являться дифференциальным морфологическим признаком, свидетельствующим о



Низкий риск**	**Высокий риск*****
Низкоонкогенные типы ВПЧ	Высокоонкогенные типы ВПЧ
Митотическая активность +, ++	Митотическая активность +++
Патологические митозы +, ++	Патологические митозы +++
Негативная ИГХ реакция на антигены ВПГ II	Положительная ИГХ реакция на антигены ВПГ II
Экспрессия Bcl-2 отсутствует, или +	Экспрессия Bcl-2 ++, +++
Экспрессия p53 отсутствует, или +	Экспрессия p53 ++, +++

том, что имеющиеся атипические признаки следует рассматривать как вторичный процесс, обусловленный воспалительной реакцией, с тенденцией к обратному развитию при купировании воспаления. Согласно полученным нами данным, диспластические изменения многослойного плоского эпителия шейки матки, возникшие на фоне умеренного и резко выраженного активного воспаления, регрессируют в 66±0,06% (p=0,001) случаев при санации воспаления. Это обусловлено тем, что хронический активный воспалительный процесс значительной и умеренной степени выраженности замедляет процесс регенерации и приводит к диспластическим изменениям метаплазированного эпителия. Кроме того, случаи с регрессией диспластических изменений преимущественно протекают в метапластическом эпителии на фоне эпидермизирующейся псевдоэрозии и характеризуются низ-

ким уровнем койлоцитоза, что позволяет слабо выраженный койлоцитоз при активном воспалительном процессе также отнести к прогностическим маркерам транзиторной дисплазии, склонной к обратному развитию при санации воспаления.

Таким образом, на данном этапе алгоритма, после обнаружения атипических признаков в многослойном плоском эпителии шейки матки, следует оценить выраженность хронической воспалительной реакции, активность воспаления, уровень койлоцитоза. Интенсивность хронического воспаления и койлоцитоз оцениваются полуколичественным методом. В цервикальной строме в норме встречаются единичные лимфоциты и плазматические клетки. При обнаружении до 10 клеток лимфоплазмоцитарного ряда в одном поле зрения с большим увеличением (х400) хроническое воспаление расценивается как слабо выраженное. При высокой плотности круглоклеточного инфильтрата цервицит оценивается как значительно выраженный [11]. Промежуточный характер воспалительной инфильтрации свидетельствует об умеренно выраженном хроническом цервиците. В норме нейтрофильные лейкоциты в строме и эпителии шейки матки отсутствуют. При наличии нейтрофилов среди лимфоплазмоцитарной инфильтрации, воспаление считается активным.

Если в биоптате шейки матки имеет место значительно или умеренно выраженное активное воспаление, низкий уровень койлоцитоза, то диспластические признаки многослойного плоского эпителия не расцениваются как цервикальная интраэпителиальная неоплазия, а именуются как «плоскоклеточная атипия». После определения с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) наличия или отсутствия инфекций, передающихся половым путем (хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз), проводится этиотропное и противовоспалительное лечение. Если при повторной ножевой биопсии после купирования воспаления определяются диспластические изменения в многослойном плоском эпителии (МПЭ) эктоцервикса, то обнаруженные изменения относят к цервикальной интраэпителиальной неоплазии и переходят к 3-ему этапу алгоритма, если диагностируется норма, то цитологический скрининг проводится через год.

Таким образом, данный этап алгоритма позволяет выделить группу женщин, у которых атипические изменения цервикального эпителия обусловлены воспалением (являются транзиторными, не связанными с канцерогенезом) и избежать агрессивного лечения.

3-ий этап – определение риска прогрессии ЦИН. Данный этап основывается на морфометрическом и иммуногистохимическом исследованиях биоптатов с наличием цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также заключении ПЦР исследования о ВПЧ поражении. Светооптически и морфометрически определяются митотическая активность и количество патологических митозов. С помощью ИГХ выявляется наличие антигенов вируса простого герпеса II типа, а также характер экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 и онкопротеина p53. Согласно полученным нами данным, наличие инфицирования вирусом простого герпеса II типа является неблагоприятным прогностическим маркером при истинных предраковых процессах в шейке матки, так как приводит к повышению пролиферативной активности и способствует подавлению апоптоза. Средний и высокий уровни экспрессии Bcl-2 и p53 также являются неблагоприятными маркерами и позволяют отнести случай цервикальной интраэпителиальной неоплазии к группе с высоким риском прогрессии.

Патоморфологическое заключение, полученное после проведенных исследований биопсии шейки матки, даёт возможность определить риск прогрессии ЦИН и выбрать наиболее приемлемый метод лечения.

4-ый этап – выбор метода лечения ЦИН. Выбор тактики лечения цервикальной интраэпителиальной неоплазии осуществляется дифференцированно, в зависимости от результатов, полученных на предыдущем этапе алгоритма.

При высоком риске прогрессии заболевания рекомендуется выполнение конусовидной ампутации шейки матки. Манипуляцию

необходимо проводить в пределах здоровых тканей. Гистологическое изучение материала выполняется в серийных срезах, имеет не только диагностическое, но и лечебное значение.

Лечение в группе с низким риском прогрессии зависит от степени диспластических изменений. ЦИН I следует рассматривать как транзиторное состояние. Данные пациентки не нуждаются в хирургическом лечении, и подлежат наблюдению с выполнением цитологического исследования через 6 месяцев. Если диспластические изменения занимают половину и более толщи многослойного плоского эпителия, то, учитывая низкий риск прогрессии заболевания, будет достаточным применение одного из таких органосохраняющих оперативных методов, как диатермокоагуляция, криодеструкция или лазеротерапия.

При расчете экономической эффективности предложенного алгоритма учитывалось, что вероятность регрессии ЦИН I составляет 60%, ЦИН II – 40% и ЦИН III – 33%. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей. Согласно литературным данным прогрессия ЦИН I до ЦИН III наблюдается в 10% случаев, ЦИН II до ЦИН III – в 20%. Вероятность перехода ЦИН I в инвазивный рак составляет 1%, ЦИН II – 5%, ЦИН III – 12% [12]. Согласно результатам собственных исследований, среди обследованных женщин цервикальная интраэпителиальная неоплазия I степени выявляется у 79,07±6,28% пациенток, ЦИН II – у 13,95±5,35% женщин, ЦИН III – в 6,98±3,93% случаев.

Оценка экономической эффективности предложенной схемы основана на предотвращении случаев прогрессирования цервикальной интраэпителиальной неоплазии в рак шейки матки при использовании разработанного лечебно-диагностического алгоритма (таблица 1).

При внедрении разработанной методики предотвращается прогрессирование как ЦИН I и II в ЦИН III, так и ЦИН I, II и III в инвазивный рак шейки матки, достигается экономия бюджетных денежных средств за счет снижения расходов на лечение (31 070,4 у.е.) в расчете на 1000 пролеченных, а также имеют место экономия средств Фонда социальной защиты населения (5 110 у.е.) и уменьшение потерь чистой продукции (16 380 у.е.) за счет снижения количества дней нетрудоспособности.

Прогнозируемые затраты на проведение иммуногистохимического исследования в расчете на одного человека составляют 84,7 у.е.

Таблица 1

Расчет экономических потерь на 1000 случаев заболеваний дисплазией шейки матки при внедрении алгоритма скрининга и лечения без учета затрат на внедрение

Виды затрат	Экономические потери на 1000 женщин				Экономия у.е. (гр.2-гр.3-гр. 4-гр.5)
	рак шейки матки у.е.	при внедрении методики			
		ЦИН I	ЦИН II	ЦИН III	
Экономия от снижения затрат на лечение					
Диагностика и лечение	1122,4*36	324,4*8	325,6*7	557,7*8	31 070,4
Экономия от сокращения потерь чистой продукции (ВВП)					
Объем ВВП	23,4[1]*22*36	23,4[1]*4*8	23,4[1]*4*7	23,4[1]*4*8	16 380
Экономия средств Фонда социальной защиты населения					
Пособие по временной нетрудоспособности	7,3[2]*22*36	7,3[2]*4*8	7,3[2]*4*7	7,3[2]*4*8	5 110
Итого					52 560,4

Примечание: [1]по данным Национального статистического комитета Республики Беларусь; [2]по данным Фонда социальной защиты населения Министерства труда и социальной защиты Республики Беларусь.

Экономический эффект предлагаемой методики скрининга и лечения на 1000 женщин, заболевших цервикальной интраэпителиальной неоплазией, составит 14 784,2 у.е.

При этом коэффициент экономической эффективности затрат при расчете на 1000 пролеченных будет равен 0,39, то есть каждый доллар понесенных затрат на внедрение разработанной нами методики принесет 0,39 доллара США экономии.

Заключение

1. Разработан этапный алгоритм диагностики и лечения дисплазии шейки матки, который позволяет снизить заболеваемость и смертность от рака шейки матки, как путём улучшения гистологической диагностики с введением иммуногистохимического исследования, так и путем выявления прогностических критериев при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях. Разработанная схема способствует усовершенствованию скрининга истинной цервикальной предраковой патологии и помогает предупредить прогрессию дисплазии МПЭ с развитием карциномы. Выделение группы с низким риском прогрессии ЦИН позволяет избежать агрессивного лечения и его последствий. Разработанная методика дает возможность дифференцировать истинные предраковые состояния от атипических изменений, обусловленных воспалением.

2. При внедрении разработанной нами методики предотвращается прогрессирование как ЦИН I и II в ЦИН III, так и ЦИН I, II и III в инвазивный рак шейки матки, достигается экономия бюджетных денежных средств за счет снижения расходов на лечение (31 070,4 у.е.); а также имеют место экономия средств Фонда социальной защиты населения (5 110 у.е.) и уменьшение потерь чистой продукции (16 380 у.е.) за счет снижения количества дней временной нетрудоспособности. Экономический эффект предлагаемой методики скрининга и лечения в расчете на 1000 пролеченных женщин с цервикальной интраэпителиальной неоплазией составит 14 784,2 у.е. При этом коэффициент эффективности затрат на 1000 пациенток будет равен 0,39, то есть каждый доллар понесенных затрат на внедрение разработанной нами методики принесет 0,39 доллара США экономии.

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. Малярская, М.М. Проблема генитального герпеса в гинекологии и акушерстве / М.М. Малярская // Литобзор. – М., 1997 [Электронный ресурс]. – 1997. – Режим доступа: http://www.med2000.ru/perevod/article261.htm. Дата доступа: 13.07.2007.
4. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Г. Райхмана. – Казань, 2000. – 287 с.
5. Histologocal typing of female genital tract tumors. WHO / R.E.Scally [et al.] – Berlin: Heidelberg, 1994.
6. Кондриков, Н.И. Патология матки: иллюстрир. рук-во / Н.И. Кондриков. – М.: Практ. мед., 2008. – 334 с.
7. Кератоакантома. Клиника, диагностика, лечение, трансформация в рак / В.А. Молочков [и др.]. – М.: Бином, 2006. – 176 с.
8. Сравнительное изучение пролиферации (по выявлению антигена Ki-67) и активности ядрышковых организаторов при лечебном патоморфозе метастазов рака толстой кишки в печень / И.П. Бобров [и др.] // Материалы III съезда Росс. о-ва патологоанатомов под ред. Т.А. Федориной – ООО «ИПК «Содружество», Самара, 2009. – Т. 2. – С. 53-55.
9. Об утверждении инструкции о порядке исчисления себестоимости медицинской помощи и других услуг, оказываемых организациями здравоохранения, финансируемых из бюджета: Постановление Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 13 от 1.04.2004 г. – Минск, 2004.
10. Методики расчетов эффективности медицинских технологий в здравоохранении. МЗ Республики Беларусь / инструкция по применению. – Минск, 2003. – С. 8-11.
11. Аруин, Л. И. Новая международная морфологическая классификация гастрита (модификация сиднейской системы) / Л.И. Аруин // Арх. патологии. – 1997. – Т. 59, № 3. – С. 3-7.
12. Ostor, A.G. Natural history of Cervical Intraepithelial neoplasia: a critical review / A.G. Ostor // Int. J. GyneC. Pathol. – 1993. – Vol. 12. – P. 186-192.

Поступила 04.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КЛИШО В.Е., 2010

ВЛИЯНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ НА УРОВЕНЬ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ

КЛИШО В.Е.

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

Резюме. Исследована динамика уровня белков острой фазы воспаления у новорожденных детей с перинатальными поражениям ЦНС. Выявлено, что у таких детей имеется тенденция роста концентрации исследованных белков в венозной крови, по сравнению с пуповинной. Установлены средние корреляционные связи между уровнями С3 и С4 компонентов комплемента, ферритина и лактатдегидрогеназы, МВ – фракции креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы. Слабая взаимосвязь установлена между С3 компонентом комплемента и α1-кислым гликопротеином, С3 компонентом комплемента и лактатлегидрогеназой, С4 компонентом комплемента и α1-кислым гликопротеином, КФК и её МВ – фракцией, КФК и ГГТ. Определено, что наличие у новорожденного ребенка перинатального поражения нервной системы не влияет на средний уровень белков острой фазы воспаления, однако уровень С3 компонента комплемента, α1-кислого гликопротеина, креатинфосфокиназы и ГГТ у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС достоверно ниже, чем у детей без патологии ЦНС. И наоборот, уровни С4 компонента комплемента, МВ – фракции креатинфосфокиназы, ферритина и лактатдегидрогеназы у них достоверно выше по сравнению с детьми контрольной подгруппы.

Ключевые слова: *новорожденный, недоношенность, перинатальное поражение центральной нервной системы, белки острой фазы воспаления.*

Abstract. Dynamics of the level of proteins of acute phase of inflammation in newborn children with perinatal damages of the CNS was investigated. It has been found that such children have a tendency towards growth of concentration of the investigated proteins in the blue blood in comparison with the funic one. The average correlation relationships between the levels of C3 and C4 complement components, ferritin and LDG, MB – fractions of CPK and LDG have been established. The weak interrelation has been established between C3 complement component and α1 - acidic glycoprotein, C3 complement component and LDG, C4 complement component and α1 - acidic glycoprotein, CPK and its MB – fraction, CPK and GGT. It has been determined that the presence of perinatal damage of the nervous system in a newborn child does not influence an average level of proteins of acute phase of inflammation, however, the level of C3 complement component, α1-acidic glycoprotein, CPK and GGT in newborns with perinatal damage of the CNS is reliably lower, than in children without any pathology of the nervous system. And on the contrary, the levels of C4 complement component, MB – fractions of CPK, ferritin and LDG in them are reliably higher in comparison with children of the control subgroup.

В клинической практике широко используется определение белков острой фазы воспаления, что обусловлено их ключевой ролью в каскаде реакций неспецифической защиты при патологических процессах.

Адрес для корреспонденции:210029, г. Витебск, ул. Смоленская, д.8, к.5, кв.22, тел. 8 (029) 899-95-95, 8 (212) 23-47-98. – Клишо В.Е.

Под термином «белки острой фазы» понимают группу белков, выявляемых в сыворотке крови и других биологических жидкостях в острую фазу воспаления любой этиологии и обладающих различными физиологическими свойствами. Общей характеристикой белков данной группы является их выраженная опсонизирующая, антипротеолитическая

и бактериостатическая активность, а также способность к связыванию свободных радикалов, усилению коагуляции крови и активации системы комплемента [1].

Реакция белков острой фазы на воспалительный процесс в организме человека неодинакова, в связи с чем их можно разделить на несколько групп.

К первой группе белков острой фазы, концентрация которых повышается в самом начале воспаления, относят С-реактивный белок и амилоидный белок А сыворотки крови [2]. Наиболее изученным и широко используемым в практике является CRP, уровень которого увеличивается в первые 6-8 ч и достигает максимума на 2-е сутки от начала заболевания, превышая часто исходный уровень в 20-100 раз [1, 3]. При эффективном лечении бактериальной инфекции снижение уровня CRP начинается с 3-х суток, а на 6-10-й день он возвращается к норме.

Вторую группу составляют белки, концентрация которых начинает увеличиваться через 24 ч от начала воспаления. К ней относятся alpha 1-антитрипсин (α1-AT), alpha 1-кислый гликопротеид (α1-AG) и гаптоглобин (Hp).

Концентрация этих белков увеличивается в 2-5 раз по сравнению с исходной; нормализация же происходит более медленно, чем уровня CRP.

К белкам третьей группы относятся С3 и С4 компоненты комплемента и церулоплазмин, концентрация которых начинает увеличиваться через 48 ч от начала заболевания и достигает уровня, в среднем в 5 раз большего по сравнению с исходным. Однако в ряде случаев уровень этих белков не превышает верхней границы нормы, что затрудняет интерпретацию результатов исследования и требует оценки их концентрации в динамике [2, 5].

К четвертой группе белков острой фазы относят белки, концентрация которых изменяется в минимальной степени, однако их роль в острой фазе воспаления значима: иммуноглобулины и alpha 2-макроглобулин (AMG).

Следует отметить, что отдельные белки острой фазы являются неспецифическими маркерами бактериальной инфекции и могут ответить реакцией на неинфекционную патологию, в связи с чем считается целесообразным одновременное определение нескольких белков в сыворотке крови больного [1, 3, 6].

У новорожденных детей динамика уровня белков острой фазы в процессе инфекционного воспаления изучена недостаточно. Несмотря на большое количество работ, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, посвященных диагностическому значению CRP и некоторых других острофазовых белков при ряде патологических состояний у новорожденных детей, остается множество нерешенных вопросов, связанных в первую очередь с оценкой чувствительности и специфичности этих показателей [4-7].

Динамика уровня белков острой фазы при развитии бактериальной инфекции у новорожденных детей имеет не только возрастные, но и индивидуальные особенности. Такие факторы, как перинатальная гипоксия, родовая травма, гормональная терапия и др., оказывают существенное влияние на динамику воспалительного процесса. Кроме того, интенсивность и длительность воспалительных реакций при бактериальных инфекциях у новорожденных детей зависит от морфофункциональной зрелости организма. Все это затрудняет интерпретацию данных о концентрации острофазовых белков в сыворотке крови у новорожденных детей [7-10].

Целью нашего исследования явилось изучение динамики уровня некоторых белков острой фазы в сыворотке крови недоношенных новорожденных перинатальными поражениями головного мозга.

Методы

Для достижения поставленной цели нами было обследовано 75 недоношенных новорожденных с высоким риском реализации ВУИ. В исследуемой группе было 34 девочки и 41мальчик. Срок гестации варьировал от 27 до 36 (32,75 ± 0,26) недель. Дети находились на обследовании и лечении в педиатрическом отделении для недоношенных детей (II этап выхаживания), куда переводились из роддомов г. Витебска и ЦРБ на 1 – 28 (12,15

±0,704) сутки жизни. Длительность пребывания детей в стационаре составила 9-85 (36,58±2,07) дней.

Проводился забор пуповинной крови в родильном зале и венозной крови в педиатрическом отделении для недоношенных детей. Исследование белков острой фазы (α1-кислый гликопротеин, С3 и С4 компоненты комплемента, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), γ-глутаматаминотрансфераза (ГГТ), креатанфосфокиназа (КФК), МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ), ферритин) проводили в центральной научно-исследовательской лаборатории иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «ScreenMaster», используя реактивы чешской фирмы «Lachema» и контрольные сыворотки фирм «Boehringer Mannheim» и «Human».

Полученные в ходе исследования данные обработаны статистически с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Анализ антенатального развития детей обследованной группы показал, что у всех из них имело место осложненное течение внутриутробного периода. Наиболее часто встречающимися осложнениями беременности явились: угроза прерывания, многоводие, задержка внутриутробного развития плода, хроническая внутриматочная гипоксия, фетоплацентарная недостаточность, истмико-цервикальная недостаточность, кольпит.

Из 75 обследованных детей 60 детей имело патологию центральной нервной системы (ЦНС), эти дети составили основную группу. При этом у 43 детей основным клиническим диагнозом являлась «энцефалопатия новорожденного», а у 17 – «церебральное нетравматическое кровоизлияние». 15 детей не имело патологии ЦНС, и они составили группу сравнения.

В клинической картине у обследованных детей доминировали признаки поражение ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения (59 детей). Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания: у всех новорожденных отмечалось ослабленное дыхание и выслушивались крепитирующие хрипы. У обследованных детей также отмечались неонатальная желтуха, анемия смешанного генеза, вторичная кардиопатия, функционирующее овальное окно. Всем детям проводилась тера-

Таблица 1

Уровень белков острой фазы в пуповинной крови новорожденных детей

показатель	Результат исследования	норма в пуповинной крови
Креатинфосфокиназа	от 2,1до 548,4 (221,14 ± 35,97)	<456 МЕ/л
Креатинфосфокиназа МВ – фракция	от 42,5 до 499,1 (203,67 ± 38,42)	< 4 – 6% (<15 МЕ/л)
Лактатдегидрогеназа	от 450,8 до 1614 (965,14 ± 116,72)	<1103 МЕ/л
γ – Глутаматаминотрансфераза	от 40,6 до 236,5 (120,94 ± 18,57)	М. 10,4 – 33,8 МЕ/л Ж. 8,8 – 22,0 МЕ/л Новорожденные в 5 раз больше Недоношенные в 10 раз больше
α - кислый гликопротеин	от 235,46 до 315,66 (270,91 ± 7,8)	500 – 1400 мг/л
С3 компонент комплемента	от 597,99 до 1537,81 (783,58 ± 69,24)	800 – 1500 мг/л
С4 компонент комплемента	от 72,88 до 159,48 (101,86 ± 6,01)	150 – 450 мг/л
Ферритин	от 46,04 до 253,18 (107,27 ± 22,54)	25 – 200 мкг/л

пия согласно выставленным диагнозам в соответствии с отраслевыми стандартами.

Вес детей исследуемой группы при рождении варьировал от 960 до 3710 (1846,63±47,26) г., рост – от 32 до 54 (42,99±0,35) см, окружность головы – от 23 до 34 (29,51±0,21) см, окружность груди – от 21 до 37 (27,25±0,25) см. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составила от 1 до 8 (6,06±0,13) баллов. 6 новорожденных в течение пяти минут после рождения были переведены на ИВЛ.

В ходе исследования была определена динамика белков острой фазы у детей основной группы в венозной крови по сравнению с пуповинной.

В пуповинной крови детей исследуемой группы уровни КФК, ЛДГ, α1-кислого гликопротеина, С3 и С4 компонентов комплемента были меньше физиологической нормы. Уровень КФК МВ-фракции был выше нормы, а γ-глутаматаминотрансферазы и ферритина – в пределах нормы (таблица 1).

При биохимическом исследовании венозной крови новорожденных установлено, что уровни α1-кислого гликопротеина, С4 компонента комплемента и ферритина были ниже нормы. Уровень КФК МВ-фракции и ЛДГ – выше физиологической нормы, а С3 компонента комплемента, КФК, и γ-глутаматаминотрансферазы – в пределах нормы (таблица 2).

При анализе динамики содержания белков выявлено, что средняя концентрация КФК, КФК-МВ в пуповинной крови была выше, чем в венозной, а уровень α1-кислого гликопротеина, С3 и С4 компонентов комплемента, ГГТ, ЛДГ и ферритина повышался после рождения. При этом уровень белков не зависел ни от срока гестации, ни от пола ребенка.

В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена взаимосвязь между уровнями некоторых белков острой фазы воспаления. Так, средняя связь установлена между уровнями С3 и С4 компонентов комплемента ($r=+0,46$, $p<0,001$), а также между уровнями ферритина и лактатдегидрогеназы ($r=+0,43$, $p<0,005$) и между МВ – фракцией креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназой ($r=+0,48$, $p<0,001$). Слабая взаимосвязь между С3компонентом комплемента и α1-кислым гликопротеином ($r=+0,35$, $p<0,01$), С3 компонента комплемента и лактатлегидрогеназой ($r=+0,29$, $p<0,05$), С4 компонентом комплемента и а1 кислогым глико-

Таблица 2

Уровень белков острой фазы в венозной крови новорожденных детей

показатель	Результат исследования	норма
С3 компонент комплемента	от 711,15 до1087,34 (871,47±35,2)	800 – 1500 мг/л
С4 компонент комплемента	от 78,07 до 148,87 (106,53± 6,63)	150 – 450 мг/л
α1- кислый гликопротеин	от 301,74 до 600,21 (424,54±30,91)	500 – 1400 мг/л
Ферритин	от 102 до 398,87 (194,81±40,71)	до 1 месяца 200 – 600 мкг/л до 6 месяцев 50 – 200 мкг/л
Креатинфосфокиназа	от 43,9 до 282,7 (126,96±21,78)	до 6 мес. <189 МЕ/л
МВ-фракция креатинфосфокиназы	от 32,7 до 121 (74,6±8,33)	< 4 – 6% (<15 ЕД/л)
γ- глутаматамино-трансфераза	от 28,6 до 217,7 (94,57±15,64)	М. 10,4 – 33,8 МЕ/л Ж. 8,8 – 22,0 МЕ/л Новорожденные в 5 раз больше Недоношенные в 10 раз больше
лактатдегидрогеназа	от 558,2 до 2442,5 (1180,55±142,33)	Новорожденные <1103 МЕ/л

Таблица 3

Уровень белков острой фазы при перинатальном поражении ЦНС

показатель	Основная группа	Группа сравнения
С3 компонент комплемента	От 520,57 до 1422,43 (839,8±25,03)	От 680,99 до 1706,29 (892,45±65,9)
С4 компонент комплемента	От 75,43 до 797,3 (128,91±11,88)	От 82,21 до 228,92 (117,74±9,49)
α1-кислый гликопротеин	От301,74 до 832,33 (474,92±19,3)	От 332,09 до 936,93 (497,16±55,14)
ферритин	От 102 до 788,75 (248,8±22,93)	От 102 до 398,87 (252,21±38,51)
КФК	От 2,9 до 440,5 (135,9±11,68)	От 20,4 до 517,1 (140,45±31,08)
КФК МВ-фракция	От 6,9 до 148,6 (60,67±4,06)	От 14 до 89 (56,14±6,02)
γ-глутаматаминотрансфераза	От 28,6 до 401,4 (119,8±8,69)	От 40 до 434,4 (152,18±25,25)
ЛДГ	От 252,1 до 2754,5 (939±67,01)	От 490,5 до 1817,1 (966,09±110,92)

протеином (r=+0,38, p<0,01), креатинфосфокиназой и МВ – фракцией креатинфосфокиназы (r=+0,36, p<0,01), КФК и ГГТ (r=+0,24, p<0,05).

Следующим этапом исследования явилось определение влияния поражения нервной системы на уровень белков острой фазы воспаления (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, среднее значение белков острой фазы в обеих группах находится на одном уровне и, следовательно, наличие у новорожденного ребенка перинатального поражения нервной системы не влияет на их уровень. Но следует отметить, что уровень С3 компонента комплемента, α1-кислого гликопротеина, креатинфосфокиназы и γ-глутаматаминотрансферазы у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС достоверно ниже, чем у детей без патологии ЦНС. И наоборот, уровни С4 компонента комплемента, МВ – фракции креатинфосфокиназы, ферритина и лактатдегидрогеназы у них достоверно выше по сравнению с детьми контрольной подгруппы.

Заключение

1. У новорожденных с перинатальными поражениями головного мозга имеется тенденция роста концентрации белков острой фазы воспаления в венозной крови, по сравнению с пуповинной, а также снижение концентраций КФК и КФК-МВ.

2. Выявлена средняя корреляционная связь между уровнями С3 и С4 компонентов комплемента (r=+0,46, p<0,001), а также между уровнями ферритина и лактатдегидрогеназы (r=+0,43, p<0,005) и между МВ – фракцией креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназой (r=+0,48, p<0,001). Слабая взаимосвязь между С3 компонентом комплемента и α1-кислым гликопротеином (r=+0,35, p<0,01), С3 компонента комплемента и лактатлегидрогеназой (r=+0,29, p<0,05), С4 компонентом комплемента и α1-кислым гликопротеином (r=+0,38, p<0,01), креатинфосфокиназой и МВ – фракцией креатинфосфокиназы (r=+0,36, p<0,01), КФК и ГГТ (r=+0,24, p<0,05).

3. Выявлено, что наличие у новорожденного ребенка перинатального поражения нервной системы не влияет на средний уровень белков острой фазы воспаления, однако уровень С3 компонента комплемента, α1-кислого гликопротеина, креатинфосфокиназы и γ-глутаматаминотрансферазы у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС достоверно ниже, чем у детей без патологии ЦНС. И наоборот, уровни С4 компонента

комплемента, МВ – фракции креатинфосфокиназы, ферритина и лактатдегидрогеназы у них достоверно выше по сравнению с детьми контрольной подгруппы.

Литература

1.Алешкин, В. А. Белки острой фазы и их клиническое значение / В. А. Алешкин, Л. И. Новикова, А.Г. Лютов // Клин. мед. – 1988. – № 8. – С. 39-48.

2.Дементьева, Г. М. Система протеиназы-ингибиторы протеиназ и ее роль в респираторной патологии новорожденных / Г. М. Дементьева, М. В. Кушнарева, Л. В. Грачева // Педиатрия. – 1994. – № 4. – С. 105-109.

3. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков / В. В. Долгов, О. П. Шевченко. – М., 1997. – 74 с.

4. Магрупов, Б. А. Иммуноглобулины A,G,M и компоненты С3 и С4 комплемента при пневмониях у детей первого года жизни / Б. А. Магрупов, Ю. Г. Алексеевских // Педиатрия. – 1991. – № 10. – С. 9-13.

5. Хаертынов, Х. С. Белки острой фазы при респираторных вирусных инфекциях у детей раннего возраста / Х. С. Хаертынов, В. А. Анохин // Педиатрия. – 1993. – № 4. – С. 109.

6. Шевченко, О. П. Белки острой фазы воспаления / О. П. Шевченко // Лаборатория. – 1996. – № 1. – С. 3-6.

7. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. Тица. – М.: Лабинформ, 1997. – 428 с.

8. Bienvenu, J. Nefelometry of orosomucoid in serum of newborns: referens intervals and relations to bacterial infections / J. Bienvenu, L. Sann, F. Bienvenu // Laser Clin. Chem. 1981. – Vol. 27, N 5. – P. 721-726.

9. Drossou, V. Concentrations of main serum opsonins in early infancy / V. Drossou, F. Kanakoudi, E. Diamanti / / Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. – 1995. – Vol. 72, N 3. – P. 172-175.

10. Nishida, A. Opsonic activity in cord blood: Comparison between normal and elevated immunoglobulin M infants / A. Nishida, H. Kimura, M. Nacano // Acta Paediatr. Jpn. – 1995. – Vol. 37, N 2. – P. 166-170.

Поступила 21.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЗИНА Ю.В., 2010

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАЛТЕПАРИНА НАТРИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТОРПИДНЫМ ТЕЧЕНИЕМ РАСПРОСТРАНЕННОГО ОБЫКНОВЕННОГО ПСОРИАЗА

КОЗИНА Ю.В.

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

Резюме. Псориаз – хроническая рецидивирующая воспалительная болезнь кожи, сопровождающаяся гиперкоагуляционным синдромом. Цель исследования – изучение терапевтической эффективности низкомолекулярного гепарина – далтепарина натрия у пациентов с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза на фоне традиционной терапии.

Эффективность препарата оценена у 33 пациентов: 18 лиц страдали часторецидивирующим течением заболевания (PASI 25,1±0,5), а 15 – непрерывнорецидивирующим течением псориаза (PASI 27,3±0,8).

Показано, что ежедневное подкожное введение далтепарина натрия по 2500 МЕ/сут в течение 8-10 дней наиболее эффективно у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза и у лиц молодого возраста (18-30 лет) из общей группы лиц с торпидным псориазом (PASI после лечения 6,9±1,1 и 5,8±0,7 соответственно, $p< 0,001$). Длительность нахождения этих пациентов в стационаре составила 19,5±0,2 дня. Курсовое применение далтепарина натрия способствует снижению протромботического потенциала (фибриноген, РФМК) плазмы крови у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, что коррелирует с выраженным клиническим эффектом у этой группы лиц.

В испытуемой группе пациентов не выявлено существенного влияния далтепарина натрия на количество тромбоцитов, время свертывания капиллярной крови. У этих пациентов также не появлялись геморрагии и не развивалась кровоточивость слизистых.

Стойкая ремиссия через 6 месяцев после лечения сохранялась у 72,2% пациентов с часторецидивирующим псориазом. У 53,2% лиц с непрерывнорецидивирующим течением заболевания была выявлена относительная ремиссия в течение 4-6 месяцев.

Ключевые слова: *псориаз обыкновенный торпидный, лечение, далтепарин натрия, PASI, PASI-ответ, система гемостаза.*

Abstract. Therapeutic effectiveness of low molecular heparin – sodium dalteparine aganist the background of traditional treatment was studied in 33 patients with torpid generalized common psoriasis: 18 persons had often recurrent course of the disease (PASI 25,1±0,5) and 15 – persistent recurrent one (PASI 37,3 ± 0,8).

During 8-10 days sodium dalteparine (2500 IU /d) was injected subcutaneously into the abdominal field. The mean duration of patients staying in the hospital was 19,5 ± 0,2 days. After treatment PASI score less than 8 was determined in patients with often recurrent course of psoriasis and in persons (18-30 years) from general group with torpid course that correlated with the significant improvement of skin psoriatic process (PASI -75).

The administration of sodium dalteparine contributes to the reduction of prothrombin potential of blood plasma in patients with often recurrent course of psoriasis that correlated with the marked clinical effect in this group of patients. No significant effect of sodium dalteparine on the number of thrombocytes, coagulation time of capillary blood was found. Hemorrhagic complications were also not observed in these patients.

In 6 months stable remission after the treatment was preserved in 72,2% of patients with often recurrent psoriasis. During 4-6 months relative remission was noted in 53,2% of persons with persistent recurrent course of the disease.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. – Козина Ю.В.*

Для практики стационарного лечения торпидных форм псориаза в 1982 г. предложен антикоагулянт прямого действия - нефракционированный гепарин (НФГ), который оказывает гипокоагулирующее, липотропное, умеренное иммунодепрессивное действие, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, тем самым уменьшая тяжесть проявлений псориаза [1, 2]. НФГ (средняя м.м. 12,0 кДа) назначают обычно в виде подкожных или внутримышечных инъекций до 20 тыс. ЕД/сут 2-4 раза в день, что связано с его коротким периодом полураспада (около 1 ч). Лечение НФГ проводят несколькими циклами по 7-10 дней с перерывами 3-10 дней [1]. Такая методика применения НФГ достаточно сложна для выполнения, т.к. регламентирована сроками лечения пациентов в стационаре. Нежелательным эффектом, вызываемым НФГ, является увеличение вероятности развития гипокоагуляции и появления геморрагий, вызванных его ингибирующим действием на факторы VIII, IX, XI, XII, а также высокая вероятность развития тромбоцитопении [3]. Поэтому при введении НФГ требуется регулярный клинико-гемостазиологический контроль пациентов [3].

Значительный интерес для дерматологов представляют низкомолекулярные гепарины (НМГ, их средняя м.м. менее 6,0 кДа), образующие комплекс с антитромбином III (АТ III), ингибируемой мишенью которого является фактор Ха; в меньшей мере такой мишенью является фактор IIа [3]. НФГ ингибируют активность факторов Ха и IIа в соотношении 1:1, а НМГ – до 4:1. НМГ практически полностью абсорбируются после подкожного введения, в отличие от НФГ. Биодоступность НМГ при назначении в низких дозах составляет около 90%, а НФГ – только 30% [6]. НМГ существенно реже вызывают развитие «синдрома тромбоцитопении и тромбоза, индуцированного гепарином», геморрагические осложнения и остеопороз [3, 7]. НМГ в меньшей мере, чем НФГ, связываются с белками плазмы крови (в том числе и с белками острофазного ответа), а также с тромбоцитами, эндотелиоцитами и моноцитами. Поэтому выраженность антикоагулянтного действия НМГ является более предсказуемой, по сравнению с НФГ. Более высокая клиническая эффективность НМГ обусловлена также достаточно продолжительным их действием (до 12 ч) [8, 9]. Поэтому их вводят 1-2 раза в день подкожно и без дополнительного лабораторного контроля [3].

Ожидаемые механизмы лечебного действия НМГ (далтепарина натрия) у пациентов с торпидным псориазом: снижение гиперкоагуляционного потенциала крови (блокада Ха) и активности тромбоцитов; улучшение реологических свойств крови и трофики тканей, снижение выраженности воспаления в результате уменьшения провоспалительного действия фактора Ха, тромбина и активированных тромбоцитов; уменьшение пролиферации клеток из-за снижения освобождения факторов роста из тромбоцитов и митогенного действия тромбина. Ожидаемые клинические эффекты: улучшение результатов традиционной стационарной терапии торпидных форм псориаза, уменьшение частоты рецидивов заболевания, удобный для пациентов метод введения препарата, отсутствие побочных действий и необходимости в частом гемостазиологическом контроле.

Целью настоящего исследования явилось изучение в условиях дерматологического стационара клинической эффективности низкомолекулярного гепарина далтепарина натрия у пациентов с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза на фоне общепринятого лечения, не включающего применение системных химиотерапевтических препаратов.

Методы

Дизайн исследования. С использованием двойного слепого рандомизированного метода были сформированы группы пациентов с псориазом: испытуемая и сравнения.

Испытуемую группу составили 33 пациента с распространенным торпидным обыкновенным псориазом (28 мужчин – 78,7% и 5 женщин – 21,3%). Пациенты были в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 34,1±1,6 года) с частыми обострениями (более двух раз в год) и непрерывнорецидивирующим (хроничес-

ким активным) течением заболевания. Часторецидивирующее и непрерывнорецидивирующее течение заболевания наблюдалось у 18 (54,6%) и 15 (45,4%) пациентов, соответственно. Псориазом продолжительностью до 5 лет страдали 6 пациентов (18,2%), 5-10 лет – 9 чел. (27,3%), свыше 10 лет 18 человек (54,5%). PASI (индекс тяжести клинических проявлений псориаза) у пациентов с часторецидивирующим (ЧРТ) и непрерывнорецидивирующим (НРТ) течением заболевания составил 25,1±0,5 и 27,3±0,8 балла, соответственно. Данные величины PASI свидетельствуют о тяжелых клинических проявлениях псориаза [4]. Клинические признаки псориатической артропатии у пациентов испытуемой группы и группы сравнения выявлены не были.

Группу сравнения составили 24 пациента с псориазом (18 мужчин – 75%, 6 женщин – 25%) в возрасте 18-60 лет (средний возраст 40,5±2,6 лет). Часторецидивирующее и непрерывнорецидивирующее течение заболевания наблюдалось у 18 (75%) и 6 (25%) пациентов, соответственно. Псориазом продолжительностью до 5 лет страдал 1 пациент (4%), 5-10 лет – 8 чел. (33%), свыше 10 лет – 15 человек (63%). PASI в группе сравнения пациентов с часторецидивирующим и непрерывнорецидивирующим течением составил 22,9±0,6 и 24,1±0,9 балла, соответственно.

В контрольную группу вошли 17 здоровых доноров в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст 22,3±1,05 года).

Всего в исследовании принимали участие 74 человека (57 пациентов и 17 доноров). Пациенты всех клинических групп получали общее и наружное лечение: внутривенное капельное введение 0,9% раствора натрия хлорида по 400 мл с добавлением 2-4 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида через день № 5, аевит по 1 капсуле 2 раза в день, лоратадин – 10 мг/сут 7-10 дней, ежедневную наружную терапию с 2% салициловой мазью 2 раза в день, общие теплые ванны 3 раза в неделю.

Пациенты испытуемой группы, наряду с указанной терапией, получали подкожные инъекции (область живота) далтепарина натрия 2500 МЕ/сут, ежедневно, №8-10. Одна МЕ далтепарина натрия способна нейтрализовать 1,0 МЕ фактора Ха. Однократное введение дозы этого НМГ, равной 2500 МЕ анти-Ха активности для пациента массой 80 кг, не сопровождается геморрагиями [3]. При снижении активности фактора Х менее 1,0 до 0,2 МЕ/ мл плазмы вероятность возникновения геморрагий существенно повышается. Следовательно, избранная разовая доза далтепарина натрия 2500 МЕ/сут в виде курса ежедневных инъекций может оказать у пациентов с псориазом дополнительное противовоспалительное, умеренное антитромботическое и антимитогенное действие, не вызывая геморрагических осложнений.

Среднее количество койко-дней, проведенных пациентами клинических групп, составило 19,5±0,2.

Из исследования исключали пациентов с каплевидным, артропатическим, генерализованным пустулезным и пустулезным ладонно-подошвенным псориазом, псориатической эритродермией; пациентов, получавших ранее системную антипсориатическую химиотерапию; пациентов с зависимостью от психоактивных веществ (наркотики, алкоголь); пациентов страдающих тяжелыми соматическими заболеваниями (печёночная и почечная недостаточность тяжёлой степени, неконтролируемая артериальная гипертензия, гипертензивная или диабетическая нефропатия), а также беременных и кормящих грудью женщин.

Объективность клинических исследований в динамике (при поступлении в стационар и при выписке) оценивали методом PASI [5] и PASI-ответа на проведенное лечение [4]. PASI-50 признается как клиническое улучшение, PASI-75 – как значительное улучшение, PASI-90 – соответствует практически клиническому выздоровлению [4].

Для определения показателей системы гемостаза у пациентов и доноров в плазме их крови с помощью анализатора АР 2410 (Solar) исследовали: активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (Ф), растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) (реактивы НТПК «Анализ-Х», РБ), подсчитывали протромбиновый индекс (ПТИ), а также

количество тромбоцитов в мазке по Фонио и время свертывания капиллярной крови.

Статистическую обработку выполняли с помощью аналитического пакета SPSS 17 и STATISTICA 8. Для анализа показателей использовали непараметрические методы: критерий Уилкоксона для проверки достоверности различий изучаемых признаков в парных выборках (исследуемая группа до и после лечения); U-тест Манна-Уитни для проверки достоверности различий средних величин (медианы или математического ожидания) изучаемых признаков в независимых выборках.

Результаты и обсуждение

При исследовании терапевтической эффективности далтепарина натрия (согласно PASI и PASI-ответа на лечение) и его влияния на гемостазиологические показатели у пациентов испытуемых групп, а также на величины PASI и PASI-ответ у пациентов в группе сравнения, выявлены следующие результаты, которые представлены в таблицах 1-3.

В общей выборке пациентов (n=33) с торпидным обыкновенным распространенным псориазом курсовое лечение, включающее далтепарин натрия, способствовало достоверному снижению клинических проявлений: индекс PASI с 26,1±0,5 уменьшился до 9,9±1,1 балла, что соответствовало PASI-ответу 62,1%, т.е. клиническому улучшению, переходу заболевания из тяжелой формы в более легкую. Пациенты хорошо переносили лечение, без признаков геморрагий на коже и кровоточивости слизистых.

PASI-ответ, выявленный в группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, заметно превышал таковой в группе пациентов с непрерывнорецидивирующим течением заболевания (таблица 1).

Так, в испытуемой группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза (n=18) PASI, составлявший до лечения 25,1±0,5 балла, уменьшился после лечения до 6,9±1,1 балла. Согласно классификации PASI полученный клинический эффект менее 8 баллов признается как «значительное улучшение» [5], т.е. переход заболевания в стадию регрессирования. PASI-ответ у пациентов с часторецидивирующим течением после лечения

Таблица 1

Изменения PASI и PASI-ответа у пациентов с частым и непрерывнорецидивирующим течением псориаза после традиционной терапии и аналогичной терапии с включением курса инъекций далтепарина натрия

Параметры	Часторецидивирующее течение (n=18)*		Часторецидивирующее течение (n=18)**		Непрерывнорецидивирующее течение (n=6)*		Непрерывнорецидивирующее течение (n=15)**	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
PASI, баллы	22,9±0,6	15,6±1,04	25,1±0,5	6,9±1,1	24,1±0,9	14,07±1,4	27,3±0,8	13,4±1,6
p-значение в группах до и после лечения	p=0,031		p=0,001		p=0,031		p=0,001	
PASI-ответ на лечение, %	32,3±3,6%		72,8±3,7%		41,4±5,6%		52,5±5,0%	
p-значение между соответствующими группами сравнения и испытуемыми	p=0,001				p=0,213			

Примечание: * – группы сравнения, получавшие традиционное лечение; ** – испытуемые группы, получавшие традиционное лечение и далтепарин натрия.

составил 72,8±3,7%, что также соответствует выраженному клиническому улучшению (p<0,001). PASI-ответ в группе сравнения у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза был существенно ниже и составил 32,3±3,6%. Различия между испытуемой группой пациентов с ЧРТ и группой сравнения с ЧРТ оказались высоко достоверными (p=0,001), см. табл. 1.

PASI в группе пациентов с непрерывнорецидивирующим течением псориаза (n=15), получавших далтепарин натрия, существенно снизился с 27,3±0,8 до 13,4±1,6 балла (p=0,001), что свидетельствует о переходе заболевания из тяжелой формы в среднетяжелую. PASI-ответ на лечение составил у этих лиц 52,5±5,0% (см. табл.1), что соответствует клиническому улучшению. PASI-ответ в группе сравнения на традиционное лечение также достоверно снизился, однако в меньшей степени (41,5±5,6%), т.е. у них отмечалось некоторое улучшение течения кожного псориатического процесса.

Сравнение результатов терапии с применением далтепарина натрия у пациентов с частым и непрерывнорецидивирующим течением псориаза позволило выявить достоверно больший терапевтический эффект (p<0,001) у пациентов с часторецидивирующим течением заболевания. Терапевтический эффект применения далтепарина натрия также существенно превышал терапевтический эффект традиционного лечения пациентов группы сравнения с аналогичной формой заболевания (p=0,001).

Определенный интерес представляло изучение PASI-ответа на лечение далтепарином натрия в общей группе пациентов с торпидным псориазом в зависимости от возраста пациентов (возрастные группы). Результаты PASI-исследований свидетельствуют, что наиболее выраженный PASI-ответ на лечение далтепарином натрия (77,12±2,94%) выявляется у лиц молодого возраста (18-30 лет). Это подтверждается высокой степенью достоверности (p=0,002) при сравнении величин

Таблица 2

Значения PASI и PASI-ответа на лечение с далтепарином натрия пациентов различных возрастных групп с торпидным течением распространенного обыкновенного псориаза

Параметры	Возрастные группы					
	I		II		III	
	18-30 лет (n=12)		31-40 лет (n=14)		41-60 лет (n=7)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Средний возраст, лет	24,2±0,9	-	35,7±0,7	-	47,8±2,2	-
Длительность заболевания, лет	7,08±1,01	-	13,07±0,9	-	16,8±1,9	-
PASI, баллы	25,3±0,4	5,8±0,7	26,3±0,6	12,1±1,6	27,2±2,1	12,6±2,9
p-значение	p =0,001		p =0,001		p=0,031	
PASI-ответ, %	77,1±2,9%		54,8±5,5%		57,7±7,9%	
p-значение PASI-ответа между группами: I и II, III	p=0,002		–		–	
p-значение PASI-ответа между группами: I и III	p=0,05		–		–	
p-значение PASI-ответа между группами: II и III	–		p=0,689		–	
Клиническая значимость PASI-ответа	PASI >75 < 90– значительное улучшение		PASI >50 <75 – улучшение		PASI >50 <75– улучшение	

Таблица 3

Гемостазиологические показатели в группах пациентов с распространенным торпидным псориазом до и после лечения, включающего курс инъекций далтепарина натрия

Параметры	Общая группа пациентов (n=33)		Пациенты с ЧРТ (n=18)		Пациенты с НРТ (n=15)		Доноры 18-27 лет (n=17)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Тромбоциты, тыс. $x10^9$/л	264,03±11,06	272,5±9,3	267,5±13,9	279,6±10,9	259,8±18,1	264,1±15,8	271,7±9,1
Время свертывания, сек	39,4±1,8	41,5±1,63	39,0±2,3	41,9±2,3	40,0±2,9	41,07±2,4	38,8±2,8
АЧТВ, сек	27,9±0,7 p_1=0,05	27,5±0,7 p_2=0,04	27,6±1,1 p_1=0,04	26,7±1,0 p_2=0,01	28,2±1,2	28,5±1,09	30,1±0,9
ПТИ, ед.	0,9±0,06 p_1=0,01	1,03±0,06 p_2=0,009	1,03±0,1 p_1=0,03	1,1±0,1 p_2=0,03	0,90±0,05 p_1=0,05	0,95±0,05 p_2=0,015	0,7±0,06
ТВ, сек	16,7±0,5	16,7±0,51	17,1±0,7	17,1±0,7	16,2±0,6	16,2±0,7	14,3±1,1
Фибриноген, г/л	3,5±0,2	3,2±0,1	3,4±0,2	3,01±0,1 p_2=0,03	3,5±0,3	3,4±0,2	3,7±0,2
РФМК, г/л x 10^2	3,6±0,2 p_1=0,02	3,3±0,1	3,6±0,3 p_1=0,04	3,3±0,3	3,6±0,3	3,3±0,1	3,2±0,2

Примечание: p_1 – достоверные отличия при сравнении показателей пациентов до лечения и доноров; p_2 – достоверные отличия при сравнении показателей пациентов после лечения и доноров; p_3 – достоверные отличия при сравнении показателей пациентов до и после лечения; ЧРТ – пациенты с часторецидивирующим течением псориаза; НРТ – пациенты с непрерывнорецидивирующим течением псориаза.

PASI-ответа данной группы пациентов с PASI-ответом у пациентов старших возрастных групп (31-60 лет) (таблица 2).

До лечения в общей группе пациентов с торпидным псориазом выявлено достоверное уменьшение АЧТВ, увеличение ПТИ и РФМК. Количество тромбоцитов в периферической крови, время ее свертывания, тромбиновое время и концентрация фибриногена в плазме крови были в пределах нормальных значений (таблица 3). После лечения количество тромбоцитов и время свертывания капиллярной крови, концентрация фибриногена, тромбиновое время не изменились. Снизился до нормальных величин уровень РФМК. Показатели, характеризующие начальную фазу свертывания крови (ее тромбогенность), сохранялись: АЧТВ было достоверно ниже контрольных величин, а ПТИ превышал контрольные значения.

У пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, получавших инъекции далтепарина натрия, до и после лечения количество тромбоцитов, время свертывания крови, ТВ сохранялись в пределах контрольных значений, а АЧТВ и ПТИ были, соответственно, достоверно ниже и выше аналогичных показателей контрольной группы лиц. После лечения наблюдалось снижение концентрации фибриногена в плазме крови ниже значений доноров, а повышенный до лечения уровень РФМК оказался после его завершения в пределах контрольных величин (см. табл.3).

Среди пациентов, страдающих непрерывнорецидивирующим течением псориаза и получавших далтепарин натрия, выявлены повышенные значения ПТИ как до лечения, так и после его завершения. Остальные исследованные параметры системы гемостаза

(включая количество тромбоцитов и время свертывания крови) не изменились после лечения и не отличались достоверно от аналогичных показателей доноров.

Нами было проведено закрытое анкетирование пациентов, получавших испытуемую терапию с далтепарином натрия. При анкетировании использовали опросник «Оценка симптомов псориаза» [5]. Цель опросника – определить, насколько часто беспокоили симптомы псориаза пациентов за последние две недели до применения испытуемой терапии и по её окончании. Анкета составлена из 8 вопросов, предусматривающих на каждый вопрос 4 варианта ответа: всегда беспокоили – 3 балла, часто – 2 балла, иногда – 1, никогда – 0 баллов.

Пациенты, получавшие испытуемую терапию, до лечения отмечали, что их часто беспокоили умеренно: зуд, жжение, чувствительность кожи и ее шелушение в очагах поражения. По окончании лечения пациенты отметили значительное улучшение: уменьшение зуда с умеренного до слабого или полное его исчезновение, достоверное уменьшение чувства раздражения, боли, чувствительности, кровоточивости в очагах поражения (таблица 4).

Следовательно, после проведенной испытуемой терапии с включением далтепарина натрия значительно уменьшились основные жалобы пациентов на ощущения, связанные с псориазом.

Ближайшие результаты лечения пациентов с часторецидивирующим и непрерывнорецидивирующим псориазом после применения далтепарина натрия были оценены нами через шесть месяцев после окончания лечения в дерматологическом стационаре.

Обследование показало, что обострение псориаза в группе пациентов с часторецидивирующим течением заболевания (n=18) через два месяца возникло у 1 (5,5%) пациента, через 4 месяца – у 4 (22,2%) лиц. У основной части пациентов – 13 (72,2%) - положительный эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 6 месяцев. При их осмотре на местах бывших псориатических бляшек выявлялись участки гипопигментации, обнаруживались также отдельные слабо инфильтрированные с небольшим шелушением мелкобляшечные «дежурные» элементы на туловище или конечностях.

В группе пациентов с непрерывнорецидивирующим течением псориаза (n=15) относительная ремиссия (улучшение) после терапии с далтепарином натрия до 2-х месяцев сохранялась у 7 (46,8%) пациентов, до 4-х месяцев – у 4 (26,6%) пациентов. У 4 (26,6%) пациентов положительный эффект (значительное уменьшение инфильтрации бляшек, частичное их рассасывание, заметное снижение шелушения элементов и субъективных симптомов) после проведенной терапии сохранял-

Таблица 4

Насколько часто беспокоили пациентов симптомы псориаза за последние две недели до поступления в стационар и после лечения с далтепарином натрия (x±Sx)*

№	Вопросы	До лечения	После лечения	p-значение
1.	Ваша кожа причиняла вам боль?	1,63±0,14	0,75±0,13	p=0,025
2.	Состояние кожи ощущалось как жжение?	1,45±0,15	0,51±0,08	p=0,026
3.	Ваша кожа зудела (чесалась)?	1,36±0,13	0,78±0,11	p=0,006
4.	Вода причиняла беспокойство вашей коже, (например, при приеме ванны или мытье рук)?	1,09±0,14	0,57±0,09	p=0,051
5.	Ваша кожа была раздражена?	1,12±0,14	0,97±0,12	p=0,161
6.	Ваша кожа была чувствительна?	1,57±0,17	0,96±0,15	p=0,012
7.	Ваша кожа кровоточила?	1,42±0,16	0,57±0,09	p=0,001
8.	Ваша кожа шелушилась?	1,42±0,18	0,90±0,12	p=0,061

Примечание: *– в таблице выраженность симптомов приведена в баллах.

ся на протяжении 6 месяцев контролируемого наблюдения.

Заключение

1. Применение далтепарина натрия по 2500 МЕ/сут в течение 8-10 дней на фоне традиционного лечения распространенного обыкновенного торпидного псориаза продолжительностью 19,5±0,2 дней приводило к положительному клиническому результату, который был максимально выражен у пациентов с его часторецидивирующим течением (значение PASI, выраженное в баллах, уменьшалось с 25,1±0,5 до 6,9±1,1; $p<0,001$). В течение контрольного периода наблюдения после лечения (6 мес.) у большей части этих пациентов (72,2%) рецидивов заболевания не отмечено, что свидетельствует о патогенетически обоснованном назначении далтепарина натрия у пациентов с часторецидивирующими формами обыкновенного псориаза.

2. При непрерывнорецидивирующем псориазе применение далтепарина натрия способствовало переходу заболевания из тяжелого течения в среднетяжелое (значение PASI, выраженное в баллах, уменьшалось с 27,3±0,8 до 13,4±1,6; $p<0,001$) и продлению состояния относительной ремиссии до 4-6 мес. у 53,2% пациентов.

3. По результатам исследования АЧТВ, ПТИ, фибриногена, РФМК большая выраженность протромботического статуса характерна для пациентов с часторецидивирующим течением псориаза в отличие от пациентов с непрерывнорецидивирующим течением заболевания.

4. Курс инъекций далтепарина натрия уменьшает протромботический потенциал у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, способствуя снижению концентрации фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови пациентов. Применение далтепарина натрия у пациентов с часто- и непрерывнорецидивирующим течением псориаза не изменяет количество тромбоцитов и время свертывания капиллярной крови, не сопровождается появлением геморрагических сыпей на коже и кровоточивостью слизистых.

5. Курсовое подкожное введение далтепарина натрия наиболее показано пациентам дерматологического стационара с тяжелыми проявлениями часторецидивирующего обыкновенного псориаза (PASI-ответ 72,8±3,7%), а также лицам молодого возраста общей группы с торпидным его течением (PASI-ответ 77,12±2,94%), т.к. способствует переходу заболевания из активной стадии в регрессирующую. В группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза, получавшей только традиционную терапию, PASI-ответ (32,3±3,6%) был достоверно ниже ($p=0,001$), чем в испытуемой, где использовался далтепарин натрия.

Литература

1. Псориатический артрит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / С.Г. Милевская [и др.]. – Казань, 1997. – С. 49-52.
2. Вербенко, Е.В. Эффективность гепарина в комплексном лечении больных псориазом Пролиферативные заболевания кожи; под ред. Б.А. Беренбейна. / Е.В. Вербенко, А.Н.Карпуничев . – М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 1988. – С. 66-70.
3. Дмитриев, В.В. Практическая коагулология /В.В. Дмитриев. – Мн.: Бел. наука, 2004. – 544 с.
4. Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита /Г. Воцель // Дерматолог, Т.1, №1. – Киев, 2010. – С.47-55.
5. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии / В.П. Адаскевич. – М.: Мед. кн., 2004. – 165 с.
6. Wintrobe's Clinical Hematology. 12 th Ed./ Ed. J.P. Greer [et al.]. – 12 th Ed. – Lippincott Williams and Wilkins, 2009. – 2496p.
7. Jang, I-K. When heparins promote thrombosis. Riview of heparin – induced thrombocytopenia. / I-K. Jang, M.J. Hursting // Circulation. – 2005. –Vol.111. – P.2671-2683.
8. Heparin and low – molecular – weight heparin: mechanisms of actions, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. / J. Hirsh [et al.] // Chest. – 2001. – Vol.119. Suppl. – P.645-945.
9. Weitz, S.J. Low-molecular-weight heparins / S.J. Weitz // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol.337. – P.688-692.

Поступила 14.04.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© АДАСКЕВИЧ В.П., КОЗИНА Ю.В., 2010

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ РАЗЛИЧНОМ ХАРАКТЕРЕ ТЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО ОБЫКНОВЕННОГО ПСОРИАЗА

АДАСКЕВИЧ В.П., КОЗИНА Ю.В.

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

Резюме. В научной литературе имеются разноплановые сведения о характере нарушений системы гемостаза при распространенном обыкновенном псориазе. Неизвестно, при какой из клинических форм распространенного обыкновенного псориаза возникают наибольшие изменения системы гемостаза.

В настоящем исследовании установлено, что характер нарушений системы гемостаза существенно зависит от особенностей клинического течения распространенного обыкновенного псориаза. Наиболее выраженные изменения состояния системы гемостаза выявляются у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза. У пациентов с непрерывнорецидивирующим течением псориаза показатели, отражающие состояние системы гемостаза, изменены в меньшей степени, чем у пациентов с часто рецидивирующим течением. Изменения системы гемостаза у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза проявляются главным образом в виде снижения содержания протеина С и увеличения содержания фибриногена в плазме крови. Это свидетельствует о важной роли повышения коагуляционного потенциала крови в патогенезе псориаза, особенно при его часто рецидивирующем течении, что требует проведения гемостазиологической коррекции лекарственными средствами (методами), снижающими протромбогенный потенциал крови пациентов.

Ключевые слова: *псориаз обыкновенный распространенный, характер течения, система гемостаза.*

Abstract. The disorders of hemostasis in widespread psoriasis vulgaris are a matter of discussion in medical literature. It remains unclear in which clinical form of generalized psoriasis the changes in hemostasis are most vividly manifested.

The character of hemostasis changes is thought to depend on clinical peculiarities of psoriasis vulgaris course. The most striking changes in hemostasis are revealed in patients with frequently relapsing forms of the disease. In patients with constantly relapsing psoriasis such changes are expressed to a lesser extent than in those with frequently relapsing disease. The hemostasis changes in patients with frequently relapsing disease are manifested mainly by lower levels of the protein C and by the increased concentrations of fibrinogen in the blood serum. This fact testifies to the important role of increasing coagulation potential in the pathogenesis of psoriasis, especially in case of relapsing disease, which requires hemostatic correction by drugs or medical methods reducing the prothrombogenic potential in patients' blood.

Псориаз – заболевание с генетической предрасположенностью, которое сопровождается аномальной гиперпролиферацией кератиноцитов и опосредуется Т-клетками. В развитии воспаления в верхних слоях дермы и гиперпролиферации кератиноцитов участвуют резидентные дендритные и антигенпрезентирующие клетки, активирующие определенную популяцию аутореактивных Т-лимфоцитов, последующую секрецию провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, фенестрацию, дилятацию и

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра дерматовенерологии. – Козина Ю.В.*

парез сосудов сосочков дермы, образование в ней хронических околососудистых лимфоцитарно-макрофагальных инфильтратов, а в эпидермисе – нейтрофильных микроабсцессов [7].

Возникающий при псориазе «цитокиновый беспорядок», избыток образующихся хемокинов, факторов роста, продуктов ПОЛ, среднемолекулярных пептидов сопровождают и хронизируют иммунопатологический процесс в коже, оказывая одновременно патологическое действие на различные органы и системы [8,13], включая систему гемостаза [12].

Имеются сообщения о повышении уровней фибринопептидов А и В, снижении величин протеина С, плазминогена, антиплазмина у пациентов с псориазом по сравнению с группой здоровых доноров [12]. Изменение уровней фибриногена и антитромбина III (АТ III) в этих исследованиях выявлено не было. Другие исследователи указывают на развитие у пациентов гиперкоагуляционного статуса, сопровождающегося снижением АТ III, повышением уровня гомоцистеинемии при нормальных величинах протеина С и протеина S [12]. Напротив, в исследованиях системы гемостаза у больных торпидным вульгарным распространенным псориазом выявлена склонность к гипокоагуляции на фоне гипофункции противосвертывающей системы, сниженного фибринолиза, тромбоцитопении, гипофибриногенемии, а также усиление спонтанной агрегации эритроцитов и тромбоцитов у половины обследованных пациентов [1].

Исследования [12] на группе молодых пациентов с псориатическими поражениями (PASI 13±7) и учетом «критериев исключения» позволили авторам считать, что причиной коагулопатии, сопровождающей системное воспаление при псориазе, является вторичное вовлечение гемостатических и коагуляционных механизмов, усиливающих риск тромбоза, кардиоваскулярной патологии и их осложнений, особенно у лиц, плохо отвечающих на лечение псориаза и поэтому нуждающихся в его госпитальной пролонгации и дальнейшем мониторинге системы гемостаза.

Таким образом, сведения об исследовании системы гемостаза при псориазе указывают на ее разнонаправленные изменения, выявленные различными авторами, что, вероятно связано с гетерогенными группами обследованных пациентов по возрасту, клиническим формам и тяжести их течения.

Нет точных представлений о нарушениях системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза, как наиболее часто регистрируемой формы заболевания (95% пациентов) [7].

Неизвестно, при какой из клинических форм распространенного обыкновенного псориаза возникают наибольшие изменения системы гемостаза: при умеренно-, часто- или непрерывнорецидивирующей.

В литературе не приводятся и не сформированы обоснованные представления о целесообразности проведения гемостазиологической коррекции при лечении пациентов с различными по течению (тяжести) клинических форм распространенного обыкновенного псориаза.

Целью настоящего исследования явилось установление особенностей нарушений системы гемостаза у пациентов с распространенным обыкновенным (бляшечным) псориазом в активной стадии в зависимости от характера течения заболевания и определение клинико-гемостазиологической эффективности общепринятой (стандартной) терапии, не включающей системные химиотерапевтические препараты.

Методы

Под наблюдением находился 71 пациент с распространенным обыкновенным псориазом (РОП) в активной стадии (54 мужчины, 17 женщин, их средний возраст составил 40,2±1,6 года). Длительность псориаза 2-5 лет была выявлена у 9 (12,85%) чел., 5-10 лет – у 20 (28,57%) чел., свыше 10 лет у 42 (60%) пациентов. Большинство пациентов (77,5%) страдали часторецидивирующим и непрерывнорецидивирующим псориазом.

Клинические проявления псориаза объективизировали полуколичественным методом PASI [Ад], а эффективность традиционной терапии путем исследования PASI-ответа. PASI – 50 признается как клиническое улучшение, PASI-75 – как значительное улуч-

шение, PASI – 90 – соответствует практически клиническому выздоровлению [4].

Средний PASI у пациентов составил 21,8±0,8 балла, что указывает на тяжёлую степень поражения у них кожного покрова [2, 4]. Клинические признаки артропатии у пациентов не были выявлены. Анамнестические данные: патологию со стороны ЖКТ отметили 4 пациента, частые респираторные инфекции – 27 чел., эпизоды артериальной гипертензии – 10 чел.; семейная предрасположенность выявлена у 11 (15,5%) пациентов.

С учетом частоты рецидивов псориаза [3] были сформированы три группы пациентов, у которых диагностировано: умеренно рецидивирующее течение (УРТ) – обострение заболевания через 1-2 года и более; часторецидивирующее течение (ЧРТ) – сохранение относительной ремиссии в течение 2-3 месяцев после стационарного лечения; непрерывнорецидивирующее течение (НРТ) – частичный лечебный эффект после лечения в стационаре и возобновление симптомов заболевания в течение месяца после выписки.

Контрольную группу составили 24 здоровых донора в возрасте 37±2,6 года.

Для определения состояния коагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической систем у больных псориазом в плазме крови были исследованы: активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), фибриноген (Ф), антитромбин III (АТ III), протеин С, спонтанный эуглобулиновый лизис (СЭЛ), растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК), D-димеры. Исследования проводили с помощью четырехканального коагулометра АР 2110 («Solar», РБ) с использованием реактивов фирмы «Cormay» (Польша) и ТехМедПласт (г. Барнаул).

Статистическую обработку выполняли с помощью аналитического пакета SPSS 17 и STATISTICA 8. Использовали: непараметрические методы – критерий Уилкоксона для проверки достоверности различий изучаемых

Таблица 1

Основные характеристики и показатели системы гемостаза пациентов с распространенным обыкновенным псориазом в активной стадии

Исследуемые параметры	Контингент обследуемых	
	Контрольная группа (n=24)	Общая группа пациентов (n=71)
Средний возраст, лет	37±2,6	40,2±1,5
Длительность заболевания, лет	-	13,9±1,0
PASI, баллы	-	21,8±0,2
АЧТВ, сек	32,2±0,6	28,9±0,7 p<0,001
ПТВ, сек	12,8 ± 0,04	13,09±0,1
ТВ, сек	20,3 ± 0,1	22,7±0,7
Фибриноген , г/л	2,6 ± 0,09	3,4±0,1 p<0,001
АТ III, %	111,3 ± 2,4	134,1±10,2
Протеин С, %	113,6 ± 2,5	86,4±4,3 p<0,001
СЭЛ, мин	212,7 ± 3,3	328,5±13,3 p<0,001
РФМК, г/л х 10^2	2,3 ± 0,05	9,2±1,1 p<0,001
Д-димеры, нг/мл	197,7 ± 8,4	160,3±10,4 p=0,002

Примечание: p – достоверные отличия показателей общей группы пациентов и контрольной группы.

Таблица 2

Клинико-гемостазиологические показатели пациентов с распространенным обыкновенным псориазом в активной стадии (n=71) в зависимости от характера течения заболевания

Исследуемые параметры	Контингент обследуемых			
	Контрольная группа (n=24)	Пациенты с умеренно-рецидивирующим течением (n=16)	Пациенты с часторецидивирующим течением (n=38)	Пациенты с непрерывно-рецидивирующим течением (n=17)
Средний возраст, лет	37±2,6	42,1±3,7	37,1±1,8	45,1±3,04
Длительность заболевания, лет	-	11,5±1,5	13,5±1,3	17,06±2,3
PASI, баллы	-	20,7±0,4	21,9±0,4	22,5±0,5
АЧТВ, сек	32,2 ± 0,6	30,1±1,8	28,1±0,8 p<0,001	29,4±1,6 p=0,008
ПТВ, сек	12,8 ± 0,04	12,9±0,2	13,1±0,1	13,01±0,2
ТВ, сек	20,3 ± 0,1	24,5±1,5	22,08±1,03	22,6±1,6
Фибриноген , г/л	2,6 ± 0,09	3,5±0,2 p<0,001	3,4±0,1 p<0,001	3,4±0,2 p=0,021
АТ III, %	111,3 ± 2,4	125,5±18,4	142,7±15,3	122,9±19,4
Протеин С, %	113,6 ± 2,5	83,3±5,3 p<0,001	80,4±5,7 p<0,001	102,9±11,5 p=0,05
СЭЛ, мин	212,7 ± 3,3	357,2±25,06 p<0,001	343,05±17,04 p<0,001	268,9±30,3
РФМК, г/л х 10^2	2,3 ± 0,05	11,9±2,6 p<0,001	7,52±1,42 p<0,001	10,3±2,6 p<0,001
Д-димеры, нг/мл	197,7 ± 8,4	149,8±26,02 p=0,008	149,2±12,2 p<0,001	191,1±23,6

Примечание: p – достоверные отличия показателей у пациентов с различным характером течения заболевания от показателей контрольной группы.

признаков в парных выборках (исследуемая группа до и после лечения); U-тест Манна-Уитни для проверки достоверности различий средних величин изучаемых признаков в независимых выборках и метод дисперсионного анализа [5, 9, 11].

Результаты и обсуждение

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют об изменениях коагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической систем у больных распространенным обыкновенным псориазом в стадии обострения.

В общей группе пациентов обнаружены достоверные отклонения 6 показателей системы гемостаза из 9 исследованных. В частности, укорочение АЧТВ, увеличение концентрации фибриногена, уменьшение уровня протеина С, замедление СЭЛ, увеличение концентрации РФМК, снижение уровня Д-димеров. Протромбиновое и тромбиновое время, уровень АТ III изменялись в пределах контрольных значений.

Увеличение в плазме крови концентрации фибриногена и РФМК, замедление спонтанного лизиса ее эуглобулиновой фракции свидетельствуют, что наличие активного псориатического процесса в коже сопровождается системным воспалительным ответом и снижением активности системы фибринолиза, т.е. тромбофилическим состоянием.

При распределении пациентов по характеру течения псориаза выявлены следующие особенности (таблица 2).

У пациентов с умеренно рецидивирующим течением псориаза в плазме крови наблюдалось повышение концентрации фибри-

ногена, снижение уровня протеина С, замедление СЭЛ, повышение концентрации РФМК и снижение содержания Д-димеров. При часторецидивирующем течении заболевания выявлены: укорочение АЧТВ, повышение концентрации фибриногена, снижение уровня протеина С, замедление СЭЛ, повышение концентрации РФМК и снижение содержания Д-димеров. Наименьшее количество значимых отклонений обнаружено при непрерывнорецидивирующем течении псориаза. Они проявлялись укорочением АЧТВ, повышением концентрации фибриногена и РФМК. Уровень протеина С практически не отличался от его уровня к у доноров (p=0,05).

Следовательно, уменьшение содержания протеина С отмечалось у пациентов с УРТ и ЧРТ, тогда как его содержание у лиц с НРТ заболевания практически не отличалось от контроля. Учитывая важность роли активированного протеина С в регуляции функционирования системы гемостаза и регуляции воспаления [6] можно предполагать, что у пациентов с УРТ и ЧРТ повышается активность теназы внутреннего пути и активность протромбиназы. Кроме того, у пациентов этих групп будет в меньшей мере проявляться противовоспалительное и антиапоптотическое действие активированного протеина С. В этих группах пациентов (УРТ, ЧРТ) обнаружено также сниженное образование D-димеров, что указывает на неполный лизис фибрина и тромбофилическое состояние. Об особенностях состояния системы гемостаза у пациентов с различным клиническим течением обыкновенного псориаза свидетельствует также тот факт, что укорочение АЧТВ (повышение тромбогенного потенциала) наблюдалось у пациентов с более тяжелым течением псориаза – часто- и непрерывнорецидивирующим.

Таким образом, наименьшие изменения показателей, отражающих состояние систем гемостаза, антигемостаза и фибринолиза, обнаруживались у пациентов с непрерывнорецидивирующим течением псориаза. У них отмечалось только укорочение АЧТВ, увеличение в плазме крови содержания фибриногена, РФМК и замедление времени СЭЛ.

Общие тенденции полученных результатов подтверждаются данными дисперсионного анализа, с помощью которого исследовано влияние частоты рецидивов заболевания на показатели PASI и систему гемостаза у пациентов с РОП (таблица 3). В общей группе пациентов (n=71) выявлено достоверное влияние частоты рецидивов на дисперсию СЭЛ (замедление лизиса эуглобулиновой фракции) и тен-

Таблица 3

Дисперсионный анализ величин PASI и показателей системы гемостаза пациентов с распространенным обыкновенным псориазом (n=71) в зависимости от частоты рецидивов заболевания

Показатели	p-значение в общей группе пациентов (n=71)	p-значение в группах пациентов в зависимости от характера течения псориаза		
		УРТ (n=16)	ЧРТ (n=38)	НРТ (n=17)
PASI	p=0,064	p=0,022	p>0,1	p>0,1
АЧТВ	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
ПТВ	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
ТВ	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
Фибриноген	p>0,1	p>0,1	p=0,046	p>0,1
АТ III	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
Протеин С	p>0,1	p>0,1	p=0,037	p>0,1
СЭЛ	p=0,038	p=0,023	p=0,023	p>0,1
РФМК	p>0,1	p>0,1	p>0,1	p>0,1
Д-димеры	p>0,1	p>0,1	p=0,093	p>0,1

Примечание: УРТ – умеренно рецидивирующее течение; ЧРТ – часторецидивирующее течение; НРТ – непрерывнорецидивирующее течение. Значения p<0,05 достоверны.

денция к разбросу показателей тяжести заболевания согласно PASI. Умеренно рецидивирующее течение псориаза различной степени тяжести (p=0,022) сопровождается замедлением СЭЛ, что отражает снижение эффективности функционирования системы фибринолиза [6].

Наибольшая вариабельность гемостазиологических показателей проявилась в группе пациентов с часторецидивирующим течением псориаза. В этой группе лиц установлена достоверная дисперсия со стороны снижения уровня протеина С, повышения фибриногена, замедления СЭЛ, тенденция к снижению концентрации Д-димеров.

При непрерывнорецидивирующем течении достоверной дисперсии показателей системы гемостаза и колебаний PASI (сохраняющегося в пределах тяжелых значений) не установлено, что подтверждает их патологическую стабильность, т.е. новый уровень адаптации организма при тяжелых хронических псориатических поражениях.

Следовательно, данные дисперсионного анализа показали, что частые рецидивы обыкновенного псориаза (ЧРТ) сопряжены с повышением в плазме крови концентрации белка острофазного ответа – фибриногена, снижением уровня протеина С, замедлением спонтанного лизиса эуглобулинов и некоторым снижением содержания Д-димеров, т.е. признаками компенсированного гиперкоагуляционного синдрома.

Далее нами оценены основные характеристики пациентов (возраст, длительность заболевания, PASI) и их влияние на гемостазиологические показатели (таблица 4).

Анализ результатов, представленных в таблице 4, указывает на однотипный харак-

Таблица 4

Основные характеристики и гемостазиологические показатели пациентов с распространенным обыкновенным псориазом различных возрастных групп и контрольной группы здоровых лиц

Исследуемые показатели	Обследуемые группы			
	Здоровые лица 18-40 лет (n=24)	Пациенты 18-30 лет (n=23)	Пациенты 31-40 лет (n=13)	Пациенты 41-60 лет (n=35)
Средний возраст, лет	37±2,6	24,7±0,9	36,3±0,9	51,8±0,3
Длительность заболевания, лет	-	9,1±0,9	12,0±1,6	17,7±1,5
PASI, баллы	-	21,5±0,5	21,8±0,7	22,07±0,3
АЧТВ, сек	32,2 ± 0,6	29,3±1,5 p=0,004	29,7±1,2 p=0,03	28,3±1,0 p=0,002
ПТВ, сек	12,8 ± 0,04	13,08±0,2	12,8±0,2	13,1±0,1
ТВ, сек	20,3 ± 0,1	22,1±1,4	22,5±1,6	23,1±1,05
Фибриноген , г/л	2,6 ± 0,09	3,2±0,1 p=0,003	3,7±0,3 p<0,001	3,5±0,1 p<0,001
АТ III, %	111,3 ± 2,4	148,2±19,2	154,2±21,4	117,3±14,2
Протеин С, %	113,6 ± 2,5	85,8±7,8 p<0,001	99,08±7,7 p<0,001	82,2±6,6 p<0,001
СЭЛ, мин	212,7 ± 3,3	334,6±22,1 p<0,001	294,4±25,7 p<0,001	337,1±20,9 p<0,001
РФМК, г/л х 10^2	2,3 ± 0,05	9,5±2,03 p<0,001	11,03±3,09 p<0,001	8,3±1,5 p<0,001
Д-димеры, нг/мл	197,7 ± 8,4	161,6±19,1 p=0,012	137,9±24,1 p<0,001	166,9±14,6 p=0,031

Примечание: p – достоверные отличия между соответствующей группой пациентов и контрольной группой лиц.

тер изменений показателей, отражающих состояние системы гемостаза в 3-х возрастных клинических группах, по сравнению с контрольной группой лиц, и о несущественном влиянии возраста, длительности заболевания и тяжести клинических проявлений псориаза (PASI) на состояние системы гемостаза у пациентов, страдающих распространенным обыкновенным псориазом. Это заключение подкрепляется обработкой полученных данных с помощью рангового анализа Спирмана, показавшего отсутствие их существенной корреляционной взаимосвязи.

Результаты исследования клинико-гемостазиологических показателей пациентов с РОП в зависимости от их семейной предрасположенности к псориазу и анамнестической патологии представлены в таблице 5.

Наибольшие отклонения показателей выявлены в группе пациентов с семейной предрасположенностью к псориазу и с частыми респираторными инфекциями. Однако метод дисперсионного анализа показал, что только у пациентов с часто рецидивирующим течением псориаза и эпизодами гипертензии выявляется достоверная взаимосвязь, проявляющаяся замедлением спонтанного лизиса эуглобулиновой фракции плазмы крови.

Значительный научно-практический интерес представляет изучение клинической

Таблица 5

Клинико-гемостазиологическая характеристика пациентов с распространенным обыкновенным псориазом в активной стадии с учетом семейной предрасположенности и анамнестической патологии

Исследуемые параметры	Контрольная группа (n=24)	Пациенты			
		С семейной предрасположенностью (n=11)	С эпизодами повышения АД (n=10)	С патологией ОБП (n=4)	С частыми эпизодами ОРЗ (n=27)
Возраст, лет	31,6±4,3	35,1±3,1	52,7±2,03	40,7±5,1	37,8 ±2,3
Стаж болезни, лет	-	13,2±2,6	18,1±3,8	12,7±3,09	13,7±1,7
PASI, баллы	-	21,7±0,7	23,06±0,8	22,7±1,2	21,8±0,5
АЧТВ, сек	32,2±0,6	27,6±0,9 p<0,001	27,9±1,6 p=0,016	26,4±2,4 p=0,03	27,6±1,1 p<0,001
ПТВ, сек	12,8±0,04	13,3±0,3	13,1±0,3	13,5±0,5	13,1±0,2
ТВ, сек	20,3±0,1	26,4±2,07 p=0,032	22,4±1,4	25,2±5,7	21,3±1,0
Фибриноген, г/л	2,6±0,09	3,6±0,2 p=0,009	3,04±0,2	3,7±0,6	3,5±0,1 p<0,001
АТIII, %	111,3±2,4	121,5±22,2	118,5±28,6	114,1±48,1	142,4±18,2
Протеин С, %	113,6±2,5	87,2±18,1 p=0,004	82,9±12, p<0,001	71,0±11,5 p<0,001	80,9±5,7 p<0,001
СЭЛ, мин	212,7±3,3	337,6±42,1 p=0,002	324,3±39,5 p=0,005	348,7±49,3 p<0,001	321,4±18,9 p<0,001
РФМК, г/л х 10^2	2,3±0,05	8,9±3,06 p<0,001	7,1±3,04 p<0,001	8,4±5,8	9,5±1,9 p<0,001
Д-димеры, нг/мл	197,7±8,4	173,3±31,4	173,5±28,2	151,3±38,4	171,4±18,1 p=0,027

Примечание: отличия достоверны (p<0,05) между соответствующей группой пациентов, указанной в столбце таблицы, и контрольной группой; АД – артериальное давление; ОБП – органы брюшной полости; ОРЗ – острые респираторные заболевания.

эффективности общепринятой (традиционной) терапии путем оценки PASI до и после лечения, PASI-ответа на терапию и её влияние на исследованные гемостазиологические показатели (таблица 6).

Учитывая тяжесть клинических проявлений у пациентов с РОП (PASI до лечения 22,7±0,5) и торпидность его течения (эту группу составили лица преимущественно с ЧРТ), им обычно в нашей клинике назначается традиционная терапия, не включающая системные химиотерапевтические средства. Проводится гемореологическая коррекция: внутривенное капельное введение 0,9% раствора натрия хлорида по 400 мл с добавлением 2-4 мл 2% раствора папаверина гидрохлорида через день №5. Папаверина гидрохлорид ингибирует активность фосфодиэстеразы, стимулирует образование циклического АМФ, обладает адаптогенным действием, улучшает периферическую микроциркуляцию [10]. Кроме того, пациенты в течение 7-10 дней получали лоратадин – 10 мг/сут и в течение всего курса терапии (в среднем 20-21 день) аевит по 1 капсуле 2 раза в день, ежедневную наружную терапию с 2% салициловой мазью 2 раза в день, общие теплые ванны 3 раза в неделю.

Традиционная терапия способствовала переходу заболевания из тяжелого в среднетяжелое: PASI после лечения составил 14,4±0,6, а PASI-ответ – 36,6%, что соответствует некоторому улучшению кожного псориатического процесса. Согласно приведенным в табл.6 результатам гемостазиограммы при-

Таблица 6

Основные характеристики и гемостазиологические показатели пациентов с распространенным обыкновенным псориазом (n=29) до и после традиционного лечения

Исследуемые параметры	Контингент обследуемых		
	Контрольная группа (n=24)	Пациенты до лечения	Пациенты после лечения
Средний возраст, лет	37±2,6	41,0±2,6	
Длительность заболевания, лет	-	14,0±1,5	
PASI, баллы и	-	22,7±0,5	14,4±0,6 p_3 <0,001
PASI-ответ,%		36,6%	
АЧТВ, сек	32,2 0,6	27,2±1,2 p_1 <0,001	26,1±1,1 p_2 = 0,02
ПТВ, сек	12,9 ± 0,04	13,1±0,1	13,0±0,2
ТВ, сек	20,4 ± 0,1	23,4±1,2	20,3±0,7
		p_3 <0,001	
Фибриноген , г/л	2,6 ± 0,09	3,3±0,1 p_1 <0,001	4,0±0,2 p_2 <0,001
		p_3 = 0,016	
АТ III, %	111,3 ± 2,5	133,0±16,8	133±15,1
Протеин С, %	113,7 ± 2,5	91,1±8,1 p_1 <0,001	83,0±5,5
СЭЛ, мин	194,7 ± 12,5	308,0±24,0 p_1<0,001	308,0±19 p_2 <0,001
РФМК, г/л х 10^2	2,32 ± 0,05	7,7±1,7 p_1 <0,001	6,7±1,6 p_2 <0,001
Д-димеры, нг/мл	197,7 ± 8,4	174,0±20,2	170,8±17,6 p_2 = 0,023

Примечание: приведены достоверные отличия показателей (p_1, p_2, p_3); p_1 – сравнение показателей пациентов до традиционного лечения и контрольной группы; p_2 – сравнение показателей пациентов после традиционного лечения и контрольной группы; p_3 – сравнение показателей пациентов до и после традиционного лечения.

знаки тромбофилического состояния у пациентов после проведенного лечения сохранялись. Следовательно, упомянутая традиционная терапия, оказывая частичный клинический эффект, одновременно не уменьшает гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови у пациентов с частыми рецидивами распространенного обыкновенного псориаза.

Заключение

1. Характер нарушений системы гемостаза существенно зависит от особенностей клинического течения распространенного обыкновенного псориаза. Наиболее выраженные изменения состояния системы гемостаза выявляются у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза. У пациентов с непрерывнорецидивирующим, более тяжелым течением псориаза, показатели, отражающие состояние системы гемостаза, изменены в меньшей степени, чем у пациентов с часторецидивирующим течением.

2. Согласно дисперсионному анализу изменения системы гемостаза у пациентов с часторецидивирующим течением псориаза проявляются главным образом в виде снижения уровня протеина С и увеличения содержания фибриногена в плазме крови. Это свидетельствует о важности повышения коагуляционного потенциала крови в патогенезе псориаза, особенно при его часторецидивирующем течении.

3. Состояние системы гемостаза у пациентов, страдающих распространенным обыкновенным псориазом, существенно не зависит от их возраста, стажа и тяжести клинических проявлений псориаза (PASI). У пациентов с часторецидивирующим течением псориаза и эпизодами гипертензии выявляется достоверная взаимосвязь, проявляющаяся замедлением спонтанного лизиса эуглобулиновой фракции плазмы крови, что свидетельствует о перманентной депрессии системы фибринолиза и протромботическом состоянии у этой группы лиц.

4. Традиционная стационарная гемореологическая и метаболическая терапия оказывают частичный клинический эффект (PASI-ответ<50%) и не снижают гиперкоагуляционный потенциал плазмы крови у пациентов с частыми рецидивами распространенного обыкновенного псориаза, что указывает на целесообразность проведения у них целенаправленной гемостазиологической коррекции лекарственными средствами и(или) методами.

Литература

1. Абрамкина, М. М. Варианты коррекции гемореологических и гемостатических нарушений у больных торпидно протекающим псориазом / М. М. Абрамкина // Совещание Проблем. науч. кожно-венеролог. центра Минздрава РСФСР: тезисы совещания. – Уфа, 1989. – С. 66-67.
2. Адаскевич, В. П. Диагностические индексы в дерматологии / В. П. Адаскевич. – М.: Мед. кн., 2004. – 165 с.
3. Адаскевич, В. П. Кожные и венерические болезни: учебное рук. / В. П. Адаскевич, В. М. Козин. – 2-е изд. – М.: Мед. лит., 2009. – 672 с.: ил.
4. Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита / Г. Воцель // Дерматолог. – Т. 1, № 1. – Киев, 2010. – С. 47-55.
5. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459с.
6. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. – Мн.: Бел. наука, 2004. – 544 с.
7. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.: ил.
8. Козина, Ю. В. Вариабельность систем гемостаза, антигемостаза и фибринолиза при прогрессирующей стадии псориаза / Ю. В. Козина // Достижения фундам., клин. медицины и фармации: материалы 63 науч. сессии ун-та, 26–27марта 2008 г. – Витебск, ВГМУ. – С. 114-116.
9. Любищев, А. А. Дисперсионный анализ в биологии / А. А. Любищев. – М., 1986. – 200 с.
10. Мордовцев, В. Н. Псориаз (патогенез, клиника, лечение) / В. Н. Мордовцев, Г. В. Мушет, В. И. Альбанова. – Кишинев: ШТИИНЦА, 1991. – С. 86-128.
11. Снедекор, Дж. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии / Дж. Снедекор. – М., 1961. – 503 с.
12. Inflammation and Hypercoagulable State in Adult Psoriatic Men / O. Karabudak [et al.] // Acta Derm. Venereol. – 2008. – Vol. 88. – P. 337-340.
13. Nickoloff, B. J. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities / B. J. Nickoloff, F. O. Nestle // The Journal of Clinical Investigation. – 2004. – Vol. 113, N 12. – P. 1664-1675.

Поступила 15.07.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© БЕКИШ В.Я., ЛОГИШИНЕЦ И.А., 2010

РЕАКЦИЯ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ НА СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ ОРГАНИЗМА ХОЗЯИНА СОМАТИЧЕСКИМИ БЕЛКАМИ АСКАРИД

БЕКИШ В.Я., ЛОГИШИНЕЦ И.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра медицинской биологии и общей генетики

Резюме. Изучено гистологическое строение и морфометрические показатели щитовидной железы, а также уровни тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови крыс линии Wistar, сенсибилизированных соматическими белками из кожно-мускульного мешка взрослых аскарид.

Установлено, что сенсибилизация организма хозяина соматическими белками аскарид вызывает изменение гистологической структуры и морфометрических параметров щитовидной железы, которое характеризуется увеличением размеров фолликулов, накоплением и уплотнением в них коллоида, уменьшением высоты фолликулярного эпителия и размеров его ядер, падением фолликулярно-коллоидного индекса и ростом индекса накопления коллоида. Эти изменения указывают на подавление активности щитовидной железы, что подтверждается снижением в сыворотке крови уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина.

Ключевые слова: *щитовидная железа, тиреотропный гормон гипофиза, трийодтиронин, тироксин, соматические белки аскарид.*

Abstract. The state of the histological structure, morphometric indices of the thyroid gland as well as the levels of thyrotropic hormone, triiodothyronine and thyroxin in the blood serum of Wistar line rats, sensitized with somatic proteins from the skin-muscular sac of adult Ascarides were studied.

It has been established that sensibilization of host organism with Ascarides somatic proteins causes changes of thyroid gland histological structure and its morphometric indices which are characterized by the enlargement of follicles, accumulation of colloid substance in them, reduction of follicular epithelium height and the size of its nuclei. These changes point to suppression of thyroid gland activity that is proved by the decreased levels of hypophysis thyrotropic hormone, triiodothyronine and thyroxin in the blood serum.

Одним из ведущих факторов, обусловливающих патогенное воздействие аскарид, является сенсибилизация организма хозяина антигенами паразита. Выраженная сенсибилизация к аскаридам человека или свиньи нередко развивается у сотрудников лабораторий, а также работников мясокомбинатов. Работа с этими гельминтами может провоцировать ангионевротический отек и даже астмоидные приступы [1]. Антиген, попадая в организм, вызывает, помимо своего прямого влияния на клетки иммунокомпетентной системы, сложный комплекс нейрогуморальных сдвигов. Важными составляющими этого комплекса являются нейромедиаторные и эндокринные реакции [2].

Учитывая важную роль тиреоидных гормонов в регуляции обмена веществ, роста и развития организма, а также длительное течение и высокую распространенность аскаридоза, особенно среди детей, представляет интерес изучение реакции гипофизарно-тирео-

Адрес для корреспонденции:*210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственыний медицинский университет. – Бекиш В.Я.*

идной системы на сенсибилизацию организма хозяина соматическими белками аскарид.

Целью настоящего исследования явилось изучение гистологической структуры щитовидной железы и секреции гормонов гипофизарно-тиреоидной системы крыс, трехкратно сенсибилизированных соматическими белками из кожно-мускульного мешка взрослых аскарид.

Методы

Исследования были выполнены на 42 самцах крыс линии Wistar, которые были разделены на две группы (опыт и контроль). Подбор животных для экспериментов проводился с учетом возраста, пола, веса и других морфологических признаков [3].

Соматические белки аскарид получали, используя методику, предложенную Вл.Я. Бекишем [4]. Аскарид обоего пола тщательно промывали в 0,9% растворе NaCl, затем вскрывали, удаляли кишечник и репродуктивные органы. Предварительно измельченные кожно-мускульные мешки замораживали при t = -10°C в колбах объемом 50 мл, после чего проводили лиофильное высушивание на установке «Иней-2» в течение трех часов. Высушенные ткани тщательно растирали в фарфоровой ступке с добавлением 0,9% раствора хлорида натрия. Полученную суспензию гомогенизировали ультразвуком 20-30 минут при частоте 20-24 Кгц, а затем центрифугировали в течение 1 часа при 8000 об/мин. Стерилизацию супернатанта проводили, используя бактерицидные капроновые фильтры с размером поры 0,45 мкм. Полученный раствор помещали в стерильные ампулы. Концентрацию белка в растворе определяли биуретовым методом [5] на спектрофотометре СФ-46 при длине световой волны 560 нм (зеленый светофильтр) против холостой пробы с помощью стандартных наборов реагентов производства НТК «Анализ-Х» (г. Минск).

Опытным животным соматические белки аскарид вводили подкожно во внутреннюю поверхность бедра в дозе 50 мкг белка на г массы тела ежедневно в течение трех дней. Контрольной группе вводили 0,9% раствор хлорида натрия в эквивалентном объеме.

Взятие материала для исследования осуществлялось на 7, 14 и 21-е сутки с момента первого введения соматических белков.

Для исключения влияния на результаты исследования циркадных и сезонных биологических ритмов взятие материала у контрольных и экспериментальных животных производили в осеннее-зимний период в одно и то же время суток (с 10 до 11 часов утра). Щитовидную железу удаляли вместе с трахеей. Орган отделяли от прилежащих тканей, фиксировали в 10% растворе формалина. Парафиновые срезы толщиной в 5-7 мкм окрашивали гематоксилин-эозином по стандартной методике. При выборе морфологических критериев оценки функциональной активности щитовидной железы руководствовались работами Г.Г. Автандилова [6], О.К. Хмельницкого и соавт. [7]. На гистологических препаратах изучали форму и размеры фолликулов, состояние коллоида, величину и форму тиреоцитов, а так же их ядер. Учитывали содержание интерфолликулярного эпителия.

Для более объективной оценки состояния щитовидной железы проводили морфометрические измерения с помощью компьютерной системы анализа изображений «Bioscan NT», созданной в лаборатории морфологических методов исследования ЦНИЛ УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Функциональные реакции щитовидной железы оценивали по площадям сечения фолликулов, коллоида, фолликулярного эпителия, ядер тиреоцитов, а также по размерам внешнего и внутреннего диаметров фолликулов, высоте тиреоцитов и диаметру их ядер. На основании полученных данных рассчитывали индексы показателей функционального состояния щитовидной железы: индекс накопления коллоида и фолликулярно-коллоидный индекс [7, 8].

Концентрацию гормонов определяли радиоиммунологическим методом, используя наборы реактивов «РИА-ТТГ», «РИО-Т3-ИПР» и «РИО-Т4-ИПР» государственного предприятия «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Полученный цифровой материал обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel 2002.

Результаты

Введение животным соматических белков из кожно-мускульного мешка Ascaris suum сопровождалось структурными преобразованиями в щитовидной железе, что подтверждалось данными морфометрии. Наиболее значимые изменения наблюдались на 7-е сутки с момента первого введения соматических белков. В этот срок внешний и внутренний диаметры фолликулов, а также площадь их сечения увеличивались на 15%, 37% и 30% ($P<0,05$) соответственно по сравнению с показателями контроля. При этом наблюдалось достоверное снижение высоты тиреоцитов до 5,1±0,1 мкм против 8,4±0,2 мкм в контроле и их уплощение. Площадь фолликулярного эпителия уменьшалась на 27% ($P<0,05$). Ядра тиреоцитов становились темными, компактными и приобретали эллипсоидную форму, их средний диаметр и площадь уменьшались на 26% и 46% ($P<0,05$) соответственно. Увеличение размеров фолликулов сопровождалось достоверным увеличением площади, занимаемой коллоидом (2534,5±202,4 мкм^2 против 1359,3±127,8 мкм^2 в контроле).

На 14-й день эксперимента щитовидная железа имела полиморфное строение. На периферии преобладали крупные фолликулы с уплощенным фолликулярным эпителием и овальными гиперхромными ядрами. Коллоид был густой, без признаков резорбции. В центральных участках встречались небольшие фолликулы, выстланные кубическим эпителием с округлыми ядрами и хорошо различимыми ядрышками. В коллоиде просматривались резорбционные вакуоли. Увеличивалось количество интерфолликулярного эпителия. В целом отмечалось снижение размеров фолликулов, уменьшение количества коллоида, увеличение высоты фолликулярного эпителия по сравнению с показателями предыдущего срока. Тем не менее, согласно данным морфометрии, функциональная активность щитовидной железы оставалась ниже показателей контроля. Отмечалось достоверное увеличение внутреннего диаметра фолликулов и площади, занимаемой коллоидом, на 18% и 36% соответственно. Высота тиреоидного эпителия снижалась на 19% и составила 6,8±0,2 мкм против 8,4±0,2 мкм в контроле ($P<0,005$). Средний диаметр и площадь ядер тиреоцитов оставались ниже контрольных величин на 10% и 21% ($P<0,005$) соответственно.

К 21-м суткам эксперимента мозаичность в строении щитовидной железы была выражена более отчетливо. В значительном количестве был представлен интерфолликулярный эпителий. Увеличилось число мелких фолликулов. Визуализировалось увеличение высоты фолликулярного эпителия. Как показали морфометрические исследования, практически по всем изученным показателям различия с контролем были не достоверны.

На основании результатов морфометрии были рассчитаны индексы функционального состояния щитовидной железы: фолликулярно-коллоидный индекс и индекс накопления коллоида. Фолликулярно-коллоидный индекс снижался на 7 и 14-е сутки эксперимента на 60% и 40% ($P<0,005$) и составил 0,4±0,1 и 0,6±0,1 соответственно против 1,0±0,1 в контроле. Динамика индекса накопления коллоида была противоположной. Согласно полученным данным в контроле он составил 2,4±0,2, на 7-й день – 5,5±0,2 и на 14-й день – 3,5±0,2, что было на 129% и 46% ($P<0,005$) выше, чем в контрольной группе.

Трехкратная сенсибилизация хозяина соматическими белками из кожно-мускульного мешка Ascaris suum обусловила уменьшение концентрации тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина на 7-е сутки с момента первого ведения соматических белков аскарид на 32%, 28% и 35% ($P<0,05$) соответственно по сравнению с контролем. К 14-у дню концентрации указанных гормонов оставались ниже контрольных величин на 23%, 21% и 27% ($P<0,05$) соответственно. На 21-й день опыта показатели тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина достоверно не отличались от контрольных величин, хотя и имели более низкие значения.

Обсуждение

Полученные данные позволяют утверждать, что трехкратная подкожная сенсибилизация крыс соматическими белками паразита в дозе 50 мкг белка на г массы тела вызывает структурные изменения щитовидной железы, которые на 7-е сутки эксперимента проявлялись в виде увеличения площади фолликулов, накопления и уплотнения коллоида, снижения высоты фолликулярного эпителия, площади его ядер, падения фолликулярно-коллоидного индекса и роста индекса накопления коллоида, по сравнению с контролем. Вышеуказанные изменения свидетельствуют о снижении функциональной активности органа.

На более поздних сроках (14 и 21-е сутки) в щитовидной железе развивались реакции компенсаторного типа: увеличивалось количество интерфолликулярных островков, возрастало число мелких активно функционирующих фолликулов, наблюдалась частичная трансформация уплощенного тиреоидного эпителия в кубический. Известно, что фолликулы разных размеров имеют различную скорость йодного обмена, митотический индекс и интенсивность некоторых гистохимических реакций тиреоцитов [9]. Таким образом, в небольших фолликулах поддерживался высокий уровень синтеза и секреции, тогда как в более крупных из них уровень синтетических и секреторных процессов оставался низким.

Наблюдаемая нами структурная реорганизация щитовидной железы является следствием реакции гипоталамо-гипофизарной системы на антигенный стимул. Сенсибилизация организма хозяина антигенами Ascaris suum способствует активации гипофизарно-адренокортикальной системы. Одной из причин стимуляции ее функциональной активности является повышение уровня интерлейкина-6 [10], усиленное производство которого отмечается при активизации макрофагов в ответ на действие воспалительных факторов [11]. Результаты исследований по изучению паразитарного стресса показали, что у подопытных животных при экспериментальном аскаридозе имеется выраженная гипертрофия надпочечников, что сопровождается значительным усилением стероидогенеза [12]. Стероидные гормоны надпочечников обеспечивают снижение реакции тиротрофов на действие тиротропин-рилизинг фактора, угнетая секрецию тиреотропного гормона гипофиза [13]. Кроме того, глюкокортикоиды способны напрямую тормозить активность нейросекреторных клеток суправентрикулярных ядер гипоталамуса, секретирующих тиротропин-рилизинг фактор [10]. Приведенные факты, позволяют объяснить причину, наблюдаемого нами, снижения уровня тиреотропного гормона гипофиза в крови крыс на 7 и 14-е сутки эксперимента. Известно, что морфологическая характеристика щитовидной железы напрямую зависит от уровня тиреотропина [13]. Следовательно, регистрируемые нами структурные изменения в органе можно расценивать как следствие снижения уровня указанного выше гормона. Снижение функциональной активности щитовидной железы, в свою очередь, приводит к уменьшению уровней трийодтиронина и тироксина.

Возможно также, что метаболиты, образующиеся при взаимодействии антигенов аскарид с иммунокомпитентными клетками, способны изменять концентрацию биогенных аминов, которым принадлежит важная роль в регуляции гомеостаза щитовидной железы [14]. Имеются данные, свидетельствующие о снижении йодопоглотительной способности щитовидной железы при подкожном введении экспериментальным животным серотонина [15]. Изменение уровня биогенных аминов в микроокружении фолликулов могло стать еще одной причиной наблюдаемых нами структурных преобразований органа, повлиявших на секрецию трийодтиронина и тироксина.

Заключение

1. Сенсибилизация животных соматическими белками из кожно-мускульного мешка Ascaris suum в дозе 50 мкг белка на г массы тела сопровождается изменением гистоструктуры и морфометрических показателей щитовидной железы, свидетельствующим о снижении ее функциональной активности. Это проявляется в виде увеличения размеров фолли-

кулов, накопления и уплотнения в них коллоида, уплощения тиреоцитов, уменьшения размеров их ядер, падении фолликулярно-коллоидного индекса и росте индекса накопления коллоида.

2. Введение крысам соматических белков из кожно-мускульного мешка аскарид инициирует угнетение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы и характеризуется уменьшением в сыворотке крови животных концентрации тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина.

3. Максимальное угнетение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы наблюдаются на 7-е сутки эксперимента.

Литература

1. Чистенко, Г.Н. Гельминты и гельминтозы человека / Г.Н. Чистенко // Бел. мед. журн. – 2004. – №3. – С. 9-14.
2. Громыхина, Н.Ю. Роль макрофагов в процессе формирования регуляторных связей между иммунной, нервной и эндокринной системами в ходе иммунного ответа / Н.Ю. Громыхина, Л.Г. Крымская, В.А. Козлов // Успехи физиол. наук. – 1993. – Т. 24, № 1. – С. 59-79.
3. Западнюк, И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, А.П. Захария. – Киев: Вища школа, 1974. – 303 с.
4. Бекиш, Вл.Я. Мутагенная активность антигенов из тканей аскарид / Вл. Я. Бекиш // Здравоохранение. – 1999. – № 6. – С. 140-141.
5. Морозова, Н.А. Определение белка в моче биуретовым методом / Н.А. Морозова, Т.А. Барышникова / / Лаборатор. дело. – 1991. – № 2. – С. 23-25.
6. Автандилов, Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
7. Хмельницкий, О.К. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования / О.К. Хмельницкий, М.С. Третьякова // Арх. пат. – 1998. – № 4. – С. 47-49.
8. Автандилов, Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии / Г. Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1984. – 288 с.
9. Хмельницкий, О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы: руководство / О. К. Хмельницкий. – СПб., 2002. – С. 71-76.
10. Щитовидная железа у детей / ред.: А.И. Кубарко [и др.]. – Нагасаки-Минск-Питтсбург, 2002. – 450 с.
11. Regulation of BSF-2/IL-6 production by human mononuclear cells: macrophage-dependent synthesis of BSF-2/IL-6 by T cells / Y. Horii [et al.] // J. Immunol. – 1988. – Vol. 141. – P. 1529-1535.
12. Максимов, П. И. Гельминтозы в судебно-медицинской диагностике / П. И. Максимов, Б.А. Астафьев. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 206 с.
13. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А. И. Кубарко [и др.]; под ред. А.И. Кубарко и S. Yamashita. – Минск-Нагасаки, 1998. – 368 с.
14. Gershon, M. D. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog / M. D. Gershon, B. E. Blshaw, E. A. Nunez // American J. of Anatomy. – 2005. – Vol. 132, N 1. – P. 5-19.
15. Melander, A. Interactions between catecholamines, 5-hydroxytriptamine and TSH on the secretion of thyroid hormone / A. Melander, F. Sundler // Endocrinology. – 1972. – Vol. 90, N 1. – P. 188-193.

Поступила 07.07.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

АУТОСЫВОРОТКА, АКТИВИРОВАННАЯ ЗИМОЗАНОМ, В ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ ФОРМЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

САМСОНОВА И.В., ВОЛКОВИЧ Т.К., МОРХАТ В.И.

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

Резюме. Цель работы – определить эффективность применения аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении первичной формы бактериального кератита.

Исследование проведено на 36 пациентах с первичной формой бактериального кератита. Группу контроля составили 22 пациента (традиционное лечение), основную группу – 14 пациентов (традиционное лечение с применением аутосыворотки, активированной зимозаном (АСАЗ)). Оценку эффективности лечения проводили методом импрессионной цитологии роговицы.

Применение АСАЗ в комплексном лечении первичной формы бактериального кератита способствовало развитию раннего начала (Me=2,5, p=0,041) и сокращению продолжительности эпителизации язвенно-воспалительного дефекта на 3,5 суток (p=0,002).

Применение аутосыворотки, активированной зимозаном, является эффективным средством активации фагоцитоза, пролиферативных и репаративных процессов при лечении первичной формы бактериального кератита.

Ключевые слова: *бактериальный кератит, аутосыворотка, макрофаг, эпителизация.*

Abstract. The aim of this study was to evaluate the efficacy of zymozan activated autoserum application in complex treatment of the primary form of bacterial keratitis.

The research was conducted on 36 patients with the primary form of bacterial keratitis. The 1st group included 22 patients (traditional treatment), the 2nd group consisted of 14 patients (traditional treatment + autoserum activated by zymozan (ASAZ)). The efficacy of treatment was evaluated with the help of impression cytology of the cornea.

The application of ASAZ in complex treatment of the primary form of bacterial keratitis promoted the development of the early beginning (Me=2,5; p=0,041) and duration reduction of ulcerous-inflammatory defect epithelization by 3,5 days (p=0,002).

Zymozan activated autoserum application is an effective means to activate phagocytosis, proliferative and reparative processes during bacterial keratitis primary form treatment.

Бактериальный кератит – тяжелое воспалительное заболевание роговицы глаза, распространенность которого среди взрослого населения возросла за последние 15 лет в 1,4 раза [1]. По скорости развития бактериальный кератит превосходит другие патологические процессы роговицы, что обуславливает его тяжесть, высокую частоту осложнений и неблагоприятных исходов [1]. По данным ряда авторов, осложненное течение наблюдается в 9-39% случаев, сопровождаясь образованием абсцесса роговицы, десцеметоцеле, перфорации, эндофтальмита [2, 3]. В 25% случаев кератит бактериальной этиологии становится причиной инвалидности по зрению, а в 7-23,7% заканчивается энуклеацией или эвисцерацией [2, 3, 4]. Высокая частота осложнений и неблагоприятных исходов определяют необходимость поиска новых методов и способов его лечения.

Адрес для корреспонденции: *210029, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Правды, д.66, корп. 2, кв. 28, моб.: +375 29-297-85-03, e-mail: t.volkovich@rambler.ru. – Волкович Т.К.*

В основе патогенеза бактериального кератита лежит повреждение эпителия. При первичной форме данного заболевания причиной является травматизация инородным телом, контактными линзами, вследствие чего происходит механическое разрушение межклеточных связей. По данным литературы, частота развития бактериального кератита вследствие ношения контактных линз значительно варьирует и составляет от 1,1% до 33%, а в результате травмы роговицы инородным телом – 5-47,6% [5, 6, 7].

При обычной эрозии роговицы полное формирование эпителиального монослоя происходит через 72-96 часов. Однако в случае высокой вирулентности микроорганизма и/или сниженного местного иммунитета развивается воспалительный процесс, вовлекающий не только эпителий роговицы, но и ее строму, эндотелий, а также радужку и цилиарное тело[8].

В настоящее время в лечении бактериального кератита, как правило, применяют антибактериальные, противовоспалительные и обладающие репаративными свойствами лекарственные средства [4, 7, 9, 10].

Использование в эксперименте аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении экспериментального бактериального кератита показало ее высокую эффективность вследствие снижения выраженности воспалительного процесса и сокращения сроков эпителизации язвенно-воспалительного дефекта [11]. Собственные результаты исследований стали основанием для применения в клинике аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении больных бактериальным кератитом.

Цель – определить эффективность применения аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении больных с первичной формой бактериального кератита.

Методы

Исследование проведено на 36 пациентах с первичной формой бактериального кератита, находившихся на стационарном лечении в отделении микрохирургии глаза УЗ «Витебская областная клиническая больница» и отделениях микрохирургии глаза №1 и №2 УЗ «10-ая городская клиническая больница» г. Минска с 2007 по 2010 гг.

Все пациенты были разделены на следующие группы:

• контрольная группа – 22 пациента, которым проводили традиционное лечение согласно клиническим протоколам диагностики и лечения взрослого населения с болезнями глаза и его придаточного аппарата, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 82 от 12.02.2007): антибактериальная (с учетом чувствительности микроорганизма), противовоспалительная и репаративная терапия.

• основная группа – 14 пациентов, в комплексном лечении которых наряду с традиционным лечением применяли аутосыворотку, активированную зимозаном (АСАЗ). АСАЗ вводили субконъюнктивально, начиная с первых суток нахождения пациента в стационаре, по 200 мкл через сутки в количестве 5 инъекций (инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 069-0610 «Применение аутосыворотки, активированной зимозаном в комплексном лечении бактериального кератита»).

Для оценки эффективности лечения в обеих группах на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки наблюдения выполняли импрессионную цитологию роговицы. Световую микроскопию клеточных образцов осуществляли на микроскопе Leica DM2500 при увеличении x100, x200, x400, x1000. Оценку клеточного состава и морфофункционального состояния эпителия роговицы проводили в язвенно-воспалительной, перифокальной и паралимбальной зонах (инструкция по применению Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 013-0210 «Оценка морфофункционального состояния роговицы при бактериальном кератите»). Морфометрию выполняли с помощью программного обеспечения Leica Application Suite в 5 полях зрения с учетом следующих показателей: количество нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, эпителиальных клеток базального типа (БЭК), эпители-

альных клеток с выраженным пикнозом ядра (ЭКПЯ) и эпителиальных клеток в состоянии митоза. Учитывая неравномерное распределение клеточных элементов в образцах, определяли их процентное соотношение в каждом поле зрения. Данные каждой исследуемой зоны (язвенно-воспалительная, перифокальная, паралимбальная) суммировали и высчитывали медиану (Me). Контролем служили показатели 15 здоровых пациентов-доноров, не имевших в анамнезе офтальмологических, соматических, а также простудных заболеваний (не ранее 3 месяцев до обследования).

Критериями оценки эффективности лечения также являлись сроки начала и продолжительности эпителизации роговицы, характер заживления.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием электронных пакетов «MedCalc 10.2.0.0» и «Statistica 6.0». Уровень достоверности ($p<0,05$) внутри- и межгрупповых различий определяли с применением критериев Уилконсона и Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

На 1-е сутки наблюдения достоверных отличий по клиническим и цитологическим признакам исследуемых групп обнаружено не было. В контрольной группе воспалительный очаг был в стадии изъязвления в 54,5% случаев, в стадии инфильтрации – в 45,5%; в основной группе – 57,14% и 42,85% соответственно. Его размеры в обеих группах варьировали по площади от 2х2 мм до 8х10 мм, по глубине – от 1/3 до 1/2 толщины стромы роговицы. Гипопион определялся в 36,36% случаев в контрольной и в 35,71% в основной группе.

При анализе клеточных образцов обеих групп были выявлены выраженные некротические и некробиотические изменения во всех исследуемых зонах (язвенно-воспалительной, перифокальной и паралимбальной). Центр язвенно-воспалительной зоны формировал детрит, вокруг которого наблюдалась выраженная нейтрофильная инфильтрация (Me=97,4% – контрольная группа, Me=96,74% – основная группа, p=0,089) преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов. Среди них встречались единичные макрофаги (Me=1,85% – контрольная группа, Me=1,68% – основная группа). Эпителиальные клетки в данной зоне не определялись.

В перифокальной зоне, по сравнению с паралимбальной, некротические и некробиотические изменения были более выражены. При этом обнаруживались единичные нейтрофилы (Me=1,38% – контрольная группа, Me=1,83% – основная группа, p=0,470), небольшое количество макрофагов (Me=4,0% – контрольная группа, Me=3,67% – основная группа, p=0,140); фибробласты определялись

Таблица 1

Сроки начала и продолжительности эпителизации язвенно-воспалительного дефекта роговицы у пациентов контрольной и основной групп

Признак	Статистический показатель	Основная группа	Контрольная группа
Начало эпителизации роговицы	Медиана	2,5 p=0,041	3,0
	Размах (min-max)	2,0-5,0	2,0-16,0
	25 процентиль	2,0	3,0
	75 процентиль	3,0	5,0
Продолжительность эпителизации роговицы	Медиана	9,0 p=0,002	12,5
	Размах (min-max)	5,0-14,0	8,0-45,0
	25 процентиль	8,0	10,0
	75 процентиль	11,0	17,0

в единичных количествах либо полностью отсутствовали. В эпителиальных клетках были выявлены признаки кариорексиса, кариолизиса и цитолизиса. Достоверной межгрупповой разницы в их количестве на 1-е сутки наблюдения обнаружено не было (Me=82,0% – контрольная группа, Me=82,34% – основная группа, p=0,727). Среди эпителиальных клеток определялись единичные либо скопления ЭКПЯ (Me=10,0 – контрольная группа, Me=11,53 – основная группа, p=0,495).

Для паралимбальной зоны также было характерно низкое содержание макрофагов (Me=3,83% – контрольная группа, Me=5,0% – основная группа, p=0,270) и фибробластов. При этом концентрация ЭКПЯ была несколько выше, чем в перифокальной зоне, и составляла в контрольной группе 15,21% и 13,66% в основной группе соответственно (p=0,395).

В данные сроки наблюдения эпителиальные клетки в состоянии митоза не определялись ни в одной из зон. При расчете коэффициента эпителизации роговицы (КЭР), отражающий количественное соотношение эпителиальных клеток базального типа и клеток с выраженным пикнозом ядра в перифокальной и паралимбальной зонах, достоверных различий между исследуемыми группами выявлено не было (Me=16,25 – контрольная группа, Me=12,06 – основная группа, p=0,987).

Таблица 2

Динамика количества нейтрофилов, макрофагов, фибробластов и эпителиальных клеток базального типа в язвенно-воспалительной зоне клеточных образцов пациентов контрольной и основной групп

Время исследования	Традиционное лечение (n=16)				Комплексное лечение (n=14)			
	Нейтрофилы Me, %	Макрофаги Me, %	Фибробласты Me, %	БЭК Me, %	Нейтрофилы Me, %	Макрофаги Me, %	Фибробласты Me, %	БЭК Me, %
1-е сутки	97,4	1,85	0	0	96,74 p5=0,089	1,68 p5 = -	0 p5 = -	0,76 p5=0,629
3-и сутки	91,20 p1<0,0001	5,61 p1 <0,001	0 p1 = -	1,35 p1 =0,03	59,39 p1 <0,001 p5 <0,001	12,05 p1 <0,001 p5 <0,001	1,53 p1 <0,001 p5 <0,001	24,26 p1 <0,001 p5 <0,001
7-е сутки	68,57 p1 <0,001 p2 <0,001	7,31 p1 <0,001 p2 =0,076	1,75 p1 =0,001 p2 =0,001	15,68 p1 <0,001 p2 <0,001	13,18 p1 <0,001 p2 <0,001 p5 <0,001	7,95 p1 <0,001 p2 =0,012 p5 =0,583	11,11 p1 <0,001 p2 <0,001 p5 <0,001	65,39 p1 <0,001 p2 <0,001 p5 <0,001
14-е сутки	4,54 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001	2,53 p1 =0,06 p2 <0,001 p3 <0,001	5,12 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001	69,04 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001	1,5 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p5 <0,001	2,5 p1 =0,002 p2 <0,001 p3 <0,001 p5 =0,752	6,72 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p5 = 0,474	85,91 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p5 <0,001
30-е сутки	0 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p4 <0,001	1,21 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p4 <0,001	3,63 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 =0,005 p4 =0,001	73,17 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p4 =0,002	0 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p4 =0,050 p5 = -	0 p1 =0,037 p2 <0,001 p3 <0,001 p4 =0,001 p5 =0,907	0 p1 =0,043 p2 =0,034 p3 <0,001 p4 <0,001 p5 =0,004	96,39 p1 <0,001 p2 <0,001 p3 <0,001 p4 <0,001 p5 <0,001

Примечание: p1 – статистически достоверно по сравнению с 1-и сутками; p2 – статистически достоверно по сравнению с 3-и сутками; p3 – статистически достоверно по сравнению с 7-ми сутками; p4 – статистически достоверно по сравнению с 14-и сутками; p5 – статистически достоверно по сравнению с тем же сроком контрольной группы.

В последующие сроки наблюдения (3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки) исследуемые группы отличались по клинической и цитологической картине. Так, в группе пациентов, получавших АСАЗ, признаки краевой эпителизации язвенно-воспалительного дефекта на 3-и сутки наблюдения отмечались в 71,42% случаев, в контрольной группе – в 59,09% (p=0,041) (таблица 1). Цитологически заболевание сопровождалось уменьшением количества детрита в центре язвенно-воспалительной зоны и нейтрофильной инфильтрации по сравнению с предыдущими сроками наблюдения (Me=59,39%, p<0,001) и контрольной группой в эти же сроки (p<0,001) (таблица 2). В отличие от контрольной группы, было выявлено резкое увеличение числа макрофагов (Me=12,05% – основная группа) (рисунок 1). По краю язвенно-воспалительной зоны определялись единичные фибробласты (Me=1,53%), скопления эпителиальных клеток базального типа (Me=24,26%), митотически активные эпителиоциты (Me=2,83%), а в области дна язвенно-воспалительного дефекта среди нитей детрита – единичные ЭКПЯ (Me=2,11%).

В группе пациентов, получавших традиционное лечение, нейтрофильная инфильтрация оставалась достаточно высокой (Me=91,20%), однако была достоверно ниже, чем на 1-е сутки наблюдения (p<0,001). Незначительно уменьшалось количество детрита. По сравнению с 1-и сутками макрофаги определялись в большем количестве (Me=5,61%, p<0,001), но достоверно ниже, чем в основной группе (p<0,001). По краю язвенно-воспалительной зоны наблюдались единичные эпителиоциты базального типа (Me=1,35%), а также ЭКПЯ (Me=1,49%).

В клеточных образцах перифокальной и паралимбальной зон пациентов основной группы некротические и некробиотические изменения эпителия были менее выражены. Число фибробластов было достоверно выше по сравнению с контрольной группой (p<0,001 и p<0,001 соответственно) (рисунок 2). Содержание эпителиальных клеток различной степени дифференцировки достоверно не изменялось, тогда как количество ЭКПЯ было ниже (Me=3,51%, p=0,083 – перифокальная, Me=4,59%, p<0,001 – паралимбальная зона). В контрольной группе концентрация ЭКПЯ

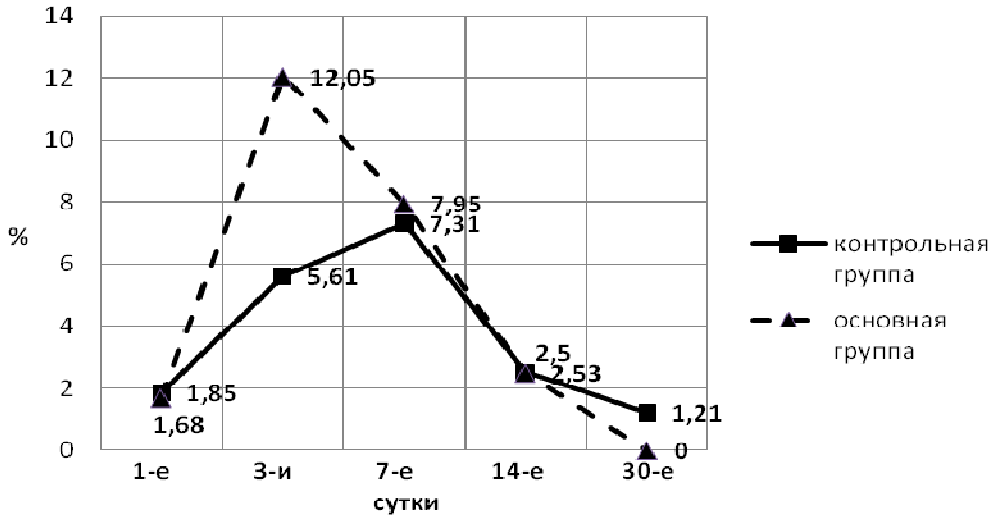


Рис. 1. Динамика количества макрофагов в язвенно-воспалительной зоне роговицы пациентов контрольной и основной групп.

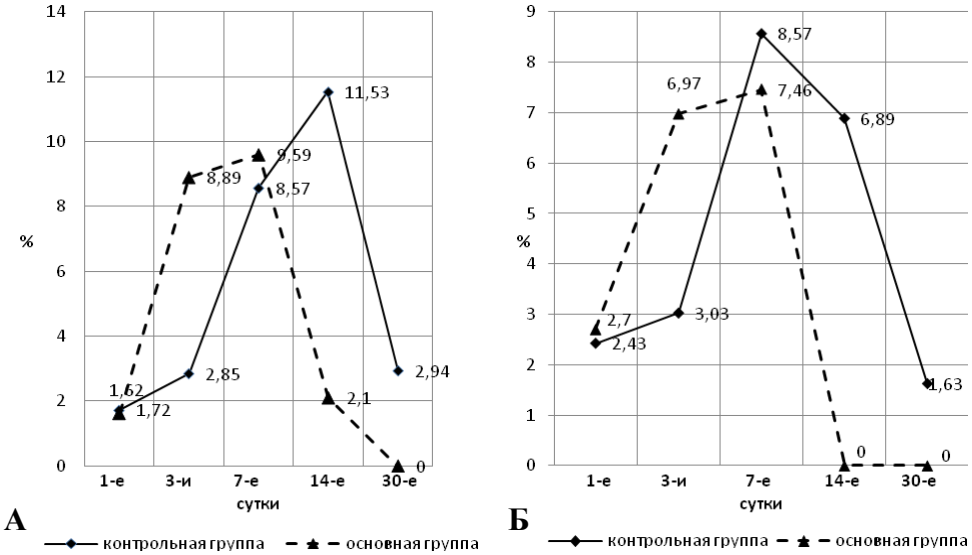


Рис. 2. Динамика количества фибробластов в язвенно-воспалительной зоне роговицы пациентов контрольной и основной групп: А – перифокальная зона, Б – паралимбальная зона.

снижалась только в паралимбальной зоне (Me=11,76%, p=0,484 – перифокальная, Me=9,67%, p=0,015 – паралимбальная зона), однако значения были достоверно выше по сравнению с основной группой (p=0,047).

7-е сутки наблюдения сопровождались постепенным угасанием воспалительной реакции со стороны конъюнктивы, роговицы, радужки и дальнейшим развитием пролиферативных и репаративных процессов в роговице, которые были более выражены в группе пациентов, получавших АСАЗ.

В язвенно-воспалительной зоне клеточных образцов пациентов основной группы доля нейтрофильной инфильтрации составляла 13,18% и была достоверно ниже, чем в контрольной группе (p<0,001). Количество макрофагов было ниже, чем в предыдущие сроки (Me=7,95%, p=0,013), но достоверно не отличалось от контрольной группы (p=0,583). Отмечался рост числа фибробластов (Me=11,11%), в то время как в контрольной группе они определялись единично (Me=1,75%). В обеих исследуемых группах обнаруживалось нарастание количества эпителиальных клеток на различных стадиях дифференцировки, однако в группе пациентов, получавших в своем лечении АСАЗ, их количество было достоверно выше (Me=65,39%, p<0,001). Содержание ЭКПЯ в клеточных образцах язвенно-воспалительной зоны контрольной группы увеличивалось (Me=3,50%, p=0,010), а в основной группе – не изменялось (Me=2,08%, p=0,750). В то же время, в последней определялись единичные эпителиальные клетки, находящиеся в состоянии митоза (Me=2,94%).

В клеточных образцах перифокальной и паралимбальной зон обеих групп на 7-е сутки был выявлен рост числа фибробластов. Количество ЭКПЯ в контрольной группе достоверно не изменялось (Me=11,11%, p=0,590 – перифокальная зона; Me=10,0%, p=0,430 – паралимбальная зона), тогда как в основной группе наблюдалось их уменьшение (Me=1,51%, p=0,047 – перифокальная зона; Me=2,15%, p=0,014 – в паралимбальная зона). В обеих группах как в перифокальной, так и паралимбальной зонах также повышалась митотическая активность эпителиоцитов.

На 14-е сутки наблюдения клиническая картина пациентов контрольной группы характеризовалась снижением воспалительного процесса и эпителизацией язвенно-воспалительного очага. Язвенно-воспалительную зону формировало небольшое количество нейтрофилов (Me=4,54%) и макрофагов (Me=2,53%). Продолжало нарастать число фибробластов, достигая 5,12%. БЭК составили 69,04%, а ЭКПЯ – 16,66%. При этом определялись единичные эпителиальные клетки в состоянии митоза.

В клеточных образцах пациентов, получавших лечение с применением АСАЗ, число нейтрофилов в язвенно-воспалительной зоне было ниже, по сравнению с контрольной группой, и составило 1,5% (p<0,001). Количество макрофагов достоверно не отличалось (Me=2,5%, p=0,75), тогда как содержание БЭК достигало 85,91% (p<0,001), а ЭКПЯ – было значительно ниже (Me=2,56%, p<0,001) показателей контрольной группы.

В клеточных образцах перифокальной зоны пациентов контрольной группы количество макрофагов достоверно не изменилось (Me=2,12%, p=0,28). Не было выявлено также достоверных отличий в количестве ЭКПЯ, дифференцирующихся эпителиальных клеток и эпителиальных клеток в состоянии митоза. Число фибробластов продолжало нарастать, достигая 11,53% (p=0,006). Напротив, в основной группе число макрофагов и фибробластов значительно снизилось (Me=1,69%, p<0,001, Me=2,1%, p<0,001 соответственно). Число дифференцирующихся эпителиальных клеток было достоверно выше по сравнению с 7-ми сутками (Me=95,1%, p<0,001) и контрольной группой в эти же сроки (p<0,001). Схожая динамика наблюдалась при анализе количества митотически активных клеток (Me=4,34, p=0,001 и p=0,006 соответственно). При этом определялись лишь единичные ЭКПЯ.

Количество макрофагов в паралимбальной зоне пациентов обеих групп достоверно не отличалось (Me=1,36% и Me=1,21% соответственно, p=0,25), однако было ниже по сравнению с 7-ми сутками наблюдения (p=0,034 и p=0,038 соответственно). В контрольной группе число фибробластов постепенно снижалось и составило 6,89%, тогда как в основной группе определялись лишь их единицы. При этом наблюдалось увеличение содержания дифференцирующихся эпителиальных клеток (Me=86,41%, p=0,012 – контрольная группа, Me=97,29%, p<0,001 – основная группа) и уменьшение содержания ЭКПЯ (Me=5,17%, p=0,177 – контрольная группа, Me=1,19%, p=0,021 – основная группа). Также в клеточном составе цитологических образцов паралимбальной зоны у пациентов основной группы было выявлено нарастание митотической активности (Me=5,06%, p<0,001), в контрольной группе их число достоверно не увеличивалось (Me=2,63%, p=0,49).

На 30-е сутки наблюдения в обеих группах клиническая картина характеризовалась формированием различной степени помутнений роговицы. При световой микроскопии клеточных образцов язвенно-воспалительной зоны пациентов контрольной группы наблюдалось отсутствие нейтрофильной инфильтрации, снижение числа макрофагов (Me=1,21%, p<0,001) и фибробластов (Me=3,63%, p=0,001), увеличение количества БЭК (Me=73,17%, p=0,002) и ЭКПЯ (Me=25,0%, p=0,005). У пациентов основной группы, в отличие от контрольной, в язвенно-воспалительной зоне фибробласты были единичны либо полностью отсутствовали, содержание эпителиальных клеток на различных стадиях дифференцировки было достоверно выше (Me=96,39%, p<0,001), а ЭКПЯ – ниже (Me=2,09%, p<0,001).

В перифокальной и паралимбальной зонах обеих групп наблюдалось снижение уровня пролиферативных и репаративных процессов. Отмечалось достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение количества фибробластов в основной группе (p<0,001). Содержание дифференцирующихся эпителиоцитов увеличивалось в обеих группах, однако в основной группе их количество было достоверно выше (p<0,001). Обратная динамика наблюдалась в отношении ЭКПЯ – в основной группе их количество было достоверно ниже (p=0,002 в перифокальная зона,

p=0,001 паралимбальная зона) по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, анализ полученных данных свидетельствует о том, что применение аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении первичной формы бактериального кератита способствует благоприятному течению заболевания, а именно активации фагоцитоза, пролиферативных и репаративных процессов. Уже на 3-и сутки исследования в язвенно-воспалительной зоне резко увеличивалось количество макрофагов (Me=12,05%), благодаря действию которых язвенно-воспалительный дефект быстро очищался от некротических масс. Данные обстоятельства обеспечивали условия для развития пролиферативных и репаративных процессов. Наряду с увеличением количества макрофагов, наблюдался рост фибробластов, достигая максимальной концентрации на 7-е сутки исследования, и эпителиальных клеток базального типа.

В перифокальной и паралимбальной зонах на 3-и сутки исследования наблюдалось значительное увеличение числа фибробластов, а также эпителиальных клеток, находящихся в состоянии митоза. На 14-е сутки фибробласты в паралимбальной зоне не определялись, но был выявлен рост числа митотически активных эпителиальных клеток и дифференцирующихся эпителиоцитов. Активация пролиферативных и репаративных процессов проявлялась во все сроки наблюдения в уменьшении количества дистрофически измененных клеток (ЭКПЯ) как на периферии роговицы, так и в язвенно-воспалительной зоне.

В группе пациентов, получавших традиционное лечение, пролиферативные и репаративные процессы протекали менее динамично. Клинически это выражалось в увеличении продолжительности очищения язвенно-воспалительного дефекта. Длительно сохранялась нейтрофильная инфильтрация, а наибольшее количество макрофагов определялось на 7-е сутки исследования (Me=7,31%). Количество фибробластов увеличивалось постепенно, достигая максимальных значений на 14-е сутки в перифокальной (Me=11,53%) и на 7-е сутки в паралимбальной зонах (Me=8,2%). Кроме того, в отличие от основной группы, они определялись в указанных зонах и на 30-е сутки, что, по-видимому, свидетельствовало о продолжавшемся процессе формирования рубца.

Таким образом, применение в комплексном лечении больных бактериальным кератитом аутосыворотки, активированной зимозаном, способствовало развитию более ранней краевой эпителизации язвенно-воспалительного дефекта и сокращению сроков заживления на 3,5 суток. Продолжительность эпителизации роговицы в контрольной группе составила от 8 до 45 суток (Me=12,5 суток), в основной группе – от 5 до 14 суток (Me=9,0 суток, p=0,002, см. таблицу 1).

Заключение

Аутосыворотка, активированная зимозаном, является высокоэффективным средством повышения резистентности тканей роговицы к действию чужеродных агентов за счет активации альтернативного пути системы комплемента, фагоцитоза, увеличения количества макрофагов в язвенно-воспалительной зоне.

Применение аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении бактериального кератита способствует стимуляции пролиферативных и репаративных процессов, что способствует сокращению сроков эпителизации язвенно-воспалительного дефекта на 3,5 суток по сравнению с традиционным лечением.

Литература

1. Анина, Е.И. Патология роговой оболочки глаз среди взрослого населения Украины / Е.И. Анина, К.В. Мартопляс // Материалы XII Съезда офтальмологов Украины. – Одесса, 2010. – С. 5.
2. Шаимова, В.А. Клинико-этиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы / В.А. Шаимова // Вестн. офтальмологии. – 2002. – Т.118, № 1. – С. 39-41.
3. Шаимова, В.А. Гнойная язва роговицы (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.08 / В.А. Шаимова; Урал. гос. мед. акад. доп. образ. Фед. агентства по здравоохр. и соц. разв. – М., 1999. – 22 с.

4. Майчук, Ю.Ф. Левофлоксацин (Таваник) в лечении язвенных поражений роговицы // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 48(6). – С. 9-16.
5. Clinical outcomes of keratitis / M.D. Green [et al.] // Clin. and Exper. Ophthalmol. – 2007. – Vol. 35. – P. 421-426.
6. Epidemiologic characteristics, predisposing factors, and etiologic diagnosis of corneal ulceration in Nepal / M.P. Upadhyay [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 1991. – Vol. 111. – P. 92-99.
7. Demographic pattern, predisposing factors and management of ulcerative keratitis: evaluation of one thousand unilateral cases at a tertiary care centre / A. Panda [et al.] // Clin. and Exper. Ophthalmol. – 2007. – Vol. – P. 44-50.
8. Khurana, A.K. Ophthalmology / A.K. Khurana. – New age international, 2007. – 603 p.
9. Рыбакова, Е.Г. Корнерегель – новый стимулятор репаративной регенерации / Е.Г. Рыбакова // Офтальмология в Беларуси. – 2009. – №3. – С. 63-66.
10. Дравица, Л.В. Опыт применения препарата «Oxyal» у пациентов с патологией роговицы / Л.В. Дравица, Н.А. Ребенок // Офтальмология в Беларуси. – 2009. – №3. – С. 47-52.
11. Волкович, Т.К. Клеточный состав и морфофункциональное состояние эпителия роговицы при применении аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении экспериментального бактериального кератита / Т.К. Волкович, И.В. Самсонова, В.И. Мохрат // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: тез. докл. – Витебск, 2010. – С. 18-21.

Поступила 10.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ВОЛКОВИЧ Т.К., 2010

ПРИМЕНЕНИЕ АУТОСЫВОРОТКИ, АКТИВИРОВАННОЙ ЗИМОЗАНОМ, В ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО КЕРАТИТА

ВОЛКОВИЧ Т.К.

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

Резюме. Цель работы – оценить эффективность применения аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении бактериального кератита в эксперименте.

Экспериментальное исследование выполнено на 102 кроликах. Бактериальный кератит вызывали путем послойной трепанации роговицы и последующим ее инфицированием. Животные были разделены на пять групп: I группа – 1-ые сутки после повреждения и инфицирования роговицы; II группа – без лечения; III группа – антибактериальное лечение; IV группа – лечение аутосывороткой, активированной зимозаном; V группа – комбинированное лечение (антибактериальное и аутосыворотка, активированная зимозаном).

Животным выполняли цитологическое и гистологическое исследования роговицы на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки наблюдения. Обработку полученных данных проводили в программе «STATISTICA 6.0».

Установлено, что на фоне применения аутосыворотки, активированной зимозаном, отмечалась положительная динамика клинического течения заболевания. Ее использование способствовало очищению язвенно-воспалительной зоны за счет усиления фагоцитоза в результате увеличения числа макрофагов, активации пролиферативных и репаративных процессов.

Применение аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении бактериального кератита целесообразно с целью снижения воспалительной реакции и активации репаративных процессов в роговице.

Ключевые слова: *бактериальный кератит, аутосыворотка, зимозан, эпителизация.*

Abstract. The aim of this study was to evaluate the efficacy of zymozan activated autoserum application in complex treatment of bacterial keratitis.

The experimental research was carried out on 102 rabbits. Bacterial keratitis was caused by intralamellar trepanation of the cornea and its subsequent contamination. The animals were divided into five groups: the 1st group – the first day after the damage and contamination of the cornea, the 2nd group – without treatment; the 3rd group – antibacterial treatment; the 4th group – zymozan activated autoserum treatment; the 5th group – the combined treatment (antibacterial treatment and that with zymozan activated autoserum).

Cytologic and histologic researches of the cornea were carried out on the 1st, 3rd, 7th, 14th and 30th days of observation. Statistical processing of the obtained data was performed using the program «STATISTICA 6.0».

It was determined that the application of zymozan activated autoserum resulted in positive dynamics of the clinical course of the disease. Its usage promoted clarification of the ulcerous-inflammatory zone due to phagocytosis enhancement as a result of the increase in the number of macrophages, activation of proliferative and reparative processes.

Zymozan activated autoserum application in complex treatment of bacterial keratitis is expedient for the purpose of decrease of the inflammatory reaction and activation of reparative processes in the cornea.

Адрес для корреспонденции: *210029, Республика Беларусь, г. Витебск, ул. Правды, д.66, корп. 2, кв. 28, моб.: +375 29-297-85-03, e-mail: t.volkovich@rambler.ru. – Волкович Т.К.*

По-прежнему сохраняет актуальность проблема лечения бактериального кератита. За последние годы было предложено большое количество консервативных и хирургических способов лечения данного заболевания [1, 2, 3, 4, 5]. Тем не менее, частота осложнений и неблагоприятных исходов при бактериальном кератите остается на высоком уровне (9-37,9%). В связи с этим, разработка новых эффективных методов лечения данной патологии имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение.

В основе консервативного лечения бактериального кератита лежит применение антибактериальных, противовоспалительных, репаративных и метаболических препаратов [6, 7].

Для защиты регенерирующего эпителия, а, следовательно, улучшения эпителизации предложено использование мягких контактных линз [8]. Их применение одиночно или в комбинации с трансплантацией фибробластов способствует купированию корнеального синдрома и уменьшению отека роговицы. Однако они оказывают лишь временный терапевтический эффект, так как при их длительном ношении возникает гипоксическая реакция в эпителиоцитах, что, в свою очередь, приводит к гибели клеток [8]. При планировании хирургического лечения использование контактных линз возможно для временной защиты воспалительного очага и поддержания анатомии роговицы (при десцеметоцеле, угрозе или свершившейся перфорации) [8].

В комплексном лечении язвы роговицы с целью купирования деструктивно-воспалительного процесса Ф.А. Мисюн и И.Ю. Поромовой (2004) было предложено интрастромальное введение аутокрови через предварительно выполненный разрез роговицы [9].

С целью ускорения эпителизации роговицы и снижения воспалительной реакции, наряду с применением антибактериальной и репаративной терапии в комплексном лечении бактериального кератита, применяют аутологичную сыворотку [10-13]. K.Tsubota et al. (1999) показали, что лечение с ее использованием эффективно в 43,8% случаев после применения сыворотки в течение 2-х недель и в 62,5% случаев – в течение 1 месяца [13]. Тем не менее, в 16% случаев наблюдались рецидивы эпителиальных дефектов роговицы даже после 2-х месяцев использования аутологичной сыворотки [12].

Консервативные методы лечения эффективны лишь при условии купирования этиологического фактора повреждения либо используются как подготовительный этап к последующей операции. В остальных случаях при длительном и упорном течении процесса, а также при рецидивирующем характере заболевания прибегают к хирургическому лечению – различным вариантам кератопластики и кератопокрытия [4, 5, 14].

Зимозан – сложный полимер полисахаридной природы, выделенный из оболочки дрожжей Saccharomyces cerevisiae и применяемый в клинической практике в качестве неспецифического стимулятора резистентности организма. Было установлено, что зимозан запускает альтернативный путь активации системы комплемента [15, 16]. Применение аутологичной сыворотки, активированной зимозаном, способствует усилению фагоцитоза за счет увеличения числа, размеров макрофагов, внутримакрофагальной бактерицидной активности, цитотоксичности макрофагов, а также ингибированию миграции макрофагов, пролиферации, активации N- и Т-киллеров, Т-хелперов, развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа, увеличению числа антителообразующих клеток, стимуляции эндо- или экзогенного колониеобразования в костном мозге или в селезенке, эффекту кооперации Т- и В-лимфоцитов [15, 16].

Имеется ряд сообщений об успешном применении аутосыворотки, активированной зимозаном, в лечении острой воспалительной патологии брюшной полости [16]. Данный способ лечения направлен на повышение неспецифической резистентности организма путем восстановления функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, которые являются первой линией защиты от инфекции [16].

В доступной литературе данных об использовании аутосыворотки, активированной зимозаном, в офтальмологической практике не обнаружено.

Таким образом, представляется актуальным применение аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении бактериального кератита с целью снижения воспалительной реакции и активации репаративных процессов в роговице.

Цель работы – оценить морфофункциональные изменения роговицы при применении аутосыворотки, активированной зимозаном, в лечении экпериментального бактериального кератита.

Методы

Для оценки эффективности применения аутосыворотки, активированной зимозаном, при лечении бактериального кератита нами был выполнен эксперимент на 102 кроликах-самцах породы шиншилла (204 глаза) массой 3-3,5 кг.

Животные были разделены на следующие группы: I-ая группа – 1-ые сутки после повреждения и инфицирования роговицы (n=12); II-ая группа – без лечения (n=20); III-я группа – антибактериальное лечение (n=20); IV-ая группа – лечение аутосывороткой, активированной зимозаном (n=20); V-ая группа – комбинированное лечение (антибактериальное и аутосыворотка, активированная зимозаном) (n=20). Контролем служили показатели 10 здоровых животных.

Для моделирования бактериального кератита использовали лабораторный штамм Staphylococcus aureus (№ 6538-р), полученный из института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов имени Л.А.Тарасевича (г. Москва, Россия).

Под внутривенным нембуталовым наркозом (30 мг/кг массы тела животного) и местной анестезией (инстилляция в конъюнктивальную полость 2% Sol. Lidocaini) в оптической зоне выполняли послойную трепанацию роговицы трепаном диаметром 5 мм на 1/3 толщины стромы. Далее роговицу инфицировали возбудителем путем инстилляции в конъюнктивальную полость бактериальной суспензии лабораторного штамма Staphylococcus aureus. Предварительно живую культуру разводили физиологическим раствором до 3 единиц по McFarland, что соответствовало 10^5-10^6 Мт/мл. Для заражения поврежденной поверхности роговицы использовали 1 мл культуры.

В III-ей, IV-ой и V-ой группах животных на первые сутки наблюдения после повреждения и инфицирования роговицы начинали лечение бактериального кератита. Так, в III-ей группе кролики получали только местное антибактериальное лечение (инстилляции в конъюнктивальную полость антибактериального препарата Tobrex 2x (Alcon) два раза в день). Животные IV-ой группы получали аутосыворотку, активированную зимозаном, путем субконъюнктивального введения по 0,2 мл через день в количестве 5 инъекций. В V-ой группе проводили комбинированное лечение антибактериальным препаратом Tobrex 2x (Alcon) и аутосывороткой, активированной зимозаном.

За состоянием животных наблюдали ежедневно. Фоторегистрацию данных объективного осмотра выполняли с помощью цифровой фотокамеры Nikon.

Для определения клеточного состава и морфофункционального состояния эпителия роговицы на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки после повреждения и инфицирования роговицы выполняли импрессионную цитологию. Световую микроскопию и фоторегистрацию клеточных образцов выполняли на микроскопе Leica DM 2500 при увеличении x100, x200, x400, x1000.

Животных выводили из эксперимента путем введения летальной дозы нембутала для забора глазных яблок и последующей оценки вовлечения в воспалительный процесс роговицы, радужки и цилиарного тела. Животных I-ой группы выводили из эксперимента на 1-е сутки после повреждения и инфицирования, животных II-ой, III-ей, IV-ой и V-ой групп – на 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Микроскопию выполняли при увеличении x100, x200, x400 и x1000. Морфометрию проводили с помощью программного обеспечения Leica Application Suite.

Основными показателями, учитываемыми при клиническом осмотре, цитологичес-

ком и гистологическом исследованиях, являлись начало эпителизации, продолжительность эпителизации, нейтрофильная инфильтрация, фибробласты, неоваскуляризация и характер заживления роговицы.

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных пакетов анализа «STATISTICA 6.0» и «Excel». Учитывая нормальное распределение в исследуемых группах, применяли t-критерий Стьюдента (уровень достоверности отличий средних значений $p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали, что уже через 24 часа после повреждения и инфицирования роговицы развивался бактериальный кератит с вовлечением в воспалительный процесс конъюнктивы, эпителия и стромы роговицы, радужки и цилиарного тела. У всех экспериментальных животных клинические, цитологические и гистологические признаки на 1-е сутки наблюдения были одинаковы. Так, при клиническом осмотре глазная щель была закрыта, наблюдалась гиперемия, отек век, обильное гнойное отделяемое, выраженная смешанная гиперемия, хемоз конъюнктивы (больше в нижнем сегменте), отек роговицы, более выраженный вокруг воспалительного очага. В оптической зоне определялся воспалительный очаг с инфильтрированными краями, рыхлым дном, заполненным детритом (рис. 1). У 61 (66,3 %) животного влага передней камеры выглядела мутной, у 18 (19,5 %) – определялся гипопион высотой 1-2 мм. У всех экспериментальных животных были выявлены отек и гиперемия радужки.

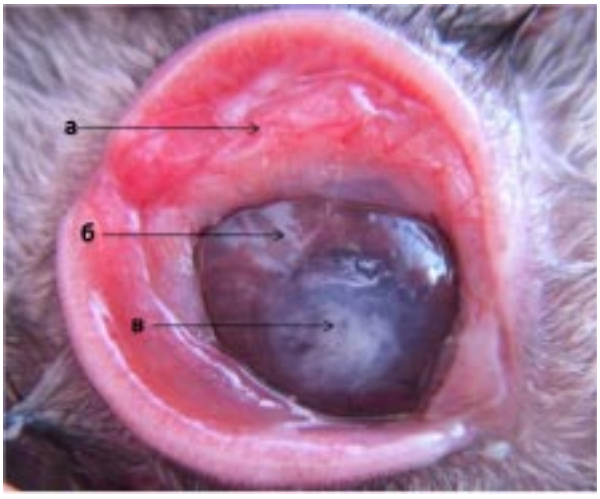


Рис. 1. Бактериальный кератит, 24 часа после повреждения и инфицирования роговицы: а) гиперемия, отек конъюнктивы; б) отек роговицы; в) воспалительный инфильтрат, заполненный детритом.

Анализ клеточных образцов, полученных методом импрессионной цитологии на 1-е сутки наблюдения, выявил выраженные некротические и некробиотические изменения в роговице. Язвенно-воспалительную зону формировало большое количество детрита, по ее краю определялась выраженная нейтрофильная инфильтрация, преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов. Среди последних встречались единичные макрофаги. В перифокальной и паралимбальной зонах наблюдались выраженные некротические и некробиотические изменения с явлениями кариорексиса, карио- и цитолизиса. Кроме того, встречались единичные макрофаги. Клеточный состав паралимбальной области отличался наличием единичных или в отдельных участках отсутствием фиброцитов и фибробластов.

Изменения в поверхностных слоях роговицы, выявленные при микроскопии гистологических препаратов, соответствовали цитологическим изменениям. В оптической зоне роговицы (зона моделирования бактериального кератита) эпителий отсутствовал, в прилегающей зоне был истончен с дегенеративными изменениями. Помимо этого, гистологическое исследование выявило изменения в основном веществе роговицы (строма): оно выглядело разволокненным за счет отека, определялась умеренно выраженная, преимущественно нейтрофильно-клеточная воспалительная инфильтрация. Ближе к лимбу в основном веществе отмечалась от умеренной до выраженной диффузная полиморфно-клеточная инфильтрация с преобладанием нейтрофилов. Задняя пограничная пластинка (десцеметова мембрана) была несколько утолщена на всем протяжении, эпителий частично десквамирован.

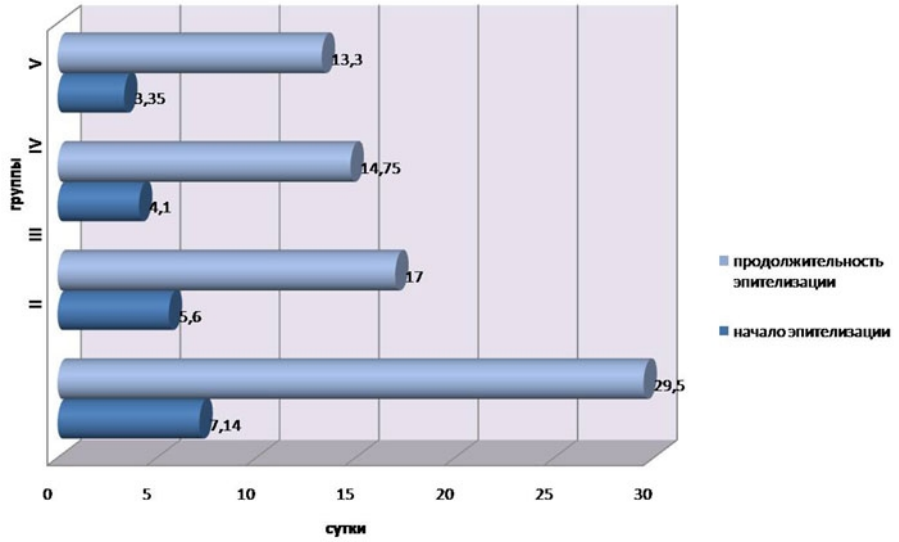


Рис. 2. Сроки начала и продолжительности эпителизации роговицы в исследуемых группах.

Таким образом, изменения, выявленные при клиническом осмотре, цитологическом и гистологическом исследованиях, свидетельствовали о тяжести течения бактериального кератита.

В последующие сроки наблюдения (3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки) клиническая, цитологическая и гистологическая картины отличались в исследуемых группах. Так, во II-ой группе к 3-им суткам наблюдалось дальнейшее нарастание воспалительного процесса с нарастанием отека роговицы, конъюнктивы, радужки, а также деструктивных процессов. При световой микроскопии клеточных образцов и гистологических срезов в отличие от 1-ых суток наблюдения были выявлены более выраженные некротические и некробиотические изменения в эпителии роговицы, а также наблюдалось нарастание полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации, в большей степени в паралимбальной зоне.

В IV-ой и V-ой группах на 3-и сутки наблюдалось уменьшение воспалительной реакции со стороны конъюнктивы, роговицы и радужки, очищение язвенного дефекта, также у 18,75% и 65% животных соответственно определялись признаки эпителизации по его краям (рис. 3 б, в). Тогда как в III-ей группе животных, получавших только антибактериальное лечение, клиническая картина (рис. 3 а), а также цитологическая и гистологическая, в целом соответствовали 1-ым суткам наблюдения. Так, незначительно уменьшалось количество детрита и нейтрофильной инфильтрации в язвенно-воспалительной зоне. Клинически видимая эпителизация определялась к 5-6 суткам исследования (5,6±0,73, $p<0,0001$).

Сроки начала и продолжительности эпителизации роговицы в исследуемых группах представлены на рисунке 2.

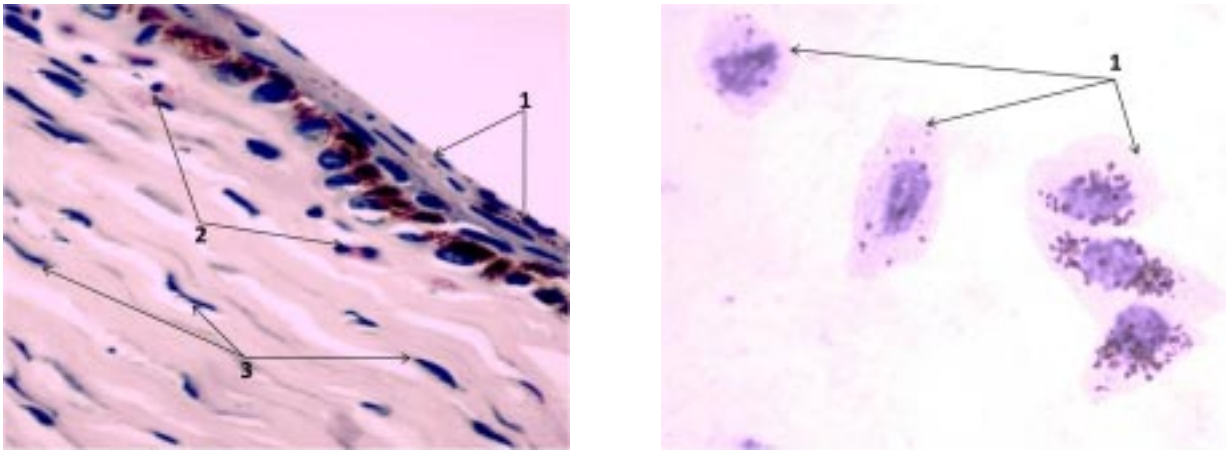
При микроскопии клеточных образцов животных IV-ой и V-ой групп наблюдалось значительное уменьшение количества тканевого детрита и нейтрофильной инфильтрации, увеличение количества макрофагов в язвенно-воспалительной зоне, фибробластов и фиброцитов в перифокальной и паралимбальной зонах. Такая же динамика клеточного состава наблюдалась и при гистологическом исследовании.

Во II-ой группе на 5-е сутки наблюдения при клиническом обследовании была выявлена поверхностная неоваскуляризация 1-2 мм по всей окружности лимба, однако признаков краевой эпителизации язвенно-воспалительного очага выявлено не было.

а) б) в)

Рис. 3. Бактериальный кератит, 3-и сутки наблюдения: а) III-я группа – гнойное отделяемое, гиперемия, отек конъюнктивы, отек роговицы, язвенно-воспалительный очаг рыхлый, заполнен детритом; б) IV-я группа – гиперемия конъюнктивы, небольшой отек роговицы, язвенно-воспалительный очаг очищается от некротических масс, краевая эпителизация; в) V-я группа – гиперемия конъюнктивы, легкий отек роговицы, язвенно-воспалительный очаг эпителизируется.

Последующие сроки наблюдения (7-е, 14-е и 30-е сутки) характеризовались пролиферативными изменениями в роговице во всех исследуемых группах. Так, у экспериментальных животных II-ой группы на 7-е сутки наблюдалось очищение язвенного дефекта от некротических масс, краевая эпителизация и выраженная поверхностная неоваскуляризация 4-5 мм по всей окружности лимба. При гистологическом исследовании срезов на 7-е, 14-е и 30-е сутки исследования было выявлено, что эпителизация роговицы сопровождалась формированием акантотических тяжей, постепенным угасанием нейтрофильной инфильтрации в основном веществе, ростом глубоких новообразованных сосудов по направлению к воспалительному очагу, явлениями склероза и периваскулярного фиброза сосудов радужки и цилиарного тела. Анализ цитологических образцов выявил увеличение количества фиброцитов и фибробластов во всех исследуемых зонах по направлению к лимбу. Помимо этого, на 30-е сутки наблюдения в паралимбальной зоне выявлялись меланиносодержащие эпителиальные клетки конъюнктивы (рис. 4 а, б), что свидетельствовало о



а) б)

Рис. 4. Бактериальный кератит, 30-е сутки наблюдения, II-я группа: а) гистологический срез роговицы, паралимбальная зона, х1000; б) импрессионная цитология роговицы, паралимбальная зона, х1000, где 1 – эпителиальные клетки конъюнктивального эпителия, 2 – нейтрофилы, 3 – фибробласты.

конъюнктивализации роговицы и клинически проявлялось формированием васкуляризованного помутнения (рис. 6 а).

Заживление роговицы экспериментальных животных III-ей группы сопровождалось формированием плотного стромального аваскулярного помутнения с полной эпителизацией роговицы к 16-18 суткам (17±0,7, p<0,0001). Однако при анализе гистологических срезов на 7-е и 14-е сутки были выявлены поверхностно расположенные новообразованные сосуды.

В IV-ой и V-ой группах, по сравнению со II-ой и III-ей, наблюдалось более раннее завершение эпителизации роговицы к 14-15 (14,75±0,46, p<0,0001) и 13 суткам (13,3±0,48, p<0,0001) соответственно. В отличие от III-ей группы помутнение роговицы было менее плотным (особенно у экспериментальных животных V-ой группы) (рис. 6 б, в, г). Кроме того, при гистологическом исследовании новообразованный эпителиальный пласт выглядел многослойным, с выраженной митотической активностью (рис. 5 б, в), тогда как во II-ой и III-ей группах он был истончен по направлению к оптической зоне роговицы с единичными эпителиальными клетками в состоянии митоза (рис. 5 а).

В исходе воспалительного процесса у всех экспериментальных животных формировалось помутнение роговицы, отличающееся в зависимости от проводимого лечения. Так, результатом течения бактериального кератита во II-ой группе стало формирование васкуляризованного помутнения (рис. 6 а). Плотное стромальное помутнение роговицы развилось

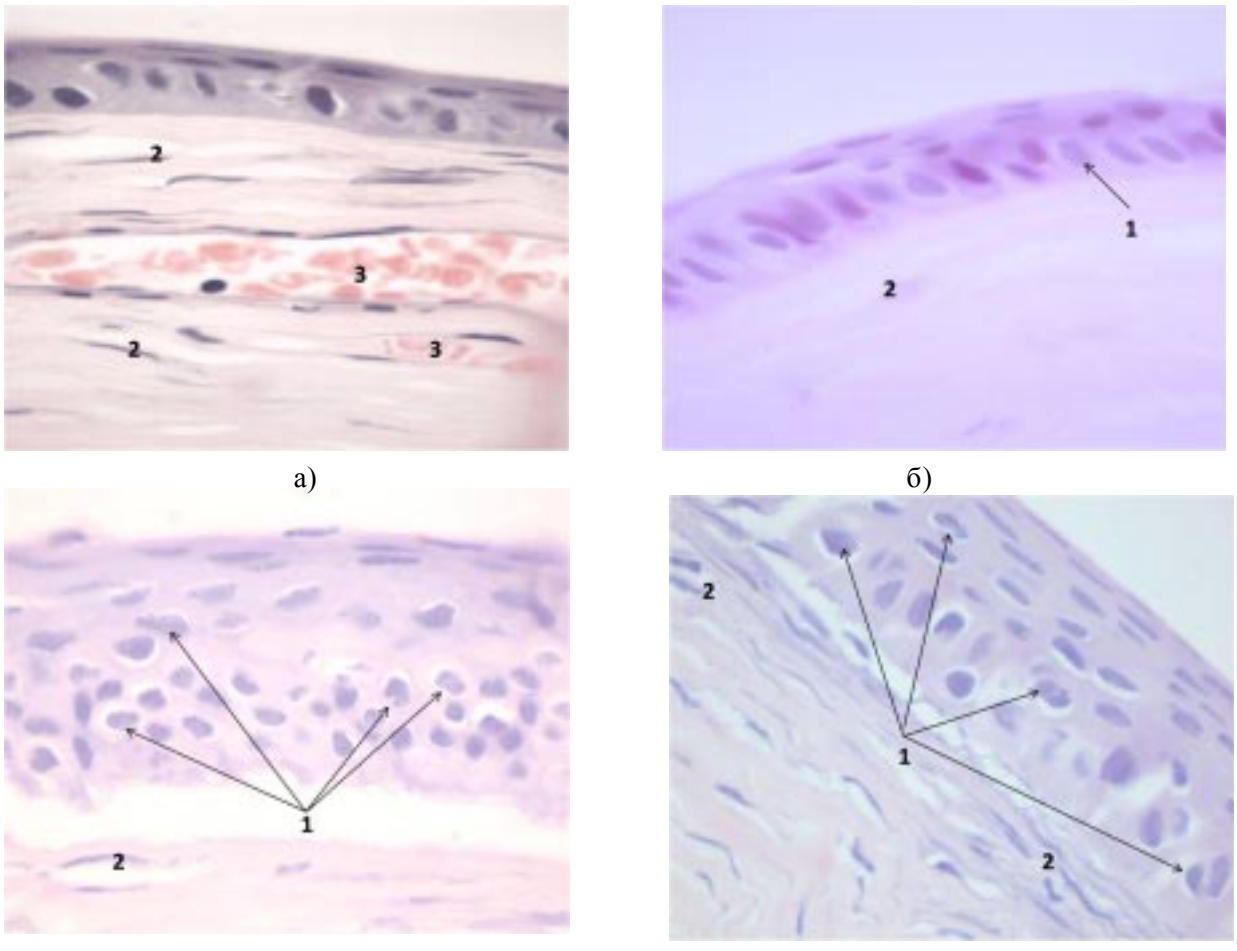


Рис. 5. Толщина эпителиального слоя в парацентральной зоне в исследуемых группах, 30-е сутки. Окраска гематоксилин и эозин, Ч400: а) II-я группа; б) III-я группа; в) IV-я группа; г) V-я группа, где 1 – митоз эпителиальной клетки, 2 – фибробласты, 3 – просвет сосуда.

у животных, получавших антибактериальное лечение (III-я группа) (рис. 6 б). Тогда как в случаях отдельного применения (IV-я группа) или совместно с антибактериальным препаратом (V-я группа) аутосыворотки, активированной зимозаном, образовывалось облаковидное помутнение, более прозрачное в V-ой группе (рис. 6 в, г).

При проведении эксперимента у трех животных развились осложнения: во II-ой группе у двух кроликов на 3-и и 5-е сутки сформировался абсцесс роговицы, в III-ей группе у одного кролика развился эндофтальмит по причине травмы (разрыв склеры), нанесенной самим животным.

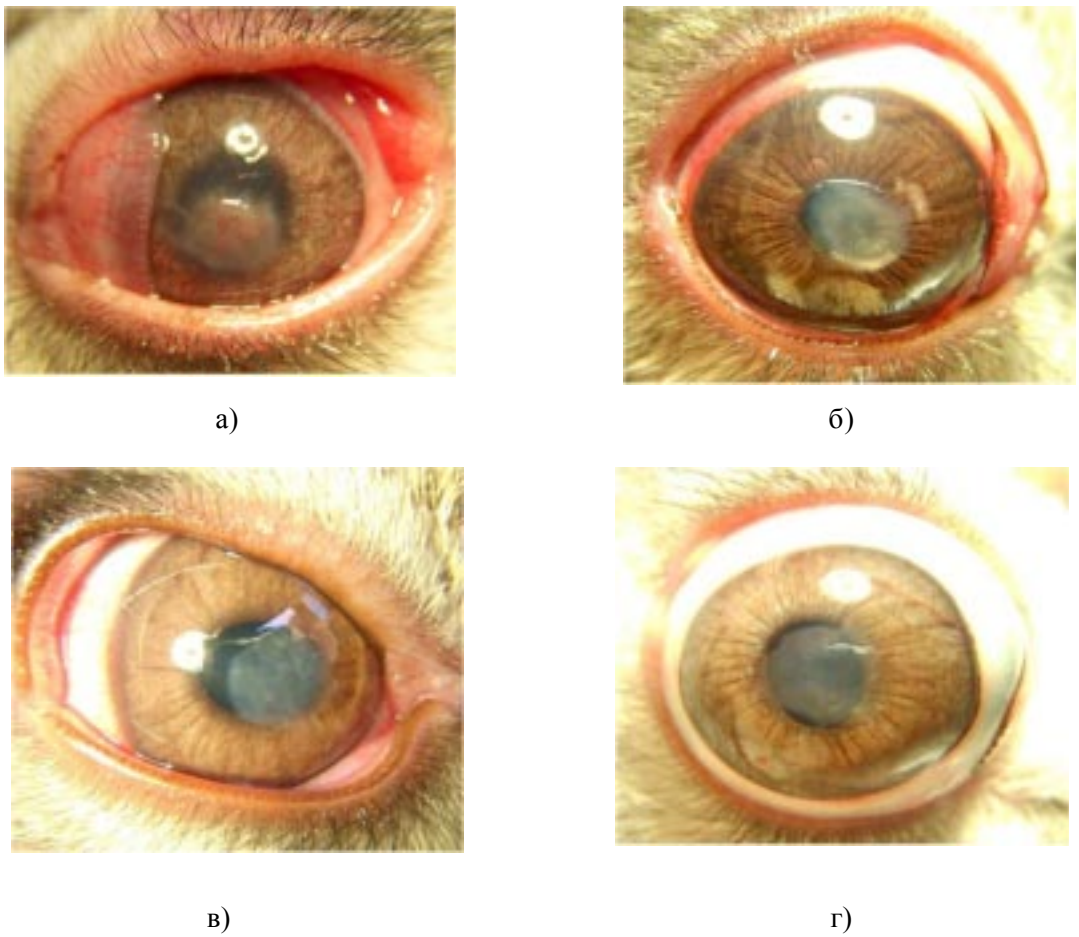
Аллергической реакции со стороны конъюнктивы и роговицы на субконъюнктивальное введение аутосыворотки, активированной зимозаном, выявлено не было.

Заключение

1. Применение аутосыворотки, активированной зимозаном, является эффективным средством очищения зоны воспалительного очага роговицы за счет усиления фагоцитоза в результате увеличения числа макрофагов, что сопровождается более ранним купированием воспалительного процесса при экспериментальном бактериальном кератите.

2. Аутосыворотка, активированная зимозаном, способствует активации пролиферативных и репаративных процессов в роговице с сокращением сроков ее эпителизации на 3,7 суток в сравнении с группой животных ($p<0,0001$), получавших антибактериальное лечение.

3. Данные исследования свидетельствуют о целесообразности практического приме-



а) б)

в) г)

Рис. 6. Бактериальный кератит, 30-е сутки наблюдения: а) II-я группа – васкуляризованное помутнение роговицы; б) III-я группа – стромальное помутнение роговицы; в) IV-я группа – облаковидное помутнение роговицы; г) V-я группа – облаковидное помутнение роговицы.

нения аутосыворотки, активированной зимозаном, в комплексном лечении бактериального кератита с целью снижения воспалительной реакции и активации репаративных процессов в роговице.

Литература

1. Этиология и оптимизация лечения гнойных язв роговицы / Н.А. Шульгина [и др.] // Сб. ст. VII Всерос. школы офтальмологов. М., 2008. – С. 410-418.
2. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers / M. Srinivasan [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2009. – Vol. 93. – P. 198-202.
3. Behrens-Baumann, W. Therapy and prognosis of bacterial keratitis / W. Behrens-Baumann, U. Pleyer // Ophthalmologe. – 2007. – Vol. 104(1). – P. 15-20.
4. Clinical profile and surgical complications in the cornea donor study / M.J. Mannis [et al.] // Cornea. – 2006. – Vol. 25, № 2. – P. 164-167.
5. Surgical management of nontraumatic corneal perforations: an 8-year retrospective study / C. Vasseneix [et al.] // Fr. Ophthalmol. – 2006. – Vol. 29, № 7. – P. 751-762.
6. Майчук, Ю.Ф. Левофлоксацин (Таваник) в лечении язвенных поражений роговицы // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – № 48(6). – С. 9-16.
7. Рыбакова, Е.Г. Корнерегель – новый стимулятор репаративной регенерации / Е.Г. Рыбакова // Офтальмология в Беларуси. – 2009. – №3. – С. 63-66.
8. Preliminary study about therapeutical contact lenses use / A. Stanila [et al.] // Oftalmologia. – 2002. – Vol. 52, № 1. – P. 71-74.
9. Мисюн, Ф.А. Введение аутокрови при лечении язвы роговицы и ее предперфоративных состояний / Ф.А. Мисюн, И.Ю. Поромова // Офтальмохирургия и терапия. – 2004. – Т. 4, № 4. – С. 19-24.
10. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease / B.A. Noble [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2004. – Vol. 88. – P. 647-652.
11. Mukerji, N. Role of autologous serum in persistent epithelial defects / N. Mukerji, R. Sinha, R.B. Vajpayee // Br. J. Ophthalmol. – 2002. – Vol. 86. – P. 832.
12. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects / R.B. Vajpayee [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 2003. – Vol. 87. – P. 1312-1316.
13. Treatment of dry eye by autologous serum application in Sjцgren's syndrome / K. Tsubota [et al.] // Br. J. Ophthalmol. – 1999. – Vol. 83. – P. 390-395.
14. Effect of Amniotic Membrane Transplantation on the Healing of Bacterial Keratitis / I.S. Barequet [et al.] // Investigative Ophthalmology and Visual Science. – 2008. – Vol. 49. – P. 163-167.
15. Басс-Шадхан, Х.Ф. Зимозан: методы получения. Биохимическая характеристика и перспективы применения / Х.Ф. Басс-Шадхан. – Рига: 1970. – 313 с.
16. Закенфельд, Г.К. Иммунологический механизм действия полисахаридов дрожжевых клеток Saccharomyces cerevisiae / Г.К. Закенфельд. – Рига: 1990. – 152 с.

Поступила 09.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© МОРХАТ М.В., 2010

ДИАФАНОСКОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА

МОРХАТ М.В.

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

Резюме. Цель работы – провести оценку состояния передних отделов увеального тракта (цилиарного тела и радужки) в глазах с разными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), путем визуализации дистрофических изменений при диафаноскопии; оценить влагопродуцирующую способность цилиарного тела по выраженности его дистрофии, с последующим контролем гидродинамических показателей.

Обследованы 57 пациентов (105 глаз) с ПОУГ. Проводили диагностическую оценку состояния цилиарного тела и радужки при диафаноскопическом транспальпебральном просвечивании глазного яблока в сравнении с биомикроскопией при разных стадиях глаукомы.

При I-II стадиях глаукомы сужение венечной части цилиарного тела при диафаноскопии имелось в 50% случаев, при III стадии глаукомы сужение венечной части цилиарного тела имелось в 71% случаев, а при IV стадии – в 85% случаев. Тонографические данные соответствовали выявленным дистрофическим изменениям.

Диафаноскопия может использоваться в диагностике глаукомы в качестве метода визуализации дистрофических изменений радужки и цилиарного тела. Обнаружение при диафаноскопическом исследовании сужения тени венечной части цилиарного тела, а также повышенной или неравномерной просвечиваемости всего пояса цилиарного тела позволяет признать цилиарное тело дистрофичным.

Ключевые слова: *глаукома, диафаноскопия, цилиарное тело, радужка.*

Abstract. The aim of the study was to assess the diagnostic value of a simplified, inexpensive transillumination (TI) technique as a method to visualize CB glaucomatous changes.

The prospective study involved 57 (105 eyes) patients with the confirmed glaucoma diagnosis. In a darkened clinic room, the transilluminator was placed on the temporal part of the upper eyelid and then moved with the eyelid far behind the globe. The TI effects and CB were studied through the translucent sclera.

In the glaucoma group, TI revealed depigmentation of CB. Characteristic TI defects and narrowing of the plicata band were found in 50% of eyes with mild glaucomatous damage, in 71% with moderate damage and in 85% with severe damage. Tonography revealed correlation of decrease of aqueous humor production with CB changes.

TI indicated the actual condition of CB mass and iris depigmentation. CB visualization can be used as an effective and simple diagnostic method to reveal additional information about glaucomatous damage.

Дистрофические изменения в переднем отделе сосудистой оболочки при глаукоме заключаются в фокальной или диффузной атрофии стромы и пигментного эпителия радужки и цилиарного тела [1].

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра офтальмологии, р.тел. +375212271658, e-mail: marija@tut.by. – Морхат М.В.*

Глаукоматозный процесс отличается от физиологического старения иным уровнем нейроэндокринной регуляции, что в большей мере отражается на структуре тропных тканей, приводя к развитию в них более глубоких дистрофических изменений [2].

При сопоставлении дистрофических изменений ресничного тела и радужки выявлена коррелятивная зависимость, что свидетель-

ствует о взаимосвязи дистрофических изменений этих структур и позволяет по степени инволюционных изменений в радужке судить о дистрофии ресничного тела [3].

Обнаружение выраженных дистрофических изменений в переднем отделе увеального тракта при глаукоме можно рассматривать как признаки глаукомных изменений, которые должны учитываться в качестве дополнительных при диагностике заболевания.

Для визуализации переднего отрезка глаза в офтальмологической практике используются новые высокотехнологичные диагностические методы. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является бесконтактной неинвазивной технологией, позволяет выявить, записать и количественно оценить состояние радужки и угла передней камеры [4, 5]. Однако световой диагностический сигнал полностью поглощается пигментным листком радужки, что не позволяет напрямую визуализировать и описать структуры задней камеры глаза. Изучение цилиарного тела может быть выполнено только при помощи метода ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) [6, 7, 8, 9]. УБМ при глаукоме выявляет признаки дистрофических изменений в радужной оболочке и корнеосклеральной трабекуле. При УБМ в глазах с глаукомой выявляется субатрофия цилиарного тела, выражающаяся низкой гетерогенной плотностью стромы, резким снижением или отсутствием акустического контура его отростков [10].

При всех своих достоинствах УБМ является контактным методом, требующим применения анестезии и установки на глазное яблоко ванночки с иммерсионной средой, что не всегда возможно, например, в ранние сроки после операции, а также при острых конъюнктивитах и кератитах.

Кроме того, названные методы требуют специфического дорогостоящего оборудования, которое не доступно для большинства офтальмологов на их рабочих местах, поэтому поиск эффективных и доступных методов диагностики и визуализации выраженности дистрофических изменений цилиарного тела и радужки представляет актуальную проблему.

Цель работы – провести оценку состояния передних отделов увеального тракта (цилиарного тела и радужной оболочки) в глазах с различными стадиями ПОУГ, путем визуализации дистрофических изменений при диафаноскопическом транспальпебральном просвечивании в сравнении с биомикроскопией; оценить влагопродуцирующую способность цилиарного тела по выраженности его атрофии, скрытой для биомикроскопии, с последующим исследованием гидродинамических показателей методом тонографии.

Методы

Обследованы 57 человек (105 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). Среди обследованных 23 (40,35%) женщины и 34 (59,65%) мужчины.

Средний возраст пациентов с ПОУГ составил 74 года (интерквартильный размах от 70 лет до 81 года), (от 55 лет до 86 лет).

Распределение обследованных по возрасту представлено в таблице 1.

Большая часть пациентов – 74 (94,74%) человека были старше 60 лет.

Распределение глаз по стадиям глаукомы и уровню внутриглазного давления (ВГД), согласно классификации А.П. Нестерова и А.Я. Бунина [11], представлено в таблице 2. Глаза с начальной и развитой стадией глаукомы объединены в одну группу.

Среди обследованных глаз, при различной компенсации офтальмотонуса, имелось приблизительно одинаковое количество глаз

Таблица 1

Распределение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой по возрасту

Возраст	Количество пациентов, (n=57)	% наблюдений
До 60 лет	3	5,26
До 75 лет	27	47,37
Старше 75 лет	27	47,37

Таблица 2

Распределение глаз по стадиям глаукомы и уровню внутриглазного давления

	Начальная и развитая I-II		Далеко зашедшая III		Терминальная IV	
	n	%	n	%	n	%
	38	36,19	34	32,38	33	31,43
Уровень внутриглазного давления в глазах с этой стадией						
Нормальное (А)	33	86,84	25	73,53	13	39,39
Умеренно повышенное (В)	5	13,16	3	8,82	1	3,03
Высокое (С)	-	-	6	17,65	19	57,58

с разными стадиями глаукомы ($p>0.05$). Большая часть обследованных глаз имела нормальный уровень ВГД - 71 глаз (67,62%), умеренно повышенное ВГД было в 9 глазах (8,57%), в 25 (23,81%) глазах наблюдалось высокое давление, причем 19 (76,00%) из них – это глаза с терминальной стадией глаукомы.

Для сравнения изменений в глазах с глаукомой и определения изменений характерных именно для этого заболевания обследованы 27 человек (47 глаз) с возрастной катарактой различной степени зрелости, без другой глазной патологии.

Среди обследованных 10 (37,04%) женщин и 17 (62,96%) мужчин.

Средний возраст пациентов составил: 72 года (интерквартильный размах от 69 лет до 79 года), (от 56 лет до 88 лет). Группа сопоставима по возрасту с группой пациентов с ПОУГ ($p>0.05$).

Распределение обследованных по возрасту представлено в таблице 3.

Также большая часть пациентов – 25 (92,59%) человек были старше 60 лет.

Офтальмологическое исследование

Офтальмологическое обследование проводилось на клинической базе кафедры офтальмологии ВГМУ (отделение микрохирургии глаза Витебской областной клинической больницы).

Офтальмологическому исследованию предшествовали выяснение жалоб пациента и тщательный сбор общего и офтальмологического анамнеза.

Офтальмологическое исследование включало: визометрию (таблица Сивцева – Головина, коррекция остроты зрения осуществлялась с помощью набора тестовых линз), биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию, тонографию (аппланационный тонометр Маклакова), диафаноскопию (электрический диафаноскоп, метод транспальпебрального просвечивания).

Регистрацию диафаноскопического изображения осуществляли с помощью фундус-камеры RetCam II (Clarity Medical Systems, США), офтальмоскопического – VISUCAM PRO NM™ (Carl Zeiss, Германия).

Методика собственных исследований

Для полноценного и результативного проведения диафаноскопии (ДС), соблюдали некоторые особенности выполнения щадящей методики транспальпебральной трансиллюминации. Для ее осуществления пациента просили сначала посмотреть вниз, а большим пальцем свободной руки временно слегка подтягивали орбитальную часть века кверху – таким образом открывалась вся его передняя поверхность. Клюв диафаноскопа устанав-

Таблица 3

Распределение пациентов с катарактой по возрасту

Возраст	Количество пациентов, (n=27)	% наблюдений
До 60 лет	2	7,41
До 75 лет	15	55,55
Старше 75 лет	10	37,04

ливали на кожу в височной части века приблизительно на границе нижней и средней трети его высоты, после чего он вместе с веком заводился вглубь орбитопальпебральной складки.

Прежде чем наконечник диафаноскопа занимал наиболее заднее положение, исследуемого просили посмотреть прямо и вместе с поднимающимся при этом верхним веком диафаноскоп заводили максимально глубоко к задним отделам глаза. Такое положение наиболее удобно для исследования переднего отрезка глазного яблока, а при взгляде кверху - его нижней части.

Для полного обследования всего переднего отрезка глаза диафаноскоп таким же образом заводили в назальную область верхней орбитопальпебральной складки. Аналогично – в нижнюю складку, но при этом пациента просили сначала посмотреть вверх. При передвигании наконечника по коже века достигалось просвечивание глазного яблока из любой точки его передней поверхности.

Во время исследования для выяснения полной картины диафаноскоп поворачивали площадкой наконечника к поверхности глазного яблока и, удерживая возле экватора, наблюдали возникающую светотеневую картину переднего отрезка. Для исследования радужки наконечник поворачивали несколько кпереди, при этом иногда картина цилиарного тела терялась из-за освещения поверхности склеры. Для исследования интересующего квадранта цилиарного тела его лучше было просвечивать с противоположной стороны, также при этом варьируя направление освещения площадки наконечника и его преэкваториальное и постэкваториальное положение.

Нормальная диафаноскопическая картина переднего отрезка определена в глазах контрольной группы, которую составили 33 человека (66 глаз), не имеющие офтальмологических, эндокринологических и кардиологических заболеваний.

Возникающая при ДС светотеневая картина в норме выглядит следующим образом. Вокруг светящегося красным светом зрачка располагается темное кольцо радужки с более темной околозрачковой каймой. Темное кольцо радужки переходит в располагающееся кзади еще более темное кольцо венечной части цилиарного тела. За темным кольцом венечной части располагается более широкое постепенно просветляющееся кольцо плоской части цилиарного тела и примыкающий к нему узкий темный пояс базиса стекловидного тела. Далее кзади располагаются хорошо просвечивающиеся участки переднего отрезка склеры. В глазах со слабо выраженной пигментацией в области плоской части между высвечиваемыми соседствующими цилиарными секциями прослеживаются радиальные полоски пигментированных гребней, называемых цилиарными бороздками. Предлагаемая методика просвечивания глазного яблока через веки обеспечивает полное диафаноскопическое исследование с наименьшей травматичностью.

Методы статистического анализа

Данные используемых общеклинических и специальных методов исследования заносились в индивидуальную карту, оформленную на каждого наблюдаемого пациента. Статистический анализ полученных данных проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA версии 6.0 (StatSoft, Inc. США).

Проверка нормальности распределения полученных количественных данных выполнялась с использованием критерия Шапиро–Уилка.

Для описания количественных нормально распределенных признаков указывали среднее значение (M) и среднее квадратическое отклонение (s) в формате M (s). Для описания количественных признаков, распределение которых отличается от нормального, указывали медиану (Me) и верхний и нижний квартили (25-ый и 75-ый процентили).

Использовались следующие методы статистического анализа: критерий сравнения относительных частот внутри одной группы или в двух группах, критерий МакНемара внутри одной группы.

При сравнении двух независимых групп, по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, мы пользовались параметрическими методами, при сравнении двух групп – t-критерий Стьюдента.

При сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имеющему распределение отличное от нормального, мы пользовались непараметрическими методами (критерии Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова).

Различие расценивалось как статистически значимое при $p<0,05$, использовался двусторонний тест.

Результаты и обсуждение

В обследованных 38 глазах с начальной и развитой (I, II) ПОУГ острота зрения с коррекцией составила 0,44 (0,28).

В 34 глазах с далекозашедшей (III) стадией ПОУГ острота зрения с коррекцией составила 0,16(0,20), а в 9 (26,47%) случаях наблюдалось значительно выраженное нарушение зрительных функций.

В обследованных 33 глазах с терминальной (IV) стадией ПОУГ в 32 (96,97%) наблюдались значительно выраженные нарушения зрительных функций (практическая или абсолютная слепота), то есть острота зрения от 0 до 0,04 [12].

ДС изменения радужки при разных стадиях глаукомы

В 38 глазах с глаукомой I-II стадии при биомикроскопии изменения зрачковой части радужки разной степени выраженности наблюдались во всех глазах (таблица 3). Депигментация и истончение каймы определялись в 6 (15,79%) и 25 (65,79%) случаях соответственно, в 7 (18,42%) глазах было выявлено полное разрушение пигментной каймы.

При ДС исследовании радужки очаговые дистрофические изменения зрачкового края были выявлены в 21 (55,26%) случае. Они определялись по яркому свечению на фоне остальной части радужки. Полная просвечиваемость зрачкового края определялась в 13 (34,21%) случаях.

Сглаженность лакун и истончение фибрилл цилиарного пояса радужки было заметно биомикроскопически в 20 (52,63%) случаях.

При исследовании цилиарного пояса радужки значительно большее количество дистрофических изменений выявлено диафаноскопически.

В отличие от выявленных в 52,63% случаев дистрофии при бимикроскопии, очаговое и полное диафаноскопическое просвечивание цилиарного пояса радужки наблюдалось в 35 (92,11%) случаях. Если грубые нарушения обнаруживались и при биомикроскопии, то ДС обеспечивала лучшее выявление дистрофии за счет выраженной контрастности свечения дистрофичных участков ($p<0,05$).

Из 34 глаз с глаукомой III стадии при биомикроскопии в 5 (14,71%) определялась депигментация и в 12 (35,29%) случаях истончение пигментной каймы; в 17 (50,00%) глазах выявлено полное разрушение пигментной бахромки (таблица 3).

Диафаноскопически очаговые дистрофические изменения зрачкового края были выявлены в 9 (26,47%) случаях, а полная его просвечиваемость определялась в 23 (67,65%) случаях.

В целом при этой стадии глаукомы дистрофическое изменение зрачкового пояса радужки определялось как биомикроскопически, так и диафаноскопически ($p>0,05$).

Дистрофические изменения цилиарного пояса радужки биомикроскопически определены в 24 (70,59%) случаях.

При исследовании цилиарного пояса значительно большее количество дистрофических изменений выявлено диафаноскопически ($p<0.05$).

Так, в отличие от выявленных в 70,59% случаев дистрофии при бимикроскопии, очаговое и полное диафаноскопическое просвечивание цилиарного пояса радужки наблюдалось в 34 (100%) случаях.

При биомикроскопии 33 глаз с глаукомой IV стадии дистрофические изменения зрачковой части радужки наблюдались во всех глазах. Депигментация и истончение каймы определялись в 2 (6,06%) и 4 (12,12%) случаях соответственно, в 27 (81,82%) глазах было выявлено полное разрушение пигментной каймы, а в 6 (18,18%) случаях наблюдалась деформация зрачка. При ДС исследовании очаговые дистрофические изменения и полная просвечиваемость зрачкового края были вы-

явлены в 3 (9,09%) и 27 (81,82%) случаях соответственно (таблица 4).

Таким образом, при всех стадиях глаукомы не выявлено статистически значимой разницы при выявлении дистрофических изменений зрачкового пояса радужки при биомикроскопии и ДС (p>0,05).

Сглаженность лакун и истончение фибрилл цилиарного пояса радужки при IV стадии было заметно биомикроскопически в 29 (87,88%) случаях.

В отличие от выявленных в 87,88%случаев дистрофии при бимикроскопии, очаговое и полное диафаноскопическое просвечивание цилиарного пояса радужки наблюдалось чаще – в 32 (96,97%) случаях (p<0,05).

При исследовании цилиарного пояса радужки значительно большее количество дистрофических изменений выявлено диафаноскопически при всех стадиях глаукомы (p<0,05).

Такое дистрофическое изменение, как полное разрушение пигментной каймы при биомикроскопии и ее полное просвечивание при ДС вывалялось чаще при III стадии ПОУГ, чем при начальной и развитой стадии (p<0,05).

При сравнении выявляемости выраженных изменений пигментной каймы при III и IV стадиях статистически значимое увеличение частоты ее полного разрушения выявлено при биомикроскопии (p<0,05), а при ДС полное просвечивание зрачкового пояса наблюдалось одинаково часто при этих стадиях (p>0,05). Уже при далекозашедшей стадии глаукомы ДС выявляет невидимые дистрофические изменения, которые становится явными при биомикроскопии только в терминальной стадии. ДС не только позволяет оценить состояние цилиарного тела в данной стадии, но и прогнозировать развитие дистрофических изменений.

Таблица 4

Диафаноскопическое и биомикроскопическое выявление дистрофических изменений радужки

Группы	Дистрофические изменения при биомикроскопии				Дистрофические изменения при ДС. Просвечивание			
	пигменной каймы			цилиарного пояса, %	зрачкового пояса		цилиарного пояса	
	истончение, %	депигментация %	полное разрушение, %		очаговое, %	полное, %	очаговое, %	полное, %
I-II стадия ПОУГ (n=38)	65,79	15,79	18,42	52,63	55,26	34,21	36,84	55,26
III стадия ПОУГ (n=34)	35,29	14,71	50,00	70,59	26,47	67,65	29,41	70,59
статистическая значимость разницы в количестве изменений между I-II и III стадиями								
	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
IV стадия ПОУГ (n=33)	12,12	6,06	81,82	87,88	9,09	81,82	24,24	72,73
статистическая значимость разницы в количестве изменений между III и IV стадиями								
	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Катаракта (n=47)	46,81	6,38	34,04	51,06	34,04	51,06	29,79	46,81
статистическая значимость разницы в количестве изменений между I-II стадиями глаукомы и катарактой								
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
статистическая значимость разницы в количестве изменений между IV стадией глаукомы и катарактой								
	p<0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p<0,05

При сравнении относительных частот всех исследуемых признаков дистрофии радужки в глазах с начальной и развитой стадиями ПОУГ и глазах с катарактой, не выявлено статистически значимых различий как при биомикроскопии, так и при ДС (p>0.05). Однако статистически значимые различия выявлены при сравнении частоты выявления дистрофии в глазах с терминальной стадией и глазах с катарактой (p<0.05), (таблица 4).

ДС изменения цилиарного тела при разных стадиях глаукомы

ДС выявляла дистрофические изменения цилиарного тела, которые не визуализируются при биомикроскопии.

При I и II стадиях глаукомы сужение венечной части цилиарного тела имелось в 19 (50,00%) случаях. Сужение плоской части выявлено в 23 (60,53%) глазах, в 1 (2,63%) имелось ее очаговое просвечивание. Сужение зубчатой части цилиарного тела имелось в 13 (34,21%) случаях, в 2 (5,26%) случаях имелось очаговое просвечивание, а ее полное просвечивание в 3 (7,89%) случаях (таблица 5).

Таким образом, из 38 глаз с глаукомой I и II стадий в половине глаз при ДС выявлено выраженное изменение венечной части цилиарного тела, то есть ее сужение. Показатели гидродинамики этих глаз отличались от показателей глаз этой же стадии ПОУГ, в которых таких изменений обнаружено не было (таблица 5).

При отсутствии статистически значимой разницы в величине истинного ВГД (P_0) – в первой подгруппе 23,60 (3,29) и 23,12 (3,53) мм рт. ст. во второй (p>0,05), наблюдалось отличие между минутным объемом водянистой влаги, составлявшим соответственно 1,93 (0,39) мм^3/мин и 0,67 (0,33) мм^3/мин (p<0,05). Значит, секреторная способность цилиарного тела в этих глазах ниже, что подтверждает выявленные диафаноскопически дистрофические изменения цилиарного тела.

При III стадии глаукомы сужение венечной части цилиарного тела имелось в 24 (70,59%) случаях, в 3 (8,82%) случаях имелось ее очаговое просвечивание. Сужение плоской части выявлено в 18 (52,94%) глазах, в 8 (23,53%) имелось ее очаговое просвечивание и в 2 (5,88%) – полное просвечивание. Сужение зубчатой части цилиарного тела имелось в 19 (55,88%) случаях, в 8 (23,53%) случаев имелось очаговое просвечивание, а ее полное просвечивание в 3 (8,82%) случаев (таблица 8).

Таким образом, из 34 глаз с глаукомой III стадии в 24 (70,59%) глазах при ДС выявлено выраженное изменение венечной части цилиарного тела. Показатели гидродинамики этих глаз отличались от показателей глаз, в которых таких изменений обнаружено не было (таблица 6).

Не выявлено статистически значимой разницы в величине истинного ВГД, оказавшихся в первой подгруппе 27,15 мм рт. ст. (интерквартильный размах от 25,50 мм рт. ст. до 28,80 мм рт. ст.) и 25,50 мм рт. ст. (интерквартильный размах от 22,30 мм рт. ст. до 32,70 мм рт. ст.) во второй подгруппе (p>0,05). Отличие между минутным объемом водянистой влаги (F), составлявшим соответственно 1,50 (0,30) мм3/мин и 0,79 (0,15) мм3/мин, было статистически значимо

Таблица 5

Показатели гидродинамики глаз с глаукомой I и II стадий

Показатели гидродинамики глаза	Глаза с отсутствием сужения венечной части цилиарного тела при ДС (n=19)	Глаза с сужением венечной части цилиарного тела при ДС (n=19)
P0, мм рт. ст.	23,60 (3,29)	23,12 (3,53)
C, мм3/мин/мм рт. ст.	0,14 (0,01)	0,05 (0,02)*
F, мм3/мин	1,93 (0,39)	0,67 (0,33)*
КБ	166,95 (33,78)	532,05 (209,47)*

Примечание. Здесь и далее * – наблюдаются статистически значимые различия между группами, C – коэффициент легкости оттока, F – минутный объем водянистой влаги, КБ (P0/C) – коэффициент Беккера.

Таблица 6

Показатели гидродинамики глаз с глаукомой III стадии

Показатели гидродинамики глаза	Глаза с отсутствием сужения венечной части цилиарного тела при ДС (n=10)	Глаза с сужением венечной части цилиарного тела при ДС (n=24)
P0, мм рт. ст.	27,15	25,50
C, мм3/мин/мм рт. ст.	0,09 (0,01)	0,05 (0,01)*
F, мм3/мин	1,50 (0,30)	0,79 (0,15)*
КБ	316,90 (63,05)	603,29 (235,94)*

(p<0.05). Это указывало на снижение секреторной способности цилиарного тела и подтверждало выявленные диафаноскопически дистрофические изменения.

При глаукоме IV стадии сужение венечной части цилиарного тела имелось в 28 (84,85%) случаях, в 2 (6,06%) глазах имелось ее очаговое просвечивание. Сужение плоской части наблюдалось в 26 (78,79%) случаях, в 2 (6,06%) и 3 (9,09%) случаях имелось ее очаговое и полное просвечивание соответственно. Сужение зубчатой части цилиарного тела определено в 17 (51,52%) глазах, в 1 (3,03%) случае имелось очаговое просвечивание, а ее полное просвечивание в 13 (39,39%) случаях (таблица 8).

Таблица 7

Показатели гидродинамики глаз с глаукомой IV стадии

Показатели гидродинамики глаза	Глаза с отсутствием сужения венечной части цилиарного тела при ДС (n=5)	Глаза с сужением венечной части цилиарного тела при ДС (n=28)
P0, мм рт. ст.	31,92 (1,74)	31,81 (6,79)
C, мм3/мин/мм рт. ст.	0,09 (0,01)	0,04 (0,01)*
F, мм3/мин	1,93 (0,24)	0,90 (0,38)*
КБ	362,90 (1,34)	784,43 (105,07)*

Таблица 8

Диафаноскопическое исследование цилиарного тела при разных стадиях глаукомы

	ДС венечной части цилиарного тела		ДС плоской части цилиарного тела			ДС зубчатой части цилиарного тела		
	сужена	просвечивается очагово	сужена	просвечивается очагово	полностью просвечивается	сужена	просвечивается очагово	полностью просвечивается
количество изменений при диафаноскопическом исследовании в 38 глазах с глаукомой I-II стадий								
n	19	-	23	1	-	13	2	3
%	50,00	-	60,53	2,63	-	34,21	5,26	7,89
количество изменений при ДС исследовании в 34 глазах с глаукомой III стадии								
n	24	3	18	8	2	19	8	3
%	70,59	8,82	52,94	23,53	5,88	55,88	23,53	8,82
статистическая значимость разницы в количестве изменений между I-II и III стадиями								
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05
количество изменений при ДС исследовании в 33 глазах с глаукомой IV стадии								
n	28	2	26	2	3	17	1	13
%	84,85	6,06	78,79	6,06	9,09	51,52	3,03	39,39
статистическая значимость разницы в количестве изменений между III и IV стадиями								
	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p<0,05

Таким образом, в 28 (84,85%) глазах при ДС выявлено выраженное сужение венечной части цилиарного тела. Опять же, выявлены отличия показателей гидродинамики этих глаз и глаз, в которых таких изменений обнаружено не было (таблица 7).

Показатели гидродинамики глаз с глаукомой IV стадии представлены в таблице 7.

Не было статистически значимой разницы в величине истинного ВГД: 31,92 (1,74) и 31,81 (6,79) мм рт. ст. в первой и второй подгруппах соответственно (p>0,05). Отличие между минутным объемом водянистой влаги (F), составлявшим соответственно 1,93 (0,24) мм^3/мин и 0,90 (0,38) мм^3/мин, было статистически значимо (p<0.05). Значит, секреторная способность цилиарного тела в этих глазах ниже, что подтверждает выявленные диафаноскопически дистрофические изменения.

Таким образом, ДС позволяет получить представление о секреторной способности цилиарного тела при различных стадиях глаукомы.

При сравнении частоты встречаемости диафаноскопических признаков между глазами с I-II и III стадиями ПОУГ выявлены статистически значимые различия между частотой встречаемости очаговой просвечиваемости плоской и зубчатой частей цилиарного тела: при III стадии эти изменения наблюдались чаще (p<0.05).

При сравнении частоты встречаемости диафаноскопических признаков между III и IV стадиями, в глазах с терминальной стадией ПОУГ чаще выявляющимися признаками оказались сужение плоской части цилиарного тела (p<0.05) и полная просвечиваемость зубчатой части цилиарного тела (p<0.05). Это вместе с сужением венечной и плоской его частей в 84,85% и 78,79% случаев указывало на выраженную дистрофию цилиарного тела в терминальной стадии заболевания.

При каждой стадии глаукомы сужение видимой при ДС тени цилиарного тела было основным визуализирующим его дистрофию признаком. Разница в частоте сужения венечной части особенно выражена при сравнении глаз с I-II стадиями и IV стадией ПОУГ (p<0.05). Эти изменения необходимо учитывать при определении возможностей медикаментозной антиглаукоматозной терапии для выявления случаев, где основное лечение должно заключаться в расширении путей оттока.

При сравнении относительных частот сужения венечной и плоской частей цилиарного тела в глазах с начальной и развитой стадиями ПОУГ и глазах с катарактой, сужение видимой при ДС тени цилиарного тела в глазах с ПОУГ наблюдалось чаще (p<0.05). При сравнении этих групп между собой и с контрольной группой не выявлено различий в частоте сужения зубчатой части цилиарного тела (p>0.05). Статистически значимых различий в ее сужении также не определено при разных стадиях глаукомы, что делает этот признак не характерным для выявления дистро-

Таблица 9

Сравнение сужения частей цилиарного тела при ПОУГ и катаракте

Группы	ДС частей цилиарного тела					
	венечной		плоской		зубчатой	
	n	%	n	%	n	%
Глаукома I-II стадии (n=38)	19	50,00	23	60,53	13	34,21
Катаракта (n=47)	2	4,26	2	4,26	10	21,28
Контрольная (n=66)	1	1,52	1	1,52	12	18,18
статистическая значимость разницы в количестве изменений при ПОУГ и катаракте						
	p<0,05		p<0,05		p>0,05	
статистическая значимость разницы в количестве изменений при катаракте и в контрольной группе						
	p>0,05		p>0,05		p>0,05	
статистическая значимость разницы в количестве измененийпри ПОУГ и в контрольной группе						
	p<0,05		p<0,05		p>0,05	

фии цилиарного тела. При сравнении глаз с катарактой и глаз контрольной группы не выявлено различий в визуализации цилиарного тела ($p>0.05$). В то же время, выявлено отличие при сравнении глаз с ПОУГ и глаз контрольной группы, где даже при начальной и развитой стадиях глаукомы наблюдались статистически значимые различия в частоте выявления сужения, а значит дистрофии цилиарного тела ($p<0.05$).

Сравнение сужения венечной, плоской и зубчатой частей цилиарного тела при ПОУГ, катаракте и в контрольной группе представлены в таблице 9.

Таким образом, установлено, что информативность такого распространенного исследования, как биомикроскопия при выявлении дистрофических изменений переднего отрезка глаза значительно уступала информативности ДС.

При биомикроскопии можно было оценить только состояние радужки, в то время как при диафаноскопии количество признаков дистрофии значительно возрастало из-за дополнительной возможности визуализации состояния цилиарного тела, что имело большую диагностическую ценность. В то время как биомикроскопические признаки дистрофии встречались, например, и у пациентов с катарактой в отсутствие глаукомы, изменения цилиарного тела у них не выявлялись. Это делает диафаноскопическое исследование чувствительным методом при определении выраженности дистрофических изменений, который может эффективно применяться наряду с биомикроскопией при офтальмологическом осмотре.

Заключение

1. ДС выявляет дополнительные признаки дистрофических изменений переднего отдела увеального тракта на глазах с глаукомой, невидимые при биомикроскопии.

2. ДС может использоваться в диагностике глаукомы в качестве метода визуализации цилиарного тела.

3. Обнаружение при диафаноскопическом исследовании сужения тени венечной части цилиарного тела, а также повышенной или неравномерной просвечиваемости всего пояса цилиарного тела позволяет признать цилиарное тело дистрофичным.

Литература

1. Егоров, Е.А. Первичная открытоугольная глаукома / Е.А. Егоров, А.П. Нестеров // Офтальмология: национальное руководство / С.Э. Аветисов [и др.]; под ред. С.Э. Аветисова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Гл. 31.7. – С. 623-637.
2. Трофические изменения переднего отдела увеального тракта в диагностике глаукомы и глазной гипертензии / В.В. Егоров [и др.] // Вестник офтальмологии. – 1981. – № 6. – С. 6-8.
3. Офтальмогериатрия / Н.А. Пучковская [и др.] ; под. ред. Н.А. Пучковской. – М.: Медицина, 1982. – 304 с.
4. Щуко, А.Г. Оптическая когерентная томография глаза / А.Г. Щуко, С.А. Алтапов, В.В. Малышев // Офтальмология: национальное руководство / С.Э. Аветисов [и др.] ; под ред. С.Э. Аветисова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Гл. 17. – С.141-146.
5. Liu, L. Anatomical changes of the anterior chamber angle with anterior-segment optical coherence tomography/ L. Liu // Arch. Ophthalmol. – 2008. – N 126. – P. 1682-1686.
6. Anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the imaging of anterior segment tumors / C.J. Pavlin [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – N 2. – P. 214-19.
7. Anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in the imaging of anterior segment tumors / C.J. Pavlin [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2009. – N 2. – P. 214-19.
8. Changes in angle configuration after phacoemulsification measured by anterior segment optical coherence tomography / W. Nolan [et al.] // J. Glaucoma. – 2008. – N 17. – P. 455-459.
9. Comparison of optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy for detection of narrow anterior chamber angles / S. Radhakrishnan [et al.] // Arch. Ophthalmol. – 2005. – N 123. – P. 1053-1059.
10. Ходжаев, Н.С. Возможности ультразвуковой биомикроскопии в диагностике различных форм глаукомы / Н.С. Ходжаев, Н.Т. Тимошкина, Д.Г. Узунян // Глаукома. – 2004. – №. 4. – С. 3-5.
11. Нестеров, А. П. Глаукома / А. П. Нестеров. – М.: Медицина, 1995. – 256 с.
12. Либман, Е.С. Инвалидность вследствие патологии органа зрения / Е.С. Либман // Офтальмология: национальное руководство / С.Э. Аветисов [и др.]; под ред. С.Э. Аветисова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Гл. 31.7. – С.19-25.

Поступила 12.08.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© МАЧКАЛЯН Э.Л., 2010

ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЭНДОДОНТИЧЕСКОЙ ШТИФТОВОЙ РЕСТАВРАЦИИ КОРОНОК ЗУБОВ

МАЧКАЛЯН Э.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра общей и ортопедической стоматологии

Резюме. Статья посвящена обоснованию применения в практической стоматологии способа определения индексной оценки качества штифтовой реставрации утраченных тканей коронок зубов, направленного на достижение положительных результатов лечения. В ней описывается упрощенная методика, основанная на системе балльного исчисления в соответствии с разработанными критериями и предложенной формулой. Данная методика отличается тем, что не требует специальных средств, а также исключает проведение непосредственных измерений параметров коронки и последующее вычисление их результатов. Она содержит ссылку на известные методы оценки качества реставрации зубных коронок, отражающую некоторые их недостатки.

Вместе с тем в форме таблиц представлены: карта балльной оценки клинического состояния штифтовой реставрации зуба, оценочная шкала показателей качества эндодонтической штифтовой реставрации с соответствующими им клиническими рекомендациями, которые позволяют обосновать принимаемые лечебные меры по возможным погрешностям и как приложение к амбулаторной карте стоматологического больного могут быть приобщены к медицинской документации.

Ключевые слова: *клинические рекомендации, изделие (конструкция), штифтовая реставрация, индекс, зубные коронки.*

Abstract. The article is devoted to substantiation of the application in the practical dentistry of the method of index evaluation of the post core restoration quality of the lost tissues of the teeth crowns aimed at the achievement of positive results of treatment. Simplified procedure based on the system of the score calculation in accordance with the elaborated criteria and proposed formula is presented; its distinction is that it doesn't require special means and also excludes performing of immediate measurements of the crown parameters and subsequent calculations of their results. There is also reference to the known methods of quality estimation of the teeth crowns restoration, reflecting their disadvantages.

At the same time in the form of tables we present: the chart of score evaluation of the clinical state of the post core restoration of a tooth, the evaluation scale of the quality indices of the endodontic post core restoration with the corresponding clinical recommendations which permit to substantiate the applied therapeutic measures according to possible errors and can be joined to the medical documentation as an appendix to the ambulant card of a dental patient.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и ортопедической стоматологии. – Мачкалян Э.Л.*

Медицинская сфера деятельности, как и всякое другое производство, несомненно, нуждается в соответствующем контроле качества, который способствует выявлению определенных недостатков, совершенствованию средств и методов, приводящих к увеличению положительных результатов лечения и в целом к прогрессивному развитию медицинской науки.

Практическая стоматология в этом отношении занимает особое положение, так как является по преимуществу производственной структурой, связанной с изготовлением различных видов конструкций, протезов, аппаратов, которые также нуждаются в оценке качества изготовления.

Однако, помимо наличия современных, часто дорогостоящих материалов и конструкций, большое значение имеет правильное их применение, от которого существенно зависит итог лечения. Так как качество лечения зависит не только от эффективности свойств материалов, то качественной оценке необходимо подвергать и результаты использования стоматологических средств лечения.

На стоматологическом факультете Тихоокеанского Университета, г. Сан-Франциско, Калифорния, США, профессором G. Ryge разработаны и внедрены в практику клинические тесты для оценки различных реставраций зубов, оценочная шкала которых определена буквенными значениями: A «Alfa», B «Bravo», C «Charlie», D «Delta», H «Hotel», O «Oscar» [1].

Тем не менее, данная система оценки качества достаточно громоздка, имеет довольно абстрактную интерпретацию и не предусматривает такие реставрационные элементы, как эндодонтические штифтовые конструкции.

В терапевтической стоматологии для анализа результатов композиционной реставрации коронок зубов применяется метод ее оценки под названием «Эстетический индекс качества» (ЭИК), основанный на системе балльного исчисления в соответствии с разработанными критериями и предложенной формулой [2].

Однако критерии оценки ЭИК предусматривают в основном эстетическую сторону реставрации зубов и не учитывают качественное состояние их штифтовых систем, вместе с тем они не показаны для реставраций из цементов, амальгам и пластмасс, что ограничивает их широкое применение на практике.

В связи с наличием некоторых недостатков у существующих способов оценки реставрации коронок зубов целью данной работы стала разработка более простой методики, формульное исчисление которой позволило бы отразить качественное состояние штифтовой системы реставрации зубов.

Способ определения индексной оценки качества штифтовой реставрации утраченных тканей коронок зубов

Для определения оценки качества эндодонтической штифтовой реставрации коронок зубов мы выделили несколько критериев, связанных с показателями обследования зубов, реставрированных эндодонтическими штифтовыми конструкциями, а варианты их клинического состояния оценивали по количеству баллов от 0 до 5, из которых составили карту балльной оценки исследуемого зуба (таблица 1).

Количество баллов со значением 5 мы выбирали по числу разновидностей и сложности клинических состояний штифтовой реставрации, а их распределение осуществляли с учетом степени возможного устранения погрешностей реставрированного зуба.

Например, рентгенологические признаки «разрежения костного рисунка» в проекции корня зуба, реставрированного штифтовой конструкцией, свидетельствуют о деструктивных процессах в периодонтальных структурах челюсти и являются прямым показанием к удалению данного зуба, а при отсутствии этих изменений и наличии дефектов в системе реставрированной коронки можно рассматривать варианты ее восстановления [3].

Следовательно, наличие даже незначительных шансов на сохранение реставрированного штифтовой конструкцией зуба мы оценивали 1 баллом, а полное отсутствие их, влекущее за собой потерю зуба, – 0 баллов.

Таблица 1

Карта балльной оценки клинического состояния штифтовой реставрации зуба

Критерии оценки качества эндодонтической штифтовой реставрации		Методы исследования	Варианты клинического состояния реставрированного зуба	Баллы зуба № (обвести кружком)
Критерии состояния корня зуба (R_k)	Состояние корня зуба, реставрированного штифтовой конструкцией	рентгенологический	определяются очертания калибровки полости зуба в проекции корневого канала без клинико-рентгенологических признаков патологических изменений в периодонте	5
			определяются очертания калибровки полости зуба в проекции корневого канала с клинико-рентгенологическими проявлениями патологических изменений в периодонте	0
			определяется линия перелома корня в проекции оси конструкции или очертания калибровки полости зуба в проекции периодонта (признак перфорации) без клинико-рентгенологических проявлений патологических изменений в нем	1
			определяется линия перелома корня в проекции оси конструкции или очертания калибровки полости зуба в проекции периодонта (признак перфорации) с клинико-рентгенологическими проявлениями патологических изменений в нем	0
Критерии оценки состояния штифтовой реставрации зуба (F_k)	Целостность объема конструктивной реставрации	клинический	не утрачена	5
			утрачена в пределах объемов реставрации	4
			утрачена в пределах штифтовой конструкции	3
			утрачена полностью	1
	Целостность штифтовой конструкции в структурах системы реставрации	рентгенологический	не утрачена	5
			утрачена частично	2
			утрачена полностью	1
	Состояние структурной связи объемов реставрации с твердыми тканями зуба	клинико-рентгенологический	не нарушена	5
			нарушена в пределах объемов реставрации	3
			нарушена полностью	1
	Состояние структурной связи штифтовой конструкции с твердыми тканями зуба	клинико-рентгенологический	не нарушена	5
			нарушена частично	3
			нарушена полностью	1

Примечание: ПКЭШР = баллы критериев R_k, умноженные на сумму баллов критериев F_k.

Другими словами, чем больше вероятность полноценного восстановления утраченных объемов реставрации, тем выше оценочный балл.

Далее индексную оценку качества штифтовой реставрации утраченных тканей коронок зубов следует вычислить по предложенной формуле (1):

$$ПКЭШР = R_k \sum_{k=1}^{n} F_k$$

где ПКЭШР – показатель качества эндодонтической штифтовой реставрации, R_k – баллы критерия оценки состояния корня зуба, F_k – баллы критериев оценки состояния эндодонтической штифтовой реставрации, n – количество критериев F_k (в данном случае их 4 (см. таблицу 1) – оценочные баллы которых суммируются), k – символ критерия, представленный одним целым числом.

Затем цифровые показатели, полученные при вычислении баллов, сопоставляем с промежуточными цифровыми значениями ПКЭШР оценочной шкалы качества штифтовой реставрации и соответственно их оценочным категориям обосновываем клинические рекомендации и лечебные действия (таблица 2).

Пример вычисления показателя качества штифтовой реставрации зуба

Пациент «А» лечился по поводу устранения обширного дефекта коронки зуба 1.1, давность которого составила 3 года.

Объективно: зуб 1.1 имеет искусственную коронку, восстановленную в сочетании с проволочно-витой эндодонтической штифтовой конструкцией [4], без признаков изменения объемов реставрациии и других патологических изменений (рисунок 1).

Рентгенодиагностика: в дентальной проекции (рисунок 2) контрастным просветлением определяются очертания зуба 1.1 с формой коронки 1 и корнковая часть проволочно-витой штифтовой конструкции 2, а также откалиброванная часть корня 3 и верхушка корня 4. На границе перехода очертаний корня в очертания коронки определяются незначительные наружные краевые затемнения 5, ограничивающиеся в пределах 1/4 поперечного размера основания корня 6.

Оценка результатов лечения: соответственно критериям клинического состояния заполняем карту балльной оценки (таблица 3 – закрашенные ячейки).

Затем данные из карты балльной оценки (таблица 3) подставляем в общую формулу исчисления ПКЭШР (1):

$$ПКЭШР = R_k \sum_{k=1}^{n} F_k = 5(5+5+3+5) = 90$$

где ПКЭШР – показатель качества эндодонтической штифтовой реставрации, равный 90, R_k – балл критерия оценки состояния корня зуба равный 5, F_k – баллы соответственно критериям состояния эндодонтической штифтовой реставрации, равные 5; 5; 3; 5, n – количество критериев F_k (их 4, оценочные баллы которых суммируются (5 + 5 + 3 + 5) – таблица 3), k – символ критерия. Далее, полученный индекс ПКЭШР, равный 90, сопоставляем с промежуточными цифровыми значениями ПКЭШР оценочной шкалы (таблица 4 – закрашенная строка), который соответствует четвертому оценоч-

Таблица 2

Оценочная шкала показателей качества эндодонтической штифтовой реставрации зубов и соответствующие им клинические рекомендации

ПКЭШР	Оценочный уровень	Оценочная категория	Клинические рекомендации
100	5	высокая	без вмешательств
99 – 90	4	выше средней	частичная коррекция
89 – 70	3	средняя	частичная реставрация
69 – 20	2	ниже средней	полная реконструкция
19 – 01	1	низкая	желательно удаление зуба
0	0	ничтожная	обязательно удаление зуба

Рис. 1. Фотоснимок зуба 1.1, реставрированного проволочно-витой эндодонтической штифтовой конструкцией.

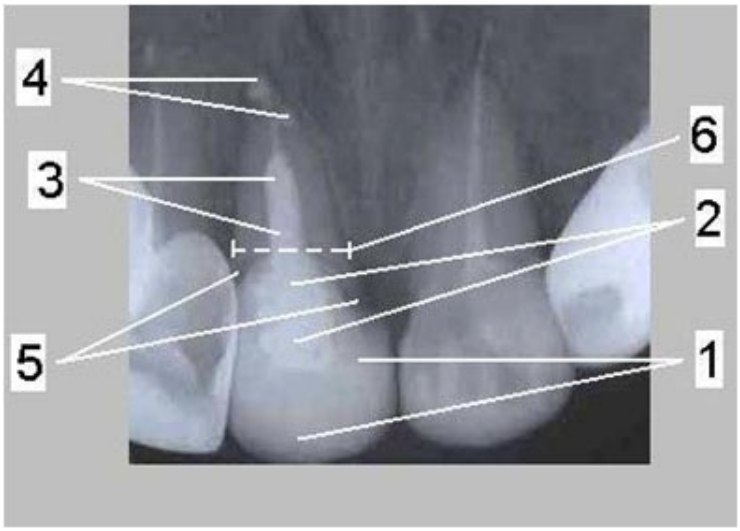


Рис. 2. Проекция рентгенограммы зуба 1.1, реставрированного проволочно-витой эндодонтической штифтовой конструкцией: 1 – форма коронки; 2 – коронковая часть штифта; 3 – откалиброванная часть корня; 4 – верхушка корня; 5 – наружные краевые затемнения; 6 – поперечный размер основания корня.

ному уровню, выше средней оценочной категории и клинической рекомендации – частичная коррекция, что подразумевает устранение в коронке зуба 1.1 имеющихся изъянов в пределах образовавшихся зазоров.

Однако в представленном клиническом случае необходимости в коррекции объемов реставрированной коронки зуба 1.1 не было, так как при первоначальном формировании основания коронки использовался текучий фотокомпозиционный материал «Filtec Supreme XT Flow – 3M ESPE» [5], который обладает очень слабой рентгеновской контрастностью, что и отразилось на рентгенограмме в виде наружных краевых затемнений (рис. 2). В таких случаях рентгенологические данные необходимо сравнивать с проявлениями клинического состояния и результатами клинического обследования.

Наличие зазоров в основании искусственной коронки зуба с течением времени, как правило, приводит к воспалению прилежащих тканей десны, которое в различной степени проявляется своими основными признаками: покраснением, кровоточивостью, отеком, болевыми ощущениями.

Таблица 3

Карта балльной оценки клинического состояния штифтовой реставрации зуба

Критерии оценки качества эндодонтической штифтовой реставрации		Методы исследования	Варианты клинического состояния реставрированного зуба	Баллы зуба № 1.1 (обвести кружком)
Критерии оценки состояния корня зуба (R_k)	Состояние корня зуба, реставрированного штифтовой конструкцией	рентгенологический	определяются очертания калибровки полости зуба в проекции корневого канала без клинико-рентгенологических признаков патологических изменений в периодонте	5
			определяются очертания калибровки полости зуба в проекции корневого канала с клинико-рентгенологическими проявлениями патологических изменений в периодонте	0
			определяется линия перелома корня в проекции оси конструкции или очертания калибровки полости зуба в проекции периодонта (признак перфорации) без клинико-рентгенологических проявлений патологических изменений в нем	1
			определяется линия перелома корня в проекции оси конструкции или очертания калибровки полости зуба в проекции периодонта (признак перфорации) с клинико-рентгенологическими проявлениями патологических изменений в нем	0
Критерии оценки состояния штифтовой реставрации зуба (F_k)	Целостность объема конструктивной реставрации	клинический	не утрачена	5
			утрачена в пределах объема реставрации	4
			утрачена в пределах штифтовой конструкции	3
			утрачена полностью	1
	Целостность штифтовой конструкции в структурах системы реставрации	рентгенологический	не утрачена	5
			утрачена частично	2
			утрачена полностью	1
	Состояние структурной связи объемов реставрации с твердыми тканями зуба	клинико-рентгенологический	не нарушена	5
			нарушена в пределах объемов реставрации	3
			нарушена полностью	1
	Состояние структурной связи штифтовой конструкции с твердыми тканями зуба	клинико-рентгенологический	не нарушена	5
			нарушена частично	3
			нарушена полностью	1

Примечание: ПКЭШР = баллы критериев R умножить на сумму баллов критериев F.

Таблица 4

Оценочная шкала показателей качества эндодонтической штифтовой реставрации зубов и соответствующие им клинические рекомендации

ПКЭШР	Оценочный уровень	Оценочная категория	Клинические рекомендации
100	5	высокая	без вмешательств
99 – 90	**4**	**выше средней**	**частичная коррекция**
89 – 70	3	средняя	частичная реставрация
69 – 20	2	ниже средней	полная реконструкция
19 – 01	1	низкая	желательно удаление зуба
0	0	ничтожная	обязательно удаление зуба

В нашем примере визуальные данные осмотра не выявили воспалительных изменений в прилегающих тканях слизистой, а зондирование основания искусственной коронки зуба 1.1 не определило наличия выраженных нарушений целостности структурной связи объемов реставрации с твердыми тканями зуба, хотя только по одной рентгенограмме исследуемого зуба такие нарушения можно предположить.

Заключение

1. Представленная методика определения качества эндодонтической штифтовой реставрации коронок зубов посредством балльного исчисления в соответствии с оценочными критериями и выдвинутой формулой является достаточно простой, общедоступной и не нуждается в специальных средствах для ее применения.

2. Составленная в форме таблицы карта балльной оценки клинического состояния штифтовой реставрации зуба позволяет зафиксировать результаты проведенного обследования и как приложение к амбулаторной карте стоматологического больного может быть использована в дальнейшем для сравнения с последующими отдаленными показателями или для статистического анализа.

3. Разработанная оценочная шкала показателей качества эндодонтической штифтовой реставрации зубов и соответствующие им клинические рекомендации также способствуют обоснованию принимаемых мер по устранению возникших погрешностей и как представленные в единой форме могут быть приобщены к медицинской документации для сравнительных исследований в последующем.

4. Данный метод, как и другие методы контроля качества, на наш взгляд, может быть использован на этапах экспертизы при соответствующем рассмотрении вопросов клинической неудовлетворенности со стороны пациентов в отношении оказанной стоматологической помощи.

Литература

1. Рюге, Г. Клинические критерии / Г. Рюге // Клиническая стоматология. – 1998. – №3. – С. 40-46.
2. Луцкая И.К., Новак Н.В., Запашник Т.Н., Кавецкий В.П. Инструкция МЗ РБ № 078-0906 от 27.06.2007 / – Мн., 2007. – 5 с.
3. Заболевания периодонта / А.С. Артюшкевич [и др.]. – М.: Мед. лит., 2006. – 328 с.
4. Одноосный эндодонтический штифт: пат. № 2163 Респ. Беларусь / Э. Л. Мачкалян; заявитель: Вит. гос. ун-т. – № u20050084; заявл. 21.02.2005; опубл. 30.09.2005 / / Официальный бюллетень Гос. патентного ведомства Респ. Беларусь. – 2005. – № 3. – ч. 2. – С. 19-20.
5. Усевич, Т.Л. Клиническое материаловедение в стоматологии: учебник / Т.Л. Усевич. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 312 с.

Поступила 28.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ШИЛИН В.Е., 2010

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ

ШИЛИН В.Е.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра клинической лабораторной диагностики

Резюме. Разработана тест-система «ИД-ЭНТЕР» для идентификации энтеробактерий, которая включает 24 теста на расщепление дегидрированных субстратов с добавленным индикатором и хромогенных субстратов, после внесения микробной взвеси. Для учета результатов в автоматическом режиме в качестве ридера адаптирован фотометр, изготовленный на РУПП «Витязь» (Ф300), для определения цвета пробы. С целью идентификации энтеробактерий разработана и зарегистрирована в Национальном центре интеллектуальной собственности программа NewId многомерной статистики с применением кластерного анализа, которая обеспечивает полное совпадение результатов в сравнении с программным обеспечением «BioMerieux» с точностью до рода и вида – 97%.

Программа NewId позволяет создать автоматизированное рабочее место микробиолога, включающее в себя фотометр, адаптированный для анализа результатов по цвету пробы в автоматическом режиме и персональный компьютер.

Ключевые слова: *энтеробактерии, тест-система.*

Abstract. We have designed the test-system "ID-ENTER" for identification of enterobacteria which includes 24 tests for cleavage of dehydrated substrates with the addition of indicator and chromogenic substrates after putting in the microbial suspension. We used the plain photometer "Vityaz" (F300) in automated regimen as a reader for the detection of results (i.e., for determination of samples colour). We have also worked out and registered in the National Center of Intellectual Property the program NewID for the purpose of identification of enterobacteria; it uses cluster analysis which enables full identity (about 97%) of testing results with those produced by «BioMerieux» software (up to genus and species).

The program NewID allows to create microbiologist's automated working place including photometer adapted for automated results analysis according to sample colour and a personal computer.

Одной из важнейших мировых проблем современного здравоохранения является инфекция в хирургии. Актуальность этой проблемы определяется широким распространением хирургической инфекции, значительным социальным и экономическим ущербом, наносимым ею. Количество смертельных случаев в общей структуре летальности в хирургических стационарах в связи с инфекционными осложнениями достигает 42-60%. В настоящее время послеоперационные гнойные осложнения развиваются в среднем у 30% больных. Хирургические инфекции увеличивают сроки временной нетрудоспособности, удлиняют время пребывания в стационаре, значительно ухудшают результаты оперативного лечения. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется более 70 тысяч больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, экономический ущерб составляет более 100 млрд. белорусских рублей [1, 16, 18].

Наиболее частыми возбудителям гнойно-септических инфекций в Республике Бе-

Адрес для корреспонденции: *г. Витебск, пр-т Победы, 21-3-36, тел:22-97-81. – Шилин В.Е.*

ларусь в настоящее время, по данным целого ряда исследований, являются микроорганизмы – представители рода *Staphylococcus* – 28,8%. Более скромное место занимают *E.coli* – 17,7%, *Streptococcus spp.* – 6,3%, кандиды – 5,8%, *Enterobacter spp.* – 4%, *Pseudomonas spp.* – 3,9%, *Citrobacter spp.* – 3,5%, *Klebsiella spp.* – 3,3% [6]. Из стафилококков в хирургических стационарах преимущественно выделяются *S.aureus* – 61,7%, а реже таких представителей *КОС,* как *S.epidermidis* – 28,2% и *S.saprophyticus* – 10,1% [7].

Еще одной проблемой являются бактериальные кишечные инфекции. В общей структуре ведущее место принадлежит дизентерии и сальмонеллезу [3]. В последние годы во многих странах зарегистрирован резкий подъем заболеваемости населения сальмонеллезом, связанный с увеличением значимости птицепродуктов в качестве ведущих источников и факторов передачи возбудителя [10]. Кроме того, в конце XX века на отдельных территориях Республики Беларусь вновь повысилась заболеваемость сальмонеллезом, приведшая к значительным экономическим потерям и росту летальности от этого заболевания.

В этой связи, большое значение имеет быстрая и достоверная микробиологическая диагностика гнойно-воспалительных и инфекционных заболеваний, вызванных грамотрицательными микроорганизмами. Многие ферменты микроорганизмов часто являются маркерами данных штаммов возбудителей. Это может быть использовано для их идентификации, а отсутствие методов определения отдельных видов энзимной активности обусловливает необходимость их разработки и совершенствования [6, 15].

В повседневной микробиологической практике безошибочная идентификация микроорганизмов остается одной из сложных задач. Решение этой задачи возможно через тестирование целого спектра биологических и биохимических характеристик микроорганизма. Перечень этих тестов, приведенных в международном определителе Берджи, оказывается достаточно широк, что существенно усложняет процедуру идентификации и делает ее чрезвычайно трудоемкой [11].

Постоянное расширение традиционного перечня видов возбудителей, которые могут быть выделены в настоящее время от пациентов с гнойно-септической патологией, а также развитие и усложнение системы классификации микроорганизмов с широкой палитрой используемых тестов сделали практически невозможным применение традиционной ручной техники идентификации с приготовлением всех необходимых сред в самой лаборатории.

В настоящее время в практике врача-бактериолога в программах для автоматизированного учета результатов используется нумерический подход (вид микроорганизма определяется по совокупности определенного числа признаков, т.е. наличию или отсутствию их). Недостатком такого подхода является тот факт, что определяемыми для этих целей признаками одновременно могут обладать (или не обладать) представители нескольких видов, причем даже внутри одного вида могут встречаться представители с противоположными градациями признака [11, 16, 17].

Использование в программе для автоматизированного учета многомерной статистики представляется более прогрессивным. Преимуществом такого подхода является то, что система многомерной статистики для идентификации микроорганизмов вместе с совокупностью признаков определяет и их значимость [9, 11]. Поэтому, несомненно, важна разработка тест-систем с возможностью автоматизированного учета с использованием новых алгоритмов для идентификации микроорганизмов.

Зарубежные фирмы, среди которых следует назвать Becton Dickinson, Abbott Diagnostics, Difco/Pasco Laboratories, Roche Diagnostics, Vitek Systems, BioMerieux, производят основную часть современного оборудования и материалов для микробиологических лабораторий. Скромность финансовых возможностей большинства лечебных учреждений заставляет ограничиваться приобретением лишь части сложного оборудования, минимальным набором современных средств бактериологических исследований и тест-систем для идентификации и определения чувствительности к антибиотикам. Так как тест-системы

импортного производства являются весьма дорогостоящими, что ограничивает их применение в отечественных бактериологических лабораториях, возникает необходимость разработки тест-систем отечественного производства [4, 13, 14].

Целью наших исследований является разработка тест-системы и алгоритма на основе многомерной статистики для идентификации энтеробактерий с использованием компьютерной программы для учета результатов в автоматическом режиме.

Методы

Для апробации созданных нами тест-систем «ИД-ЭНТЕР» использовались штаммы, полученные на базе бактериологической лаборатории Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» в период с 2006 по 2010 г. В качестве материала для идентификации использовали хорошо изолированную колонию на чашке или чистую культуру в пробирке, из которой готовили суспензию на физрастворе в концентрации стандарта оптической плотности 0,5 McFarland. Затем раствор суспензии вносили в лунки со средами (субстратами) соответствующей тест-системы в объеме 55 мкл. и инкубировали 24 часа при 37°С. Учет осуществлялся на автоматизированном биохимическом анализаторе ATB Expression фирмы «bioMerieux». Для идентификации использовались стрипы фирмы «bioMerieux»: ID 32 E – для энтеробактерий. Кроме того, применялись системы для экспресс-идентификации энтеробактерий rapid ID 32 E [5, 15].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с использованием компьютерной программы STATGRAPHICS PLUS.

Результаты исследования

Для создания тест-системы с автоматизированным учетом результатов необходимо иметь планшет для постановки тестов и ридер. Создать специализированный ридер в наших условиях не представляется возможным, а предпочтительнее использовать уже имеющийся прибор, работающий с планшетами. Использование планшета значительно сокращает количество расходных материалов и, в отличие использования пробирок для постановки тестов, предоставляет возможность одновременного анализа нескольких тестов при одном измерении. Поскольку иммуноферментный анализатор АИФ-М/340, Ф300, изготовленный на РУПП «Витязь», имеется во многих лабораториях, имеет соответствующий сертификат и занесен в Национальный реестр средств измерения Республики Беларусь, а также России и Украины, но служит для определения оптической плотности (ОП), мы адаптировали его для анализа результатов по изменению цвета пробы, а в качестве планшета для тестов использовали обычный 96-луночный планшет для ИФА.

Так как для анализа результатов по цвету пробы требуется проводить не абсолютный анализ цвета раствора, а относительный, т.е. сравнение цвета пробы с эталоном, то за счет правильно выбранных эталонов и их разнообразия можно компенсировать погрешность воспроизведения цвета при использовании прибора с небольшим количеством спектральных составляющих. В этом случае большая часть нагрузки по адаптации такого прибора для анализа результатов по цвету пробы переносится на программное обеспечение, а не на аппаратную часть. Это предпочтительнее, так как программное обеспечение, спроектированное один раз, будет совместимо со всеми поколениями приборов.

Для решения задачи определения цвета пробы (соответствует эталону или нет) возможно использование результатов измерений на семи фиксированных длинах волн: 405 нм, 450 нм, 492 нм, 540 нм, 570 нм, 620 нм, 690 нм.

Данные о возможных цветах в каждом конкретном тесте с использованием индикатора для положительной и отрицательной реакции формируются на этапе программирования методики.

Согласно закону Г. Грассмана, при данных условиях основные цвета производят в смеси одинаковый визуальный эффект, независимо от их спектрального состава, по кривым сложения цветов можно определить координаты цвета сложного излучения. Для этого сначала цвет последнего представляют в

виде суммы чистых спектральных цветов, а затем определяют количества основных цветов, требуемых для получения смеси, зрительно неотличимой от исследуемого цвета [2].

X:=T1*0.025+T2*0.3362+T3*0.025+T4*0.2904+
+T5*0.7621+T6*0.8544+T7*0.0227;

Y:=T1*0.006+T2*0.038+T3*0.28+T4*0.954+
+T5*0.952+T6*0.381+T7*0.0082;

Z:=T1*0.08+T2*1.7721+T3*0.45+T4*0.0203+
+T5*0.0021+T6*0.0002+T7*0;

Где T1..T7 – коэффициенты пропускания вещества соответственно на длинах волн 405 нм, 450 нм, 492 нм, 540 нм, 570 нм, 620 нм, 690 нм.

После измерения получаем цвет пробы. Этот цвет последовательно сравнивается со всеми эталонами до первого совпадения. В случае ни одного совпадения проба расценивается как «?».

В тестах, где определяется не цвет пробы, а ее оптическая плотность: если ОП>=0.25 оп. ед., проба расценивается как положительная, если ОП<0.25 оп. ед. – отрицательная.

На основе анализа существующих литературных источников проведена работа по отбору тестов, входящих в тест-систему. Нами создана тест-система «ИД-ЭНТЕР», предназначенная для биохимической идентификации микроорганизмов семейства энтеробактерий. Тест-система включает:

- стандартный планшет, содержащий 96 лунок с высушенными питательными средами и субстратами для 24 тестов с добавленным индикатором феноловым красным для: определения уреазной активности – субстрат мочевина; утилизации L-арабита, галактуроновой кислоты, маннита, мальтозы, сахарозы, арабинозы, D-арабита, глюкозы, трегалозы, рамнозы, инозита, адонитола, палатинозы, целлобиозы, сорбитола, ксилозы, дульцита, натрия малоната и выработки индола; определения активности соответствующих ферментов с использованием хромогенных субстратов без добавления индикатора: глюкозаминидазной активности – субстрат 4-нитрофенил-N-ацетил-αD-глюкозаминид, глюкозидазной активности – субстрат 4-нитрофенил-αD-глюкопиранозид, α- и β-галактозидазной активности – субстраты 4-нитрофенил-βD-галактопиранозид, 4-нитрофенил-вD-галактопиранозид.

- стерильный раствор хлорида натрия с массовой долей 0,9%, объем 5 мл, в ампуле – 4 шт.;

- наконечники полипропиленовые стерильные для автоматических дозаторов вместимостью 200 мкл – 4 шт.;

- стандартный образец оптической плотности 0,5 оптических единиц, объем 4 мл (*McFarland*) – 1 шт. (по заказу на все наборы);

- + ИНД – один флакон (дополнительный реагент для учета теста выработки индола).

Для идентификации вносим в физиологический раствор штамм исследуемой бактерии (суточная культура) и доводим взвесь до 0,5 оптических единиц *McFarland*. В лунки планшета вносим 150 мкл полученной бактериальной взвеси и инкубируем в термостате 18-24 часа. Учет результатов производится по изменению цвета пробы за счет сдвига pH среды. Всего планшет позволяет идентифицировать четыре штамма микроорганизмов.

Нами разработана, совместно с ВТЗ «Витязь», программа NewId многомерной статистики с использованием кластерного анализа, предназначенная для использования в области медицины для идентификации микроорганизмов по их субстратному профилю. На этапе программирования каждой лунке стандартного 96-луночного планшета ставится в соответствие фермент из предварительно сформированной таблицы, а также задается цвет, ожидаемый в случае положительной или отрицательной реакции. Цвет определяется используемым индикатором. Разработанная программа позволяет по результатам ферментативных реакций определять видовую принадлежность микроорганизмов.

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

В процессе работы с программой пользователь накапливает на жестком диске

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

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

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

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

В качестве многомерных наблюдений в разработанной программе используются данные из таблиц определителя бактерий Берджи [5, 15], в которых каждый микробный вид – это отдельное наблюдение (кластер), а набор признаков (24 биологические характеристики микроорганизма) – числовые значения вероятности наличия соответствующего признака. Эти наблюдения образуют множество эталонных точек в 24-мерном пространстве. Объекты, которые по набору признаков «похожи» друг на друга, принадлежат к одному кластеру. Критерием сходства и различия кластеров является расстояние между точками в 24-мерном пространстве. Анализируемый объект - штамм со своей таксономической характеристикой, также является точкой в этом многомерном пространстве и исследуется на близость к каждой эталонной точке. Расстояние рассчитывается по формуле:

$$D_j = \sqrt{\sum_{i=1}^{24} (X_{ji} - X_i)^2}$$

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

j – номер известного микроорганизма,

i- номер анализируемого признака,

Xji – значение i-того признака j-того микроорганизма.

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

Нами было идентифицировано 53 штамма с помощью разработанных нами тест-системы «ИД-ЭНТЕР» с программным обеспечением «NewId». Параллельно проводилась идентификация с помощью тест-систем производства «BioMerieux» с программным обеспечением на основе нумерического подхода.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Дата анализа: 20.05.2010
№ планшета:
Методика: ENTEROstrip24

ШТАММ №: 1 код:

профиль: URE + LARL - GAT - MAN - MAL - IND ? bNAG - bGAL - GLU + SAC - LARA - DARL - aGLU - aGAL - TRE + RHA - INO - ADO - PLE - CEL - SOR - MNT - KSI + DLC -

Proteus mirabilis	0/23	1.80999999999996	0,95833333333303
Providancia stuartii	3 URE INO KSI/20	51.2099999999998	0,740740740740875
Pseudomonas fluorescens	3 URE GLU TRE/20	52.01	0,740740740740875
Morganella morganii ssp morganii	2 TRE KSI/21	57.0099999999998	0,807692307692378

РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Дата анализа: 20.05.2010
№ планшета:
Методика: ENTEROstrip24

ШТАММ №: 2 код:

профиль: URE - LARL - GAT + MAN + MAL + IND + bNAG - bGAL + GLU + SAC - LARA + DARL - aGLU - aGAL + TRE + RHA + INO - ADO - PLE - CEL - SOR - MNT - KSI + DLC -

Escherichia coli	0/21	10.5	0,875
Citrobacter youngae	2 IND DLC/21	34.25	0,807692307692378
Citrobacter amalonaticus/frameri	2 CEL SOR/21	41.25	0,807692307692378
Escherichia hermannii	2 aGAL CEL/22	44	0,846153846154266

РЕЗУЛЬТАТЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Дата анализа: 20.05.2010
№ планшета:
Методика: ENTEROstrip24

ШТАММ №: 3 код:

профиль: URE + LARL - GAT - MAN - MAL - IND ? bNAG - bGAL - GLU + SAC - LARA - DARL - aGLU - aGAL - TRE - RHA - INO - ADO - PLE - CEL - SOR - MNT - KSI - DLC -

Pseudomonas aeruginosa	1 MNT/21	15.01	0,840000000000146
Acinetobacter/Moraxella spp	1 GLU/21	23.26	0,840000000000146
Morganella morganii ssp morganii	0/23	25.0099999999998	0,95833333333303
Acinetobacter baumannii	2 URE LARA/20	31.01	0,769230769230489

Рис. 1-3. Полученные элементы массива.

Полное совпадение результатов в двух программах с точностью до вида – 88%. Соответственно приводим пример для иллюстрации идентификации клинического изолята 405/98. Результат, полученный с помощью программного обеспечения «BioMerieux» *Pseudomonas fluorescens*, с процентом идентификации 51,6. При использовании программы «New Id», которая так же дает результат *P. fluorescens*, коэффициент подобия 0,92, наименьшее евклидово расстояние 11. Противоречит определению данного вида микроорга-

низма положительный тест утилизации глюкозы в двух программах.

При анализе результатов процент совпадений с точностью до рода и вида в двух программах - 97%. В данном случае возможно совпадение только рода и характерен следующий пример идентификации клинического изолята 404/98. Результат, полученный с помощью программного обеспечения «BioMerieux», – *Enterobacter cloacae* с процентом идентификации 88,9. Противоречит определению данного вида микроорганизма положительный тест утилизации калия-5-кетоглюконата. При использовании программы «New Id» результат идентификации – *Enterobacter amnigenus*, коэффициент подобия 0,91, наименьшее евклидово расстояние 9,5 (тест утилизации калия-5-кетоглюконата в данной тест-системе отсутствует); а на втором месте определяет *Enterobacter cloacae* с коэффициентом подобия 0,87, наименьшим евклидовым расстоянием 10,75.

Полное несовпадение результатов идентификации в обеих программах составило 3%. В качестве примера приводим идентификацию клинического изолята 442/983. Результат, полученный с помощью программного обеспечения «BioMerieux», – *K. terrigena* с процентом идентификации 99,8. Противоречит определению данного вида микроорганизма положительный тест утилизации натрия пирувата. При использовании программы «New Id» результат идентификации – *Enterobacter aerogenes*, коэффициент подобия 0,92, наименьшее евклидово расстояние 18 (тест утилизации натрия пирувата в данной тест-системе отсутствует). Противоречит определению данного вида микроорганизма отрицательный тест при определении галактозидазной активности.

Заключение

В результате проведенного исследования разработана тест-система «ИД-ЭНТЕР» для идентификации энтеробактерий, которая включает 24 теста на расщепление дегидрированных субстратов с добавленным индикатором и хромогенных субстратов, после внесения микробной взвеси (рис. 4). Для учета результатов в автоматическом режиме в качестве ридера адаптирован фотометр, изготовленный на РУПП «Витязь» (АИФ-М/340, Ф300), для определения цвета пробы. С целью идентификации энтеробактерий разработана и зарегистрирована в Национальном центре интеллектуальной собственности программа NewId многомерной статистики (совместно с ВТЗ «Витязь») с применением кластерного анализа (регистрационный № 015 от 13.02.08), которая обеспечивает полное совпадение результатов в сравнении с программным обеспечением «BioMerieux» с точностью до рода и вида – 97%.

Рис.4. Тест-система «ИД-ЭНТЕР».

Программа NewId позволяет создать автоматизированное рабочее место микробиолога, включающее в себя фотометр, адаптированный для анализа результатов по цвету пробы в автоматическом режиме, и персональный компьютер.

Литература

1. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: руководство / под ред. А.Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.
2. Джадд, Д. Цвет в науке и технике: пер. с англ. / Д. Джадд , Г. Вышецки, под ред. Л. Ф. Артюшина. – М., 1978.

3. Лучшев, В.И. Динамика инфекционной заболеваемости в Москве / В.И. Лучшев, Н.А. Малышев / Рос. мед. журн. – 1999. – №1. – С. 3-7.
4. Окулич, В.К. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АВ – Стаф», «АВ – Пев», «АВ – Энтер» / В.К. Окулич, С.Д. Федянин // Медицинская панорама. – 2002. – №8 – С.19.
5. Определитель бактерий Берджи: в 2 т.: пер. с англ. / под ред. Дж. Хоулта [и др.]. – М.: Мир, 1997. – Т.1 – С. 180-196.
6. Окулич, В.К. Анализ спектра микробной флоры и резистентности к антибиотикам у пациентов с хирургической инфекцией / В.К. Окулич, А.Н. Косинец, С.Д. Федянин // Вестн. ВГМУ. – Витебск, 2003. – Т. 2., №2. – С. 37-44.
7. Конопелько, Е.А. Рациональные подходы к выбору антибиотиков с учетом минимальных подавляющих концентраций для лечения хирургических инфекций, вызываемых энтеробактериями // VI Междунар. конф. Студенческая медицинская наука XXI века. – Витебск, 2006. – С. 28-30.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под общ. ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М., 2002. – 300 с.
9. Руководство по статистике в медицине и биологии: в 2 т. / под ред. Ю.М. Комарова. – М.: Медицина, 2001. – С. 282-338.
10. Руководство по инфекционным болезням / под ред. В.И.Покровского, К.М.Лобана. – М.: Медицина, 1996. – 464 с.
11. Фотт, Н.П. Обоснование использования кластерного анализа для видовой идентификации стафилококков / Н.П. Фотт, О.С. Бравичева // Вестн. ОГУ. – 2002. – № 3. – С. 132-134.
12. Bowler, P.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management / P.G. Bowler, B.I. Duerden, D.G. Armstrong // Clin. Microb. Rev. – 2001. – Vol. 14, N 2. – P. 244-269.
13. Croize, J. Evaluation of a new ministurized and Automated Sistem / J. Croize, M. Desmonceaux // Meeting, Atlanta, May 16-20th 1993. – Atlanta, 1993. – Abst. – P. 302.
14. Desmonceaux, M. ID E: A new 24-Hour Semi-automated System for Gram Negatiwe Rods.(1993) ASM / M. Desmonceaux // Annual Meeting, May 16-20th, Atlanta. – Abst. – P. C 301.
15. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / M. George [et al.] // The Proteobacteria. 2nd ed. – 2005. – Vol. 2.
16. Monnet, D. Ewaluation of Semi-Automated 24 Hour Commercial System for Identification of Enterobacteriaceae and other Gram-Negative Bacteria. / D. Monnet, D. Lafay // Eur. Of Clin. Microbiol. Infect.Dis. – 1994. – Vol. 13. – P. 424-430.
17. Murray, P.R. Manual of Clinical Microbiology / P.R. Murray, E.J. Baron // American Society for Microbiology. – 8th Edit. – Washington, 2003.
18. Spectrum of microbes and antimicrobial resistance in a surgical intensive care unit, Barbados / S. Hariharan [et al.] // Am. J. Infect. Cjntrol. – 2003. – Vol. 31, N 5. – P. 280-287.

Поступила 02.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ФЛУОРЕСЦЕНТНЫХ И ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ АРТРИТАХ

ИВАНОВА С.В., КИРПИЧЕНОК Л.Н. КУНДЕР Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В данной работе исследована взаимосвязь между спектральными характеристиками и показателями протеолитической и ингибиторной активности сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах. Анализ полученных корреляционных зависимостей свидетельствует о том, что в синовиальной жидкости, так же, как и в сыворотке крови больных артритами, показатели флуоресценции тесно связаны с протеолитической активностью данных биологических жидкостей. Установлено комплексное влияние активности протеолиза и содержания основных ингибиторов на флуоресценцию сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах. Установленные корреляционные зависимости позволили также сделать вывод о том, что биохимические и спектральные показатели сыворотки крови отражают состояние синовиальной жидкости.

Ключевые слова: *флуоресценция, протеолитическая активность, сыворотка крови, синовиальная жидкость.*

Abstract. In the given work the interrelation between spectral characteristics and parameters of proteolytic and inhibitor activity of blood serum and synovial fluid in arthritis was investigated. The analysis of correlation dependences testifies that in synovial fluids as well as in blood serum of the patients suffering from arthritis parameters of fluorescence are closely connected with proteolytic activity of the given biological fluids. Complex influence of proteolytic and inhibitor activity on fluorescence of blood serum and synovial fluid in arthritis was established. The determined correlation dependences also allowed to draw a conclusion that biochemical and spectral parameters of blood serum reflect the condition of synovial fluid.

Одним из наиболее эффективных дополнительных методов контроля за гомеостазом живых систем является флуоресцентный метод. Известно, что сыворотка крови и синовиальная жидкость обладают собственной флуоресценцией как в ультрафиолетовой, так и в видимой областях [1]. В основном флуоресцентные исследования сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах проводились с помощью флуоресцентных зондов. Так, спектральные параметры компонентов синовиальной жидкости были информативны при изучении различных заболеваний суставов с помощью зондовой флуоресценции [2, 3]. Сведений об исследовании собственной флуоресценции данных биологических материалов крайне мало. Было установлено, что определение спектрально-флуоресцентных характеристик синовиальной жидкости может быть использовано как дополнительный метод, позволяющий с высокой точностью диагностировать пигментный ворсинчато-узелковый синовит (ПВУС) [4]. Основные отличия собственной флуоресценции синовиальной жидкости при ПВУС зак-

Адрес для корреспонденции: *210041, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 41, к. 2, кв. 9, моб. +375-297-124-124, e-mail: ablajey@yandex.ru. – Иванова С.В.*

лючались в смещении положения максимума спектра в более длинноволновую область по сравнению с положением максимумов спектров флуоресценции синовитов другой этиологии.

Одними из основных компонентов, влияющих на количественный и качественный состав сыворотки крови и синовиальной жидкости при патологии, являются продукты протеолиза белков, называемые пептидами средней массы. Различные патологические состояния сопровождаются увеличением их содержания в сыворотке крови, синовиальной жидкости и нарушениями в работе протеолитической и ингибиторной системы. Они обладают токсическим действием и являются одним из показателей синдрома эндогенной интоксикации организма [5-7].

При заболеваниях суставов также срабатывают такие патогенетические механизмы развития синдрома эндогенной интоксикации, как биохимический и имунологический – неконтролируемая активация протеолиза с угнетением его естественных ингибиторов, нарушением общего ферментативного гомеостаза организма и иммунологические нарушения с накоплением продуктов расщепления пластического материала [7]. Согласно литературным данным, протеолитическая активность сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах повышалась, а сведения о содержании основных ингибиторов протеолиза носили разнонаправленный характер [8-11]. Противоречивость литературных данных говорит о том, что до сих пор остается много неясных моментов в механизмах действия протеиназ-ингибиторной системы и отдельных ее компонентов при артритах.

Протеолитические процессы, образование комплекса между ферментом и субстратом, ферментом и ингибитором сопровождаются существенными перестройками в белковых молекулах, что, несомненно, должно отразиться на флуоресценции хромофорных аминокислотных остатков реагирующих веществ. Ранее нами была выявлена достоверная корреляционная взаимосвязь между интенсивностью флуоресценции продуктов ферментативной реакции и активностью протеолиза в модельных системах *in vitro* [12], что предполагает использование интенсивности флуоресценции в качестве параметра, достоверно описывающего изменения в белковых системах при фермент-субстратных взаимодействиях. Кроме того, эффективность флуоресцентных методов, малочисленность флуоресцентных исследований ферментативных взаимодействий и их кинетики *in vitro* [13, 14] и *in vivo* вызывают необходимость изучения возможной взаимосвязи между показателями протеолитической и ингибиторной активности и параметрами спектров флуоресценции данных биологических материалов при различных патологических процессах. Возможно, флуоресцентные исследования сыворотки крови и синовиальной жидкости позволят более досконально изучить молекулярные механизмы функционирования протеолитической системы при острых и хронических воспалительных процессах.

Поэтому целью данной работы было более детальное исследование корреляционных взаимосвязей между спектральными характеристиками данных биологических материалов и их протеолитической и ингибиторной активностью при артритах.

Методы

Для определения собственной флуоресценции, ферментативной и протеолитической активности сыворотки крови и синовиальной жидкости было обследовано 79 больных артритами. Исследования проводились у лиц обоего пола в возрасте 30-50 лет. В указанное выше общее число пациентов вошли 33 человека с ревматоидным артритом (РА), 21 человек с псориатическим артритом (ПА) и 25 человек с реактивным артритом (РеА). Контрольную группу (КГ) для сравнения с группами больных (пациентов) составили 46 практически здоровых доноров в возрасте 30-50 лет.

Исследуемым биологическим материалом являлась сыворотка крови и синовиальная жидкость людей, которые хранились не более 14 дней при температуре -20°С. Для проведения флуориметрического исследования сыворотку подвергали однократному раз-

мораживанию при комнатных условиях и затем разводили в 20 раз 0,89%-ным раствором NaCl. Образцы синовиальной жидкости после однократного размораживания разводили в 10 раз 0,9%-ным физиологическим раствором и центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об./мин. Надосадочную жидкость отбирали и обозначали как бесклеточный экстракт синовиальной жидкости. Спектры флуоресценции регистрировали непосредственно после разведения при комнатной температуре на спектрофлуориметре СМ-2203 (SOLAR, Беларусь) при длине волны возбуждения 286 нм в диапазоне 300-500 нм с использованием кварцевой кюветы размером 1,2х1,2 см. Ширина входной и выходной щелей монохроматоров составляла соответственно 5 нм и 2 нм соответственно [15-17]. Спектры флуоресценции всех образцов сыворотки крови, синовиальной жидкости и продуктов ферментативных реакций были откорректированы по спектральной квантовой чувствительности соответственно техническим характеристикам прибора [18]. Интенсивность флуоресценции (*I*) выражали в относительных единицах (отн. ед.) [17].

Определение протеолитической активности в сыворотке крови и синовиальной жидкости проводили с использованием в качестве субстратов высокостабильного в растворе низкомолекулярного хромогенного соединения – N-α-бензоил-D,L-аргинин паранитроанилид (БАПНА) и белкового субстрата – сывороточного альбумина человека (САЧ).

При использовании БАПНА для определения общей протеолитической активности (ОПА) за основу брали метод Erlander B. F. et al. [19, 20]. Основой для определения активности основных ингибиторов (антипротеиназного ингибитора (АПИ) и α_2-макроглобулина (α_2-МГ)) служил метод, предложенный Т.А. Хватовым и В.Б. Беловой [21].

Для определения ферментативной (белокрасщепляющей, протеолитической) активности сыворотки крови и синовиальной жидкости в качестве субстрата был также использован САЧ [22], поскольку он является естественным субстратом для протеиназ и обладает собственной флуоресценцией в диапазоне 330-350 нм (в зависимости от условий возбуждения и регистрации спектра). Регистрацию активности осуществляли:

а) по изменению интенсивности флуоресценции продуктов реакции ферментативного взаимодействия с САЧ ($I_{пр.,\ 338}$);

б) по концентрации ТХУ-растворимых продуктов реакции (ΔA_{280}).

Схема проведения эксперимента приведена в таблице 1.

Таблица 1

Схема проведения эксперимента по определению ферментативной (протеолитической) активности сыворотки крови и синовиальной жидкости (субстрат – САЧ)

	Ингредиенты	Количество, мкл
а)	Сыворотка крови или бесклеточный экстракт СЖ	500
	3% САЧ (конечная концентрация 5 г/л)	500
	0,2 М Трис-HCl буфер (pH 8,0)	500
	0,89% раствор NaCl	1600
	Перемешать, инкубировать 90 минут при t=37°C, измерить интенсивность флуоресценции продуктов реакции $I_{пр.,\ 338}$ при длине волны возбуждения 286 нм в диапазоне 300-500 нм, кювета 12 мм	
б)	Сыворотка крови или бесклеточный экстракт СЖ	500
	3% САЧ (конечная концентрация в растворе 5 г/л)	500
	0,2 М Трис-HCl буфер (pH 8,0)	500
	0,89% раствор NaCl	1600
	Перемешать, инкубировать 90 минут при t=37°C	
	20% ТХУ (конечная концентрация в растворе 2,78%)	0,5
	Пробы охладить, центрифугировать (1500 об/мин в течение 10 мин при +5°C). Измерить величину светопоглощения в надосадочной жидкости при 280 нм (ΔA_{280}), кювета 10 мм	

Для определения протеолитической активности реакцию останавливали путем добавления трихлоруксусной кислоты (ТХУ) в конечной концентрации 2,78%. Протеолитическую активность в надосадочной жидкости определяли после охлаждения проб и их центрифугирования (1500 об/мин в течение 10 мин при 5°С) по величине светопоглощения при 280 нм [22] и выражали в условных единицах (ΔA_{280}).

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Выявление функциональных взаимосвязей между изучаемыми параметрами (корреляция) проводилось с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r Спирмена) с указанием вида и значимости (достоверности) коэффициента корреляции (Р) [23, 24].

Результаты

Ранее [25, 26] нами было установлено, что такие параметры, как интенсивность собственной флуоресценции (I_{333}), продуктов ферментативной реакции взаимодействия с САЧ ($I_{пр.,\ 338}$), показатели протеолитической и ингибиторной активности сыворотки крови и синовиальной жидкости (ОПА, АПИ, α_2-МГ) при артритах достоверно описывают данный патологический процесс и могут использоваться в качестве его дополнительной характеристики.

Для установления наличия и степени связи между показателями протеолитической активности (ОПА, ΔA_{280}), содержанием основных ингибиторов в сыворотке крови (АПИ, α_2-МГ) и ее спектральными характеристиками (I_{333}, $I_{пр.,\ 338}$) нами исследовались соответствующие корреляционные связи между этими показателями в каждой отдельно взятой группе больных артритами и в КГ.

В контрольной группе (рисунок 1А) была установлена умеренная положительная корреляционная связь между показателями протеолиза ОПА и α_2-МГ (r=0,54; P<0,05), что объясняется адаптивным синтезом и/или выбросом ингибиторов в ответ на повышение протеолитической активности. Умеренная отрицательная связь между ОПА и АПИ (r= – 0,42; P<0,05), вероятно, свидетельствует о повышении потребления АПИ не только как ингибитора протеолиза, но и как реактанта острой фазы. Было также установлено, что у здоровых доноров имелась умеренная отрицательная связь между между $I_{пр.,\ 338}$ и $ДА_{280}$ (r= – 0,41; P<0,05), что соответствует данным, полученным нами ранее в эксперименте *in vitro* [12]. Кроме того, обнаружена умеренная положительная корреляционная связь между $I_{пр.,\ 338}$ и α_2-МГ (r=0,42; P<0,05) и умеренная отрицательная связь между $I_{пр.,\ 338}$ и АПИ (r= – 0,42; P<0,05), аналогично корреляционным связям между ОПА – α_2-МГ и ОПА – АПИ. Однотипность корреляционных связей, вероятно, подтверждает, что показатель $I_{пр.,\ 338}$ отражает активность протеолитических процессов в сыворотке крови КГ.

Совершенно иным был характер корреляции флуоресценции и показателей протеолиза в сыворотке крови больных РА, РеА и ПА (рисунок 1 Б, В, Г). Корреляция между интенсивностью флуоресценции продуктов расщепления САЧ ($I_{пр.,\ 338}$) и α_2-МГ имела место только при РА, но не положительная, как в КГ, а умеренная отрицательная (r= – 0,51; P<0,05). В группах РеА и ПА, в отличие от КГ, интенсивность флуоресценции продуктов расщепления САЧ ($I_{пр.,\ 338}$) при РеА и ПА не отражала интенсивность протеолиза ни по активности ферментов, ни по содержанию ингибиторов, поскольку не было выявлено достоверных корреляционных связей между интенсивностью флуоресценции продуктов ферментативной реакции взаимодействия сыворотки крови с САЧ ($I_{пр.,\ 338}$) и показателями протеолиза.

Неожиданным было обнаружение однотипных корреляционных связей между собственной флуоресценцией сыворотки крови и активностью протеиназ и их ингибиторов: умеренная положительная корреляционная связь между I_{333} и ОПА (r=0,58; P<0,05) в группе РА и положительная связь между I_{333} и АПИ в группах РеА и ПА (для РеА – умеренная r=0,61; P<0,05; для ПА – сильная r= 0,76; P<0,05). Это может быть связано с составом, конформационными изменениями белков сы-

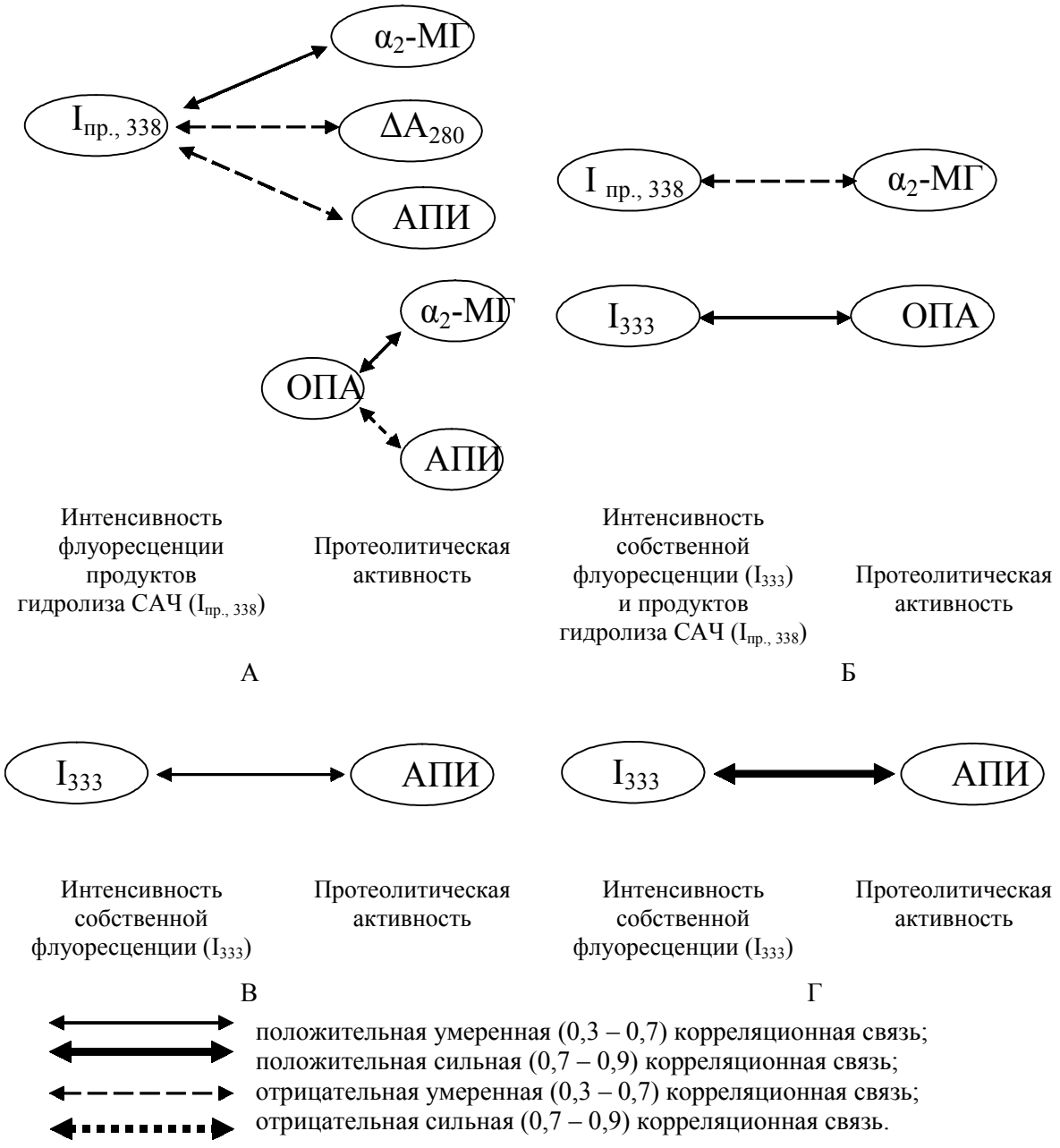


Рис.1. Корреляционные зависимости между интенсивностью собственной флуоресценции сыворотки крови (I_{333}), флуоресценцией продуктов ферментативной реакции ($I_{пр., 338}$) и показателями протеолитической и ингибиторной активности сыворотки крови при артритах и в контрольной группе. А – контрольная группа; Б – ревматоидный артрит; В – реактивный артрит; Г – псориатический артрит.

воротки крови вследствие их ограниченного протеолиза, усилением процесса распада белков и накоплением продуктов протеолиза, низко- и среднемолекулярных органических веществ, поступающих в кровь при этих заболеваниях, продуктов нарушенного метаболизма соединительной ткани [7].

Взаимосвязь между интенсивностью флуоресценции и протеолитической активностью синовиальной жидкости при артритах в каждой отдельно взятой группе была несколько иной, чем в сыворотке крови, и выражалась в следующих корреляционных зависимостях (рисунок 2 А, Б, В).

В синовиальной жидкости больных РА (рисунок 2 А) наблюдалась сильная отрицательная связь между $I_{пр.,\ 338}$ и ОПА (r= – 0,90; P<0,05) и умеренная отрицательная связь между $I_{пр.,\ 338}$ и ΔA_{280} (r= – 0,41; P<0,05). В группе больных РеА (рисунок 2-Б) показатель $I_{пр.,\ 338}$ имел умеренную отрицательную корреляционную связь с АПИ (r= – 0,53; P<0,05), а показатель I_{335} – сильную положительную связь с ОПА (r=0,80; P<0,05). Для синовиальной жидкости больных ПА (рисунок 2 В) была характерна сильная отрицательная корреляционная связь между $I_{пр.,\ 338}$ и АПИ (r= – 0,89; P<0,05) и умеренная отрицательная связь между $I_{пр.,\ 338}$ и ΔA_{280} (r= – 0,50; P<0,05). Отрицательные корреляционные связи между $I_{пр.,\ 338}$ и ΔA_{280} в синовиальной жидкости в группах больных РА и ПА соответствуют результатам, полученным нами ранее для модельной системы расщепления САЧ трипсином *in vitro* [12] (как и в сыворотки крови КГ).

Чтобы установить возможную взаимосвязь между процессами, происходящими в сыворотке крови и синовиальной жидкости, нами были исследованы дополнительные корреляционные связи. Для этого был проведен анализ соотношения показателей протеолитической активности (ОПА, $ДА_{280}$), содержания основных ингибиторов (АПИ, α_2-МГ) и спектральных характеристик (I_{333}, I_{335}, $I_{пр.,\ 338}$) между синовиальной жидкостью и сывороткой крови для каждого показателя в отдельности (рисунок 3 А, Б).

Полученные корреляционные зависимости были следующими. В группах больных РА и РеА (рисунок 3 А) была обнаружена силь-

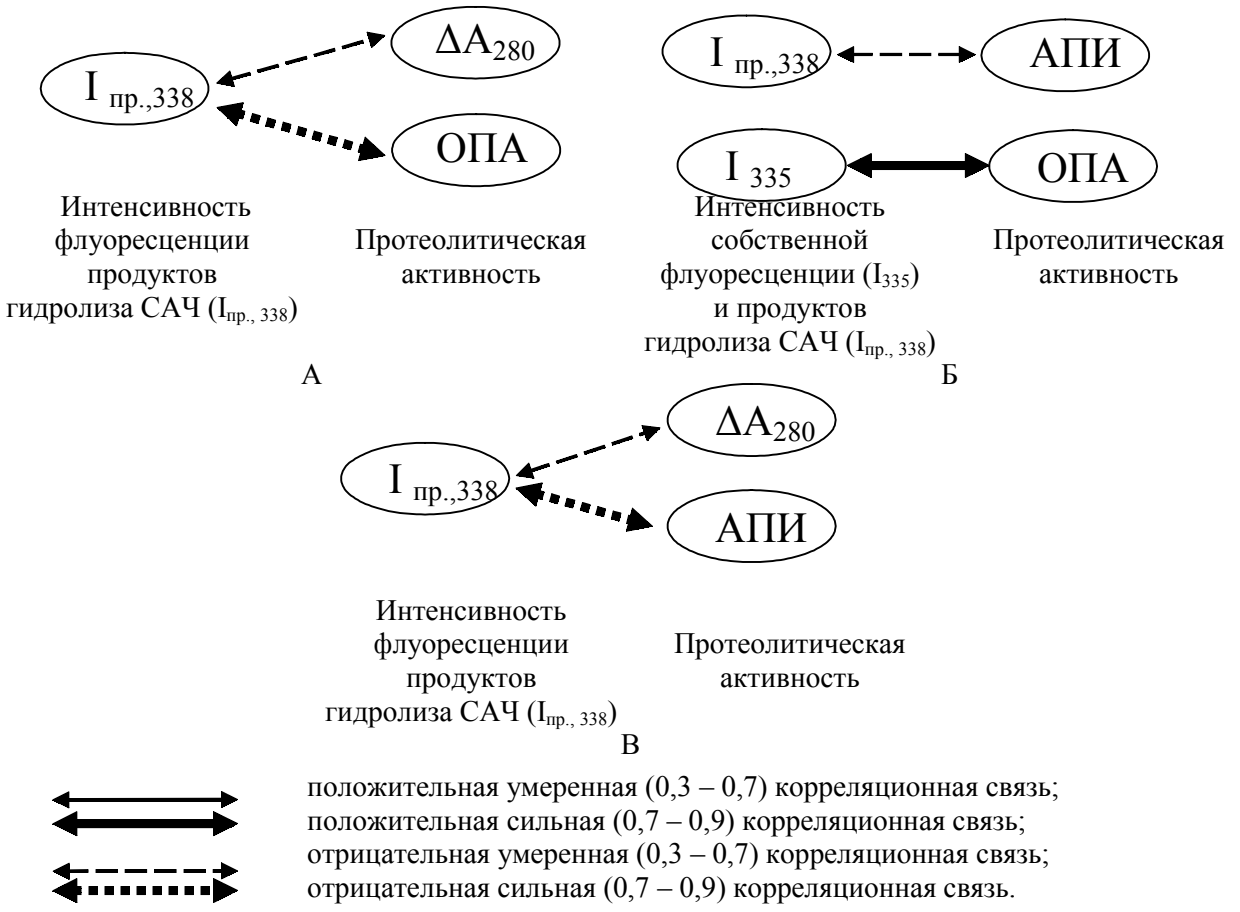


Рис.2. Корреляционные зависимости между интенсивностью собственной флуоресценции синовиальной жидкости (I_{335}), флуоресценцией продуктов ферментативной реакции $I_{пр.,\ 338}$ и показателями протеолитической и ингибиторной активности синовиальной жидкости при артритах. А – ревматоидный артрит; Б – реактивный артрит; В – псориатический артрит.

Рис.3. Корреляционные взаимосвязи между сывороткой крови и синовиальной жидкостью по показателям протеолитической и ингибиторной активности у больных артритами. А – ревматоидный и реактивный артриты; Б – псориатический артрит.

ная положительная корреляционная связь между сывороткой крови и синовиальной жидкостью по показателю ОПА (r=0,71; P<0,05 и r=0,80; P<0,05 соответственно). В группе ПА между сывороткой крови и синовиальной жидкостью также имела место сильная корреляционная связь по содержанию АПИ (r=0,91; P<0,05). Вероятно, уровень ОПА в сыворотке крови при РА и РеА в какой-то степени отражает протеолитическую активность в синовиальной жидкости, а содержание АПИ в сыворотке крови при ПА – его содержание в синовиальной жидкости.

Интенсивность протеолиза в сыворотке крови по флуоресценции продуктов ферментативной реакции (показатель $I_{пр.,\ 338}$) при РА также имела умеренную положительную корреляционную связь с аналогичным показателем в синовиальной жидкости (r= – 0,55; P<0,05). По-видимому, основное значение при РА в синовиальной жидкости имеет активность не клеток суставной жидкости, а ферментов сыворотки крови, т. к. воспаление приводит к разрушению тканей пораженных суставов, усилению дренирования пораженных тканей, вследствие чего повышается проницаемость гистогематических барьеров, что увеличивает темпы поступления аутоантител, а также цитолитических и цитотоксических лимфоцитов [27].

Заключение

Анализ полученных корреляционных зависимостей свидетельствует о том, что в синовиальной жидкости, так же, как и в сыворотке крови больных артритами, показатели флуоресценции тесно связаны с их протеолитической активностью. Интенсивность собственной флуоресценции сыворотки крови и синовиальной жидкости в максимуме спектра во всех группах больных коррелировала с интенсивностью протеолиза, что выражалось в положительной корреляционной связи с ОПА или АПИ.

Интенсивность флуоресценции продуктов ферментативной реакции взаимодействия и сыворотки крови и синовиальной жидкости с САЧ ($I_{пр.,\ 338}$) имела в основном отрицательную корреляционную связь с интенсивностью протеолиза и содержанием основных ингибиторов.

Установленная *in vivo* в КГ в сыворотке крови, у больных РА и ПА в синовиальной жидкости корреляционная взаимосвязь между интенсивностью флуоресценции продуктов реакции гидролиза САЧ энзимами сыворотки крови и синовиальной жидкости ($I_{пр.,\ 338}$) и белок-расщепляющей активностью (ΔA_{280}) носила такой же характер, как и для модельной системы расщепления САЧ трипсином, установленная нами ранее. При РеА подобной зависимости выявлено не было.

Корреляционные связи между сывороткой крови и синовиальной жидкостью по аналогичным показателям выявили сильную положительную корреляцию в группах больных Ра и РеА по показателю ОПА, а также сильную положительную корреляционную связь в группе ПА по содержанию АПИ.

Обнаруженные изменения интенсивности показателей флуоресценции и протеолитической активности в сыворотке крови и синовиальной жидкости и различные типы кор-

реляции между ними свидетельствуют о впервые выявленной взаимосвязи собственной флуоресценции, флуоресценции продуктов ферментативной реакции с активностью протеолитических ферментов и их ингибиторов.

Литература

1. Черницкий, Е. А. Спектральный люминесцентный анализ в медицине / Е.А. Черницкий, Е. И. Слобожанина. – Минск: Наука и техника, 1989. – 141 с.
2. Использование флуоресцентных зондов в исследовании компонентов синовиальной жидкости при патологии суставов / Е. И. Слобожанина [и др.] // Вес. Нац. Акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2006. – № 4. – С. 10-14.
3. Козлова, Н. М. Исследование синовиальной жидкости с помощью флуоресцентных зондов / Н. М. Козлова [и др.] // IV съезда фотобиологов России: сб. тез. докл. на IV съезде фотобиологов России, 26-30 сент. 2005. г. Саратов. – С. 76-78.
4. Спектрально-флуоресцентное исследование синовиального выпота в диагностике хронических заболеваний суставов / Е. И. Слобожанина [и др.] // Ревматология. – 1990. – №1. – С.32-34.
5. Зубовская, Е. Т. Синдром эндогенной интоксикации. / Е.Т. Зубовская, В. Г. Колб // Здравоохранение Беларуси.– 1994.– №9.– С. 60-65.
6. Зайденберг, М. А. Изменение флуоресценции триптофана в сыворотке крови как возможный показатель развития генерализации гнойной инфекции / М.А. Зайденберг, Р. П. Терехова // Биохимические проблемы хирургии: сб. научн. тр. – М., 1991. – С. 47-61.
7. Корякина, Е. В. Особенности патогенетических механизмов эндогенной интоксикации у больных ревматоидным артритом / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Научно-практическая ревматология. – 2001. – №1. – С. 1-7.
8. Руденко, В. Г. Протеолитические ферменты и их ингибиторы при артритах / В. Г. Руденко, Ю. В. Руденко // Ревматология. – 1990. – № 4. – С. 42-50.
9. Трофименко, Н. А. Особенности воспалительной реакции при коллагенозах. / Н. А. Трофименко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины.– 2004. – №4. – С. 21- 25.
10. α-2-макроглобулин, его комплексы с IgG и некоторые факторы гуморального иммунитета при ревматоидном артрите / В. Н. Зорина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2006. – №1. – С. 22-27.
11. Комплексы альфа-2-макроглобулина с антителами класса IgG, плазмином и их взаимосвязь с другими факторами гуморального иммунитета при развитии ревматоидного артрита / В. Н. Зорина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2005. – Т. 7, № 5-6. – С. 557-562.
12. Иванова, С. В. Собственная флуоресценция человеческого сывороточного альбумина и продуктов его протеолитического расщепления / С. В. Иванова, Л. Н. Кирпиченок // Вести НАН Беларуси. Сер биол. наук. – 2009. – №4. – С. 82-88.
13. Бурштейн, Э. А. Люминесценция ароматических аминокислот и белков в растворах при возбуждении в коротковолновой ультрафиолетовой области. / Э. А. Бурштейн // Биофизика. – 1961. – Т. 6, В.6. – С. 753-763.
14. Исследование конформационных переходов в уреазе / Е. А. Черницкий [и др.] // Биофизика. – 1968. – Т. 13, В.4. – С. 581-586.
15. Дюбко, Т. С. О некоторых аспектах применения флуоресцентного анализа в криобиологии. 1. Собственная флуоресценция белков / Т. С. Дюбко // Вестник Харьков. нац. ун-та. Сер. биология. – 2006. – В. 3. – № 729. – С. 221-231.
16. Черницкий, Е. А. Люминесценция и структурная лабильность белков в растворе и клетке / Е. А. Черницкий. – Минск: Наука и техника, 1972. – 258 с.
17. Лакович, Дж. Основы флуоресцентной спектроскопии / Дж. Лакович. – М.: Мир, 1986. – 496 с.
18. Левшин, Л. В. Оптические методы исследования молекулярных систем / Л.В. Левшин. ч.1.: Молекулярная спектроскопия / Л. В. Левшин, А. М. Салецкий – М.: Изд-во МГУ, 1994. – 158 с.
19. Erlanger, D.F. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin / D.F. Erlanger, N. Kokowsky // Arch. Biochem. Biophys. – 1961. – Vol. 95, N 2. – P. 271-278.
20. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. / А. А. Кишкун, Г. И. Назаренко – М.: Медицина, 2000.– 542 с.
21. Хватов, В.Б. Ускоренный метод определения основных ингибиторов протеиназ в плазме крови человека: метод. рекомендации / В. Б. Хватов, Т.А. Белова; МЗ РСФСР. – М., 1981. – 16 С.
22. Алексеенко, Л. П. Современные методы в биохимии / Л. П. Алексеенко – М., 1968.– С. 115–130.
23. Авива, П. Наглядная медицинская статистика: пер. с англ. / П. Авива, К. Сэбин; под ред. В. П. Леонова. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 168 с.
24. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.
25. Иванова, С. В. Спектрально-флуоресцентный анализ и протеолитическая активность сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах. / С. В. Иванова [и др.] // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 4. – С. 73-77.
26. Иванова, С. В. Сравнительный анализ собственной флуоресценции и протеолитической активности сыворотки крови и синовиальной жидкости при артритах / С. В. Иванова // Вестн. ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 4. – С.100-105.
27. Молекулярные механизмы иммунопатогенеза и терапии при ревматоидном артрите / Н. А. Зорин [и др.] // Тер. архив. – 2005. – №12. – С. 88-91.

Поступила 14.07.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ПИТКЕВИЧ Ю.Э., 2010

ПОКАЗАТЕЛИ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА СПОРТСМЕНОВ К ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ СОРЕВНОВАТЕЛЬНЫМ НАГРУЗКАМ

ПИТКЕВИЧ Ю.Э.

Республиканский центр спортивной медицины,
Белорусская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Проведено 248 обследований квалифицированных спортсменов мужского пола, адаптированных к статическим и динамическим компонентам физической нагрузки. Для спортсменов, адаптированных к высокоинтенсивным соревновательным нагрузкам характерны высокие показатели функционального состояния и интегральный показатель спортивной формы, активности энергетического и пластического обменов, согласованности биоритмологических процессов в организме при низком уровне напряженности регуляторных механизмов.

Ключевые слова: *спорт, интенсивная нагрузка, адаптация.*

Abstract. The data of investigations of 248 qualified sportsmen adapted for static and dynamic components of physical load were analyzed. High indices of their functional condition and an integral index of the sports-form, activity of energy and plastic exchanges, co-ordination of biorythmological processes in the organism are characteristic of the sportsmen adapted for highly intensive competitive load at low level of tension of regulation mechanisms.

С точки зрения спортивной медицины, оценка уровня адаптации организма атлета к физическим нагрузкам является насущной проблемой. Поиск новых методов оценки функционального состояния организма спортсмена и совершенствование имеющихся продолжается и в настоящее время. В соответствии с подходом Р.М. Баевского [1], сердечно-сосудистая система может рассматриваться в качестве индикатора адаптационно-приспособительных реакций организма, а оценка вариабельности сердечного ритма позволит получить информацию о функциональном состоянии атлета [2] и степени напряженности регуляторных систем [3], [4]. Представленные программно-аппаратным комплексом «Омега-С» параметры спортивной формы, полученные на основе математического анализа биоритмологических процессов, протекающих в организме [5], [6], позволяют шире рассмотреть данную проблему.

Согласно классификации видов спорта [7], основанной на величинах динамического и статического компонентов физической работы, достигаемых во время соревнований, выделяют пять степеней нагрузки на сердечно-сосудистую систему: низкая, ниже средней, средняя, выше средней и высокая. Динамический компонент определяется как процент от максимально достигнутой величины потребления кислорода, а статический – как процент от максимально достигнутого произвольного мышечного сокращения. К видам спорта, предъявляющим высокие требования к сердечно-сосудистой системе (достигается высокий сердечный выброс и артериальное

Адрес для корреспонденции: *220007, г. Минск, ул. Сенницкая д. 74, кв. 2, тел. 8(0172) 256-07-07, (+37529) 706-23-46, e-mail: yulia_pit@mail.ru. – Питкевич Ю.Э.*

давление) относятся: бокс, велоспорт, конькобежный спорт, гребля. Во время соревнований по бадминтону, хоккею на траве, футболу, теннису, единоборствам развивается средняя нагрузка на сердечно-сосудистую систему.

Целью настоящего исследования явилось изучение адаптации спортсменов к высокоинтенсивной статической и динамической соревновательной нагрузке по показателям программно-аппаратного комплекса «Омега-С».

Методы

На базе Республиканского центра спортивной медицины (г. Минск, Республика Беларусь) проведены обследования 248 квалифицированных спортсменов мужского пола с применением программно-аппаратного комплекса «Омега-С» (научно-исследовательская лаборатория «Динамика», г. Санкт-Петербург). Регистрация кардиосигнала (300 «нормальных» кардиокомплексов) проводилась в соответствии с требованиями к тестированию [1], [2], [8] в изолированном помещении при отсутствии посторонних лиц, при постоянной температуре 20-22?С, в положении пациента сидя, после 5 минут адаптации к окружающим условиям, при спокойном дыхании. Все обследования проведены в утренние часы (с 9 до 12 часов), не менее чем через 12 часов по окончании последней тренировки.

Спортсмены были распределены на две группы. В первую группу (основную) включено 171 наблюдение 114 спортсменов, представителей видов спорта с высокоинтенсивным динамическим и статическим компонентами физической нагрузки: бокс, велоспорт, конькобежный спорт, гребля. Средний возраст обследованных спортсменов 19,1±3,2 года. Вторая (контрольная) группа включала 134 спортсмена (321 обследование), занимающихся видами спорта со средней по интенсивности соревновательной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. Средний возраст спортсменов этой группы составил 21,3±4,2 года.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Учитывая, что распределение большинства показателей не подчиняется нормальному, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – 25-ый и 75-ый квартили. Достоверность различий между анализируемыми группами оценивалась непараметрическим U-критерием Манна-Уитни. Достоверными признавались показатели при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Большинство показателей программно-аппаратного комплекса «Омега-С» у спортсменов анализируемых групп статистически достоверно различаются. Более высокий уровень функционального состояния и характерная для спортсменов относительно высокая активность тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [8] наблюдается у спортсменов, спортивная деятельность которых связана с высокоинтенсивными статическими и динамическими нагрузками.

Все показатели, непосредственно характеризующие спортивную форму: уровень адаптации к физическим нагрузкам, уровень тренированности организма, энергетического обеспечения, психоэмоционального состояния, резервы тренированности, энергетического обеспечения и управления на 2,8-7,7%; интегральный показатель спортивной формы на 5,9% выше у спортсменов, адаптированных к высокоинтенсивным соревновательным нагрузкам. Наиболее высоких величин достигает уровень тренированности организма – в первой и во второй группах медианные значения превышают 90%, что отражает высокий уровень подготовленности спортсменов и соответствуют заключению комплекса «Омега-С» – «отлично».

Резервы тренированности значительно ниже текущего уровня тренированности. Причем, если в видах спорта с высокоинтенсивными нагрузками текущий уровень тренированности превышает резервы тренированности на 22,4%, то у спортсменов контрольной группы резервы тренированности ниже на 27,5%. Направленность соотношения уровня управления с резервами управления имеет

Таблица 1

Показатели программно-аппаратного комплекса «Омега-С» спортсменов, специализирующихся в видах спорта с высокоинтенсивной и среднеинтенсивной соревновательной нагрузкой

Показатели	Медиана 25-ый – 75-ый квартили		p-level
	Группа 1 (Основная)	Группа 2 (Контрольная)	
Частота сердечных сокращений, уд./мин	67,00 58,00 - 74,00	65,00 59,00 - 73,00	0,4498
A – Уровень адаптации к физическим нагрузкам, %	80,97 62,03 - 99,02	73,61 59,03 - 89,51	0,0015
B – Уровень тренированности организма, %	94,84 78,27 - 100,00	92,09 70,09 - 99,01	0,0138
C – Уровень энергетического обеспечения, %	71,31 60,76 - 84,95	67,65 53,02 - 78,83	0,0016
D – Психоэмоциональное состояние, %	70,69 60,54 - 87,04	67,20 56,28 - 78,60	0,0027
B2 – Резервы тренированности, %	72,36 56,27 - 91,78	64,62 48,27 - 81,41	0,0002
C2 – Резервы энергетического обеспечения, %	76,30 61,87 - 95,44	70,28 59,48 - 84,34	0,0029
D2 – Резервы управления, %	70,64 57,87 - 81,04	65,28 49,84 - 76,49	0,0023
H – Интегральный показатель спортивной формы, %	79,79 66,02 - 91,92	73,88 59,90 - 85,87	0,0027
Средний RR-интервал, мс	886,71 808,80 - 1017,28	914,03 819,56 - 1006,0	0,4963
Индекс вегетативного равновесия, у.е.	80,94 53,48 - 129,18	98,34 64,60 - 154,66	0,0052
Показатель адекватности процессов регуляции, у.е.	28,47 22,23 - 39,82	30,69 23,37 - 41,62	0,1353
Индекс напряженности, у.е.	47,70 29,39 - 79,54	56,52 33,75 - 90,12	0,0259
AMo – Амплитуда моды, %	25,68 19,22 - 32,87	27,24 21,85 - 34,59	0,0231
Mo – Мода, мс	880,00 760,00 - 1000,00	920,00 800,00 - 1000,0	0,2262
dX – Вариационный размах, мс	310,00 248,00 - 379,00	274,00 223,50 - 347,50	0,0022
СКО (SDNN) – Среднее квадратичное отклонение, мс	65,45 49,26 - 83,38	58,67 44,76 - 74,65	0,0013
HRV index – Триангулярный индекс	14,30 11,12 - 18,13	13,11 10,57 - 16,28	0,0239
NN50 – Количество пар соседних RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс	94,00 43,00 - 145,00	78,00 30,00 - 129,00	0,0224
PNN50 – Доля NN50, выраженная в процентах, %	32,19 14,58 - 50,00	27,10 10,26 - 44,03	0,0224
SDSD – Стандартное отклонение разностей соседних RR-интервалов, мс	0,04 0,03 - 0,06	0,04 0,02 - 0,05	0,0108
RMSSD – Квадратный корень из суммы квадратов разностей RR-	54,40 36,37 - 79,03	48,45 32,43 - 69,40	0,0083

Таблица 1 Продолжение

Показатели	Медиана 25-ый – 75-ый квартили		p-level
	Группа 1 (Основная)	Группа 2 (Контрольная)	
HF – Высокочастотный компонент спектра, мс^2	952,52 408,06 - 2242,96	698,41 283,19 - 1612,8	0,0087
LF – Низкочастотный компонент, мс^2	1123,4 724,50 - 2168,37	965,15 555,82 - 1717,0	0,0052
LF /HF	1,23 0,58 - 2,68	1,31 0,68 - 2,81	0,6303
Total – Полный спектр частот, мс^2	3867,9 2169,0 - 6474,3	3152,5 1821,2 - 5088,2	0,0015
Коды с нарушенной структурой, %	0,00 0,00 - 3,71	0,00 0,00 - 8,86	0,1202
Коды с измененной структурой, %	36,00 0,86 - 62,57	43,71 9,57 - 67,43	0,0248
Коды с нормальной структурой, %	53,43 22,29 - 99,14	38,57 13,00 - 82,29	0,0026
Показатель анаболизма, у.е.	129,00 89,00 - 193,00	113,50 82,00 - 154,00	0,0033
Энергетическое обеспечение, у.е.	245,00 171,00 - 379,00	214,50 159,00 - 304,00	0,0032
Энергетический баланс	0,94 0,78 - 1,12	0,93 0,75 - 1,07	0,1908
Показатель катаболизма, у.е.	116,00 78,00 - 187,00	97,00 69,50 - 146,50	0,0013
Параметр Z	0,48 0,34 - 0,62	0,43 0,31 - 0,56	0,0043

схожую характеристику: уровень управления превышает резервы управления у атлетов анализируемых групп. Показатели энергетического обмена характеризуются более высокой интенсивностью процесса в группах спортсменов, в соревновательной деятельности которых достигается высокоинтенсивная статическая и динамическая нагрузка. Так, в первой группе показатели уровня энергетического обеспечения на 3,7%, а резервов энергетического обеспечения на 6,0% выше, чем у спортсменов со среднеинтенсивной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему. При этом, резервы энергетического обеспечения выше текущего уровня во всех анализируемых группах. Активность анаболических и катаболических процессов в группе спортсменов с высокой интенсивностью нагрузки превышает аналогичные показатели у спортсменов второй группы. Показатель анаболизма, выраженный в условных единицах, в основной группе превышает данный параметр контрольной группы на 15,5 у.е., показатель катаболизма – на 19,0 у.е. Энергетический баланс, рассчитанный как соотношение ката- и анаболизма, имеет сопоставимые величины и статистически достоверно не различается. В целом, соотношение потребления энергии и ее накопления у спортсменов подчеркивает высокую активность энергетического и пластического обмена в видах спорта с высокоинтенсивным статическим и динамическим компонентами физической нагрузки.

Непосредственно анализ показателей вариабельности сердечного ритма отражает более высокий уровень адаптации к внешней среде, более низкую общую активность регуляторных механизмов у атлетов, адаптированных к высокоинтенсивным соревновательным нагрузкам, что может говорить о высоком фун-

кциональном потенциале. Так, индексы вегетативного равновесия и напряженности регуляторных систем оказываются ниже на 21,5% и 18,5% соответственно в первой группе по сравнению со спортсменами контрольной группы. Средняя частота сердечных сокращений, обратная величина этого показателя – средний RR-интервал, равно как и мода (наиболее часто встречающийся RR-интервал) статистически достоверно не различаются в анализируемых группах. Однако показатель SDNN (среднее квадратичное отклонение всех RR-интервалов, характеризует общую вариабельность), снижение которого связывают с усилением симпатической регуляции [1] у спортсменов основной группы выше на 11,6%. Параметры, являющиеся показателями активности парасимпатического звена вегетативной регуляции: NN50 – количество пар соседних «нормальных» RR-интервалов, различающихся более, чем на 50 мс; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных RR-интервалов, оказываются выше на 20,5% и 12,3% соответственно в первой группе по сравнению с контрольной. Это демонстрирует смещение соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в сторону последнего и высокую активность автономного контура регуляции сердечным ритмом у спортсменов с высокоинтенсивными соревновательными нагрузками. Подтверждает данный постулат и показатель SDSD – стандартное отклонение разности соседних RR-интервалов, значения интерквартильного размаха которого выше в основной группе.

Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма характеризуется высокими параметрами как низкочастотного, так и высокочастотного компонентов спектра в сочетании с высокой общей спектральной мощностью в группе спортсменов – представителей видов спорта с высокоинтенсивной соревновательной нагрузкой на сердечно-сосудистую систему по сравнению с контрольной группой. При этом баланс вегетативных влияний, оцениваемый по соотношению низкочастотной и высокочастотной составляющих, статистически достоверно не различался. Многократно ранее отмеченная закономерность [9, 10], что более высокий уровень согласованности биоритмологических процессов, демонстрирующейся увеличением кодов с нормальной структурой и снижением относительного количества кодов с измененной структурой характерен для спортсменов с более высокими интегральными показателями спортивной формы, выявляется и в настоящем исследовании.

Заключение

Наряду с выявленными закономерностями, отражающими высокое функциональное состояние организма спортсменов, специализирующихся в видах спорта с высокоинтенсивной соревновательной нагрузкой, обращает на себя внимание значимость различных показателей комплекса «Омега-С» для характеристики и оценки спортивной формы и спортивной готовности. Анализ показал, что параметры «экспресс-контроля», непосредственно характеризующие спортивную форму: уровень адаптации к физическим нагрузкам, уровни и резервы тренированности организма, энергетического обеспечения, психоэмоционального состояния и интегральный показатель спортивной формы четко отражают тенденцию изменения показателей временного и спектрального методов анализа вариабельности сердечного ритма, являются корректно сопоставимыми, так как они измеряются в единой объективно сравнимой метрической системе координат – в процентах от максимально возможного 100% уровня. Динамика показателей вариационного анализа, характеризующих влияние вегетативной нервной системы на деятельность сердца: амплитуды моды (AMo), вариационного размаха (dX), стандартного отклонения «нормальных» RR-интервалов (SDNN), величины стандартного отклонения разностей соседних RR-интервалов (SDSD), количества пар соседних «нормальных» RR-интервалов, различающихся более чем на 50 мс (NN50), квадратного кореня из суммы квадратов разностей RR-интервалов (RMSSD) в сопоставлении с индексом напряженности, индексом вегетативного

равновесия и показателями спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, с высокой степенью чувствительности отражает изменения вегетативного тонуса. Равно важное и в определенной степени самостоятельное значение имеют показатели нейродинамического анализа, отражающие метаболический статус организма спортсмена: структура кодов, показатель энергетического обеспечения, показатели анаболизма и катаболизма с учетом энергетического баланса.

Из вышесказанного можно сделать следующие выводы:

1. Адаптация спортсменов к высокоинтенсивным физическим нагрузкам обеспечивается высоким функциональным потенциалом с высокой активностью пластического и энергетического обменов. Вариабельность сердечного ритма демонстрирует высокую активность автономного контура регуляции и низкий уровень напряженности регуляторных механизмов.

2. Наиболее информативными тестами комплекса «Омега» для характеристики состояния организма спортсменов являются показатели, непосредственно характеризующие спортивную форму: уровень адаптации к физическим нагрузкам, уровни и резервы тренированности организма, энергетического обеспечения, психоэмоционального состояния, интегральный показатель спортивной формы.

Литература

1. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Новые методы электрокардиографии / под ред. С. В. Грачева, Г. Г. Иванова, А. Л. Сыркина. – М.: Техносфера, 2007. – С. 474-498.
2. Система комплексного компьютерного исследования физического состояния спортсменов «Омега-С»: документация пользователя. – СПб., 2006. – 65 с.
3. Баевский, Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р. М. Баевский. – М.: Медицина, 1979. – 295 с.
4. Баевский, Р. М. Современное состояние исследований по вариабельности сердечного ритма в России / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов, Г. В. Рябыкина // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 14. – С. 71-75.
5. Голофеевский, В. Ю. Теоретические основы информационной диагностики заболеваний и преморбидных состояний / В. Ю. Голофеевский. – СПб., 2006. – 32 с.
6. Смирнов, К. Ю. Разработка и исследование методов математического моделирования и анализа биоэлектрических сигналов / К. Ю. Смирнов, Ю. А. Смирнов. – СПб., 2001. – 60 с.
7. Classification of sports / J. H. Mitchell [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45. – P. 1364-1367.
8. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново: Иван. гос. мед. акад., 2002. – 290 с.
9. Питкевич, Ю. Э. Показатели функционального состояния футболистов различных возрастных групп по тестам программно-аппаратного комплекса «Омега–С» / Ю. Э. Питкевич // Проблемы здоровья и экологии: журн. Гомел. гос. мед. ун-та. – 2009. – № 2 (20). – С. 129-132.
10. Питкевич, Ю. Э. Зависимость показателей программно-аппаратного комплекса «Омега–С» от времени обследования спортсменов / Ю. Э. Питкевич // Спортмед-2009: мат. междунар. науч. конф. по вопросам состояния и перспективам развития медицины в спорте высших достижений, Москва, 11-12 дек.2009 г. / 2009. – №4 (31) – С. 96-103.

Поступила 07.05.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ЛЮБАКОВСКАЯ Л. А., 2010

ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННЫХ ФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПРОЦЕССЫ МОРФОГЕНЕЗА В КАЛЛУСНОЙ КУЛЬТУРЕ СИРЕНИ (SYRINGA VULGARIS L.)

ЛЮБАКОВСКАЯ Л. А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»; кафедра фармакогнозии и ботаники

Резюме. Изучено влияние экзогенных фенольных соединений (ФС) и их предшественников на содержание ФС и реализацию морфогенетического потенциала в каллусе сирени цветкового происхождения. В процессе исследования установлено, что при культивировании каллуса на средах в присутствии экзогенных фенольных соединений и их предшественников на 20-й день культивирования содержание суммы фенольных соединений в каллусной культуре сирени в 6-10 раз выше по сравнению с контрольной средой. Наиболее эффективной средой для индукции морфогенетических процессов явилась среда, содержащая 6,1 мг/л рутина + 1,65 мг/л фенилаланина (среда 5). Введение экзогенных фенольных соединений в среду культивирования позволяет сократить время выращивания каллуса для максимального накопления суммы фенольных соединений в три раза.

Ключевые слова: *сирень, фенольные соединения, каллус.*

Absract. The influence of exogenous phenol compounds (PhC) and their precursors on the content of PhC and realization of the morphogenetic potential in the lilac callus culture of the flower origin has been studied. During the investigation it has been found that when callus is cultured on the media in the presence of exogenous phenol compounds and their precursors on the 20th day of cultivation the content of the amount of phenol compounds in callus culture of the lilac is 6-10 times higher in comparison with the control medium. The most effective medium for the induction of morphogenetic processes turned out to be the medium containing 6,1 mg/l of rutin + 1,65 mg/l of phenylalanine (medium 5). Inclusion of exogenous phenol compounds in the cultivation medium helps to reduce the time of growing callus to maximize accumulation of phenol compounds three times.

Изучение процессов индукции морфогенеза является наиболее важным этапом многих биотехнологических исследований. Особый интерес представляет изучение морфогенетических потенций изолированных тканей, поскольку особенности морфогенетических реакций предопределяют возможности использования изолированных культур в различных клеточных технологиях. Для решения этих проблем широко используется экспериментально созданная система – культура клеток *in vitro*, обеспечивающая воспроизводимые результаты при строго определенных условиях [1, 2]. Известно, что процессы каллусо- и морфогенеза строго индивидуальны и в значительной степени лимитируются генотипом. Однако в литературе имеются данные, свидетельствующие о возможности генотипнезависимой регенерациии [3]. Следовательно, должны существовать и другие механизмы, принимающие участие в регуляции процессов морфогенеза.

Важная роль в растениях отводится вторичным метаболитам, определяющим специ-

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра фармакогнозии и ботаники. – Любаковская Л.А.*

фические свойства растений. Фенольные соединения – вторичные метаболиты, характерные для всех видов растений [4, 5]. Роль ФС в процессах морфогенеза неоднозначна. Так, показано, что ФС регулируют процессы роста и развития, являясь модуляторами катаболизма ИУК (индолил уксусной кислоты). К примеру, синаповая и феруловая кислоты ингибируют ферментативное окисление ИУК, что приводит к удлинению и делению клеток и, как следствие, к росту и развитию растений [6, 7]. В культуре клеток ФС, в зависимости от вида растения, могут оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на рост и развитие [8].

Сирень обыкновенная (Syringa vulgaris (L.)) является широко распространенным древесным растением, используемым в различных областях: в медицине, парфюмерной промышленности и др. [9, 10]. Кроме того, существует большое разнообразие сортов сирени, коллекции которых имеются в Ботанических садах различных стран. Однако существуют трудности семенного, вегетативного размножения этих растений. Следовательно, одной из возможностей является использование культуры клеток для размножения и сохранения ценного генофонда культивируемых форм. Как и для всех древесных растений, введение сирени в культуру имеет некоторые сложности, связанные с длительностью онтогенеза, а также нерешенности вопроса, каким путем реализуется морфогенетический потенциал данного растения. В литературе отсутствуют данные, касающиеся изучения сирени в изолированной культуре *in vitro*.

Цель исследования – изучение влияния экзогенных фенольных соединений и их предшественников, длительности культивирования каллуса цветкового происхождения сирени, на индукцию процессов морфогенеза.

Методы

Объектом исследования явилась стабильная каллусная культура цветкового происхождения, сирени (Syringa vulgaris (L.)), сорта «М.Шолохов», поддерживаемая в культуре Центрального ботанического сада НАН Беларуси.

Каллус цветкового происхождения выращивали на модифицированной среде Мурасиге и Скуга [13], содержащей экзогенные ФС и их предшественники: среда 1 – контрольная среда, не содержащая ФС и их предшественников; среда 2 – содержащая 6,1 мг/л рутина; среда 3 – 6,1 мг/л кверцетина; среда 4 – 1,65 мг/л фенилаланина; среда 5 – 6,1 мг/л рутина + 1,65 мг/л фенилаланина; среда 6 – 6,1 мг/л кверцетина + 1,65 мг/л фенилаланина.

Продолжительность культивирования 60 суток. В качестве анализируемых промежутков взяты 20-й, 40-й и 60-й дни, соответствующие лаг-, экспоненциальной и стационарной фазам ростового цикла каллусной культуры сирени [17]. На каждом этапе исследования взято по 10 паралеллей.

Содержание суммы ФС определяли, используя реагент Фолина-Чекольтеу [15, 16]. Экстракцию ФС проводили 70% этанолом в соотношении каллус : экстрагент – 1 : 10 (г/мл), в течение 18 часов, при t° – 60°С, в термостате марки ТС – 80М**.** Экстракт фильтровали. 0,4 мл экстракта смешивали с 9,6 мл дистиллированной воды, 0,2 мл реактива Фолина – Чекольтеу и 2,0 мл 10% Na_2CO_3. Смесь инкубировали при комнатной температуре 30 мин. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре СФ-46 в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 720 нм. В раствор сравнения вместо экстракта добавляли воду очищенную. Галловую кислоту использовали для построения стандартной кривой. Сумму фенольных соединений рассчитывали мг/г сырого веса каллуса.

Гистологический анализ каллуса проводили в анализируемые промежутки времени. Для гистологического анализа материал фиксировали в 10% формалине, приготовленном на фосфатном буфере, pH 7,2. Образцы дегидрировали через ряд этилового спирта (60, 70, 80, 96°), ксилол, спирт : ксилол (1:1) и заключали в гистомикс. Срезы толщиной 6-10 мкм готовили на микротоме Leica (Германия), окрашивали гематоксилин – эозином и обезвоживали, проводя через серию этилового спирта [15, 18]. Световую микроскопию проводили на микроскопе Leica 2500 (Германия).

Статистический анализ данных был проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 (RUS) фирмы STATSOFT-RUSSIA [19] с использованием модулей: непараметрической статистики с использованием критерия «Wald-Wolfowits runs test», «Mann-Whithney U-test», «Kolmogorov – Smirnov two – sample test» для независимых выборок, анализа вариантов на основе дисперсионного анализа, регрессионного анализа. Уровень достоверной вероятности определяли с учетом поправки Бонферони.

Результаты и обсуждение

Особый интерес при разработке клеточных технологий представляет изучение морфогенетических потенций изолированных тканей и возможных индукторов данного процесса [11-14]. В качестве индукторов нами выбраны ФС как наиболее распространенная группа вторичных метаболитов, характерная для каждого вида растений. Было изучено содержание суммы ФС в каллусе, культивируемом на различных средах и в среде культивирования, и возможность реализации морфогенетического потенциала в процессе культивирования на данных средах.

При оценке данных полученных в ходе двухфакторного дисперсионного анализа, было установлено, что содержание ФС в каллусе на 20-й день культивирования было выше на всех средах по сравнению с 40-м и 60-м днем (рис.1). По сравнению с контролем (среда 1) содержание суммы ФС (20-й день) в каллусной культуре, выращенной на средах 2 - 6 было выше в 6-10 раз. Самое высокое содержание суммы ФС (1,72 и 0,91 мг/г сырого веса каллуса) в культуре клеток наблюдали на среде 5 (рутин + фенилаланин) на 20-й и 40-й день культивирования (рис.1). На 60-й день наибольшее содержание ФС (0,4 мг/г сырого веса каллуса) наблюдали на среде 4.

Приведенные выше данные подтверждены с помощью регрессионного анализа (рис.2).

Регрессионный анализ показал, что содержание ФС в среде культивирования на 20-й и 40-й дни культивирования во всех средах было в 2-20 раз ниже, чем в каллусной культуре, тогда как на 60-й день культивирования содержание ФС в среде увеличилось по сравнению с 20-м и 40-м днем (рис.3). Оценка параметров уравнения регрессии, проведенного с помощью критерия Краскелла-Уоллеса

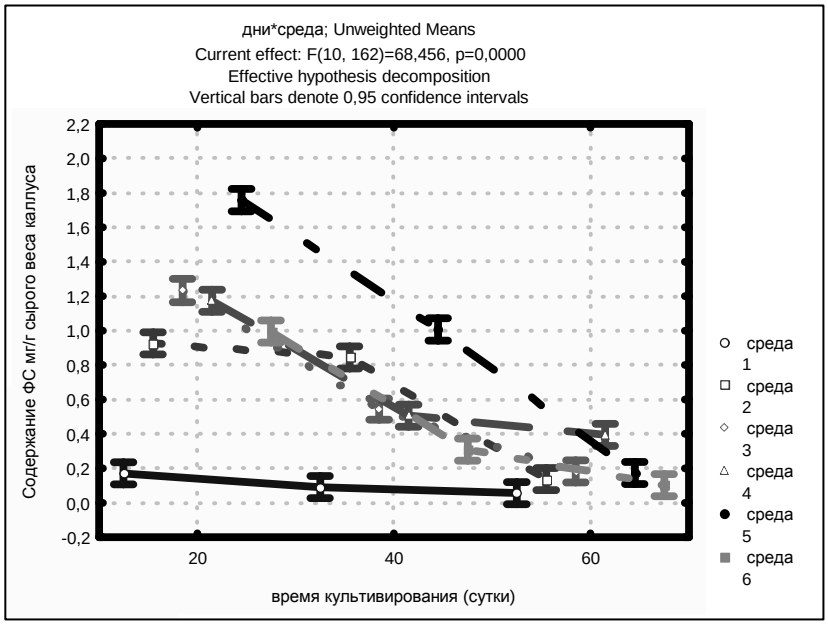


Рис.1. Содержание суммы фенольных соединений в каллусной культуре сирени цветкового происхождения в динамике культивировании на средах различного состава.

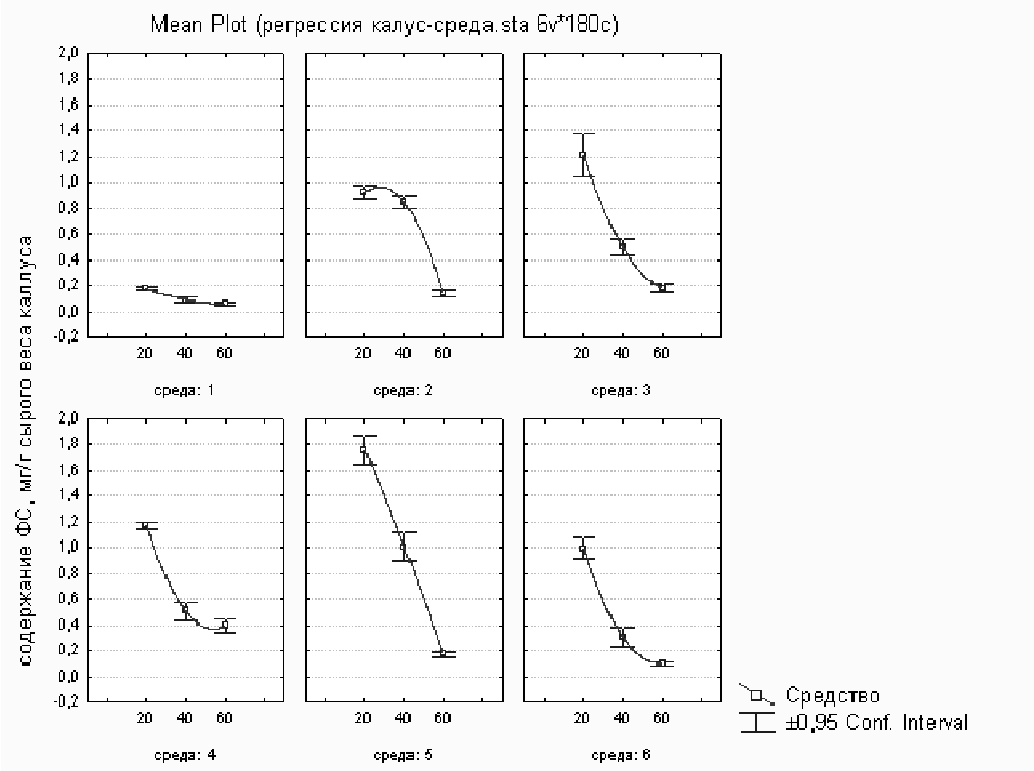


Рис. 2. Регрессионный анализ динамики накопления суммы фенольных соединений в каллусе сирени цветкового происхождения, выращенного на разных средах.

Примечание:
Уравнения регрессии:
среда: 1 $y = 0,297-0,1483*x+0,0227*x^2$; среда: 2 $y = 0,3836+0,8562*x-0,3127*x^2$;
среда: 3 $y = 2,3095-1,297*x+0,196*x^2$; среда: 4 $y = 2,3938-1,4982*x+0,2773*x^2$;
среда: 5 $y = 2,426-0,6263*x-0,0415*x^2$; среда: 6 $y = 2,1602-1,4058*x+0,24*x^2$
Оценки параметров уравнений регрессии:
среда 1: содержание ФС в каллусе: KW-H(2,30) = 24,2488538, p = 0,000005; F(2,27) = 111,352676, p = 0,0000;
среда 2: содержание ФС в каллусе: KW-H(2,30) = 21,539537, p = 0,00002; F(2,27) = 518,909453, p = 00,0000;
среда 3: содержание ФС в каллусе: KW-H(2,30) = 25,8064516, p = 0,000002; F(2,27) = 124,048724, p = 0,0000;
среда 4: содержание ФС в каллусе: KW-H(2,30) = 21,236129, p = 0,00002; F(2,27) = 283,603449, p = 0,0000;
среда 5: содержание ФС в каллусе: KW-H(2,30) = 25,8064516, p = 0,000002; F(2,27) = 389,106805, p = 00,0000;
среда 6: содержание ФС в каллусе: KW-H(2,30) = 25,8064516, p = 0,000002; F(2,27) = 252,749679, p = 0,0000.

и критерия Фишера, показала высокую степень достоверности полученных результатов ($p<<0,01$).

По имеющимся в литературе данным, для многих каллусных культур показано, что максимальное накопление ФС происходит в стационарную фазу роста культуры клеток [5, 6]. В нашем эксперименте максимальное накопление ФС наблюдали на 20-й день культивирования, который соответствует лаг - фазе роста культуры клеток.

Морфологические и гистологические характеристики каллуса, культивируемого на различных средах, отличались.

Среда 1 (контрольная среда). На 20-й день культивирования каллус был светло-коричневого цвета, рыхлый, мягкой консистенции. По данным гистологического исследования каллус представлен рыхло расположенными, изодиаметрическими паренхимными клетками, среди которых имеются мелкие клетки с небольшим ядром, расположенным в центре. Такая структура каллуса сохранялась до конца культивирования (20-й – 60-й день), появления морфогенетических очагов не отмечено.

Среда 2 (рутин). На 20-й и 40-й день культивирования каллус представлял собой

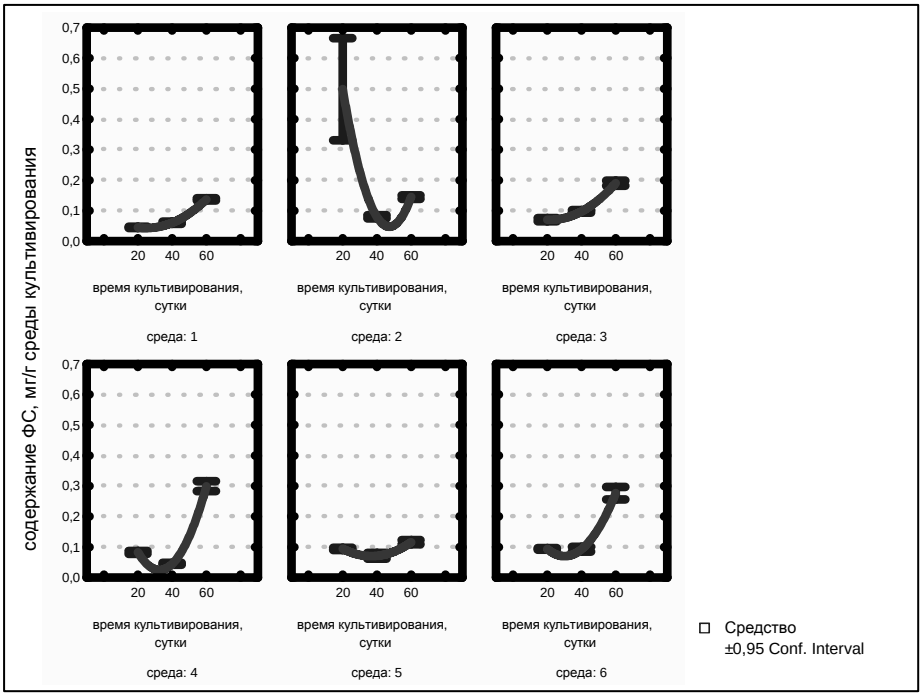


Рис.3. Регрессионный анализ динамики накопления суммы фенольных соединений в среде культивирования каллуса сирени.

Примечание:

Уравнения регрессии:

среда 1: У = 0,0913-0,0768*x+0,0307*x^2; среда 2: У = 1,4011-1,1443*x+0,2418*x^2;

среда 3: У = 0,1095-0,0718*x+0,0329*x^2; среда 4: У = 0,4129-0,4769*x+0,1463*x^2;

среда 5: У = 0,185-0,1247*x+0,0339*x^2; среда 6: У = 0,2794-0,2784*x+0,0925*x^2.

Оценки параметров уравнений регрессии:

среда 1: содержание ФС, мг/г среды культивирования: KW-H(2,30) =25,8064516, p=0,000002; F(2,27) =1004,11581, p=00,0000;
среда 2: содержание ФС, мг/г среды культивирования: KW-H(2,30) =13,4193548, p=0,0012; F(2,27) =27,7602658, p=0,0000003;
среда 3: содержание ФС, мг/г среды культивирования: KW-H(2,30) =25,8064516, p=0,000002; F(2,27) =543,145944, p=00,0000;
среда 4: содержание ФС, мг/г среды культивирования: KW-H(2,30) =25,8064516, p=0,000002; F(2,27) = 960,553756, p=0,0000;
среда: 5 содержание ФС, мг/г среды культивирования: KW-H(2,30) =25,3006452, p=0,000003; F(2,27) = 52,2779149, p=0,0000;
среда: 6 содержание ФС, мг/г среды культивирования: KW-H(2,30) =19,3574194, p=0,00006; F(2,27) =352,634528, p=00,0000.

светло-коричневую, средней плотности структуру с интенсивными светло-желтыми образованиями, которые покрывали всю поверхность. Появление единичных морфогенетических очагов отмечено на 20-е сутки культивирования. Такая характеристика каллуса сохранялась и на 40-е сутки культивирования, но в этот период каллус характеризовался интенсивным ростом. На 60-й день в массе каллуса присутствовали единичные меристематические клетки, каллус становился коричневым, очень рыхлым, роста нет.

Среды 3, 4, 6 (кверцетин, фенилаланин, кверцетин + фенилаланин, соответственно). Каллус характеризовался светло-коричневой окраской, основная масса каллуса была плотной, однако у основания каллус был рыхлый (20-й день). В общей массе каллуса имелись небольшие скопления меристематических клеток. В то время как на 40-е и 60-е сутки культивирования каллус становился рыхлым, распадаясь на отдельные части, появлялись очаги некроза, хотя на среде 6 в отдельных участках наблюдали появление желто-зеленых образований.

Среда 5 (рутин + фенилаланин). На 20-й день культивирования каллус представлял собой зелено-желтое плотное образование. Цито-гистологический анализ такого каллуса показал, что его клетки неоднородны и представлены мелкими клетками с крупными хорошо окрашенными ядрами, расположенными

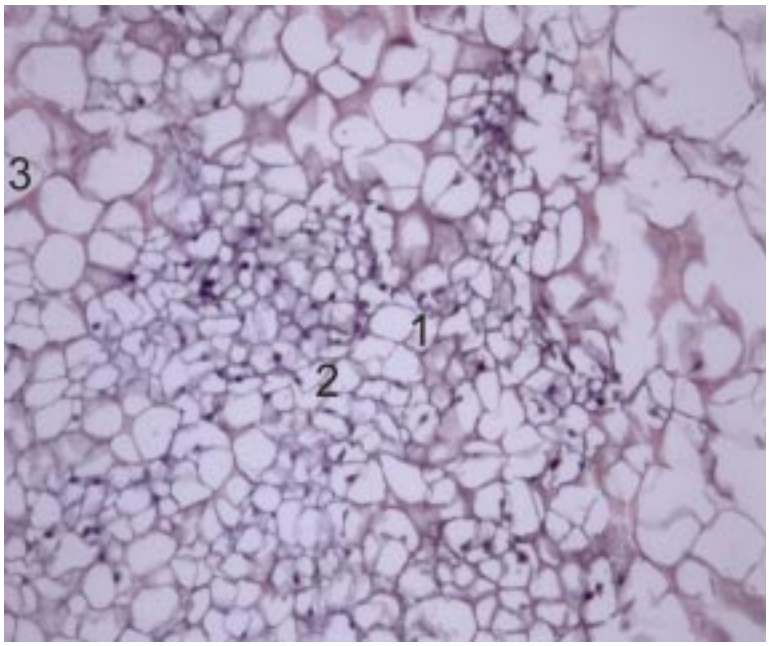


Рис.4. Цито-гистологический анализ каллуса сирени цветкового происхождения при культивировании на среде, содержащей рутин и фенилаланин (среда 5) : 1 - морфогенный очаг; 2 - меристематические клетки; 3 – паренхимные клетки.

как в центре, так и на периферии, и крупными единичными паренхимными клетками (рис. 4). В этот период в каллусе наблюдали формирование морфогенных очагов (рис.4). Морфогенетические очаги, формирующиеся в каллусе, имели гетерогенное строение и представлены следующими типами клеток: 1) по периферии очага расположены крупные рыхлые клетки с крупными вакуолями; ядра достаточно крупные, занимают пристенное положение; 2) зона клеток, занимающая основной объем, состоит из более мелких меристематических клеток с крупными ядрами, хорошо связывающими краситель, с вакуолями или без них (рис.4).

На 20-е сутки отмечено максимальное, в условиях выполненных экспериментов, количество морфогенетических очагов (такой режим культивирования можно считать оптимальным), которые формировались в глубинных слоях каллуса в отличие описанных в литературе многочисленных случаев формирования эмбриоидов из эпидермальных и субэпидермальных клеток, как, например, у арахиса [15] и кофе [16]. На 40-й день морфология каллуса была сходна с каллусом, культивируемым на среде 2, а вот на 60-й день каллус становился коричневым, с единичными светло-желтыми образованиями на поверхности, рыхлый, роста нет.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что способность к морфогенезу в каллусной культуре сирени цветкового происхождения зависит от присутствия в среде культивирования ФС и/или их предшественников.

Таким образом, присутствие в среде экзогенных ФС, по-видимому, является стимулом для процессов дифференцировки как следствие накопления ФС.

Заключение

1. Используемые нами методические подходы способствуют повышению содержания суммы ФС в каллусе сирени цветкового происхождения на 20-й день культивирования, что позволяет сократить время культивирования каллусной ткани сирени, для получения клеток в высоким содержанием ФС, в три раза.

2. Формирование морфогенетических очагов в каллусе сирени цветкового происхождения зависит от присутствия в питательной среде экзогенных ФС, причем формирование морфогенетических очагов наблюдается при высокой концентрации ФС (1,72 мг/г сырого

веса каллуса) на среде, содержащей рутин и фенилаланин (среда 5).

Литература

1. Бутенко, Р. Г. Индукция морфогенеза в культуре тканей растений / Р. Г. Бутенко // Гормональная регуляция онтогенеза растений. – М.: Наука, 1984. – С. 42-54.
2. Журавлев, Ю. Н. Морфогенез у растений in vitro / Ю. Н. Журавлев, А. М. Омелько // Физиология растений. – 2008. – Т. 55, № 5. – С. 643-664.
3. Development of highly regenerable elite Acala cotton (*Gossypium hirsutum* cv.Maxxa) - a step towards genotype-independent regeneration / R. Mishra [et al.] // Plant Cell, Tissue Organ Cult. – 2003. – Vol. 73. – P. 21-35.
4. Kefeli, V. I.. Phenolic cycle in plants and environment / V. I. Kefeli, M. V. Kalevitch, B. Borsari // J. Cell and Mol. Biol. – 2003. – Vol. 2. – P. 13-18.
5. Sample preparation of phenolic compounds in fruits / M. Antolovich [et al.] // Analyst. – 2000. – Vol. 125. – P. 989-1009.
6 Changes in phenol content during strawberry (*Fragaria x ananasa*, cv. Chandler) callus culture / T. L. Arnaldos [et al.] // Physiol. Plant. – 2001. – Vol. 113. – P. 315-322.
7. Volpert, R. Effects of cinnamic acid derivates on indole acetic acid oxidation by peroxidase / R. Volpert, W. Osswald, E. F. Elstner // Phytochemistry. – 1995. – Vol. 38. – P. 19-22.
8. Ozyigit, I. I.. Relation between explant age, total phenols and regeneration response of tissue cultured cotton (*Gossypium hirsutum* L.) / I. I. Ozyigit M. V. Kahraman, O. Ercan // Afr. J. Biotechnol. – 2007. – Vol. 6 (1). –P. 3-8.
9. Путырский, И. Н. Лекарственные растения / И. Н. Путырский. – Мн.: Кн. дом, 2005. – 704 с.
10. Куркин, В. А. Фармакогнозия: учебник для студентов фарм. вузов / В. А. Куркин. – Самара: ООО Офорт, ГОУВПО «СамГМУП», 2004. – 1180 с.
11. Flavone production in transformed root cultures of *Scutellaria baicalensis* Georgi / K. Nishikawa [et al.] / / Phytochemistry. – 1999. – Vol. 52. – P. 885-890.
12. Effects of kinetin and 4PU-30 on the growth and the content of polyphenols in tobacco callus tissue / Y. Angelova [et al.] // Bulgar. J. Plant Physiol. – 2001. – Vol. 27 (1-2). – P. 36-42.
13. Composition of phenolics and anthocyanins in a sweet potato cell suspension culture / I. K. Islam [et al.] // Biochem. Eng. J. – 2003. – Vol. 14. – P. 155-161.
14. Tang, W. Increase of polyphenol oxidase and decrease of polyamines correlate with tissue browning in Virginia pine (*Pinus virginiana* Mill.) / W. Tang, R. J. Newton / / Plant Sci. – 2004. – Vol. 167. – P. 621-628.
15. Histological studies on the developmental stages and differentiation of two different somatic embryogenesis systems of *Coffea Arabic* / F. R. Quiroz–Figueroa [et al.] // Plant Cell Repts. – 2002. – Vol. 20. – P. 1141-1149.
16. Galiba, Y. A novel method for increasing the frequency of somatic embryogenesis in wheat tis-sue culture by NaCI and KCl supplementation / Y. Galiba, Y. Yamada / / Plant Cell Repts. – 1988. – Vol. 7. – P. 55-58.
17. Динамика роста биомассы и накопления фенольных соединений в каллусной культуре сирени обыкновенной (Syringa vulgaris (L.)) / О. А. Яковлева [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 102-108.
18. Chengalrayan, K. Histological analysis of somatic embryogenesis and organogenesis induced from mature zygotic embryo–derived leaflets of peanut (Arachis hypogaea L.) / K. Chengalrayan, S. Hazra, M. Gallo-Meagher // Plant Science. – 200l. – Vol. 161. – P. 415-421.
19. Боровиков, В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере / В. Боровиков. – СПб., 2001. – 540 с.

Поступила 01.06.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТАБЛЕТОК АМИНОКАЛЬЦИДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

РЖЕУССКИЙ С.Э.*, КУГАЧ В.В.*, ТАРАСЮК И.В., СИВАКОВ А.А.****

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Белорусская медицинская академия постдипломного образования***

Резюме. В статье приведены результаты разработки состава и технологии таблеток аминокальцида. В ходе исследования использовали методы оценки технологических свойств порошков и таблеток в соответствии с Государственной Фармакопеей Республики Беларусь.

Показано, что природа (крахмал картофельный, МКЦ, лактоза, аэросил) и количество вспомогательных веществ влияют на технологические свойства (прочность на сжатие и истирание, распадаемость) таблеток аминокальцида.

Определено, технологические факторы: время смешивания таблеточной смеси, время опудривания гранулята и способ введения витамина D_3 влияют на показатели качества таблеток аминокальцида. Показано, что разработанная технология с применением влажного гранулирования обеспечивает производство таблеток, соответствующих требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь на протяжении 24 месяцев хранения в естественных условиях.

***Ключевые слова**: таблетки, гранулят, однородность содержания, срок годности.*

Abstract. In this article the results of the development of structure and technology of aminocalcid tablets are presented. During the research estimation methods of technological properties of powders and tablets according to the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus were used.

It has been shown, that the nature (potato starch, MCC, lactose, aerosil) and quantity of auxiliary substances influence technological properties (durability on compression and attrition, disintegration) of aminocalcid tablets.

It has been determined, that such technology factors as time of mixing tablet mixes, time of chip dusting and the way of vitamin D_3 introduction influence the parameters of aminocalcid tablets quality. It has also been shown, that the developed technology with damp granulation application provides for manufacture of the tablets meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus during 24 months of storage in natural conditions.

В целях профилактики и лечения остеопороза используют разнообразные лекарственные средства, которые подразделяют на несколько групп: замедляющие резорбцию костной ткани, стимулирующие костеобразование и лекарственные средства многопланового действия [1].

***Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации. – Ржеусский С.Э.*

Важнейшим элементом всех профилактических и лечебных программ при остеопорозе является обеспечение достаточного потребления кальция. Основная роль кальция состоит в образовании костной ткани [2].

В процессе всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта принимает участие витамин D_3. Он также тормозит вымывание кальция из костной ткани, способствует его реабсорбции в почечных канальцах и уменьшает выделение с мочой [3].

Лекарственные средства, содержащие кальций и витамин D_3, являются обязательными компонентами в терапии остеопороза.

Однако для предотвращения переломов и увеличения прочности костей приема только этих лекарственных средств недостаточно. Для нормального развития кости необходим строительный материал органического матрикса – аминокислоты, так как почти две трети по массе коллагена соединительной ткани и белковой части кости составляют пролин и глицин [4]. Лекарственных средств, которые оказывали бы многоплановое действие, доставляя в организм кальций, витамин D_3 и аминокислоты, в арсенале медицины нет.

В рамках выполнения Государственной научно-технической программы «Аминокислоты» разрабатывается лекарственное средство для профилактики и вспомогательной терапии остеопороза на основе композиции аминокислот, солей кальция, холекальциферола – таблетки аминокальцида.

Ранее нами установлено, что технологические свойства фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ не обеспечивают производство таблеток методом прямого прессования [5].

Целью данного этапа исследования была разработка состава и технологии получения таблеток аминокальцида.

Методы

В работе использовали фармацевтические субстанции: кальция глицинат (ФС РБ 0980-06), кальция пролинат (ФС РБ 0981-06) и кальция цитрат (ТУ BY 1001185198. 107-2007), синтезированные в Институте физико-органической химии Национальной Академии Наук Беларуси, витамин D_3 (НД РБ 0349 С-2006, производства фирмы DSM Nutritional Product L.t.d. (Швейцария), а также вспомогательные вещества: микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ, Ph. Eur. 3rd edition [6]), крахмал картофельный, сорт «Экстра» (ГОСТ 7699-78 изм. 1-3, ГОСТ 7698-93, BP 2002 Ph. Eur. 3rd), кальция стеарат (Ph. Eur. 4rd edition [7]), аэросил (ТУ РБ 400069905.025-2005).

Были получены 22 таблеточные смеси, различающиеся природой и количеством вспомогательных веществ. Составы 1-2 содержали МКЦ в количестве 5,5% и 9,2%. Состав №3 содержал 0,09% аэросила. Составы №4-6 различались соотношением кальция цитрата и крахмала (1:1,1; 1,5:1; 2,7:1 соответственно). Остальные смеси имели одинаковый состав, но различались технологией приготовления.

Для получения гранулята в лабораторных условиях порошковую смесь увлажняли раствором связывающего вещества, после чего протирали через сито с диаметром отверстий 3 мм. Высушивали в сушильном шкафу при температуре не выше 50°С до остаточной влажности 5-7%, затем протирали через сито с диаметром отверстий 1,5 мм. Опудривали в ступке с помощью пластикового совка.

Порошковые смеси и грануляты прессовали в таблетки диаметром 12 мм на ручном гидравлическом прессе при давлении прессования 120 МПа.

При производстве таблеток на РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» были использованы: высокоскоростной смеситель-гранулятор RMG-25, сушилка взвешенного слоя FBD 25, двухконусный смеситель DCB 80, таблеточный пресс Mini Press II и вертикальный гранулятор Mini, блистер-упаковочный аппарат. Все оборудование производства фирмы «Bectochem», Индия. В промышленных условиях таблеточную массу готовили следующим образом: вспомогательные вещества и фармацевтические субстанции кальция пролината и кальция глицината загружали в высокоскоростной смеситель-гранулятор, добавляли раствор связывающего вещества и гранулировали в течение 15 минут. Гранулят сушили при температуре 30-45°С в течение 90 минут, протирали через сито с диаметром отверстий 1,6 мм. Опудривание проводили на двухконусном смесителе при скорости вращения 20 оборотов в минуту. Витамин D_3 в состав таблеток вносили четырьмя способами.

1. Витамин D_3 полностью вносили в таблеточную массу на стадии получения гранулята. Смесь перемешивали в течение 30 минут.

2. Витамин D_3 вносили на стадии получения гранулята, соблюдая при смешивании соотношение компонентов 1:1. Для этого в емкость помещали отвешенное количество витамина и прибавляли такое же количество порошковой смеси, перемешивали в течение 1 минуты (серия №8) и 3 минут (серия №9). Процесс повторяли до полного смешивания всех ингредиентов.

3. Витамин D_3 вводили в составе опудривающей смеси при постоянном соотношении компонентов 1:1. Для этого в емкость помещали отвешенное количество витамина и прибавляли такое же количество гранулята, перемешивали в течение 1-3 минут. Процесс повторяли до полного смешивания всех ингредиентов.

4. Витамин D_3 растворяли в гранулирующей жидкости, которую использовали для приготовления гранулята.

Таблетки диаметром 12 мм в условиях производства получали на таблеточном прессе Mini Press II.

Для оценки прессуемости навеску порошка массой 0,3 г прессовали на ручном гидравлическом прессе в таблетку диаметром 9 мм при давлении 120 МПа. Раздавливающую нагрузку определяли на пружинном динамометре. Прессуемость порошка выражали в Н [8].

Технологические свойства таблеточных смесей и гранулятов определяли в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь: сыпучесть изучали методом неподвижной воронки (2.9.16), распадаемость таблеток исследовали на лабораторном идентификаторе распадаемости "качающаяся корзинка" (2.9.1), определение истираемости таблеток проводили в барабанном истирателе (2.9.7), прочность таблеток на сжатие исследовали пружинным динамометром (2.9.8), тест растворение проводили в приборе с корзинкой (2,9,3), высоту и диаметр таблеток изучали с помощью штангенциркуля, однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной дерификацией на приборе Agilent 1100 Series с флуоресцентным детектором (производства фирмы Agilent Technologies) (2.9.6 тест А) [9].

Определение сроков годности осуществляли в естественных условиях в соответствии с методическими указаниями по изучению стабильности и установлению сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств [10].

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel [11].

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы были изготовлены 6 серий таблеток с применением влажного гранулирования по технологии №1 (серии №1-6). Установлено, что разница между результатами теста "прочность на сжатие" смесей 1 и 6 статистически не достоверна ($p>0,05=0,99$). Показано, что для всех остальных смесей природа и количество вспомогательных веществ статистически значимо влияли на распадаемость и прочность таблеток на сжатие ($p<0,05$) (таблица 1).

Нами установлено, что из растворов связывающих веществ (крахмал, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметиллцеллюлоза) наиболее подходящим для таблеточной массы является раствор крахмала 5%-й концентрации в количестве 8% от массы.

В целях апробации технологии на заводском оборудовании изготовили серию №7 таблеток аминокальцида по технологии №1. Показано, что таблетки имеют удовлетворительные показатели: распадаемость (12,1±0,32) мин., истираемость (0,22%) и прочность на сжатие (64,9±4,00) Н. Однако таблетки не соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь по показателю «однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства». Содержание витамина D_3 колебалось от 0,073 до 1,738 мг при норме 0,7+ 0,105 мг.

Целью дальнейших исследований было получение однородного содержания витамина D_3 в таблетках.

Известно, что однородные смеси порошкообразных веществ образуются при равном

Таблица 1

Влияние природы и количества вспомогательных веществ на показатели качества таблеток аминокальцида (лабораторные образцы)

Номер серии	Распадаемость, мин. (n=6)	Истираемость, %	Прочность на сжатие, Н (n=10)
1	21,0±0,76	0,17	71,3±3,83
2	24,0±0,73	0,12	84,0±4,21
3	13,9±0,33	0,25	64,4±3,68
4	12,1±0,40	0,31	53,8±3,33
5	14,9±0,36	0,24	58,3±3,69
6	19,6±0,52	0,18	71,3±4,47
Допустимые границы по проекту ФС	не более 45	до 1	не менее 50

Таблица 2

Влияние технологии приготовления на показатели качества таблеток аминокальцида (заводские и лабораторные образцы)

Серия, №	Время смешивания каждой порции, мин.	Время смешивания всей массы, мин.	Время опудривания, мин.	Показатели качества таблеток			
				Распадаемость, мин. (n=6)	Истираемость, %	Прочность на сжатие, Н (n=10)	Количество таблеток, не соответствующих требованиям ГФ РБ по показателю однородность содержания, шт., (n=20)
Технология №2							
8	1	30	30	15,5±0,40	0,24	59,1±1,43	7
9	3	30		15,3±0,59	0,24	61,1±1,54	5
10		30		12,9±0,32	0,51	55,7±3,72	8
11		60		13,3±0,29	0,44	57,3±4,21	6
12		90		14,8±0,28	0,35	62,6±7,27	4
13		120		15,1±0,37	0,20	64,7±9,71	5
14		30	60	13,9±0,32	0,21	58,1±5,83	7
15		60		14,2±0,30	0,18	65,2±11,14	5
16		90		14,7±0,30	0,16	66,4±6,71	4
17		120		15,5±0,32	0,10	69,4±8,09	4
Технология №3							
18	-	30	60	14,5±0,41	0,31	56,9±4,22	4
19			120	15,1±0,58	0,25	59,1±1,43	2
20			180	15,7±0,45	0,21	61,1±1,54	2
Технология №4							
21	-	30	60	13,0±0,54	0,45	71,4±4,05	0
22				14,1±0,47	0,29	77,8±4,23	0
Допустимые границы по проекту ФС				не более 45	до 1	не менее 50	1

соотношении ингредиентов [12]. На втором этапе работы изучали влияние технологии введения витамина D_3 на однородность его содержания. Для этого были приготовлены 15 серий таблеток аминокальцида в условиях РУП "ГЗМП" (№8, 9, 22) и в условиях лаборатории (№10-21). Результаты исследования таблеток представлены в таблице 2.

Установлено, что увеличение времени смешивания и времени опудривания таблеток, приготовленных по технологии №2 и №3, статистически достоверно увеличивает проч-

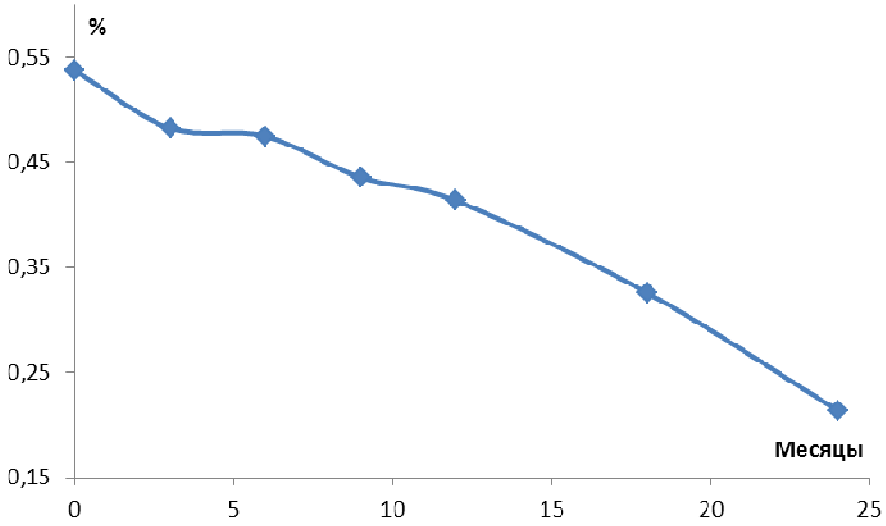


Рис. 1. Влияние времени хранения на истираемость таблеток аминокальцида.

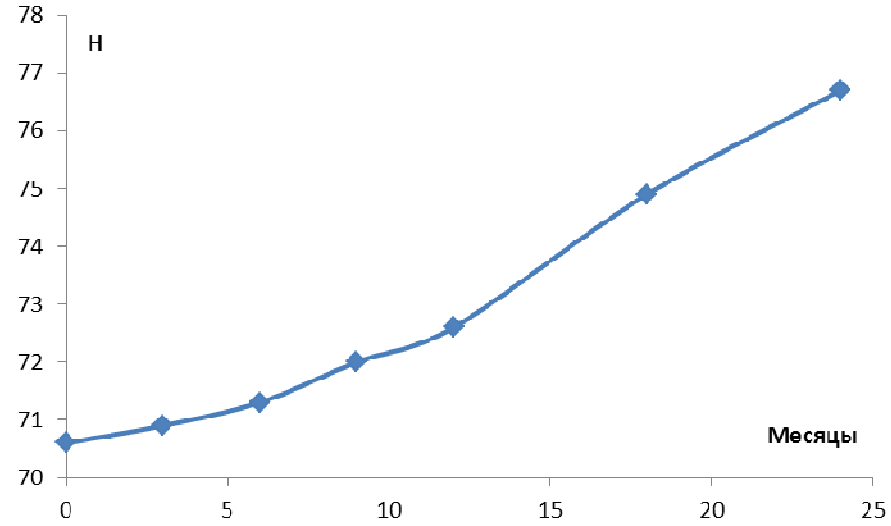


Рис. 2. Влияние времени хранения на прочность на сжатие таблеток аминокальцида.

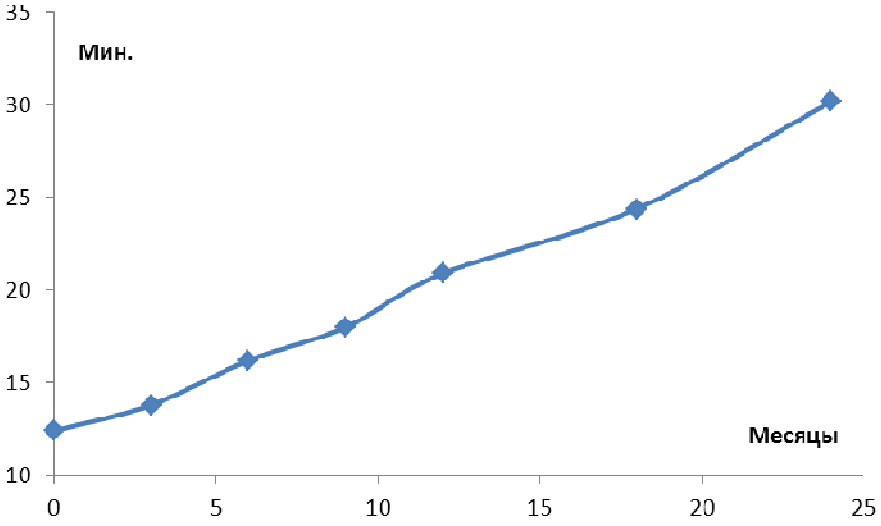


Рис. 3. Влияние времени хранения на распадаемость таблеток аминокальцида.

ность таблеток на сжатие ($p<0,05$) и уменьшает истираемость, а также увеличивает время распадаемости таблеток ($p<0,05$). С увеличением времени опудривания улучшается показатель «однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства», однако этот показатель остается за границами, допускаемыми Государственной фармакопеей Республики Беларусь [8].

Показано, что требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь по исследованным показателям: распадаемость, прочность на истирание, прочность на сжатие и однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства удовлетворяют таблетки, приготовленные по технологии №4 (серии №21, 22).

Таблетки серии №22 были расфасованы в блистеры и использованы для определения сроков годности в естественных условиях. Установлено, что на протяжении всего периода наблюдений (24 месяца) таблетки аминокальцида по показателям «описание», «подлинность», «однородность массы» и «микробиологическая чистота» оставались неизменными.

Показано, что при хранении в естественных условиях увеличивается прочность таблеток на сжатие ($p<0,05=0,019$) и прочность на истирание, а также время распадаемости ($p<0,05=0,00006$). Показатели прочности и распадаемости таблеток соответствовали требованиям, предусмотренным Государственной фармакопеей Республики Беларусь (рис. 1-3).

Установлено, что в процессе хранения таблеток аминокальцида в естественных условиях наблюдалось незначительное уменьшение количественного содержания действующих веществ и снижение степени их растворения ($p>0,05$). При этом по данным показателям, а также по однородности содержания витамина D_3 и солей аминокислот на протяжении всего срока наблюдения таблетки соответствовали требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь (таблица 3). Срок 2 года установлен как срок годности таблеток аминокальцида.

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что введение в состав таблеток аминокальцида микрокристаллической целлюлозы, увеличение содержания кальция цитрата и уменьшение количества крахмала увеличивало прочность на сжатие и время распадаемости таблеток, а также уменьшало ис-

Таблица 3

Показатели качества таблеток аминокальцида при изучении их срока годности

Количественное содержание, мг			Однородность содержания, %			Растворение, %	
витамин D_3	кальция глицинат	кальция пролинат	витамин D_3	кальция глицинат	кальция пролинат	кальция глицинат	кальция пролинат
от 0,595 до 0,805	от 170 до 230	от 170 до 230	от 85 до 115	от 85 до 115	от 85 до 115	от 75 до 115 за 45 минут	от 75 до 115 за 45 минут
8.2008. Закладка на хранение							
0,730±0,03	201,81±6,09	206,04±6,04	92,8-105,5	95,1-105,3	95,4-105,3	94,9±10,6	97,5±7,2
11.2008. 3 месяца хранения							
0,721±0,02	200,8±6,03	206,67±6,84	93,2-106,4	95,5-106,5	95,2-106,3	98,3±9,5	98,2±9,2
2.2009. 6 месяцев хранения							
0,722±0,03	200,36±6,36	205,90±6,52	92,9-107,0	95,5-105,7	94,7-105,1	94,3±7,8	94,7±6,5
5.2009. 9 месяцев хранения							
0,720±0,03	199,95±5,98	206,21±7,06	92,9-108,1	95,3-105,0	94,0-104,9	89,6±8,3	93,8±8,4
8.2009. 12 месяцев хранения							
0,719±0,03	199,13±6,90	205,06±6,66	92,1-106,8	94,8-104,9	95,0-105,3	91,5±9,0	90,6±10,1
2.2010. 18месяцев хранения							
0,712±0,03	198,77±6,96	204,72±6,82	91,5-107,6	94,5-105,5	94,9-104,9	90,5±6,7	89,6±8,5
8.2010. 24 месяца хранения							
0,713±0,02	198,34±5,85	204,68±5,96	92,2-106,8	94,5-104,3	95,4-104,6	88,8±8,2	89,2±7,5

тираемость ($p<0,05$). Введение в состав таблеток аэросила не влияло на показатели качества таблеток ($p>0,05$).

Определено, что удлинение продолжительности смешивания ингредиентов таблеток на стадиях получения гранулята (от 30 до 120 минут) и опудривания (от 30 до 180 минут) статистически значимо ($p<0,05$) увеличивало время их распадаемости, прочности на сжатие и уменьшало истираемость.

Доказано, что технология введения витамина D_3 на стадии получения гранулята, опудривания и в составе раствора связывающего вещества влияла на его однородность дозирования. Таблетки, соответствующие требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь, получили при введении витамина D_3 в составе раствора связывающего вещества, при продолжительности смешивания 30 минут и продолжительности опудривания 60 минут.

Показано, что разработанная с применением влажного гранулирования технология обеспечивает производство таблеток, соответствующих требованиям Государственной Фармакопеи Республики Беларусь на протяжении 24 месяцев хранения в естественных условиях.

Литература

1. Овчинникова, Л.К. Остеопороз: современный взгляд на проблему / Л.К. Овчинникова // Новая аптека. – 2006. – № 11. – С. 17–20.
2. Chapuy, M.C. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly wmen with calcium and vitamin D3 supplements. / M.C. Chapuy, P.J. Meunier // Osteoporos Int. – 1996. – №6 (Suppl 3). – P. 60-63.
3. Насонов, Е.Л. Современные подходы к профилактике и лечению остеопороза: роль кальция и витамина D / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, Д. Гукасян // Клиническая медицина. – 1997. – №9. – С. 9-15
4. Маршалл, В. Дж. Клиническая биохимия – М.: Издательство БИНОМ – «Невский диалект». – 1999. – 368 с.
5. Ржеусский, С.Э. Исследование технологических свойств глицината кальция и пролината кальция / С.Э. Ржеусский, В.В. Кугач // Материалы IX Международной научно-практической конференции. – Витебск: ВГМУ, 2009. – 493 с.
6. European Pharmacopoeia, 3rd edn. Strasbourg: Council of Europe, 1997.
7. European Pharmacopoeia, 4th edn, 2002. Strasbourg: Council of Europe, 2002.
8. Ищенко, В.И. Методические указания по выполнению лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Учебное пособие / В.И. Ищенко. – Витебск, изд-во ВГМУ. – 2003. – 214 с.
9. Государственная Фармакопея Республики Беларусь: Общие методы контроля качества лекарственных средств. - Том 1. - Минск. - МГПТК полиграфии. – 2006. – 656 с.
10. МУ 09140.07-2004. Методические указания. Изучение стабильности и установление сроков годности новых субстанций и готовых лекарственных средств. – Минск, 2004. – 57 с.
11. Теслюк, И.Е. Статистика / И.Е. Теслюк. – Минск, «Ураджай». – 2000. – 360 с.
12. Ansel, H.C. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems / H.C. Ansel, L.V. Allen, N. G. Popovich. – 1999. – 595 p.

Поступила 21.08.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК ГАМИМАКСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

ХОМЕНКО А.И., РЖЕУССКИЙ С.Э., ЖУХАРЕВ Ю.С.*, КУГАЧ В.В., ГОЛУТВИНА Н.О.*****

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
Белорусская медицинская академия последипломного образования,*
*Национальная антидопинговая лаборатория Республики Беларусь**,*
*Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии****

Резюме. В статье представлены результаты исследования влияния таблеток гамимакса на процессы ремоделирования костной ткани при экспериментальном остеопорозе. В результате биохимических исследований на 100 белых крысах-самках установлено, что таблетки гамимакса обладают специфической активностью по отношению к костной ткани: снижают резорбцию минеральной фазы, способствуют повышению минерализации, снижают долю водной фазы. Морфологическими исследованиями доказано, что уже через 3 месяца после начала лечения гамимаксом отмечается активация образования молодого костного вещества, что проявляется в увеличении толщины поперечника костных балок по периферии.

Ключевые слова: *натрия алендронат, остеопороз, кость, минерализация.*

Abstract. In this article the research results of the influence of the tablets Gamimax on bone tissue restoration processes in experimental osteoporosis are presented. As a result of biochemical researches on 100 white female rats it has been established, that the tablets Gamimax possess specific activity in relation to bone tissue: they reduce resorption of the mineral phase, promote the increase of mineralization, reduce the water phase share. By means of morphological researches it has been proved, that in 3 months after the beginning of treatment with Gamimax activation of young bone substance formation is observed that manifests itself in the increase of the thickness of bone beams diameter on the periphery.

По данным ВОЗ, в настоящее время проблемы ранней диагностики, лечения и профилактики остеопороза занимают четвертое место по значимости среди неинфекционных заболеваний, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету [1]. Масштабы остеопороза настолько значительны, что по инициативе ВОЗ 20 октября ежегодно отмечается Всемирный День борьбы с остеопорозом в целях привлечения повышенного внимания общественности и государственных структур к данному заболеванию.

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра организации и экономики фармации. – Ржеусский С.Э.*

Костная ткань на 65-70% состоит из минеральных компонентов, на 30-35% – из органических [2]. В организме постоянно происходят процессы обновления костной ткани путем костеобразования и рассасывания (резорбции) кости. Костеобразование осуществляется клетками-остеобластами, синтезирующими органический матрикс кости и участвующими в кальцификации. Функцию синтеза органических компонентов и стабилизации минерального состава кости выполняют также зрелые клетки костной ткани, образующиеся из остеобластов [3].

Рассасывание минерального костного матрикса осуществляют клетки-остеокласты. Активность остеобластов и остеокластов обеспечивает постоянство состава костной ткани [3].

Остеопороз сопровождается значительным уменьшением количества остеобластов в костной ткани, снижением остеобластогенеза, уменьшением продолжительности жизни остеоцитов и, как следствие, низкой минеральной плотностью костей [4]. Потеря костной массы и нарушения структуры костной ткани приводят к значительному увеличению хрупкости костей и возможности их переломов [5, 6]. Наибольшую опасность представляет перелом шейки бедра, требующий длительной госпитализации, как правило, оперативного вмешательства, приводящий к значительной инвалидизации и смертности пациентов.

Терапия остеопороза преследует цель угнетения процессов костной резорбции, стимуляции костеобразования или нормализации процессов ремоделирования, стабилизации минерального обмена [7].

Современная фармакотерапия остеопороза включает применение многочисленных групп лекарственных средств [8]. Наиболее эффективными из них оказались производные бисфосфонатов, которые условно разбиты на 3 поколения. Наибольший интерес представляют бисфосфонаты второго поколения [9,10,11], представителем которого является натрия алендронат. В Республике Беларусь был проведен оригинальный синтез этой фармацевтической субстанции (руководитель З.И. Куваева), таблетки из которого получили лабораторный шифр «гамимакс».

Целью настоящего исследования является изучение влияния гамимакса на ремоделирование костной ткани при экспериментальном остеопорозе.

Методы

Для экспериментального моделирования остеопороза применяли модель овариоэктомии крыс-самок [12]. В эксперименте использовали 100 белых крыс-самок массой 240-280 г, разбитых на 3 группы: 1 группа (10 крыс) – интактные животные, 2 группа (45 крыс) – контрольная и 3 группа (45 крыс) – экспериментальная. Анестезию животным проводили внутрибрюшинным введением фентанила с дроперидолом из расчета по 0,13 мг на кг массы тела. После наступления глубокой стадии наркоза крыс помещали на предметный хирургический столик в положении на живот. Верхние и нижние конечности фиксировали. Экспериментальной группе крыс (группа №3) в подвздошной части тела справа и слева рассекали кожу, подкожную клетчатку, мышцы, брюшину. В рану вводили пинцет, на стерильную салфетку из раны выводили сальник, в котором находили яичники. Их фиксировали, перевязывали шелком и в последующем отсекали. Сальник заправляли в брюшную полость, рану послойно ушивали. Контрольной группе животных (группа №2) проводили 2-сторонний разрез кожи, подкожной клетчатки, мышц и брюшины. Как в экспериментальной, так и в контрольной группах крыс во время проведения экспериментов гибели не отмечалось.

Через 24 часа после операции экспериментальной группе животных (группа №3) натощак ежедневно вводили гамимакс в дозе 25 мг/кг массы тела, что составляло 10% от ДЛ/16. Длительность курса проводимого лечения составляла 6 месяцев. Для суждения о характере морфологических и биохимических изменений, происходящих в костной ткани крыс контрольной и экспериментальной групп, на 1, 2, 3 и 6 месяц после проведенной операции и лечения гамимаксом животных выводили из опыта группами по 8-10 крыс. Указанные временные параметры позволили получить наиболее полную информацию о характере течения процессов ремоделирования после экспериментального остеопороза и влияния на эти процессы средства «гамимакс».

После декапитации животного выделяли правую большеберцовую кость, освобождали ее от мышц, сухожилий и надкостницы. Отделяли эпифизы кости от диафиза. Выделенную большеберцовую кость промывали охлажденной очищенной водой для полного удаления остатков крови и костного мозга в костномозговом канале. Промытую костную ткань сушили фильтровальной бумагой. Диафизарную часть разбивали и помещали в кар-

борундовый тигель, который был предварительно взвешен, после чего тигель с образцом ткани вновь взвешивали на аналитических весах, затем помещали в сушильный шкаф на 24 часа при температуре 120°С. После этого тигли с образцами высушенной ткани вновь взвешивали, а полученная разница позволяла определить содержание воды в исследуемых образцах.

Соотношение в содержании органического и неоганического матрикса кости определяли по ее зольности. С этой целью высушенную диафизарную часть кости взвешивали вместе с тиглем и сжигали в муфельной печи при температуре 700°С в течение 5-ти часов. Далее еще раз проводили взвешивание тиглей с образцами тканей [13].

Структуру костной ткани изучали методом микроскопии. Материал кости фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Декальцинацию костной ткани производили в 10% растворе муравьиной кислоты, нейтрализовали материал в 5% растворе квасцов, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафиновые блоки. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином.

Результаты исследований кости экспериментальных животных сравнивали с результатами исследования кости контрольной и интактной групп.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью компьютерной программы Microsoft Excel [14].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования составляющих компонентов костной ткани (водной, органической и неорганической фазы) представлены в таблице 1.

Установлено, что в группах с экспериментальным остеопорозом (группы №2 и №3), по сравнению с интактными животными (группа №1), наблюдали изменения во всех исследуемых компонентах костной ткани.

В группе №2 отмечали увеличение водной фазы, которая ко второму месяцу эксперимента без лечения достигала 24,13% ($p<0,05=0,0003$), после чего оставалась стабильной. Показано, что при лечении гамимаксом (группа №3) в течение двух месяцев также происходит увеличение водной фазы, однако уже к 3-у месяцу ее уровень возвращается в пределы нормы ($p>0,05=0,37$) (рис. 1).

Отмечали снижение процентного содержания неорганической фазы в первые два месяца после операции как при лечении гамимаксом (группа №3), так и без него (группа №2). Однако, если без лечения этот уровень оставался стабильным и в последующие месяцы – со 2-го по 6-й ($p>0,05$, рис 2, кривая а),

Таблица 1

Содержание водной, органической и неорганической фазы в костной ткани овариэктомированных крыс-самок после проведенного лечения гамимаксом (в % к контролю, интактная кость)

Время эксперимента, месяцы	Группа	Водная фаза, %	Органическая фаза, %	Неорганическая фаза, %
0	Интактные животные	8,62±1,14	25,08±0,45	64,32±0,21
1	Контрольная	22,39±4,34	34,19±2,98	43,42±3,61
	Экспериментальная	18,01±5,99	36,30±4,71	45,69±3,46
2	Контрольная	24,13±3,28	33,18±4,11	42,69±2,99
	Экспериментальная	20,67±8,37	37,46±3,08	41,86±8,40
3	Контрольная	23,49±4,43	34,49±2,62	42,02±5,16
	Экспериментальная	11,71±4,72	37,64±2,86	53,57±4,60
6	Контрольная	23,34±2,14	35,24±1,40	41,42±1,59
	Экспериментальная	11,02±4,36	38,72±1,18	50,26±5,40

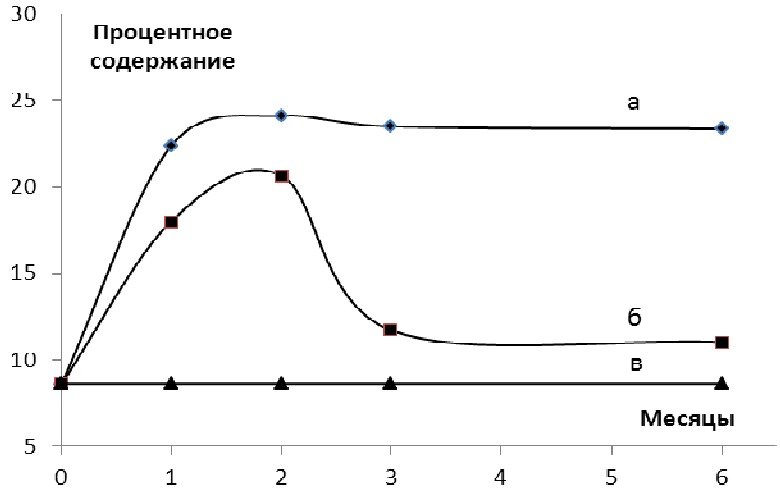


Рис. 1. Изменение водной фазы кости при овариэктомии крыс без лечения (кривая а) и при лечении гамимаксом (кривая б) по сравнению с интактной костью (кривая в).

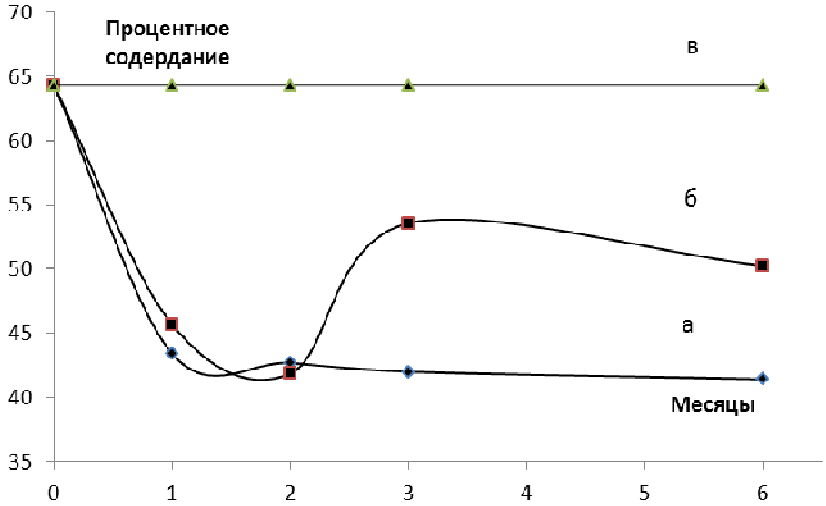


Рис. 2. Изменение неорганической фазы кости при овариэктомии крыс без лечения (кривая а) и при лечении гамимаксом (кривая б) по сравнению с интактной костью (кривая в).

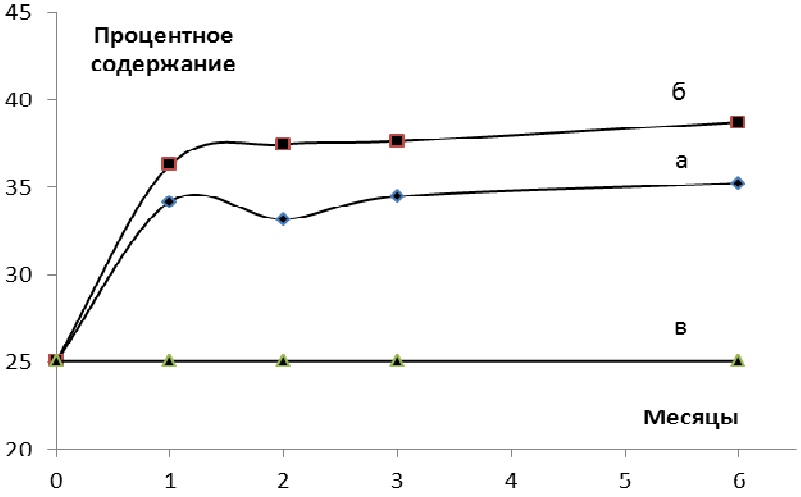


Рис. 3. Изменение содержания органической фазы кости при овариэктомии крыс без лечения (кривая а) и при лечении гамимаксом (кривая б) по сравнению с интактной костью (кривая в).

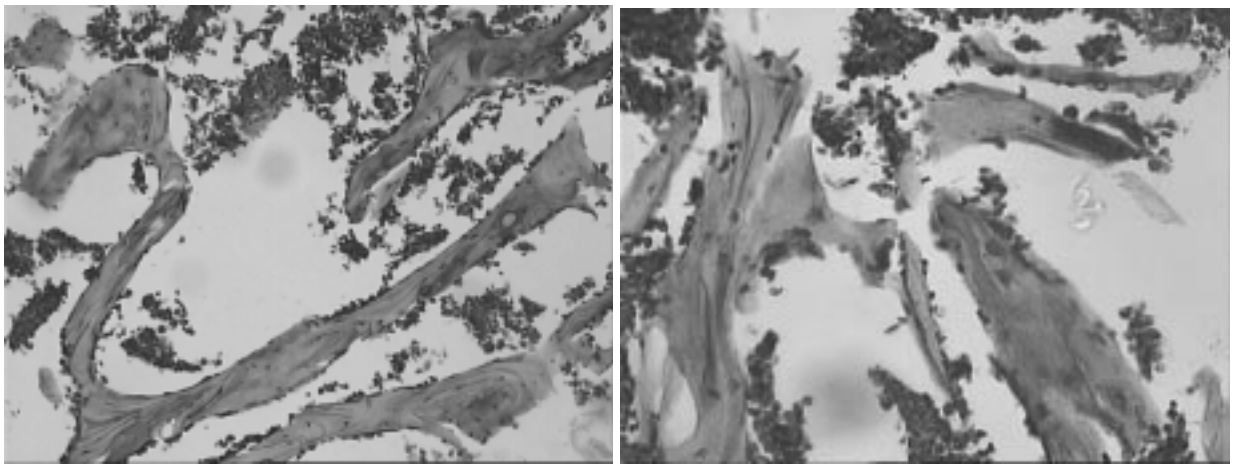
то в группе №3 к 3-му месяцу лечения гамимаксом наблюдалось статистически достоверное увеличение процентного содержания неорганической фазы на 9-11%, по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$, рис 2, рис 2, кривая б), которая сохранялась к 6-у месяцу лечения (разница в содержании неорганической фазы кости в экспериментальной группы на 3-й и 6-й месяцы лечения статистически не достоверна: $p>0,05$).

Установлено, что содержание органической фазы матрикса кости животных в группах №2 и №3 увеличивалось. Различия между этими данными статистически не достоверны ($p>0,05$) (рис. 3).

Как показали данные морфологических исследований костей крыс контрольной группы, в образцах эпифизарной части большеберцовой кости, взятой через 3 месяца после овариоэктомии, были выявлены следующие изменения: очаговое истончение костных балок, множество микропереломов, зоны пазушного рассасывания (рис. 4).

Ежедневное введение оперированным животным гамимакса в течение 3-х месяцев показало отсутствие явных морфологических признаков остеопороза: костная ткань в области эпифиза была обычного строения, межбалочное пространство выполнено миелоидным костным мозгом (рис. 5).

Более того, при сильном увеличении у животных группы №3 были обнаружены участки активного костеобразования в большеберцовой кости, о чем свидетельствовало на-



а б

Рис. 4. Диафиз большеберцовой кости крыс контрольной группы. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: а) увеличение *200; б) увеличение *400.

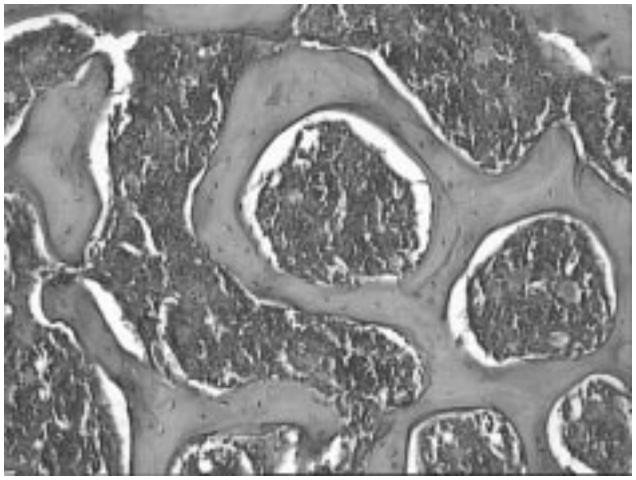
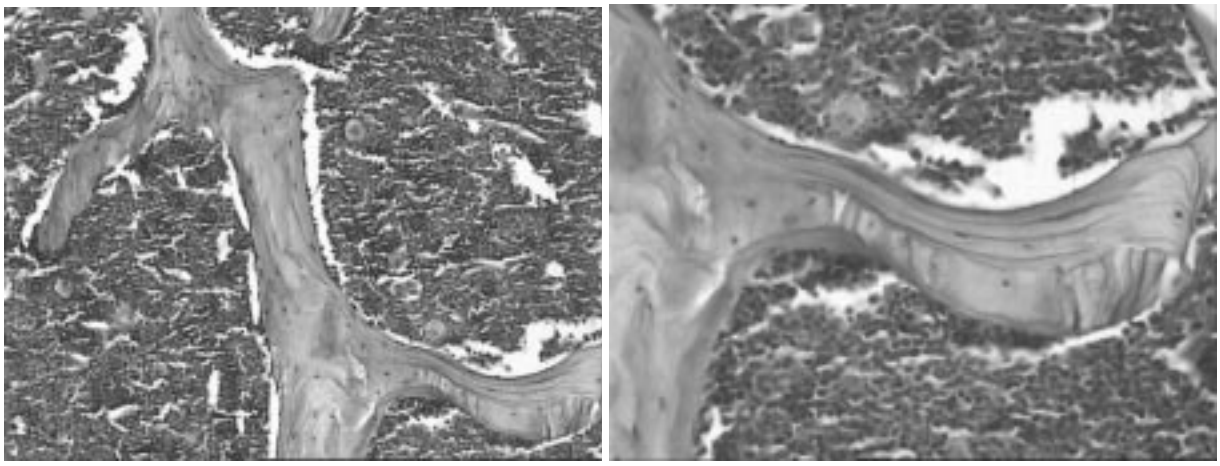


Рис. 5. Диафиз большеберцовой кости после 3 месяцев лечения гамимаксом. Окраска гематоксилином и эозином. Микрофото: увеличение *200.



а б

Рис. 6. Диафиз большеберцовой кости после 3 месяцев лечения гамимаксом. Окраска гематоксилином и эозином. Видны четкие линии склеивания и образование молодого костного вещества. Микрофото: а) увеличение *200; б) увеличение *400.

личие четких линий склеивания в костных балках и образование молодого костного вещества (рис. 6).

Заключение

В результате проведенных экспериментальных исследований на лабораторных животных выявлено, что таблетки гамимакса обладают специфической активностью по отношению к костной ткани: снижают резорбцию минеральной фазы костной ткани в условиях экспериментального остеопороза, способствуют повышению минерализации костной ткани, снижая долю водной фазы в общей массе костной ткани.

Морфологическими исследованиями установлено, что уже через 3 месяца после начала лечения гамимаксом отмечается активация образования молодого костного вещества, что проявилось в увеличении толщины поперечника костных балок по периферии.

Литература

1. Овчинникова, Л.К. Остеопороз: современный взгляд на проблему/ Л.К. Овчинникова // Новая аптека, 2006, № 11. – С. 17-20.
2. Руденко, Э.В. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / Э.В. Руденко. – Минск: Бел. наука, 2001. – 153 с.
3. Как образуется и обновляется костная ткань // Электронный ресурс. – Режим доступа http://nsp.zaporizhzhe.ua/index.htm. – Дата доступа 09.06.2010.
4. Торопцова, Н.В. Остеопороз: роль алендроната в лечении и профилактике заболевания/ Н.В. Торопцова // Consilium Medicum, том 10 / Женское здоровье, 2008, №6. – С. 16-18.
5. Беневоленская, Л.И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение/ Л.И. Беневоленская, О.М. Лесняк. – М.:ГЭОТАР – Медиа. – 2009. – 176 с.
6. Schneider, E.L., Guralnik, J.M. The aging of America: Impact on health care costs. // JAMA. 1990. – V. 263. P.2335-2350.
7. Зоткин, Е.Г. Возможности лекарственной терапии системного остеопороза / Е.Г. Зоткин, В.И. Мазуров // Терра Медика Нова, 2000, №4. – С. 10-12.
8. Heaney, R.P. Advances in therapy for osteoporosis / R.P. Heaney // Clin. Med. Res. – 2003. – №1. – P. 93–99.
9. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк.- М.: ГЭОТАР, 2005. – 176 с.
10. Шварц, Г.Я. Фармакотерапия остеопороза / Г.Я. Шварц. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – 285 с.
11. Насонов, Е.Л. Фармакотерапия остеопороза: возможности использования бисфофонатов / Е.Л. Насонов, И.А. Скрипникова, Л.И. Беневоленская, В.А. Насонова. // Клин.медицина, 1996, №9. – С. 16-22
12. Friedman, R.J. Animal models in orthopedic research. – CRC/ Press LLC. – 1999. – 604 p.
13. Слуцкий, Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л.И. Слуцкий. – Ленинградское отделение, «Медицина». – 1969. – 374 с.
14. Теслюк, И.Е. Статистика / И.Е. Теслюк. – Минск, «Ураджай». – 2000. – 360 с.

Поступила 21.08.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© ДЕВЯТЫХ С.Ю., 2010

ДИНАМИКА СЕКСУАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В СТАРШЕМ ЮНОШЕСКОМ ВОЗРАСТЕ (НА ПРИМЕРЕ СТУДЕНЧЕСКОЙ МОЛОДЕЖИ)

ДЕВЯТЫХ С.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. На материале эмпирического исследования рассматриваются особенности и возрастная динамика сексуального поведения юношей и девушек в возрастной группе от 17 до 21 года. Полученные данные позволяют говорить о том, что на протяжении этого возрастного периода увеличивается интенсивность сексуальной активности молодых людей, а их сексуальное поведение приобретает все более стабильный характер.

Ключевые слова: *половая социализация, сексуальное поведение, сексуальность, старший юношеский возраст.*

Abstract. The peculiarities and age dynamics of sexual behavior of boys and girls at the age from 17 to 21 are considered on the basis of empiric research. According to the data obtained sexual intensity of young people increases at this period and their sexual behavior gains stable character.

Студенчество – особая социальная категория, специфическая общность людей, организованно объединенная институтом образования. Как социальная группа оно характеризуется профессиональной направленностью, определенным отношением к будущей профессии, которое суть следствие профессионального выбора. Студент выступает в качестве субъекта учебной деятельности, в которой и происходит дальнейшее психическое развитие и социальное становление его личности. Во время обучения формируются основы его профессиональной деятельности, при этом усвоенные в обучении знания умения и навыки выступают уже не в качестве предмета учебной деятельности, а в качестве средства деятельности профессиональной [1].

Уникальность старшего юношеского возраста (особенно, если речь идет о студенческой молодежи) заключается еще и в том, что помимо учебно-профессиональной деятельности, для молодых людей остается актуальным и установление, и поддержание интимно-личностного общения. Однако, в отличие от подросткового, и даже младшего юношеского возраста, в старшем юношеском возрасте на передний план выдвигаются отношения не со сверстниками своего пола, но противоположного. Причем эти отношения могут принимать форму отношений сексуальных [3].

Адрес для корреспонденции: *210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психологии и педагогики. – Девятых С.Ю.*

Методы

Целью настоящего исследования стало выявление особенностей и динамических тенденций освоения молодыми людьми старшего юношеского возраста различных сексуальных практик на протяжении этого возрастного периода. Для реализации поставленной цели нами были опрошены 1000 студентов вузов и ссузов г. Витебска в возрасте 17-21 лет. Опрос бланковый, анонимный, в режиме самозаполнения. Выборка пропорционально-квотная по полу и возрасту.

Результаты и их обсуждение

Полагаем, что в качестве критериев для выделения относительно однородных групп молодых людей в связи с особенностями их сексуального поведения можно принять факт наличия или отсутствия опыта гетеросексуальных генитальных отношений и их регулярность. Данные, приведенные таблице, позволяют говорить о трех относительно однородных группах юношей и девушек, выделенных по указанным параметрам.

Во-первых, юноши и девушки, не имеющие опыта гетеросексуального дебюта, а из них относительно небольшая группа молодых людей, не имеющих к тому же опыта свиданий с партнером противоположного пола.

Во-вторых, группа юношей и девушек, хотя и имеющих опыт гетеросексуальной генитальной близости, но не поддерживающих на момент опроса регулярных сексуальных отношений. В этой группе можно выделить в качестве относительно самостоятельных подгруппы юношей и девушек, имеющих партнера по свиданиям и не имеющих такового.

В-третьих, группа юношей и девушек, не только имеющих постоянного партнера по свиданиям, но и поддерживающих с ним относительно регулярные генитальные отношения. В нашем исследовании в качестве критерия регулярности сексуальных отношений выступало предложенное К. Витеком [2] наличие хотя бы одного полового акта за три месяца предшествующих опросу. Здесь в качестве относительно самостоятельной была выделена группа юношей и девушек, которые на момент опроса проживали совместно со своим половым партнером, иначе говоря, состояли в «пробном браке».

Данные, представленные в таблице, были проанализированы по степени выраженности выделенных показателей одновременно во всех пяти возрастных группах, что позволило выявить и обозначить отдельные тенденции в динамике освоения юношами и девушками различных сексуальных практик на протяжении всего старшего юношеского возраста: от нижней (семнадцать лет) до верхней (двадцать один год) его границы.

Как видим, большинство юношей освоили свидания, догенитальные и генитальные партнерские практики еще на предшествующих возрастных этапах, в старшем подростковом и младшем юношеском возрасте, тогда как в старшем юношеском возрасте они приобре-

Таблица

Возрастные особенности сексуального поведения в старшем юношеском возрасте, в %

Наименование практик	Юноши						Девушки					
	17	18	19	20	21	p <	17	18	19	20	21	p <
Опыт влюбленности	88,0	86,0	82,0	88,0	84,0	0,95	85,0	82,0	87,0	88,0	88,0	0,97
Свидания	72,0	70,0	82,0	78,0	84,0	0,88	74,0	79,0	84,0	91,0	92,0	0,01
Поцелуи	95,0	97,0	95,0	94,0	95,0	0,88	91,0	96,0	94,0	99,0	96,0	0,21
Легкий петтинг	83,0	82,0	87,0	81,0	86,0	0,70	69,0	75,0	82,0	87,0	81,0	0,03
Глубокий петтинг	76,0	80,0	85,0	88,0	89,0	0,08	58,0	66,0	80,0	86,0	82,0	0,00
Гетеросексуальный дебют	72,0	75,0	83,0	88,0	91,0	0,10	46,0	51,0	65,0	81,0	82,0	0,00
Наличие партнера по свиданиям	39,0	42,0	47,0	57,0	57,0	0,00	44,0	48,0	46,0	60,0	68,0	0,11
Регулярные генитальные отношения	10,0	17,0	41,0	41,0	44,0	0,00	19,0	21,0	26,0	36,0	53,0	0,00
Совместное проживание	1,0	1,0	3,0	3,0	6,0	0,1	3,0	4,0	2,0	9,0	15,0	0,00

Примечание: динамика изменений внутри возрастных групп устанавливалась при помощи Н-критерия Краскэла-Уоллиса.

тают опыт поддержания длительных партнерских отношений, включая совместное проживание.

Хотя девушки, так же, как и юноши, начинали осваивать свидания, догенитальные и генитальные партнерские практики еще на предшествующих возрастных этапах, в отличие от юношей, они продолжают их осваивать и в старшем юношеском возрасте. При этом они, так же, как и юноши, начинают приобретать опыт длительных отношений, основанных на сексуальной близости и чувстве любви, включая и опыт совместного проживания с половым партнером.

Заключение

Полученные нами данные позволяют говорить о том, что на протяжении старшего юношеского возраста (от 17 к 21 годам) не только происходит количественное освоение (увеличение «набора» освоенных сексуальных практик) молодыми людьми тех или иных сексуальных практик, но и возрастает интенсивность их сексуальной активности, происходят качественные изменения их взаимоотношений с половым партнером.

Литература

1. Вербицкий, А.А. Активное обучение в высшей школе: контекстный подход / А.А. Вербицкий. – М.: Педагогика-пресс, 1991. - 208 с.
2. Витек, К. Проблемы супружеского благополучия / К. Витек. – М.: Прогресс, 1988. – 144 с.
3. Девятых, С.Ю. Социология юношеской сексуальности: сексуальные установки и поведение студенческой молодежи / С.Ю. Девятых. – Витебск: ВГУ, 2005. – 49 с.

Поступила 30.04.2010 г.
Принята в печать 02.09.2010 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

ТВОРЧЕСКИЙ ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ПРОВЕДЕНИЮ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ КЛИНИЧЕСКОЙ МИКРОБИОЛОГИИ

ЖЕЛЕЗНЯК Н.В., ДАНЮЩЕНКОВА Н.М., ЗУБАРЕВА И.В., БЕРЕНШТЕЙН Т.Ф., ФРОЛОВА А.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Современная педагогика характеризуется творческим подходом к образовательному процессу, в котором используются технологии личностно-ориентированного обучения, создания высокого уровня мотивации обучающегося и позитивного отношения к изучаемому предмету. Обширный спектр изучаемой информации на кафедре клинической микробиологии требует высокого уровня подготовки преподавателей и знания специфики будущей специальности студента. Одним из элементов высокоэффективной подготовки специалистов и примером творческого подхода к обучению является проведение элективного курса. В основу курса положен коммуникативный принцип, ориентированный на перспективную востребованность полученных знаний и навыков. Конечным и основным результатом деятельности педагога является компетентный специалист, обладающий конкурентоспособностью на международном уровне. Эффективное усвоение материала невозможно без глубоких современных знаний по предмету, творческого подхода к изложению материала, инновационных способов и приемов в преподавании клинической микробиологии.

Ключевые слова: *педагогика, индивидуальный творческий подход, элективный курс.*

Abstract. Modern pedagogics is characterized by creative educational approach encompassing multiple technologies of personality oriented training that stimulates high level of student's working motivation with positive attitude to the subject studied. A great spectrum of special information provided at the chair of clinical microbiology requires top-score level of teacher's professional abilities together with proper knowledge of the specific character of student's future speciality. Innovative methods in higher school training include numerous educational techniques; one of them is the so-called "elective course" that implies strict scrutiny of the selected branch in the field of bacteriology, virology or immunology. This course is based on the principles of close teacher-students communication oriented towards implementation of acquired knowledge and practical skills in their future career. It is evident that the final result of all pedagogical efforts should be the training of highly skilled specialist capable of competing at the international level. An efficient learning is impossible without acquisition of modern comprehensive content of the discipline by students, creative approach to the subject delivery, usage of innovative techniques in the course of clinical microbiology teaching.

В процессе модернизации системы образования наиболее важными оказываются вопросы формирования инновационных механизмов развития образования и управления инновационными процессами [1, 2, 3]. Одним из приоритетных направлений в деятельности кафедры клинической микробиологии является внедрение инновационных технологий в учебно-педагогический процесс, таких, как компьютерные технологии обучения, деловые игры, различные виды тестирования, рейтинговый контроль оценки знаний студентов, проведение элективных курсов. Созданы базы компьютерных тестов (тематических, обучающих, контролирующих), подготовлены и используются обучающие мультимедийные программы.

Адрес для корреспонденции: *г. Витебск, ул. Кирова, д.4, кв.76, тел. +375296067506. – Железняк Н.В.*

Для оптимизации педагогического процесса, повышения качества преподавания и эффективности усвоения знаний, умений и навыков на кафедре осуществляется инновационное преподавание, включающее управляемую самостоятельную работу (УСР), рейтинговую систему оценки знаний (РСОЗ) и контроль качества знаний (ККЗ).

В качестве основного средства учебно-методического обеспечения образовательного процесса принят учебно-методический комплекс по учебной дисциплине (УМК). Подготовка УМК осуществляется по единому алгоритму и с единой структурой, разработанной в ВГМУ, в соответствии с выбранной преподавателями моделью дидактического процесса, зафиксированной в программе по изучаемой дисциплине (учебной программе).

Именно в данной программе отражаются особенности как самой дисциплины, так и специфика ее выполнения.

Методологический подход к преподавании клинической микробиологии

Преподавание дисциплины «Микробиология, иммунология, вирусология» на лечебном и фармацевтическом факультетах проводится в 4 и 5 семестрах, на стоматологическом факультете – в 3 и 4 семестрах. Она является одной из наиболее важных базовых дисциплин, преподаваемых в медицинском вузе. В клиническом отношении она является частью пропедевтики инфекционных болезней, клинической иммунологии и аллергологии, клинической лабораторной диагностики. Поэтому занятия на кафедре клинической микробиологии проводятся по новым типовым программам, которые соответствуют программам ведущих зарубежных медицинских университетов.

Одной из центральных фигур современного образования является преподаватель. Инновации в образовании можно понимать как внесение нового, так и совершенствование уже существующего. Опыт работы кафедры показывает, что передовое всегда сохраняет многое из традиционного, и поэтому необходимо уважительное, бережное отношение к традициям, которые являются базой инновационного обучения. Преподаватель должен быть творческой личностью с проблемно-педагогическим и критическим мышлением, опираться на новые передовые технологии обучения и применять их в практической деятельности. В широком понимании сущность педагогического творчества состоит в осознании и решении педагогом проблем, учебно-воспитательных задач, постоянно возникающих в педагогическом процессе [4].

Повышение педагогического мастерства преподавателя связано с совершенствованием его педагогической деятельности. Все преподаватели кафедры клинической микробиологии проходят курсы повышения квалификации, ориентированные на целенаправленное систематическое изучение педагогики, систем и технологий обучения, которые имеют прикладной характер и отражают эффективную практику организации педагогического процесса. Современное понимание педагогического образования предусматривает демократический стиль взаимоотношений между преподавателем и студентами, когда формальный процесс передачи знаний заменяется решением конкретных задач, которые преподаватель и студент обсуждают совместно. Главной целью педагога является обучение учащегося самостоятельной творческой деятельности. Педагог организует взаимодействие обучаемых в познавательном процессе, который сводится не к пассивному запоминанию, а к усвоению и обмену информацией, что предусматривает значительную самостоятельную работу студента [5].

Одним из актуальных вопросов модернизации высшего образования на данном этапе является подготовка компетентных специалистов, владеющих всей совокупностью практических навыков и способных по окончании вуза эффективно трудиться с первого дня своей профессиональной деятельности.

При проведении занятий по микробиологии на разных факультетах учитывается специфика будущей специальности студентов.

Так, на лечебном факультете во время разбора тем по частной медицинской микро-

биологии и вирусологии акцентируется внимание студентов на молекулярные механизмы патогенеза, новые методы лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. Решение ситуационных задач будущими врачами позволяет преподавателю вовлечь в дискуссию всю группу. Возникает «консилиум», во время которого студенты учатся клиническому мышлению, предлагают наиболее важные, с их точки зрения, лабораторные методы постановки диагноза. Преподаватель помогает им лучше понять значение различных методов современной диагностики и область их применения. Заостряя внимание на мерах профилактики инфекционных заболеваний, преподаватель подготавливает студентов к пониманию важных вопросов эпидемиологии. Кроме того, получение первоначальных знаний по применению антибактериальной и противовирусной терапии позволяет студентам сформировать базовые понятия, необходимые для дальнейшего обучения на клинических дисциплинах.

Студенты стоматологического факультета, занимаясь на нашей кафедре, изучают состав нормальной микрофлоры ротовой полости, патогенетическое значение аутохтонной и аллохтонной микрофлоры, влияние различных факторов на микрофлору полости рта. С большим интересом они относятся к изучению микропрепаратов, сделанных из собственного зубного налета. На занятиях по клинической стоматологической микробиологии студенты знакомятся с микроорганизмами – возбудителями заболеваний челюстно-лицевой области, с правилами забора материала из гнойных очагов, с методикой посева и количественного учета микробной обсемененности. Изучение иммунных механизмов в полости рта позволяет студентам глубже понять неспецифические и специфические факторы защиты ротовой полости.

Для студентов фармацевтического факультета весьма важным является знакомство с микрофлорой растений, лекарственного сырья и готовых лекарственных препаратов. Студенты самостоятельно определяют микробную контаминацию лекарственных средств, используя методы микробиологического анализа. Изучение нормативов Государственной Фармакопеи Республики Беларусь по микробиологической чистоте лекарственных средств, субстанций и вспомогательных материалов для производства лекарственных препаратов помогает будущим провизорам понимать важность таких исследований в фармации.

Особое место при проведении лабораторных занятий на кафедре клинической микробиологии занимает освоение студентами практических навыков (технологических компетенций). Следует отметить, что студенты проявляют значительный интерес к практическим манипуляциям, возможно, даже больший, чем к усвоению теоретического материала. Курс микробиологии как учебной дисциплины включает большой объем овладения практическими навыками. Переоснащение материально-технической базы учебного процесса позволит максимально приблизить технологическую компетентность студентов к современным международным требованиям. Так, оснащение кафедры конфокальным микроскопом позволит демонстрировать студентам изучаемые объекты в режиме реального времени, получать их трехмерное изображение, оценить экспрессию окрашенных белков в клетке, проводить оценку функций клеток. Использование лаборатории ПЦР-диагностики даст возможность научить студентов проводить высокоспецифичную идентификацию различных возбудителей на самом современном уровне. Внедрение в учебный процесс таких современных методов исследования позволяет не только продемонстрировать студентам возможности новейших технологий, но и привлечь их к научной исследовательской работе.

Во время проведения лабораторных занятий преподаватели применяют метод проверочно-обучающей работы над пройденным материалом. При этом используют как фронтальный вид проверки знаний, так и индивидуальный с осуществлением дифференцированного подхода к студентам. При переходе к изучению нового материала подчеркивается связь настоящей темы с ранее изучен-

ной. Создается положительная мотивация обучения, поощряется инициатива, мнение студента, его творческие находки. После каждого занятия преподаватель подводит итоги о качестве выполненной студентами работы, о допущенных ошибках и просчетах в каждом конкретном случае.

Сегодня содержание образования, его методы и средства структурируются таким образом, чтобы позволить студенту проявить избирательность к предметному материалу, его виду и форме. В связи с этим разрабатываются индивидуальные программы обучения, моделирующие исследовательское мышление; организуются групповые занятия на основе диалога и имитационно-ролевых игр; учебный материал интегрируется для реализации метода исследовательских проектов, выполняемых самими студентами [6].

Одной из форм таких занятий и примером творческого подхода к обучению является проведение элективных курсов.

Электив как элемент инновационного подхода к образовательному процессу

На кафедре микробиологии проводится элективный курс «Лабораторная диагностика иммунного статуса». В основу курса положен коммуникативный принцип, ориентированный на перспективную востребованность полученных знаний и навыков. При изучении элективного курса теоретическая и практическая подготовка слушателей осуществляется на лекционных и практических занятиях.

Основными задачами элективного курса являются: получение знаний о различных видах иммунного ответа; повышение уровня знаний по современным методам оценки иммунного статуса; обучение методам оценки иммунного статуса; ознакомление с методами оценки контроля качества исследований в иммунологии.

После обучения на элективном курсе по клинической иммунологии студент должен иметь представление о современных методах диагностики иммунного статуса, методах оценки клеточного и гуморального звена иммунитета; должен знать неспецифические и специфические механизмы иммунного ответа, клеточный и гуморальный иммунный статус человека; иметь навыки оценки клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Проблемное изложение материала, обсуждение выводов, конкретные практические примеры раскрывают путь к истине с помощью системы логических доказательств и фактов. В рамках электива проблемное изложение материала используется в лекционном курсе по плану и программе, которые предусматривают определенную последовательность учебного процесса. На начальном этапе обучения преподаватель систематизирует научную информацию по теме электива, далее проводит анализ этой информации, предлагает методики решения проблем на основе её системного анализа.

На практических элективных занятиях слушатели закрепляют свои знания, самостоятельно оценивая показатели иммунного статуса на примерах конкретных препаратов, иммунограмм, результатов проточной цитометрии. Обязательное обсуждение полученных результатов совместно с преподавателем дает возможность сделать правильное заключение о наличии патологии клеточного или гуморального звеньев системы иммунитета. Выводы обязательно интерпретируются с учетом критериев значимости того или иного показателя.

Впервые в элективном курсе выделена тема «Контроль качества иммунологических лабораторных исследований». Важность этой темы обусловлена тем, что за последние годы разработано и внедрено много новых лабораторных методов анализа. И перед будущими врачами будут стоять задачи, касающиеся организации диагностического процесса, определения оптимального количества необходимых исследований, выбор их последовательности, оценки точности диагностики.

В процессе занятия студенты учатся оценивать лабораторные тесты с учетом четырех возможных альтернатив [7]:

- интерпретация «отрицательный» (нет заболевания) для истинно отрицательного случая или нормы;

- интерпретация «положительный» (имеет место заболевание для истинно больного пациента);

- интерпретация «отрицательный» для истинно положительного случая (ложноотрицательные случаи);

- интерпретация «положительный» для истинно отрицательного случая (ложноположительные случаи).

Очевидно, что все основные этапы деятельности врача связаны с проблемой принятия решения. Отсюда студенты должны быть готовы к тому, что постановка диагноза во многом зависит от качества произведенного лабораторного исследования. Преподаватель объясняет, что, выбирая метод лабораторной диагностики для подтверждения предполагаемого диагноза, будущий специалист должен руководствоваться такими показателями, как чувствительность и специфичность. Слушатели электива впервые узнают, что чувствительность и специфичность представляют две категории точности: первая – для фактически положительных случаев, вторая – для фактически отрицательных.

На примере аутоиммунного заболевания студенты обсуждают критерии значимости лабораторных тестов на СРП, ревматоидный фактор, АТ к циклическому цитруллинированному пептиду.

Занятие сопровождается мультимедийной презентацией основных показателей оценки контроля качества с учетом конкретных клинических случаев.

Используя догматический, объяснительно-иллюстративный и творческий тип обучения, преподаватель не только преподносит слушателям электива готовые истины, но и дает комментарии, объяснение возможных причин возникновения той или иной иммунопатологии, учит правильно интерпретировать результаты лабораторных исследований по оценке иммунного статуса пациента.

В целом, образовательный процесс на кафедре клинической микробиологии характеризуется достаточной эффективностью, творческим и обоснованным применением различных инновационных форм и методов обучения.

Заключение

Преподавание клинической микробиологии студентам разных факультетов требует творческого подхода к образовательному процессу и знания специфики будущей специальности студентов. Комплексный инновационный подход к обучению, использование наиболее современных методов диагностики в учебном процессе, проведение элективов по интересующим студентов темам позволяют подготовить компетентных специалистов с творческим мышлением, готовых постоянно совершенствоваться и эффективно применять свои знания на практике.

Пройдя курс клинической микробиологии, студенты не только получают теоретические знания, но и усваивают практические приложения дисциплины, без чего немыслимы диагностика, лечение, иммунопрофилактика и иммунотерапия многих заболеваний.

Литература

1. Косинец А.Н. Инновационное образование – главный ресурс конкурентоспособной экономики государства /А.Н. Косинец // Советская Белоруссия. – 30 окт. 2007. – С. 11-14.
2. Научно-методические инновации в высшей школе. –Минск, 2008.
3. Педагогические основы управляемой самостоятельной работы студентов./ под общ. ред. О.Л. Жук. – Минск, 2005.
4. Смирнова, О.В. Творческий подход к преподаванию на кафедре клинической иммунологии и аллергологии / О.В. Смирнова, Л.Р. Выхристенко, В.В. Янченко // Вестн. ВГМУ, 2009. – т.8, №3. – С. 185-189.
5. Рекомендации о статусе преподавательских кадров высших учебных заведений по результатам 29 сессии Генеральной конф. ООН по вопросам образования, науки и культуры, Париж, 21 окт. – 12 нояб. 1997 г. //Юнеско. – 1997.
6. Церковский, А.Л. Технологии личностно-ориентированного обучения / А.Л. Церковский // Информационный бюл. – Витебск, 2009. – 18 с.
7. Касаткин, Ю.Н. Методы принятия решения в радионуклидной диагностике / Ю.Н. Касаткин, В.И. Видюков // Методические рекомендации. – Москва, 1983. – 48 с.

Поступила 28.12.2009 г.
Принята в печать 02.09.2010 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 использованой литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследованиея и заключение, а также 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. 23,9
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.