

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 9

№ 4

2010



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 9

№4

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

Секретариат:

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

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

Микробиология

Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Генералов И.И.

Сравнительная оценка двух методов определения бета-лактамазной активности в биологических жидкостях

6

Фролова А.В., Окулич В.К., Булавкин В.П.

Время- и дозозависимый киллинг возбудителей раневой инфекции растительным средством «ФитоМП»

12

Физиология

Шейбак В.М., Горецкая М.В., Павлюковец А.Ю., Дорошенко Е.М.

Динамика изменений концентраций аминокислот в лимфоцитах крови после однократного внутривенного введения тауцина

17

Городецкая И.В., Корневская Н.А.

Влияние тиреоидного статуса на интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии

24

Внутренние болезни

Корнеева В.А., Величинская О.Г., Кундер Е.В.

Преобладающий тип отношения к болезни у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом

34

Поплавец Е.В., Денисенко В.Л., Немцов Л.М.

Клиническая значимость особенностей соматотипа и трофологического статуса у юношей с гастродуоденальной патологией

40

Лемешевская З.П., Водоевич В.П.

Соотношение обмена биогенных аминов с психовегетативными и соматическими нарушениями у больных бронхиальной астмой

50

Мастыкова Е.К., Конорев М.Р., Матвеев М.Е.

Пищевод Барретта в структуре гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: современные представления

65

Сиротко О.В.

Актуальные вопросы дифференциальной диагностики ревматоидного и реактивного артритов

75

CONTENTS

Microbiology

Zhiltsov I.V., Veremey I.S., Semenov V.M., Generalov I.I.

Comparative assessment of two techniques of evaluation of beta-lactamase activity in biological fluids

Frolova A.V., Okulich V.K., Bulavkin V.P.

Time- and dose-dependent killing of causative agents of wound infection with herbal remedy "PhytoMP"

Physiology

Sheybak V.M., Goretskaya M.V., Pavlyukovets A.Y., Doroshenko E.M.

The dynamics of amino acids concentrations changes in blood lymphocytes after single intragastric administration of taucine

Gorodetskaya I.V., Korenevskaya N.A.

The influence of thyroid status on the intensity of stress reaction under chronic stress

Internal medicine

Korneyeva V.A., Velichinskaya O.G., Kunder E.V.

The predominant type of attitude towards the disease in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis

Poplavets E.V., Denisenko V.L., Nemtsov L.M.

Clinical importance of somatotype and trophological status features in adolescents with gastroduodenal pathology

Lemeshevskaya Z.P., Vodoyevich V.P.

Correlation between biogenic amines metabolism and psychovegetative and somatic disturbances in patients with bronchial asthma

Mastykova E.K., Konorev M.R., Matveyenko M.E.

Barrett's esophagus in the structure of gastroesophageal reflux disease - modern conceptions

Sirotko O.V.

Pressing questions of differential diagnosing of rheumatoid and reactive arthritis

Хирургия

Юрченко С.А.

Эффект применения диазепама в предоперационном периоде в зависимости от исходного функционального состояния вегетативной нервной системы

85

Сапего И.А., Лукомский И.В., Улащик В.С., Зеньков А.А., Груммо А.М.

Транскраниальная электростимуляция в ранней реабилитации пациентов после реконструктивных операций на магистральных артериях головы

89

Акушерство и гинекология

Лысенко О.В.

Цитокинотерапия в комплексном лечении полипов эндометрия

98

Педиатрия

Семёнова О.В.

Цитокины и симптомы при заболеваниях билиарного тракта у детей

103

Матющенко О.В.

Состояние функциональной активности В-клеточно-го звена иммунитета у детей с бронхиальной астмой

112

Аллергология и иммунология

Титова Н.Д.

Сенсибилизация гранулоцитов к пищевым красителям у больных с аллергическими заболеваниями

117

Онкология

Медведев М.Н., Любенкова В.С., Малащенко С.В., Медведева Л.З.

Морфологические аспекты эндоскопической диагностики рака желудка

123

Алексинский В.С., Басинский В.А.

Морфологическая оценка экспрессии β -катенина при меланоме кожи

128

Инфекционные и паразитарные болезни

Логишинец И.А.

Морфофункциональные аспекты гомеостаза гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы при экспериментальном аскаридозе

134

Surgery

Yurchenko S.A.

Effect of diazepam application in the preoperative period depending on the initial functional condition of the vegetative nervous system

Sapego I.A., Lukomsky I.V., Ulashchik V.S., Zenkov A.A., Grummo A.M.

Transcranial electrostimulation in early rehabilitation of patients after reconstructive operations on the main arteries of the head

Obstetrics and gynecology

Lysenko O.V.

Cytokine therapy in complex treatment of endometrial polyps

Pediatrics

Semenova O.V.

Cytokines and symptoms in the diseases of biliary tract in children

Matyushchenko O.V.

The state of the functional activity of B-cell immunity in children with bronchial asthma

Allergology and immunology

Titova N.D.

Sensitization of granulocytes to food dyes in patients with allergic diseases

Oncology

Medvedev M.N., Lyubenkova V.S., Malashenko S.V., Medvedeva L.Z.

Morphologic aspects of endoscopy diagnosing of gastric cancer

Aleksinsky V.S., Basinsky V.A.

Morphologic assessment of β -catenin expression in skin melanoma

Infectious and parasitic diseases

Logishinets I.A.

Morphofunctional aspects of homeostasis of hypophysis-thyroid system in experimental ascariasis

Фтизиопульмонология

Серегина В.А., Будрицкий А.М., Гапанович С.Е.,
Кучко И.В., Романовский Р.В., Правада Н.С.,
Загорец Т.М.

Эпидемиологическая и клиническая характеристика
рецидивов туберкулеза органов дыхания в Витебской
области

142

Phthisiopulmonology

Seregina V.A., Budritsky A.M., Gapanovich S.E.,
Kuchko I.V., Romanovsky R.V., Pravada N.S.,
Zagorets T.M.

The epidemiological and clinical characteristic of
relapses of respiratory organs tuberculosis in Vitebsk
region

Судебная медицина

Денисенко А.Г.

Некоторые показатели т-клеточного иммунитета
в различные промежутки после наступления смерти

146

Forensic medicine

Denisenko A.G.

Some indices of T-cells immunity at different intervals
after death

Стоматология

Сахарук Н.А.

Лечение и профилактика кандидоза ротовой полости
у лиц с хроническими кожными заболеваниями

153

Dentistry

Sakharuk N.A.

Treatment and prevention of candidiasis of mouth
in persons with chronic skin diseases

Фармакология

Косинец А.Н., Фролова А.В., Окулич В.К.

Ретроспективный анализ чувствительности *S. aureus*
к традиционно применяемым в хирургической
практике антисептикам

161

Pharmacology

Kosinets A.N., Frolova A.V., Okulich V.K.

Retrospective analysis of *S. aureus* sensitivity
to antiseptics conventionally used in surgical practice

Медицинская психология

Церковский А.Л.

Особенности субъективного контроля студентов-
медиков

167

Medical psychology

Tserkovsky A.L.

The peculiarities of the subjective control of medical
students

Случай из практики

Курякова Л.Ю., Петрова Н.Н., Клишо В.Е.

Случай врожденного гиперинсулинизма у ребенка

172

Case from practice

Kuryakova L.Y., Petrova N.N., Klisho V.E.

Case of congenital hyperinsulinism in a child

Правила для авторов

174

Instructions for authors

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ДВУХ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ

ЖИЛЬЦОВ И.В. *, ВЕРЕМЕЙ И.С.**, СЕМЕНОВ В.М.*, ГЕНЕРАЛОВ И.И.***

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра инфекционных болезней*,

Центральная научно-исследовательская лаборатория**,

кафедра клинической микробиологии***

Резюме. Целью настоящего исследования являлся выбор наиболее чувствительной, специфичной и воспроизводимой методики оценки бета-лактамазной активности биологических субстратов с намерением дальнейшей ее адаптации для выполнения в микроварианте с использованием планшетного ридера. Производилось сравнение широко распространенных неокупроиновой и нитроцефиновой методик. Показано, что нитроцефиновая методика в 20 раз чувствительнее неокупроиновой, ее воспроизводимость в 3,7 раза выше, а стоимость одного определения у обеих методик практически одинакова (приблизительно 0,1 €). Единственный существенный недостаток нитроцефиновой методики по сравнению с неокупроиновой – невозможность использования произвольных бета-лактамных антибиотиков в качестве субстратов. Соответственно, нитроцефиновая методика представляется наиболее перспективной в плане возможного ее использования в качестве основы для создания простой в использовании, надежной и чувствительной тест-системы для выявления и количественной оценки бета-лактамазной активности в различных биологических объектах (прежде всего – сыворотке крови) с целью коррекции проводимой антибактериальной терапии.

Ключевые слова: бета-лактамазная активность, нитроцефиновый метод, неокупроиновый метод, сравнительная оценка.

Abstract. The goal of the present research was the selection of the most sensitive, specific and reproducible technique of evaluation of beta-lactamase activity of biological substrates with the intention of further adaptation of it for the realization in microvariant with the use of plotting reader. We have compared two widespread techniques – neocuproine and nitrocefin ones. Nitrocefin technique was shown to be 20-fold more sensitive than neocuproine one, its reproducibility is 3,7-fold higher, and the cost of one determination in both techniques is virtually equal (about 0,1 €). The only significant disadvantage of nitrocefin technique if compared to neocuproine one is the impossibility to use any beta-lactam antibiotic as a substrate. Thus, nitrocefin technique seems to be the most promising for the possible use as the basis for the development of simple in use but sensitive and reliable test system for the detection and quantitative evaluation of beta-lactamase activity in different biological objects (such as saliva, blood, sputum or cerebrospinal fluid) for the purpose of antibacterial therapy correction.

Антибиотикоустойчивость бактерий на текущий момент является одной из наиболее важных и актуальных проблем инфектологии. Практически все извест-

ные науке бактерии-возбудители инфекционных заболеваний (за редким исключением) в большей или меньшей степени проявляют устойчивость к тем или иным антибиотикам.

Основным механизмом устойчивости бактерий к антибиотикам бета-лактамного ряда является синтез разнообразных бета-лактамаз (пенициллиназ, цефалоспориноз и т.п.).

Адрес для корреспонденции: 210038, г. Витебск, пр-т Победы, 6-1-19, моб. тел. +375 (29) 710-43-68, +375 (29) 610-43-68, e-mail: zhyltsou@tut.by. – Жильцов И.В.

Согласно определению Комитета по номенклатуре Международного биохимического общества, бета-лактамазы классифицируются как «ферменты, осуществляющие гидролиз амидов, амидинов и других C–N связей...», выделенные на основании субстрата – ... циклических амидов» [1]. Термин «бета-лактамазы» является, таким образом, функциональным и объединяет различные бактериальные ферменты, способные расщеплять бета-лактамы антибиотиков, содержащие в своей структуре циклическую амидную связь.

Продукция бета-лактамаз у многих видов микроорганизмов может быть выявлена с помощью чувствительных хромогенных тестов, основанных на использовании специальных субстратов, изменяющих окраску в результате расщепления их бета-лактамной связи, или на анализе реакции, вызванной процессом гидролиза бета-лактамов [2].

Одним из широко используемых хромогенных субстратов является нитроцефин – цефалоспорин, расщепляемый большинством бета-лактамаз с образованием продукта, окрашенного в интенсивно-красный цвет [3]. Наблюдение реакции гидролиза нитроцефина в растворе или на бумажных дисках считается одним из наиболее быстрых, чувствительных и специфичных тестов на наличие в исследуемом объекте бета-лактамаз.

Альтернативные методы детектирования бета-лактамазной активности включают йодометрические и ацидометрические тесты. Первый вид исследований основан на способности продуктов гидролиза бета-лактамных антибиотиков восстанавливать йод до йодида, вызывая обесцвечивание йодокрахмального комплекса. Изменение окраски кислотно-основных индикаторов, например бромкрезолового пурпурного, вызванное появлением дополнительной карбоксильной группы при расщеплении бета-лактамного кольца, является основой использования ацидометрических методов [2].

Кроме вышеприведенных способов, определенную известность приобрел неокупроиновый метод определения бета-лактамазной активности, основанный на реакции комплексообразования ионов меди, неокупроина

и гидролизованной бета-лактамной связи различных производных 6-аминопенициллановой кислоты, в результате которой образуется комплексное соединение желтого цвета [4].

Широкое разнообразие доступных способов оценки бета-лактамазной активности не позволяет однозначно определить метод, наилучший с точки зрения соотношения простоты исполнения, чувствительности, воспроизводимости и стоимости одного исследования.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка нитроцефиновой и неокупроинового методик определения бета-лактамазной активности биологических субстратов (в нашем случае – модельного раствора бактериальной пенициллиназы известной концентрации). Конечной целью исследования было создание простой в использовании, но надежной и чувствительной тест-системы для выявления и количественной оценки бета-лактамазной активности в биологических объектах (прежде всего – в сыворотке крови).

Методы

Все используемые реагенты имели квалификацию не ниже ч.д.а. Измерение оптических плотностей проводили при помощи планшетного ридера производства ОАО «Витязь» (фотометра универсального Ф300 ТП). Определялась бета-лактамазная активность кратных разведений бактериальной пенициллиназы пр-ва Sigma, полученной из *Bacillus cereus* (кат. № P0389-5KU), в 0,1 М ФБР, pH 7,4. Использовались 10X и 2X разведения пенициллиназы в диапазоне от 0,01 ЕД/мл до 1.000.000 ЕД/мл.

Неокупроиновая методика

Первоначально для выявления и количественной оценки бета-лактамазной активности биологических объектов мы использовали неокупроиновую методику.

К преимуществам данной методики относится возможность вводить в аналитическую систему в качестве субстратов бета-лактамы антибиотиков из различных фармакологических групп. Соответственно, неокупроиновая методика позволяет документировать распад различных антибиотиков бета-лакта-

ного ряда, непосредственно интересующих исследователя либо клинициста. Преимуществом методики является и то, что неокупроиновый реактив избирательно регистрирует распад бета-лактамной связи, игнорируя другие продукты гидролиза. Кроме того, неокупроин относительно недорог (около 65 € за 5 граммов химически чистого реактива производства Fluka, кат. № 72090), а сама методика несложна в исполнении.

В качестве субстрата для определения бета-лактамазной активности модельного объекта мы использовали бензилпенициллина натриевую соль (химически чистая субстанция производства Sigma, кат. № P13752-1G-F).

Схема применения методики была следующей: в ячейку стандартного 96-луночного планшета для иммуноферментного анализа вносилось 80 мкл раствора бензилпенициллина (0,24 мг/мл) в дистиллированной воде. Затем в эту же ячейку вносилось 20 мкл исследуемого разведения пенициллиназы, после чего производилась инкубация смеси при 37°C в течение 30 минут. По окончании инкубации в ячейку добавлялось 100 мкл неокупроинового реагента (20 мг неокупроина гидрохлорида растворить в мерной колбе вместимостью 25 мл в 0,1 М ацетатном буферном растворе, pH 4,75, и довести им до метки; 50 мг меди (II) сернокислой пятиводной растворить в мерной колбе вместимостью 25 мл в 0,1 М ацетатном буферном растворе, pH 4,75, и довести им до метки; в день проведения исследования смешать оба раствора в соотношении 1:1), после чего смесь выдерживалась при комнатной температуре в течение 30 минут; затем производился замер оптической плотности при $\lambda=450$ нм, при этом длина оптического пути составляла 10 мм.

В качестве контрольных проб использовали контроль самораспада субстрата (вместо 20 мкл испытуемого разведения пенициллиназы в ячейку вносилось 20 мкл дистиллированной воды), контроль взаимодействия неокупроинового реактива с исследуемым образцом (вместо 80 мкл раствора антибиотика в ячейку вносилось 80 мкл дистиллированной воды), полный распад антибиотика-субстрата (вместо 20 мкл испытуемого разведения

пенициллиназы в пробу вносилось 20 мкл 0,2 М раствора NaOH), а также реагентный бланк (в ячейку вносилось 100 мкл дистиллированной воды). Все контрольные пробы в дальнейшем обрабатывались по вышеописанному плану, т.е. инкубировались при 37°C в течение 30 минут и т.п.

Расчет количества бензилпенициллина, распавшегося за время инкубации (в % от исходно внесенного в ячейку), производился по формуле:

$$\%_{BP} = \left(\frac{A_{O_BP} - A_K - A_{CP} + A_{PB}}{A_{IP_BP} - A_{PB}} \right) \times 100, \text{ где}$$

A_{O_BP} – оптическая плотность опытной пробы с испытуемым разведением пенициллиназы,

A_K – оптическая плотность контроля взаимодействия неокупроинового реактива с испытуемой пробой,

A_{CP} – оптическая плотность контроля самораспада антибиотика-субстрата,

A_{PB} – оптическая плотность реагентного бланка,

A_{IP_BP} – оптическая плотность контроля полного распада антибиотика-субстрата.

Нитроцефиновая методика

Недостатком нитроцефиновой методики является тот факт, что и субстратом реакции, и хромогеном является сам нитроцефин, распад которого регистрирует некую «интегральную» бета-лактамазную активность объекта, весьма условно соотносимую с распадом антибиотиков, реально используемых в клинической практике. Кроме того, нитроцефин существенно ($\approx$ в 1400 раз на единицу веса) дороже неокупроина. В то же время схема постановки методики очень проста и удобна, а аналитическая система менее сложная, чем в случае использования неокупроина гидрохлорида, что позволяло надеяться на хорошую воспроизводимость результатов. В качестве субстрата мы использовали химически чистый нитроцефин производства Calbiochem (Merck Chemicals, кат. № 484400).

Схема применения методики была следующей: в ячейку стандартного 96-луночного планшета для иммуноферментного анализа вносилось 180 мкл раствора нитроцефина (0,029 мг/мл) в 0,1 М ФБР, pH 7,4. Затем в ту

же ячейку вносилось 20 мкл испытуемого раствора бактериальной пенициллиназы, после чего смесь инкубировалась при 37°C в течение 30 минут. После инкубации производился замер оптической плотности при $\lambda=492$ нм, при этом длина оптического пути составляла 10 мм.

В качестве контрольных проб использовали контроль самораспада нитроцефина (вместо 20 мкл испытуемого раствора пенициллиназы в ячейку вносилось 20 мкл дистиллированной воды), контроль окраски опытной пробы (вместо 180 мкл раствора нитроцефина в ячейку вносилось 180 мкл 0,1 М ФБР, pH 7,4), полный распад нитроцефина (вместо 20 мкл испытуемого разведения пенициллиназы в пробу вносилось 20 мкл 0,2 М раствора NaOH), а также реагентный бланк (в ячейку вносилось 200 мкл 0,1 М ФБР, pH 7,4). Все контрольные пробы в дальнейшем обрабатывались по вышеописанному плану, т.е. инкубировались при 37°C в течение 30 минут и т.п.

Расчет количества нитроцефина (в % от исходно внесенного в ячейку), распавшегося за время инкубации, производился по формуле:

$$\%_{BP} = \left(\frac{A_{O_Нитро} - A_K - A_{CP} + A_{PB}}{A_{ПР_Нитро} - A_{PB}} \right) \times 100, \quad \text{где}$$

$A_{O_Нитро}$ – оптическая плотность опытной пробы с испытуемым разведением пенициллиназы,

A_K – оптическая плотность контроля окраски опытной пробы,

A_{CP} – оптическая плотность контроля самораспада нитроцефина,

A_{PB} – оптическая плотность реагентного бланка,

$A_{ПР_Нитро}$ – оптическая плотность контроля полного распада нитроцефина.

Результаты и обсуждение

В процессе практической апробации неокупроиновой методики выявился ее существенный недостаток – недостаточно высокая чувствительность. В частности, было установлено, что методика позволяет надежно регистрировать бета-лактамазную активность, приблизительно эквивалентную действию 10 ЕД

бактериальной пенициллиназы из *Bacillus cereus* в 1 мл биологического образца, причем самораспад антибиотика-субстрата (химически чистой субстанции бензилпенициллина) в реакционной смеси за время инкубации (30 минут) составляет 22-23% и быстро нарастает с течением времени.

Указанного недостатка оказалась лишена нитроцефиновая методика, которая надежно регистрировала бета-лактамазную активность, соответствующую активности 0,5 ЕД бактериальной пенициллиназы из *Bacillus cereus* в 1 мл биологического образца, при этом уровень самораспада нитроцефина за время инкубации (30 минут при 37°C) оказался пренебрежимо малым (0,99% от исходной концентрации за 1 час инкубации при 37°C).

Более того, воспроизводимость результатов неокупроиновой методики оказалась существенно ниже, чем нитроцефиновой. Так, коэффициент вариации (variation coefficient) неокупроиновой методики составлял в лучшем случае 13,14%, в то время как аналогичный показатель нитроцефиновой методики – 3,58% (максимальный коэффициент вариации, допустимый для инструментальной диагностической методики, – 10%).

При этом оказалось, что на одно определение расходуется крайне малое количество нитроцефина – порядка 0,5 мкг, и, соответственно, одной его упаковки (5 мг) в идеальном случае достаточно для 1000 определений. Ввиду этого, несмотря на значительную стоимость нитроцефина (до 112 € за упаковку), стоимость одного исследования невелика (около 0,1 €) и сравнима со стоимостью одного исследования с применением неокупроиновой методики (0,107 €).

Таким образом, было установлено, что чувствительность нитроцефиновой методики в 20 раз, а воспроизводимость – в 3,7 раза выше, чем неокупроиновой, причем стоимость одного исследования у обеих методик практически одинакова. Единственный значимый недостаток нитроцефиновой методики – невозможность использования произвольных бета-лактамных антибиотиков в качестве субстратов.

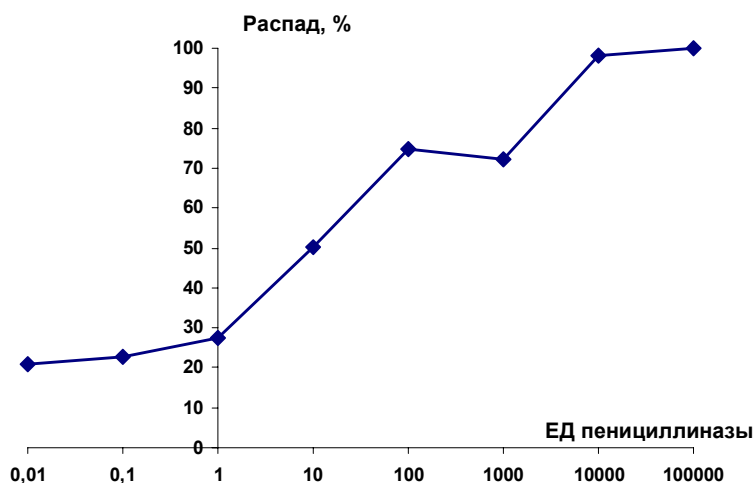


Рис. 1. Уровень бета-лактамазной активности (в % распада субстрата – бензилпенициллина от внесенного в пробу его исходного количества за время инкубации – 30 минут при 37°C), регистрируемый с применением неокупроиновой методики, при внесении в пробу известных концентраций бактериальной пенициллиназы (по оси абсцисс – концентрация пенициллиназы в 1 мл вносимого разведения, по оси ординат – уровень распада бензилпенициллина в %).

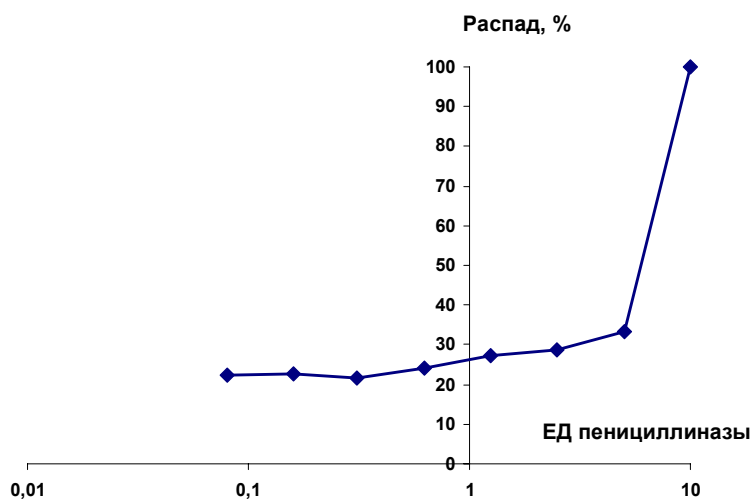


Рис. 2. Детальное отображение нисходящего сегмента кривой, приведенной на рисунке 1 (обозначения те же).

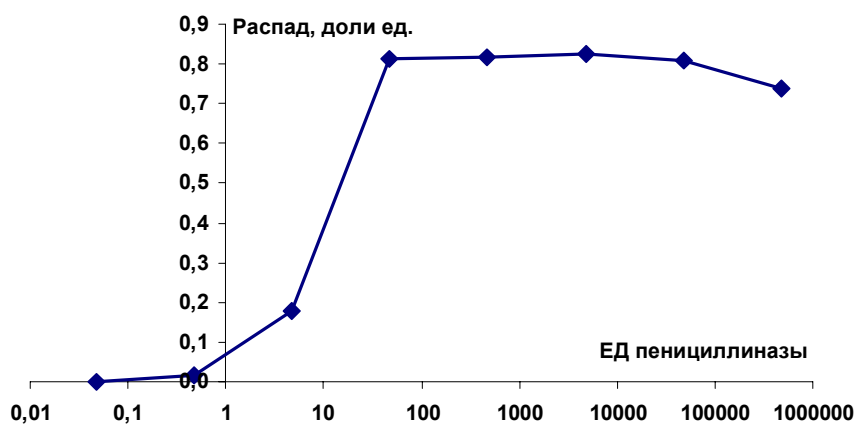


Рис. 3. Уровень бета-лактамазной активности (в % распада субстрата – нитроцефина от внесенного в пробу его исходного количества за время инкубации – 30 минут при 37°C), регистрируемый с применением нитроцефиновой методики, при внесении в пробу известных концентраций бактериальной пенициллиназы (по оси абсцисс – концентрация пенициллиназы в 1 мл вносимого разведения, по оси ординат – уровень распада нитроцефина в долях единицы).

Рисунки 1, 2 и 3 иллюстрируют вышеприведенную информацию относительно различной чувствительности обеих сравниваемых методик.

Заключение

Как показано в исследовании, нитроцефиновая методика в 20 раз чувствительнее неокупроиновой, а ее воспроизводимость – в 3,7 раза выше, причем стоимость одного определения у обеих методик практически одинакова. Единственный существенный недостаток нитроцефиновой методики – невозможность использования произвольных бета-лактамных антибиотиков в качестве субстратов. Соответственно, нитроцефиновая методика представляется более перспективной в плане возможной ее адаптации для выполнения в микроварианте с использованием планшетного ридера, и, в конечном итоге, в качестве основы для создания простой в исполь-

зовании, надежной и чувствительной тест-системы для выявления и количественной оценки бета-лактамазной активности в различных биологических объектах (прежде всего – сыворотки крови) с целью коррекции проводимой антибактериальной терапии.

Литература

1. Enzyme nomenclature /ed. E.C.Webb. – London: Academic Press Inc. (London) Ltd., 1984: P. 366-374.
2. Livermore, D.M. β -lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. / D.M. Livermore, J.D. Williams; ed. V. Lorian, editor // Antibiotics in laboratory medicine. – Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. – P.503-578.
3. Payne, D.J. Biochemical and enzyme kinetic Applications for the Characterization of b-lactamases / D.J.Payne, T.H. Farmer; ed. N. Woodford, A.P. Johnson. Molecular Bacteriology. Protocols and Clinical Applications. Totowa, New Jersey: Humana Press, 1998. – P. 513-535.
4. Menashi, A.C. A colorimetric procedure for measuring b-lactamase activity / A.C. Menashi, J. Abraham, A.M. Menashi // Analytical Biochemistry. – 1988. – Vol. 168 – P. 252-258.

Поступила 04.05.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ВРЕМЯ- И ДОЗОЗАВИСИМЫЙ КИЛЛИНГ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ РАСТИТЕЛЬНЫМ СРЕДСТВОМ «ФИТОМП»

ФРОЛОВА А.В., ОКУЛИЧ В.К., БУЛАВКИН В.П.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Изучена антимикробная и антимикотическая активность лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП» в отношении возбудителей хирургической инфекции. С этой целью использован разработанный метод количественного определения время- и дозозависимого киллинга микроорганизмов. Показано, что наиболее выраженной антимикробной активностью лекарственное средство «ФитоМП» обладает в отношении *S. aureus*, а против *C. albicans* проявляет стойкий антимикотический эффект. При этом установлены минимальные ингибирующие концентрации средства и эффективное время его использования при местном лечении гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений. Лабораторные и клинические исследования подтвердили, что использованный метод позволяет в короткие сроки не только определить степень чувствительности изолированного штамма к средству, но и достаточно точно спрогнозировать частоту перевязок с ним для конкретно взятого больного.

Ключевые слова: «ФитоМП», раневая инфекция, чувствительность, антимикробный эффект, антимикотическая активность.

Abstract. Antimicrobial and antimycotic activity of the remedy «PhytoMP» against causative agents of surgical infection was studied. For this purpose the developed method of quantitative determination of time- and dose-dependent killing of microorganisms was used. It has been shown, that the remedy «PhytoMP» possesses the marked antimicrobial / antimycotic activity with regard to causative agents of surgical infection, *S. aureus*, *C. albicans* in particular. Thus minimal inhibiting concentrations of the remedy and the effective time of its use at local treatment of pyo-inflammatory diseases and complications were determined. Laboratory examinations and clinical studies confirmed, that the used method allows not only to determine in short terms the degree of sensitivity of the isolated strain to the remedy, but also to predict precisely enough the frequency of bandaging with it for every concrete patient.

Современная хирургическая инфекция, приобретая ряд существенных особенностей, стала не только клинической, но и общебиологической проблемой. Ежегодно отмечается интенсивное формирование резистентности к антимикробным препаратам у основных возбудителей внутрибольничных инфекций, увеличивается число тяжело протекающих и не поддающихся традиционному лечению осложненных форм гнойных заболеваний. Нерациональное назначение антибактериальных препаратов без достаточного контроля за видовым составом возбудителей и их

чувствительностью к ним способствует развитию селекции полирезистентных микроорганизмов [1-6]. В комплексном ведении пациентов с гнойными ранами значительная роль отводится местному применению антисептических средств. Поэтому большое значение имеют контроль за эффективностью и рациональностью их применения, а также разработка и унификация методов выявления антисептикоустойчивости [7-9].

С целью оптимизации рационального назначения антисептиков, в том числе и растительного происхождения, при местном лечении гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений в хирургии нами предложен метод количественного определения время-

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

и дозозависимого киллинга (антимикробной активности средства) [рационализаторские предложения А.В. Фроловой, В.К. Окулича, В.П. Булавкина № 9 от 11.01.10 г. и № 33 от 19.03.10 г.]. Целесообразность применения данного метода на этапе выбора эффективного антисептика обусловлена возможностью определения чувствительности / устойчивости возбудителей к средству, времени его действия в ране, а, следовательно, и прогнозирования частоты перевязок.

Целью данной работы явилось изучение с помощью разработанного метода эффективности лекарственного средства растительного происхождения «ФитоМП» из маклей мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde), сем. Маковых (*Papaveraceae*) и подорожника большого (*Plantago major* L.), сем. Подорожниковых (*Plantaginaceae*) [10-11] в отношении возбудителей хирургической инфекции.

Методы

Лабораторная и клиническая апробация метода количественного определения время- и дозозависимого киллинга микроорганизмов проведены на штаммах *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Candida albicans*, изолированных из раневого содержимого пациентов РНПЦ «Инфекция в хирургии» и УЗ «2-я Витебская областная клиническая больница», находившихся на лечении по поводу абсцессов, флегмон, абсцесса брюшной полости и таза, фурункулов и распространенного фурункулеза, трофических язв, сахарного диабета с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей, бурсита, гнойных ран травматического характера, хронического остеомиелита, послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений.

Лекарственное средство «ФитоМП» при апробации метода использовано в виде 3% настоя при соотношении компонентов «маклей мелкоплодная / подорожник большой» 2:1. Упакованные образцы присыпки «ФитоМП» подвергали радиационному воздействию на г-установке УГУ-400 ГНУ «ОИЭ и ЯИ-Сосны» НАН Беларуси. В асептических условиях в соответствии с требованиями ГФ

СССР XI изд. настоек готовили из 300 мг стерильной растительной присыпки, которую помещали в плоскодонную колбу, заливали 10 мл стерильного физиологического раствора натрия хлорида, закрывали пробкой и нагревали на кипящей водяной бане в течение 15 мин. Затем охлаждали в течение 45 мин., процеживали и оставшуюся массу отжимали. Полученный настой доводили стерильным физиологическим раствором до первоначального объема.

Суточные культуры исследуемых штаммов возбудителей хирургической инфекции (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *Candida albicans*) готовили на стерильном физиологическом растворе, доводя их концентрации до 0,5 ЕД по *Mc Farland*. Во все лунки плоскодонной полистероловой планшеты вносили бульон *Mueller-Hinton*, затем в опытные – настой, а в 12-ю контрольную – стерильный физиологический раствор. В последнюю очередь во все лунки раскапывали бульон *Mueller-Hinton*, содержащий взвесь из суточной культуры исследуемого микроорганизма. Заполненные планшеты помещали в термостат для инкубирования при $t = 37^{\circ}\text{C}$ в течение суток (для бактерий) и при $t = 28^{\circ}\text{C}$ в течение 48 часов (для грибов).

Оценку выраженности антимикробной / антимикотической активности проводили визуальным и инструментальным методами через 24 часа для бактерий и через 48 часов – для грибов. Концентрацию антисептика в лунках, в которых среда оставалась прозрачной, считали эффективной или достаточной для подавления роста микроорганизма. При этом за минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) принимали концентрацию настоя в последней лунке, в которой отсутствовал рост микроорганизма. МИК средства рассчитывали в мг/мл в пересчете на действующее вещество.

Для оценки продолжительности антимикробного действия исследуемого средства визуальный и инструментальный контроли проводили до инкубирования в термостате, а затем через 6 часов и в последующем, по возможности, через каждый час инкубации на протяжении суток и более для бактерий, на протяжении 48 часов и более – для грибов.

При визуальном контроле рост возбудителя идентифицировали по помутнению среды. Время, на протяжении которого среда в лунках оставалась прозрачной, считали допустимым для использования антисептика с целью ингибирования роста микроорганизма.

При инструментальном учете, проводимом с помощью иммуноферментного анализатора АИФ-М/340 или фотометра универсального Ф/300 со светофильтром с $\lambda = 540-550$ нм, результат считали положительным, если оптическая плотность ($E_{оп}$) $> 0,4$ OD, отрицательным – $< 0,23$ OD, т.е. чем больше оптическая плотность, тем более интенсивный рост наблюдается в лунке. Результат, полученный в интервале от $< 0,4$ до $> 0,23$, требовал дополнительного визуального учета и подтверждения. За эффективное принимали последнее временное наблюдение, при котором отсутствовал рост микроорганизма.

Получив результаты за 24 часа и более, строили 2 графика: зависимости оптической плотности содержимого лунок ($E_{оп}$) от времени инкубации и от концентрации исследуемого средства, что соответственно означало максимальное время сохранения антимикробного действия средства и минимальную ингибирующую концентрацию в отношении конкретного исследуемого штамма микроорганизма.

Данный способ позволяет, при использовании одного 96-луночного планшета, проводить одновременное изучение антимикробной / антимикотической активности 8 антисептиков в разведениях от 1:3 до 1:3072.

Результаты и их обсуждение

Предварительно проведенный сравнительный анализ клинико-микробиологических исследований раневого содержимого позволил установить, что микрофлора ран имеет специфику и определяет характер и течение гнойно-воспалительного процесса. При всем многообразии видового состава раневой инфекции доминирующую роль в ее возникновении и развитии играет грамположительная микрофлора, представленная в основном стафилококками. Так, из 1335 штаммов, изолированных из раневого содержимого пациентов

с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, 829 (62,10%) изолятов представлены *S. aureus*, в то время как *E. coli* встречается в 102 случаях (7,64%), *P. aeruginosa* – в 198 (14,83%), *P. spp.* – в 107 (8,02%) наблюдений. Поэтому поиск лекарственных средств, эффективных в отношении полирезистентных *S. aureus*, продолжает оставаться наиболее актуальной задачей на сегодняшний день.

Разработанный в 70-е годы XX века сотрудниками ВИЛАР антимикробный препарат «Сангвиритрин», представляющий собой сумму бисульфатов бензо[с]фенантридиновых алкалоидов сангвинарина ($C_{20}H_{14}O_4N^+ \cdot SO_4H$) и хелеритрина ($C_{21}H_{18}O_4N^+ \cdot SO_4H$), на протяжении десятилетий подтверждал свою высокую эффективность в хирургической практике, и в настоящее время широко применяется в Российской Федерации для лечения заболеваний бактериального и грибкового генеза [12]. Сырьем для его промышленного получения служит трава культивируемых в южных регионах России восточно-азиатских видов сем. *Papaveraceae* Juss. – маклейи сердцевидной (*Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.) и маклейи мелкоплодной (*Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde) (ФС-42-2666-89 РФ). «Сангвиритрин» использован в данном исследовании в качестве препарата сравнения.

Ранее проведенные микробиологические исследования показали, что с целью достижения выраженной антимикробной активности лекарственного средства «ФитоМП» необходимо использовать соотношение его компонентов «маклеяи мелкоплодная / подорожник большой» 2:1.

Для оценки действия антисептических средств и признака чувствительности / устойчивости микроорганизмов к ним предложен комплекс показателей, согласно которому принято положение, что лечебный или профилактический эффект можно ожидать, если минимальная ингибирующая концентрация (МИК) антисептика меньше его рабочей концентрации в 2-4 раза [13-14]. Поскольку антимикробный эффект «ФитоМП» обусловлен алкалоидами его компонента – маклейи мелкоплодной, то МИК для средства определяли в пересчете на действующее вещество.

Лабораторная апробация разработанного метода количественного определения время- и дозозависимого киллинга продемонстрировала, что в отношении изолированных штаммов *S. aureus* минимальная ингибирующая концентрация «ФитоМПа» составляет 0,002 мг/мл. Проведенные визуальный контроль и инструментальный учет показали, что питательная среда в лунке с внесенным растительным антисептиком в разведении 1:24 сохраняет прозрачность, а оптическая плотность содержимого лунки практически не изменяется на протяжении 24 часов.

Согласно положению Красильникова А.П. (1995), полученные данные позволяли предположить, что при использовании *in vivo* «ФитоМП» будет эффективен в отношении исследуемого штамма в течение суток, поскольку содержание действующего вещества (алкалоидов маклейи) в рабочей концентрации растительного средства более чем в 2-4 раза превышает их количество в МИК.

На рисунках 1 и 2 отражены результаты лабораторной апробации метода при исследовании антимикробной активности «ФитоМПа» в отношении полирезистентного к антибиотикам штамма *S. aureus*, изолированного из гнойной раны травматического характера.

Результаты клинических исследований полностью коррелировали с лабораторными данными и демонстрировали эффективность средства в отношении изолированных штам-

мов *S. aureus* в течение суток, что позволяло проводить одноразовые перевязки.

Оценивая бактерицидную активность «ФитоМПа» в отношении *E. coli*, следует отметить, что настой сохранял антимикробный эффект на протяжении 18 часов, при этом МИК средства составила 0,008 мг/мл.

В отношении *P. aeruginosa* «ФитоМП» оставался эффективным в течение 14 часов, минимальная ингибирующая концентрация средства равнялась 0,016 мг/мл.

Достоверно наименьшей эффективностью средства оказалась в отношении *P. spp.* и прослеживалась лишь на протяжении 7 часов, при этом МИК средства составила 0,032 мг/мл.

«ФитоМП» проявил стойкий антимикотический эффект в отношении *C. albicans*, который характеризовался продолжительностью в течение суток и минимальной ингибирующей концентрацией 0,001 мг/мл.

Заключение

1. Разработанный нами метод количественного определения время- и дозозависимого киллинга (антимикробной активности растительного антисептика) с возможностью проведения визуального и инструментального учета отличается от классических методов и позволяет достаточно точно оценивать антимикробный / антимикотический эффект средства в отношении возбудителя хирургической инфекции, изолированного от конк-

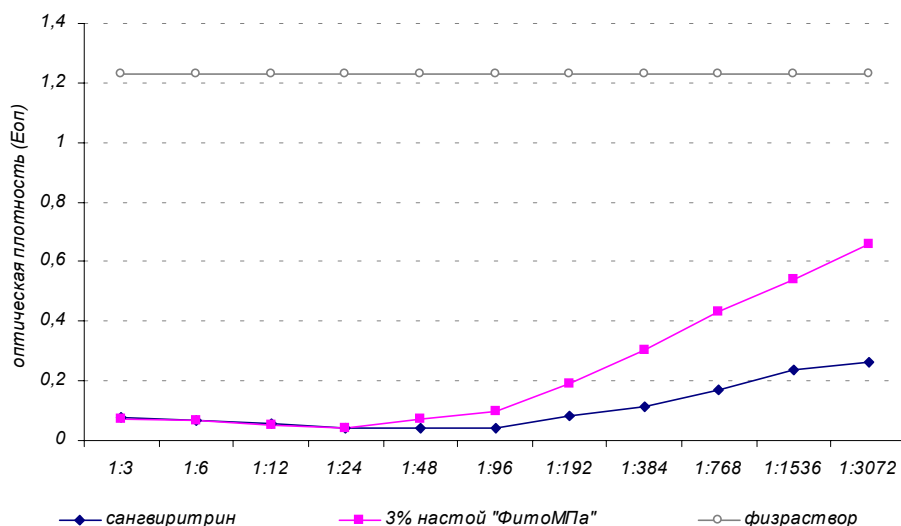


Рис.1. Дозозависимый киллинг конкретного исследуемого штамма *S. aureus* «ФитоМПом».

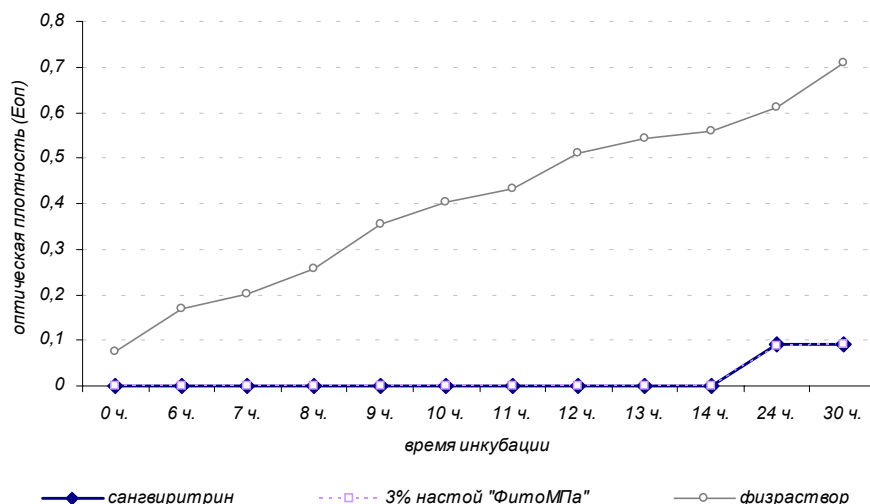


Рис. 2. Времязависимый киллинг конкретного исследуемого штамма *S. aureus* «ФитоМПом».

ретного пациента, для прогнозирования успеха лечения.

2. Лабораторная и клиническая апробация разработанного метода показала, что «ФитоМП» можно рекомендовать для местного лечения раневой инфекции, вызванной полирезистентными к антибиотикам штаммами *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. spp.*

3. В отношении *S. aureus* и *C. albicans* «ФитоМП» проявил наиболее высокую эффективность, характеризующуюся длительностью антимикробного и антимикотического действия в течение суток при МИК, равных 0,002 мг/мл и 0,001 мг/мл соответственно, что позволило проводить одноразовые перевязки пациентам с раневой инфекцией, вызванной данными возбудителями.

Литература

1. Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестн. хирургии. — 2005. — Т. 164, № 3. — С. 107-111.
2. Косинец, А.Н. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: руководство / А.Н. Косинец, Ю.В. Стручков; под ред. А.Н. Косинца. — Витебск: ВГМУ, 2002. — 600 с.
3. Ерюхин, И.А. Хирургические инфекции: новый уровень познания и новые проблемы / И.А. Ерюхин // Инфекц. в хирургии. — 2007. — № 1. — С. 2-7.
4. Русаков, В.И. Некоторые общие проблемы хирургии / В.И. Русаков // Вестн. хир. им. И.И. Грекова. — 2000. — Т. 159, № 4. — С. 99-101.
5. Сидоренко, С.В. Клиническое значение антибиотикорезистентности грамположительных микроорганизмов / С.В. Сидоренко // Клини. фармакол. и тер. — 2004. — Т. 13, №2. — С. 16-26.
6. Nichols, R.L. Surgical infections: prevention and treatment (1965-1995) / R.L. Nichols // Am. J. Surg. — 1996. — Vol. 172, № 1. — Р. 68-74.
7. Мониторинг антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов-возбудителей нозокомиальных инфекций в Республике Беларусь / Л.П. Титов [и др.] // Резист. микроорг. к антимикр. препар.: материалы Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 2003. — 26-27 мая 2003 г. — НИИ микробиологии и иммунологии; редкол.: Л.П. Титов. — Минск, 2003. — С. 57-58.
8. Даценко, Б.М. Теория и тактика местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко. — Киев: Здоров'я, 1995. — 380 с.
9. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блатун // Инфекц. и антимикроб. терап. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 25-29.
10. Состав лекарственного препарата: пат 7728 Респ. Беларусь, А 61К 35/78 / А.Н. Косинец, А.В. Фролова, Г.Н. Бузук; заявитель УО «Витебский государственный медицинский университет». — № а 20020872; заявлен. 21.11.2002; опубл. 13.10.05 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. — 2005. — № 1. — С. 155.
11. Фролова, А.В. Сравнительный анализ антимикробной активности лекарственных растений / А.В. Фролова, А.Н. Косинец, Г.Н. Бузук // Вестн. фармации. — 2006. — № 4. — С. 54-61.
12. Абизов, Е.А. Сангвиритрин / Е.А. Абизов и [и др.] // Мед. помощь. — 2003. — № 4. — С. 41-46.
13. Скала, Л.З. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л.З. Скала. — Москва: Медицина, 1997. — 184 с.
14. Красильников, А.П. Справочник по антисептике / А.П. Красильников. — Минск: «Вышэйшая школа», 1995. — 366 с.

Поступила 27.10.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ КОНЦЕНТРАЦИЙ АМИНОКИСЛОТ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАУЦИНКА

ШЕЙБАК В.М., ГОРЕЦКАЯ М.В., ПАВЛЮКОВЕЦ А.Ю., ДОРОШЕНКО Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Определение концентраций свободных аминокислот в сыворотке и в лимфоцитах крови крыс проводили через 3 ч и 24 ч после однократного внутрижелудочного введения тауцинка в дозе 400 мг/кг массы. Обнаружено снижение общего количества аминокислот в сыворотке крови, количества аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), а также уменьшение доли АРУЦ в общем пуле незаменимых аминокислот. Уменьшалась сумма протеиногенных аминокислот в сыворотке крови. В лимфоцитах крови, напротив, сумма протеиногенных аминокислот через 3 часа после введения препарата достоверно повышалась, однако уже через 24 ч общее количество свободных аминокислот в лимфоцитах крови не отличалось от контрольных значений. Увеличивались уровни, главным образом, заменимых аминокислот, а через 24 ч наблюдалось достоверное уменьшение концентраций незаменимых аминокислот, что проявлялось повышением отношения суммы протеиногенных аминокислот к непротеиногенным аминокислотам. У животных, получавших тауцинк, отмечено изменение концентраций метионина, цистатионина и таурина.

Таким образом, однократное внутрижелудочное введение тауцинка обедняет пул свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови, увеличивая одновременно их содержание в лимфоцитах крови.

Ключевые слова: лимфоциты, аминокислоты, производные аминокислот, тауцинк.

Abstract. The determination of the concentrations of free amino acids and their derivatives in serum and in blood lymphocytes of rats was performed in 3 h and 24 h after single intragastric administration of tauzinc in the dose of 400 mg / kg. We found the reduction in the total number of amino acids in blood serum, the number of branched chain amino acids (BCAA), as well as the reduction of the proportion of BCAA in the total pool of essential amino acids. The amount of proteinogenic amino acids in the serum reduced as well. In blood lymphocytes, on the contrary, the amount of proteinogenic amino acids in 3 h after the injection of the drug reliably increased, however, in 24 h the total number of free amino acids in blood lymphocytes did not differ from the control values. Mainly, the levels of nonessential amino acids increased, and in 24 h reliable decrease in the concentrations of essential amino acids was observed, which manifested itself in the increased ratio of the sum of proteinogenic amino acids to nonproteinogenic derivative amino acids. In animals treated with tauzinc marked change in the concentrations of methionine, cystathionine and taurine was noted.

Thus, single intragastric administration of tauzinc impoverishes the pool of free amino acids and their derivatives in blood serum, increasing at the same time their content in blood lymphocytes.

Свободные аминокислоты не только являются субстратами для синтеза пептидов, белков и других эффекторных молекул, но и могут вносить вклад в энер-

гообеспечение лимфоцитов. Они непосредственно участвуют в продукции антител, цитокинов и других цитотоксических соединений [1-3]. Специфическая роль свободных аминокислот в функционировании клеток иммунной системы заключается в активации Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов. Кроме того, аминокислоты спо-

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, ЦНИЛ, тел./факс: 8-0152-75-46-77. – Шейбак В.М.

способствуют сохранению клеточного редокс-потенциала, экспрессии генов и пролиферации лимфоцитов [4]. В цитоплазме лимфоцитов выявлена активность различных дегидрогеназ, связанных с реакциями гликолиза, циклом Кребса, обменом липидов, аминокислот и транспортом электронов. Выявлена активность оксидоредуктаз, трансфераз, гидролаз и других классов ферментов. Однако, считают, что гликолизу принадлежит исключительная роль в энергообеспечении иммунокомпетентных клеток, в результате чего даже небольшое уменьшение потока метаболитов через гликолитический путь может повлиять на функциональную активность лимфоцитов. Доказано, что ряд биохимических показателей гликолиза могут служить маркерами функционального состояния лимфоцитов [5, 6]. Несмотря на многочисленность работ, посвященных изучению метаболизма клеток иммунной системы, обмену свободных аминокислот посвящено относительно небольшое число исследований. Между тем, на основе пептидов и аминокислот созданы и находятся в разработке достаточно эффективные препараты для модуляции функционального состояния иммунной системы [7-9].

Целью данного исследования явилось изучение влияния препарата «тауцинк» на структуру пула свободных аминокислот в лимфоцитах крови крыс.

Методы

Крысам массой 150-160г, получавшим полноценный рацион вивария, однократно внутрижелудочно вводили тауцинк (композиция, состоящая из таурина и цинка сульфата) в дозе 400 мг/кг массы. Контрольные животные получали аналогичным способом физиологический раствор. Животных декапитировали под легким эфирным наркозом через 3 и 24 часа после введения препарата. Выделение мононуклеарных клеток из гепаринизированной крови крыс производили на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³). Полученный слой мононуклеарных клеток собирали, суспендировали и дважды отмывали в забуференном физиологическом раство-

ре. Лимфоциты разрушали путем двукратного замораживания-оттаивания проб. Определение свободных аминокислот проводили в хлорнокислых экстрактах диализатов лимфоцитов методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01 [10]. Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 7.0.

Результаты и их обсуждение

Поступающие в кишечник аминокислоты достаточно быстро всасываются и транспортируются в печень. Однако количественное появление их в системной циркуляции определяется функциональным состоянием энтероцитов и других клеток желудочно-кишечного тракта и носит индивидуальный характер для каждой аминокислоты [5, 6]. Так, энтероциты используют значительные количества экзогенного треонина и, в гораздо меньшей степени, другие незаменимые аминокислоты, в частности фенилаланин [11-13]. Таурин активно захватывается иммуноцитами, локализованными в пейеровых бляшках, что также может препятствовать восстановлению его в системной циркуляции. При попадании в кишечник часть таурина под действием микрофлоры распадается до неорганических сульфидов (14).

Исследование конкурентных отношений в мембранном переносе аминокислот выявило наличие нескольких транспортных систем, которые существуют для аминокислот с родственной структурой и зависят от ионного заряда и размеров их молекул. В ряде случаев одна аминокислота может транспортироваться с участием нескольких систем, ее выбор

определяется составом аминокислотного пула. Уровень специфичности транспортных систем для разных аминокислот различается [6, 14].

Нами ранее было показано, что через 1 ч после внутрибрюшинного введения тауцинка в плазме крови резко уменьшаются концентрации большинства из определяемых нами аминокислот [15]. В данном эксперименте через 3 часа также после однократного внутривенного введения тауцинка сумма протеиногенных аминокислот в сыворотке крови снижалась на 40% (табл.1). В основном это было обусловлено уменьшением концентраций заменимых аминокислот, тогда как уровни незаменимых аминокислот практически не изменялись. Снижение этих показателей регистрировалось и через сутки после введения тауцинка. Как через 3 ч, так и через 24 ч наблюдалось снижение количества аминокислот

с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), а также уменьшение доли АРУЦ в общем пуле незаменимых аминокислот (табл.1). При этом баланс между АРУЦ и количеством ароматических аминокислот (ААК) сохранялся.

Кроме того, вероятно, введение тауцинка приводило к уменьшению окислительного дезаминирования аминокислот, поскольку уменьшалось количество производных аминокислот. Соотношение протеиногенные аминокислоты/производные аминокислот сохранялось сниженным и через 24 ч после введения тауцинка.

В противоположность данным, полученным для сыворотки, в лимфоцитах крови сумма протеиногенных аминокислот через 3 часа после введения препарата достоверно повышалась (табл.1). Вероятно, это явилось следствием активного переноса аминокислот

Таблица 1
Структура пула аминокислот в сыворотке и в лимфоцитах крови после введения тауцинка

Показатели	Сыворотка			Лимфоциты крови		
	контроль, мкмоль/л	3ч, мкмоль/л	24ч, мкмоль/л	контроль, нмоль/10 ⁶ ЛФ	3ч, нмоль/10 ⁶ ЛФ	24ч, нмоль/10 ⁶ ЛФ
Сумма протеиногенных АК	5335,4 ±531,82	3190,1 ±224,94*	3997,9 ±293,05	78,1±6,28	152,0±20,3*	65,0±1,9
ЗА	3599,1 ±305,72	2116,0±187*	2888,1 ±195,62	52,7±2,82	79,5±3,21*	54,2±1,87
НА	1307,1 ±125,76	1118,6±49,89	1109,7 ±104,51	22,6±2,19	21,5±3,05	11,4±0,43*
ЗА/НА	2,5±0,25	2,0±0,2	2,7±0,13	2,7±0,35	4,0±0,5	5,0±0,4*
АРУЦ	440,5±57,22	284,1±18,57*	326,6±33,79	7,9±1,79	6,2±1,02	2,98±0,37*
АРУЦ % от суммы НА	32,5±2,68%	25,9±1,88%	25,3±1,35%*	40,0±7,7%	32,2±4,57%	25,3±1,35%
АРУЦ/ААК	2,4±0,15	2,6±0,26	2,4±0,08	5,0±1,7	3,9±0,37	2,9±0,12
Сумма производных АК	237,9±27,55	163,5±14,99*	211,6±25,10	19,6±2,5	21,5±2,62	13,7±1,23
Сумма протеиногенных /Сумма производных АК	23,2±0,57	18,6±0,83*	18,0±0,7*	3,9±0,41	4,3±0,13	5,1±0,28*
Сумма серосодержащих АК	438,4±96,42	653,9±49,21	485,4±17,31	45,4±6,23	55,7±9,03	26,4±2,61*

Примечание: (в табл. 1-2) АК – аминокислоты, ЗА – заменимые аминокислоты, НА – незаменимые аминокислоты, АРУЦ – аминокислоты с разветвленной углеродной цепью, ААК – ароматические аминокислоты, ЛФ – лимфоциты, * – достоверно относительно контрольных значений (p<0,05).

из крови в клетки тканей, в том числе в лимфоциты [5, 6]. Однако уже через 24 ч общее количество свободных аминокислот в лимфоцитах крови не отличалось от контрольных значений. Увеличение притока аминокислот в лимфоциты изменяло структуру аминокислотного пула. Так, через 3 ч повышались уровни, главным образом, заменимых аминокислот, тогда как концентрации незаменимых аминокислот существенно не изменялись. Можно предположить, что активное использование аминокислот в биосинтетических процессах в лимфоцитах явилось следствием того, что через 24 ч наблюдалось достоверное уменьшение пула незаменимых аминокислот на фоне относительной нормализации количества заменимых. Соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты составило $5,0 \pm 0,40$ против $2,7 \pm 0,35$ в контрольной группе. Количество АРУЦ в лимфоцитах после введения препарата постепенно снижалось и через 24 часа составляло $2,98 \pm 0,37$ нмоль/ 10^6

клеток против $7,9 \pm 1,79$ нмоль/ 10^6 клеток в контрольной группе. Процентное содержание АРУЦ в пуле незаменимых аминокислот также снизилось почти в 2 раза. Хотя сумма производных аминокислот была несколько меньше контрольных значений, однако отношение суммы протеиногенных аминокислот к производным достоверно повышалось. Общее количество серосодержащих аминокислот в лимфоцитах уменьшалось почти в 2 раза, хотя в сыворотке их уровень не изменялся (табл. 1).

Анализ индивидуальных концентраций аминокислот показал, что через 3 часа после введения тауцинка снижается содержание в сыворотке крови аспарагиновой кислоты, аспарагина, серина, глутамина, гистидина, треонина, аргинина, аланина, пролина, валина, метионина, триптофана, изолейцина и тирозина (табл. 2). Среди этих изменений, вероятно, следует отметить уменьшение уровня пролина – в 12 раз, которое сохранялось и через сутки. Пролин – заменимая аминокислота, и

Таблица 2

**Содержание протеиногенных аминокислот в сыворотке и в лимфоцитах крови
после введения тауцинка**

Аминокислота	Сыворотка			Лимфоциты крови		
	Контроль, мкмоль/л	3 ч, мкмоль/л	24 ч, мкмоль/л	контроль, нмоль/ 10^6 ЛФ	3 ч, нмоль/ 10^6 ЛФ	24 ч, нмоль/ 10^6 ЛФ
Аспарагиновая кислота	41,4±6,7	25,6±2,95	43,5±4,67	6,3±0,99	8,6±1,33	6,2±0,65
Глутаминовая кислота	139,9±11,1	119,7±9,12	176,2±17,85	3,6±0,65	6,1±1,92	2,6±0,28
Аспарагин	95,5±10,72	64,2±7,12*	101,6±8,27	1,2±0,23	1,3±0,24	0,7±0,15
Серин	359,0±32,1	255,6±17,82*	319,0±52,5	5,4±0,37	10,8±1,23*	16,0±1,9*
Глутамин	594,5±67,84	410±21,7*	343,1±55,01*	1,1±0,24	1,6±0,21	1,1±0,29
Гистидин	150,2±8,76	88,0±8,0*	112,7±7,59*	1,0±0,2	1,7±0,17*	1,2±0,20
Глицин	685,2±53,89	541,8±75,64	645,0±23,2	10,4±0,57	18,4±0,85*	11,1±1,62
Треонин	322,3±50,43	208,3±22,91	186,8±27,79*	2,0±0,4	3,9±0,17*	3,8±0,39*
Аргинин	250,7±28,85	151,3±18,55*	209,0±5,2	1,4±0,16	2,0±0,4	1,1±0,23
Аланин	753,1±76,83	354,1±54,04*	662,4±53,07	4,1±0,73	6,5±0,94	4,5±0,41
Тирозин	90,4±11,19	31,1±3,53*	43,3±6,09*	0,7±0,14	0,6±0,12	0,5±0,10
Валин	204,5±26,31	111,4±10,52*	139,5±24,52	2,9±0,33	3,3±0,55	1,6±0,18*
Метионин	66,5±8,94	36,87±3,66*	36,7±4,33*	0,5±0,09	0,3±0,07	0,2±0,02*
Триптофан	56,1±6,60	39,8±5,81	47,7±8,27	0,4±0,19	0,2±0,04	0,1±0,02
Изолейцин	105,0±15,59	56,0±6,4*	80,1±8,77	1,4±0,31	1,5±0,28	0,6±0,10*
Фенилаланин	48,4±6,14	41,5±6,83	37,0±3,7	0,6±0,15	0,8±0,14	0,4±0,04
Лейцин	157,7±27,70	114,2±20,65	92,9±8,22*	1,1±0,25	1,2±0,18	0,8±0,10
Лизин	372,4±81,38	466,0±31,47	374,7±67,48	8,0±1,5	8,6±2,13	4,2±0,58*
Пролин	240,4±57,38	19,5±5,54*	53,3±12,14*	16,4±0,98	18,6±5,58	12,3±1,47*

ее биосинтез в живом организме протекает с участием глутаминовой кислоты и орнитина. На протяжении 24ч сохранялось снижение концентраций глутамин, гистидина, треонина, тирозина, валина, метионина, лейцина.

На фоне обеднения аминокислотного пула сыворотки крови в лимфоцитах крови регистрировали разнонаправленные изменения концентраций протеиногенных аминокислот. Можно предположить, что активность транспортных систем изменяется после однократного введения тауцина. Так, достоверное повышение количества серина имело место через 3 ч и 24 ч, хотя в сыворотке крови через 3 ч содержание серина снижалось на 30% и через 24 ч практически не отличалось от контрольных значений (табл. 2). Серин участвует в биосинтезе глицина, цистеина, триптофана, а также этаноламина, сфинголипидов, служит источником одноуглеродных групп, которые играют важную роль в биосинтезе холина и пуриновых оснований. Синтез этих соединений особенно активно протекает при стимуляции пролиферации лимфоцитов [1, 4-6].

При двукратном снижении гистидина в сыворотке – в лимфоцитах происходит повышение его содержания практически в 2 раза, это же касается и концентрации треонина. Между тем, в 2 раза увеличилось количество глицина в лимфоцитах, хотя в сыворотке его содержание не изменялось (табл. 2). При физиологических условиях скорость транспорта аминокислот не лимитирует непосредственно их метаболизм, так как активность синтеза и деградации ниже интенсивности переноса этих соединений в клетки. Вероятно, поэтому они аккумулируются в лимфоцитах, формируя пул свободных аминокислот. Мы полагаем, что избы-

ток аминокислот в лимфоцитах подвергается распаду до конечных продуктов, при этом накапливается энергия, необходимая для функционирования этих клеток иммунной системы.

Концентрация валина через 3 ч в не изменялась, тогда как через 24 ч отмечали падение его концентрации в лимфоцитах крови. Аналогичная ситуация после введения тауцина регистрировалась и в отношении метионина, изолейцина, лизина и пролина. Возможно, происходит активация катаболизма аминокислот и стимуляция гликолиза.

После введения тауцина наблюдали изменения концентраций всех определяемых нами серосодержащих аминокислот. Содержание таурина в сыворотке крови достоверно увеличивалось через 3 часа после введения тауцина, однако уже через 24 часа практически не отличалось от контрольных значений (табл. 3). Количество метионина снижалось почти в 2 раза и оставалось на одинаковом уровне в течение суток, в то время как концентрация цистатинина постепенно продолжала снижаться (через 3 ч в 2,7 раз, через 24 ч в 5 раз). Несмотря на уменьшение уровней этих соединений в сыворотке крови их количество уменьшалось и в лимфоцитах: таурина в 1,8 раза, метионина в 2,5 раза, а цистатинина – в 5,3 раза.

Однократное введение тауцина изменяло концентрации производных аминокислот. Так, через 24 ч наблюдали увеличение в сыворотке крови количества β -аминомасляной кислоты. Регистрировалось снижение концентрации фосфоэтаноламина через 3 ч и 24 ч. После введения тауцина быстро падало содержание гидроксипролина (табл. 4). Между тем, в лимфоцитах крови отсутствовали существенные изменения со стороны производных

Таблица 3

Содержание серосодержащих аминокислот в сыворотке и в лимфоцитах крови после введения тауцина

Аминокислота	Сыворотка			Лимфоциты крови		
	Контроль, мкмоль/л	3ч, мкмоль/л	24ч, мкмоль/л	Контроль, нмоль/10 ⁶ ЛФ	3ч, нмоль/10 ⁶ ЛФ	24ч, нмоль/10 ⁶ ЛФ
Таурин	358±77,4	591±50,3*	395,5±64,68	30,6±3,97	32,3±5,93	17,3±2,19*
Цистатинин	54,9±16,35	20,5±4,52	11,2±1,35*	15,4±2,62	15,3±2,69	2,9±1,26*
Метионин	66,5±8,94	36,9±3,66*	36,8±4,33*	0,5±0,09	0,3±0,07	0,2±0,02*

Примечание: * – достоверно относительно контрольных значений ($p < 0,05$), ЛФ – лимфоциты.

Таблица 4

**Содержание производных аминокислот в сыворотке и в лимфоцитах крови
после введения тауцинка**

Производные	Сыворотка			Лимфоциты крови		
	Контроль, мкмоль/л	3ч, мкмоль/л	24ч, мкмоль/л	Контроль нмоль/10 ⁶ ЛФ	3ч, нмоль/10 ⁶ ЛФ	24ч нмоль/10 ⁶ ЛФ
α-аминоади- пиновая кислота	4,5±0,7	3,0±0,52	2,8±0,73	0,3±0,08	0,4±0,14	0,1±0,01*
α-аминомас- лянная кислота	5,5±0,91	7,1±1,71	3,0±0,7	0,2±0,05	0,2±0,06	0,1±0,01
β-аминомас- лянная кислота	0,3±0,06	0,4±0,07	0,6±0,12*	0,1±0,04	0,2±0,09	0,1±0,01
γ-аминомас- янная кислота	1,9±0,93	0,4±0,08	0,8±0,23	0,6±0,16	0,7±0,26	0,3±0,05
Этаноламин	41,2±7,97	41,3±1,33	45,0±7,2	0,7±0,16	1,6±0,56	0,5±0,05
Фосфоэтанол- ламин	4,2±0,71	1,3±0,28*	1,7±0,40*	5,4±0,84	6,0±1,2	5,2±0,92
β-аланин	6,9±2,48	9,6±2,78	11,4±2,49	0,4±0,12	0,8±0,36	0,2±0,02
Гидроксипролин	18,8±2,39	8,1±1,96*	20,7±4,01	1,3±0,21	1,7±0,30	0,9±0,11
Орнитин	156,2±18,87	126,4±38,35	108,5±18,95	10,4±2,45	7,1±2,15	6,5±0,66

Примечание: * – достоверно относительно контрольных значений ($p < 0,05$), ЛФ – лимфоциты.

аминокислот, за исключением метаболита лизина α-аминоадипиновой кислоты, уровень которой снижался через сутки после введения композиции.

Заключение

1. После внутрижелудочного введения тауцинка наблюдаются изменения пула свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови, которые характеризуются, главным образом, падением концентраций заменимых аминокислот.

2. Обеднение аминокислотного пула сыворотки крови сопровождается изменением его структуры и увеличением количества аминокислотных соединений в лимфоцитах крови.

3. Введение тауцинка вызывает однонаправленные изменения концентраций аминокислот с разветвленной углеродной цепью, а также метионина и пролина в сыворотке и в лимфоцитах крови.

4. Тауцинк через 24 ч после однократного внутрижелудочного введения вызывает резкое уменьшение количества серосодержащих аминокислот: метионина, цистатионина и таурина в лимфоцитах крови.

5. Общая направленность изменений аминокислотного пула в лимфоцитах позволяет предположить активацию биосинтетических процессов и повышение функциональной активности клеток иммунной системы после однократного введения тауцинка.

Литература

1. Amino acids and immune function / P. Li [et al.] // Br. J. Nutr. – 2007. – Vol. 98, N 2. – P. 237-252.
2. Amino acids and gaseous signaling / X. Li [et al.] // Amino Acids. – 2009. – 37, N 1. – P. 65-78.
3. Roth, E. Immune and cell modulation by amino acids / E. Roth // Clin. Nutr. – 2007. – Vol. 26, N 5. – P. 535-544.
4. Edinger, A. L. Antigen-presenting cells control T cell proliferation by regulating amino acid availability / A. L. Edinger, C. B. Thompson // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99, N 3. – P. 1107-1109.
5. Wu, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition / G. Wu // Amino Acids. – 2009. – Vol. 37, N 1. – P. 1-17.
6. Биохимия: учебник для вузов / под ред. Е. С. Северина. – 2003. – 779 с.
7. Чалисова, Н. И. Модулирующая роль незаменимых и заменимых аминокислот в органотипической культуре тканей у крыс разного возраста / Н. И. Чалисова, В. А. Пенниайнен // Рос. физиол. журн. – 2003. – Т. 89, № 5. – С. 591-597.
8. Морозов, В. Г. Пептидные тимомиметики / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, В. В. Малинин. – СПб.: Наука, 2000. – 158 с.
9. Кузник, Б. И. Пептидные механизмы регуляции иммунитета и гемостаза / Б. И. Кузник, А. В. Патеюк,

- М. А. Джулай // Аллергол. и иммунол. – 2005. – Т. 6, № 2. – С. 160.
10. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ: Респ. науч. конф. по аналит. химии с междунар. участием. – 2010. – Минск, 2010. – С. 126.
11. Метельский, С. Т. Физиологические механизмы всасывания в кишечнике. Основные группы веществ / С. Т. Метельский // РЖГГК. – 2009. – Т. 19. – № 4. – С. 55-61.
12. Oxidation of essential amino acids by the ovine gastrointestinal tract / G. E. Lobley [et al.] // Br. J. Nutr. – 2003. – Vol. 89, N 5. – P. 617-630.
13. Relation between in vitro and in vivo assessment of amino acid availability / I. Galibois [et al.] // Reprod. Nutr. Dev. – 1989. – Vol. 29, N 4. – P. 495-507.
14. The taurine transporter: mechanisms of regulation / X. Han [et al.] // Acta Physiol. (Oxf). – 2006. – Vol. 187, N 1-2. – P. 61-73.
15. Влияние композиции, состоящей из таурина и цинка сульфата, на уровень свободных аминокислот плазмы крови и печени / В. М. Шейбак [и др.] // Экспм. и клин. фармакол. – 2007. – Т. 70, №5. – С. 27-29.

Поступила 08.07.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.



ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ СТРЕСС-РЕАКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.*, КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра нормальной физиологии,*

*кафедра терапевтической стоматологии***

Резюме. В опытах на 648 крысах-самцах породы Вистар массой 220-250 г установлено, что хронический стресс (содержание животных по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см в течение 1, 2 и 3 месяцев) вызывает комплекс изменений (гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой оболочки желудка, изменения концентрации глюкозы, общих белков и липидов, кортизола и инсулина в крови, снижение физической выносливости), выраженность которых увеличивается по мере стрессового воздействия, что приводит к гибели крыс. Мерказолил (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней, затем в половинной дозе) уменьшает степень мобилизации компенсаторных механизмов, что вызывает более существенные язвенные повреждения слизистой желудка, снижение физической выносливости и смертность животных. Тироксин (3,0-5,0 мкг на кг массы в течение 28 дней, затем в половинной дозе) вызывает противоположные изменения. Следовательно, интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии зависит от тиреоидного статуса организма.

Ключевые слова: хронический стресс, стресс-реакция, тиреогормоны.

Abstract. In experiments on 648 male Wistar rats with the mass of 220-250 g it has been determined, that chronic stress (keeping 18 animals in every cage of the size 20x30x40 cm during 1, 2 and 3 months) causes a variety of changes (hypertrophy of adrenal glands, involution of the spleen and thymus, ulceration of the mucous membrane of the stomach, changes in the concentration of glucose, total protein and lipids, cortisol and insulin in blood, decrease in exercise tolerance), the expressiveness of which increases in proportion to stress influence, that results in the death of rats. Mercazolil (1,2 mg per 100 g body weight during 14 days, then in half dose) reduces the degree of compensatory mechanisms mobilization that causes more significant damages to the ulcerated gastric mucosa, decrease in exercise tolerance and animal mortality. Thyroxin (3,0-5,0 mg per kg body weight during 28 days, then in half dose) causes opposite changes. Consequently, the intensity of stress reaction under chronic stress influence depends on thyroid status of the organism.

Одним из приоритетных направлений современных научных исследований в области медицины и биологии является изучение механизмов адаптации организма к воздействию экстремальных факторов среды, вызывающему развитие совокупности неспецифических приспособительных изменений, направленных на минимизацию не-

благоприятного влияния стрессоров – реакций общего адаптационного синдрома.

Важное значение в ответных реакциях организма на стрессовые ситуации, наряду с гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной, имеет гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система [1, 2].

Согласно градации видов и уровней стресса, наряду с эпизодическими стрессовыми воздействиями, различают острые и хронические стрессы [3]. Ранее было установле-

но, что напряженность стресс-реакции при остром действии стрессоров – иммобилизации, холода, тепла – зависит от тиреоидного статуса организма [4, 5]. Однако в реальных условиях существования организм, как правило, подвергается хроническому влиянию стрессовых факторов.

Цель настоящей работы – изучить зависимость интенсивности стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии от тиреоидного статуса организма.

Методы

Работа выполнена на 648 половозрелых белых крысах-самцах породы Вистар массой 220–250 г. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и закон Республики Беларусь «О защите животных от жестокого обращения». Животных разделили на 19 групп: интактные, 3 группы контрольных – получавших крахмальный клейстер в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы гипотиреоидных – получавших мерказолил в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы стрессированных гипотиреоидных – получавших мерказолил и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы получавших тироксин в течение 1, 2 и 3 месяцев; 3 группы получавших тироксин и подвергнутых стрессу в течение 1, 2 и 3 месяцев. В каждую группу отбирали по 36 крыс. Хронический стресс моделировали скученным содержанием животных (по 18 особей в клетках размером 20х30х40 см). Интактные крысы и крысы, получавшие крахмальный клейстер, содержались по 6 особей. Гипотиреоз создавали введением мерказолила (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) (1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней). L-тироксин (Berlin-Chemie AG, «Менарини Групп», Германия) вводили в дозах от 3,0 до 5,0 мкг на кг массы в течение 28 дней. Затем до окончания эксперимента указанные препараты вводили в половинной дозе. Введение осуществляли внутрижелудочно в 1% крахмальном клейсте-

ре с помощью специального зонда. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения препаратов контрольные крысы, так же, как и подвергнутые затем стрессу без применения препаратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока. Животных умерщвляли декапитацией под уретановым наркозом.

Интенсивность стресс-реакции оценивали по изменениям относительной массы органов – маркеров стресса (надпочечников, селезенки, тимуса), состояния слизистой оболочки желудка, гормонального (концентрация кортизола и инсулина) и метаболического (уровень глюкозы, общих белков и липидов) профилей крови, физической выносливости и выживаемости животных. Стресс-сенситивные органы извлекали сразу после забоя крыс и освобождали от окружающих тканей. Их массу измеряли взвешиванием влажной ткани. Относительную массу органов рассчитывали как отношение абсолютной массы к массе тела. Для исследования ulcerации слизистой оболочки желудка удаляли, вскрывали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. Состояние слизистой оболочки изучали визуально в отраженном свете под малым увеличением. Учитывали собственно язвы – полости, захватывающие слизистую и мышечную оболочки, и эрозии – неглубокие продолговатые поражения различной длины. Геморрагические поражения слизистой оболочки желудка, представленные массивными и точечными кровоизлияниями, не учитывали. Для обобщенной оценки степени повреждения определяли: тяжесть поражения, выражаемую средним баллом по 4-балльной шкале: 1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы; частоту поражения – отношение числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе, выраженное в процентах; множественность поражения – отношение числа повреждений у всех крыс к числу животных в группе; язвенный индекс, являющийся интегральным показателем степени повреждения, – сумма тяжести, частоты и множественности поражения [6]. Содержание

кортизола и инсулина в крови определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биоорганической химии НАН Беларуси – РИА-КОРТИЗОЛ-СТ, рино-ИНС-ПГ-¹²⁵I. По соотношению этих гормонов – К/И коэффициенту, значение которого у интактных животных принимали за 1, судили о степени напряжения компенсаторных механизмов [7]. Концентрацию глюкозы оценивали по цветной реакции с ортотолуидином, общих белков – по Lowry [8], липидов – сульфифосфованилиновой реакцией. Физическую выносливость исследовали по времени плавания крыс с прикрепленным к основанию хвоста грузом, составлявшим 5% от массы тела, в воде комнатной температуры до опускания на дно. Выживаемость крыс изучали по показателю летальности, представляющему собой отношение числа погибших к концу эксперимента животных к общему количеству крыс в данной группе, выраженное в процентах.

Статистическую обработку результатов, относящихся к категории количественных данных, проводили с помощью программы «Статистика 6.0» с использованием модулей Основные статистики и таблицы, Непараметрические статистики, Дисперсионный анализ (ANOVA). Поскольку после первоначального определения характера распределения признака (Shapiro-Wilk, s test) было установлено, что оно отличалось от нормального, при межгрупповом сравнении использовали однофакторный дисперсионный анализ – медианный тест и метод ANOVA Краскелла-Уоллиса, при попарном – непараметрический критерий U Манна-Уитни. Результаты представляли в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, (LQ; UQ) – интерквартильный интервал: верхняя граница нижнего квартиля (LQ) и нижняя граница верхнего квартиля (UQ). Для обработки данных выживаемости животных и частоте язвенных поражений слизистой желудка, являющихся качественными бинарными признаками, применяли модули Непараметрические статистики, Таблицы 2x2 (использовали точный критерий Фишера). Данные результаты представляли в процентах. Для обработки язвенного индекса, являющегося качественным порядковым

признаком, применяли модули Основные статистики и таблицы, Таблицы и заголовки, Подробные двухходовые таблицы (использовали модификации критерия χ^2 – метод Пирсона и метод максимального правдоподобия).

Статистически достоверными считали различия при $P < 0,05$.

Результаты исследования

У интактных животных величина относительной массы надпочечников составила 0,21 (0,16; 0,25) мг/г, селезенки 4,29 (3,92; 4,85) мг/г, тимуса 2,16 (1,93; 2,50) мг/г, содержание в крови кортизола 31,61 (28,53; 34,72) нмоль/л, инсулина 82,09 (81,48; 166,26) пмоль/л, глюкозы 4,82 (4,45; 5,67) ммоль/л, общих белков 65,00 (60,00; 69,00) г/л, липидов 6,00 (5,56; 6,12) г/л, время плавания 11,28 (10,14; 12,22) мин (рис. 1-2).

После одного месяца стресса относительная масса надпочечников увеличивалась на 57%, селезенки и тимуса – снижалась на 23 и 24%. Язвенные поражения слизистой оболочки желудка развивались у 60% животных и характеризовались тяжестью 2,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью пораженностью 3,00 (2,00; 3,00) язвы на крысу и язвенным индексом 6,50 (0,00; 7,00). Концентрация кортизола в крови повышалась на 97%, инсулина – падала на 40%, в результате чего К/И коэффициент превышал его значение в контроле в 3,16 раза. Уровень глюкозы, общих белков и липидов в крови возрастал на 18, 25 и 34% соответственно. Время плавания крыс уменьшалось на 42%. Следовательно, содержание животных в переполненных клетках, уже начиная с первого месяца, вызывает комплекс характерных для стресса изменений – гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой желудка, повышение концентрации кортизола и снижение – инсулина, увеличение К/И коэффициента и содержания метаболитов в крови, уменьшение физической выносливости. В результате этих изменений погибало 8,3% крыс.

Двухмесячный стресс приводил к повышению относительной массы надпочечников на 76%, падению таковой селезенки и тимуса

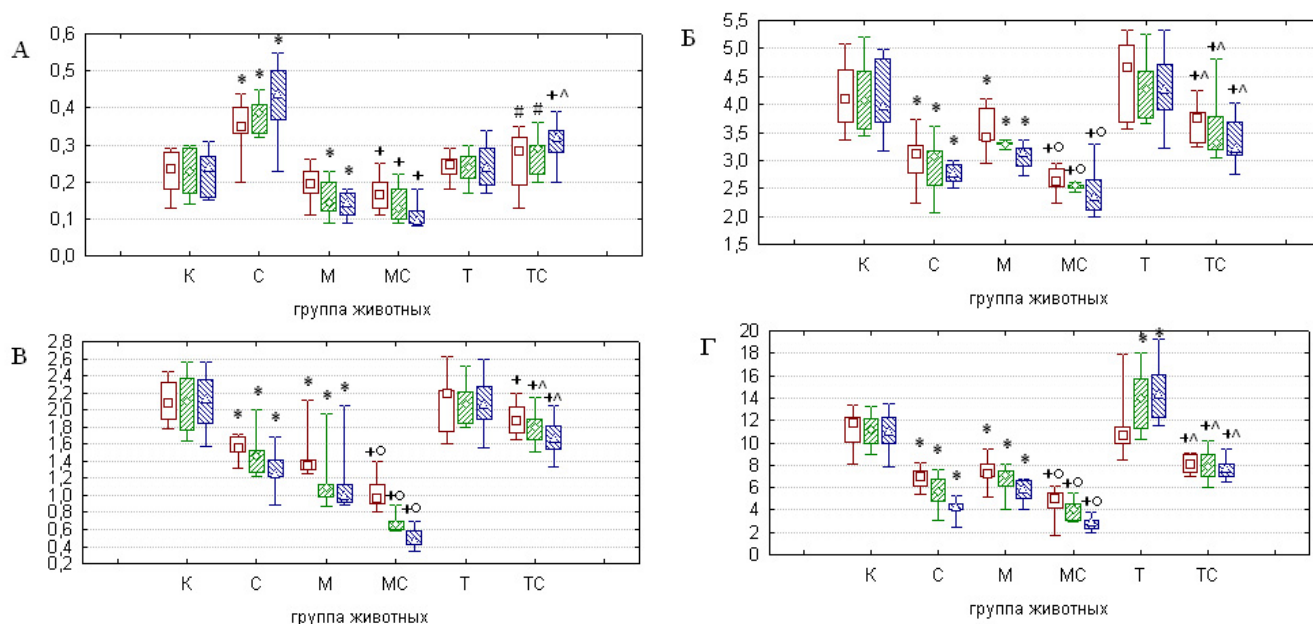


Рис. 1. Влияние тиреоидного статуса на изменения относительной массы надпочечников (А), относительной массы селезёнки (Б), относительной массы тимуса (В) (в баллах) и время плавания (в минутах) (Г) крыс при хроническом стрессе.

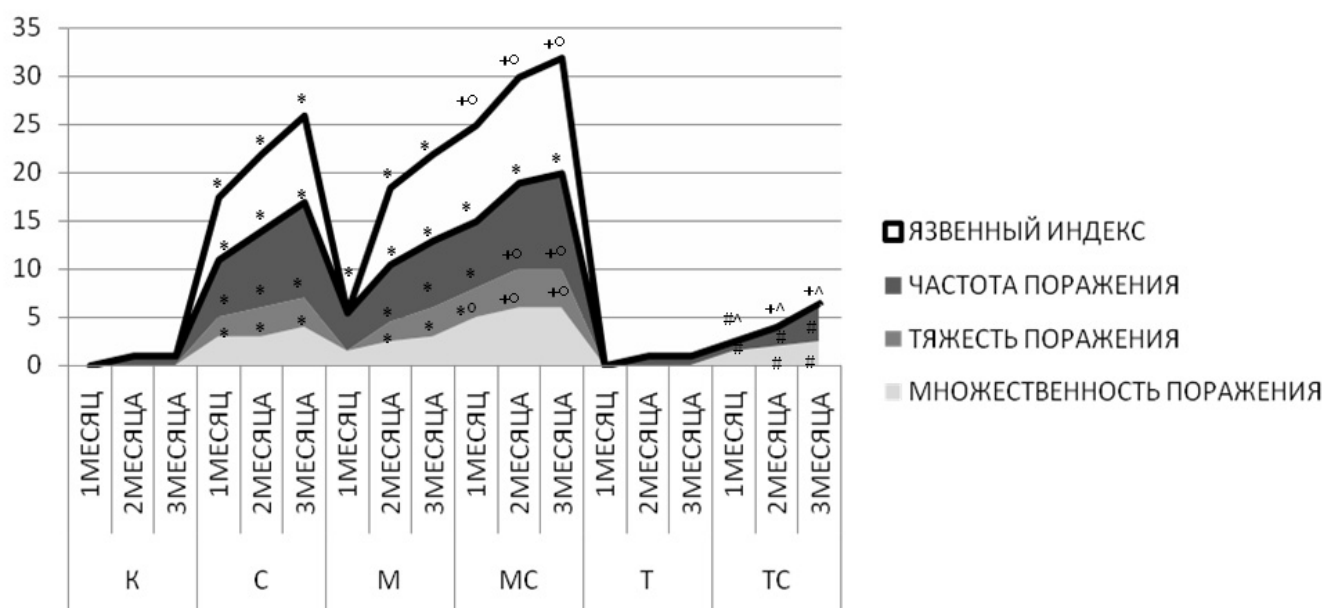


Рис. 2. Влияние тиреоидного статуса на показатели поражения слизистой оболочки желудка крыс при хроническом стрессе.

Примечание. Здесь и на остальных рисунках: 1) обозначения групп животных: К – контроль; С – стресс; М – мерказолил; МС – мерказолил и стресс; Т – тироксин; ТС – тироксин и стресс; 2) обозначения достоверности различий: $P < 0,05$ по отношению: * – к контролю; # – к стрессу без препаратов; + – к контролю и стрессу без препаратов; ° – к группе животных, получавших мерказолил; ^ – к группе животных, получавших тироксин; 3) данные представлены в виде графиков “Box and whisker”, где □, ◇, Δ – медиана; – (LQ; UQ) – верхняя граница нижнего квартиля и нижняя граница верхнего квартиля; – – минимальное и максимальные значения; 4) продолжительность стресса: □ – 1 месяц; ▨ – 2 месяца; ▩ – 3 месяца.

на 23 и 29%, изъязвлению слизистой оболочки желудка у 80% животных с тяжестью поражения 3,00 (2,00; 3,00) балла, множественностью поражения 3,00 (2,00; 4,00) язв на крысу и язвенным индексом 8,00 (7,00; 9,00). Концентрация кортизола в крови возрастала на 119%, инсулина – уменьшалась на 80%. Вследствие этого К/И коэффициент был больше, чем в контроле в 5,03 раза. Уровень глюкозы и общего белка в крови увеличивался на 32%, липидов – на 35%. Время плавания животных снижалось на 49%. Смертность составляла 13,9%. По сравнению со стрессом продолжительностью один месяц были большими: язвенный индекс – в 1,2 раза, содержание кортизола – на 24%, глюкозы – на 17%. Концентрация инсулина была меньше на 7%, а время плавания – на 13%. Следовательно, увеличение продолжительности стрессового воздействия приводит к нарастанию напряженности общего адаптационного синдрома, о чем свидетельствует и в 1,25 раза более высокий К/И коэффициент.

После 3 месяцев скученного содержания крыс относительная масса надпочечников повышалась на 96%, селезенки и тимуса – падала на 28 и 41%. Язвенные поражения слизистой желудка наблюдались у всех животных и имели тяжесть 3,00 (3,00; 3,00) балла, множественность поражения 4,00 (4,00; 5,00) язвы на крысу и язвенный индекс 9,00 (8,00; 9,00). Уровень кортизола в крови возрастал на 183%, инсулина – уменьшался на 89%, что вызывало увеличение К/И коэффициента в 7,24 раза. Содержание общих белков и липидов в крови увеличивалось на 37 и 47%. Концентрация глюкозы, в отличие от стресса продолжительностью один и два месяца, не повышалась, а снижалась – на 41%. Время плавания животных было меньше, чем в контроле, на 60%. По отношению к двухмесячному стрессу язвенный индекс был большим в 1,1 раза, как и уровни кортизола – на 67%, общих белков и липидов – на 7 и 10%, величина К/И коэффициента – в 1,42 раза. Концентрация глюкозы была меньше на 75%, инсулина на 5%. Время плавания было короче на 12%. По сравнению с одним месяцем стресса изменение всех показателей было достоверным. Следовательно, трехмесячное

содержание крыс в переполненных клетках характеризуется наибольшей интенсивностью стресс-реакции, приводящей к наиболее значительной гибели животных – 33,3%, что в 2,4 раза больше, чем после двух месяцев, и в 4,0 раза больше, чем после одного месяца стресса.

Мерказолил приводил к снижению прироста массы тела крыс на 6, 14 и 21%, частоте сердечных сокращений на 19, 28 и 30% через один, два и три месяца его введения. Также тиреостатик вызывал уменьшение относительной массы селезенки и тимуса на 17 и 33%, на 18 и 47%, 20 и 52% после одного, двух и трех месяцев соответственно, относительной массы надпочечников – на 39 и 43% после двух и трех месяцев. Относительная масса селезенки и тимуса через два и три месяца гипотиреоза была ниже, чем через один, надпочечников – только после трех месяцев. Мерказолил приводил к прогрессирующему по мере развития гипотиреоза изъязвлению слизистой оболочки желудка: через 1 месяц – у 40% животных с тяжестью поражения 0,00 (0,00; 2,00) балла, множественностью поражения 1,50 (0,00; 2,00) язвы на крысу и язвенным индексом 0,00 (0,00; 7,00); через 2 месяца – у 60% животных с тяжестью поражения 2,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью поражения 2,50 (2,00; 3,00) язвы на крысу и язвенным индексом 8,00 (0,00; 9,00); через 3 месяца – у 70% животных с тяжестью поражения 3,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью поражения 3,00 (2,00; 4,00) язвы на крысу и язвенным индексом 9,00 (0,00; 10,00). Уровень кортизола и инсулина в крови падал – на 28 и 55% после одного месяца введения мерказолила, на 26 и 93% после двух месяцев, на 35 и 101% после трех месяцев. При этом содержание кортизола было одинаковым на всем протяжении введения препарата, а инсулина – снижалось по мере его продолжительности. Величина К/И коэффициента превышала контроль в 1,47, 2,16 и 2,25 раза через один, два и три месяца скученного содержания гипотиреоидных животных. Концентрация глюкозы в крови уменьшалась на 34, 38 и 39%, общего белка – на 9, 11 и 16% после одного, двух и трех месяцев, липидов, напротив, возрастала – на 34% после одного и двух месяцев и на 48% после трех

месяцев. Уровень общего белка через два месяца введения мерказолила был меньшим, а глюкозы и липидов – таким же, как через один месяц. После трех месяцев применения препарата содержание глюкозы и липидов достоверно отличалось от такового после двух и одного месяцев, белка – было таким же, как после двух месяцев, и меньшим, чем после одного месяца. Время плавания гипотиреоидных крыс было меньше, чем в контроле: через один месяц введения мерказолила на 41%, через два месяца в той же степени – на 36%, через три месяца в большей мере, чем через два и через один – на 46%. Следовательно, угнетение функции щитовидной железы само по себе вызывало развитие характерных для стресса изменений – инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой оболочки желудка, увеличение К/И коэффициента, снижение физической выносливости животных. Вследствие этого наблюдалась гибель гипотиреоидных животных – 5,6% после одного месяца, 8,3% после двух месяцев и 13,9% после трех месяцев.

Стрессирование крыс, получавших тиреостатик, не сопровождалось возрастанием относительной массы надпочечников и приводило к дальнейшему уменьшению относительной массы селезенки и тимуса – на 17 и 18% через один месяц, на 18 и 19% через 2 месяца и на 18 и 25% через три месяца. Относительная масса надпочечников была одинаковой после одного и двух месяцев, а через три месяца – меньшей, чем через один, селезенки – одинаковой, тимуса – меньшей после второго месяца по сравнению с первым и после третьего месяца по сравнению со вторым и первыми месяцами воздействия. По отношению к контролю относительная масса всех изученных органов была меньшей: надпочечников – на 29, 48 и 66%, селезенки – на 34, 36 и 38%, тимуса – на 51, 66 и 77% соответственно после одного, двух и трех месяцев содержания животных в условиях перенаселенности. По сравнению со стрессом у эутиреоидных животных относительная масса надпочечников была ниже на 86, 124 и 162%, селезенки и тимуса – на 11 и 27%, 13 и 37%, 10 и 36% через один, два и три месяца воздействия. Т.е. степень снижения относительной массы селезен-

ки и тимуса при стрессировании гипотиреоидных крыс была меньшей: на 6% через 1 месяц стресса, на 5 и 10% через два месяца, на 8 и 16% через 3 месяца. Следовательно, при стрессе на фоне гипотиреоза не развивается гипертрофия надпочечников и ослабляются инволютивные изменения селезенки и тимуса.

Учитывая, что, во-первых, разрастание надпочечников при стрессе связано с повышением секреции адренокортикотропного гормона и что, во-вторых, тимолимфатическую инволюцию обуславливают глюкокортикоиды, это может свидетельствовать об ослаблении ответа гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы на стрессовые воздействия при гипотиреозе. В этих условиях кора надпочечников не в состоянии обеспечить повышенный выброс кортикостероидов в кровь. Действительно, концентрация кортизола в крови у после стрессирования гипотиреоидных крыс по отношению к группе мерказолил не возрастала и была одинаковой на всем протяжении эксперимента. Учитывая ее снижение, связанное с самим гипотиреозом, она оставалась ниже, чем в контроле, на 23, 27 и 37% после одного, двух и трех месяцев скученного содержания таких животных и была меньше, чем после стресса у эутиреоидных крыс: на 120% через один месяц, на 146% через два месяца и на 220% через три месяца воздействия. Уровень инсулина в крови по отношению к группе мерказолил прогрессивно уменьшался на 6, 14 и 16%, в результате чего становился ниже по сравнению с контролем на 61, 107 и 117% и был меньше, чем после стресса у эутиреоидных животных, на 21, 27 и 28% через один, два и три месяца воздействия соответственно. Величина К/И коэффициента при стрессировании гипотиреоидных крыс по отношению к животным, получавшим мерказолил, возрастала в 1,20, 1,42 и 1,56 раза, в результате чего составила 1,64, 2,24 и 2,52 после одного, двух и трех месяцев стресса и превышала соответствующий контроль в 1,76, 3,07 и 3,50 раза. По сравнению с повышением К/И коэффициента при стрессе у эутиреоидных крыс его увеличение при стрессе у гипотиреоидных было меньшим: в 2,63 раза после одного месяца воздействия, в 3,54 раза –

после двух и в 4,64 – после трех. Следовательно, гипотиреоз предотвращает повышение концентрации кортизола и способствует более значительному падению уровня инсулина в крови при хроническом стрессовом воздействии, что определяет менее выраженное возрастание К/И коэффициента, свидетельствующее о снижении напряженности компенсаторных механизмов в этих условиях.

В соответствии с описанными изменениями содержания инсулина находятся сдвиги концентрации глюкозы в крови стрессированных гипотиреоидных крыс: она не возрастала, как после стресса у эутиреоидных животных, а снижалась по отношению к группе мерказолил: в одинаковой степени – на 9% после одного и двух месяцев стресса и в большей степени – на 20% после трех, вследствие чего была меньше, чем в контроле, на 43, 47 и 59% и меньше, чем после стресса у эутиреоидных крыс, на 61, 79 и 18% на соответствующих сроках эксперимента. Уровень общего белка, в отличие от его изменения при стрессировании эутиреоидных животных, не повышался, а градуально падал: по отношению к группе мерказолил на 4, 5 и 6% и поэтому был ниже по сравнению с контролем на 13, 16 и 22% и по сравнению со стрессом у эутиреоидных крыс на 38, 48 и 59% после одного, двух и трех месяцев. Содержание общих липидов, как и при стрессе у эутиреоидных животных, повышалось – по сравнению с крысами, получавшими тиреостатик, на 16, 14 и 11%, однако это увеличение было менее выраженным – на 18, 21 и 36% через один, два и три месяца воздействия. Концентрация общих липидов в крови была одинаковой после одного и двух месяцев воздействия, а через три – меньшей, чем через два и один. Но, учитывая ее возрастание, вызванное самим мерказолилом, уровень липидов в крови был выше, чем в контроле, на 50, 48 и 59% и выше, чем после стресса у эутиреоидных животных, на 16, 13 и 12%. Следовательно, гипотиреоз изменяет направленность изменений содержания белков в крови на всем протяжении стресса, глюкозы после одного и двух месяцев, а после трех месяцев – способствует его большему падению и определяет более существен-

ное повышение концентрации общих липидов в крови стрессированных крыс на всех сроках эксперимента.

Поскольку при стрессе в условиях гипотиреоза секреция кортикостероидов корой надпочечников не повышается, адаптивные возможности организма снижаются. В полном соответствии с этим положением находятся обнаруженные нами большие по сравнению со стрессированными эутиреоидными животными повреждения слизистой оболочки желудка, снижение устойчивости к физической нагрузке, гибель крыс.

После одного месяца стресса язвенные поражения слизистой оболочки желудка развивались у 70% гипотиреоидных животных и характеризовались тяжестью 3,00 (0,00; 3,00) балла, множественностью поражения 5,00 (4,00; 5,00) язв на крысу и язвенным индексом 10,00 (0,00; 11,00). После двух месяцев язвы наблюдались у 90% гипотиреоидных животных с такими же тяжестью – 4,00 (3,00; 4,00) балла и множественностью поражения – 6,00 (5,00; 6,00) язвы на крысу и большим язвенным индексом – 11,00 (10,00; 12,00). После трех месяцев ульцерация слизистой оболочки желудка отмечалась у всех животных и имела большую по сравнению с двумя и одним месяцами тяжесть – 4,00 (4,00; 4,00) балла, большую по сравнению с одним месяцем множественность – 6,00 (6,00; 7,00) язв на крысу и больший по сравнению с двумя и одним месяцами язвенный индекс – 12,00 (11,00; 13,00). По сравнению с группой мерказолил тяжесть поражения была больше на 3,0, 2,0 и 1,0 балл, множественность поражения – в 3,3, 2,4 и 2,0 раза, язвенный индекс – на 10,0 через один месяц и на 3,0 через два и три месяца воздействия. По отношению к стрессу у эутиреоидных животных были большими тяжесть и множественность поражения – в 1,3 и 2,0 раза после двух месяцев, в 1,3 и 1,5 раза после трех месяцев. Язвенный индекс был большим на всем протяжении стресса: на 3,5 через один месяц и на 3,0 через два и три месяца.

Время плавания после стрессирования гипотиреоидных крыс прогрессивно уменьшалось: по сравнению с животными, получавшими мерказолил, на 19, 27 и 26%, в результа-

те чего становилось меньше, чем в контроле, на 60, 63 и 72% соответственно через один, два и три месяца воздействия. По отношению к его значению у стрессированных эутиреоидных крыс время плавания было меньшим: на 18% после одного месяца стресса, на 14% после двух и на 12% после трех месяцев. Следовательно, гипотиреоз способствует развитию более значительных повреждений слизистой оболочки желудка и в большей степени снижает физическую выносливость животных при хроническом стрессе. Все это свидетельствует об угнетении под его влиянием общей устойчивости организма. Данный вывод подтверждается большей смертностью стрессированных гипотиреоидных крыс: после одного месяца стресса погибало 16,7% таких животных, после двух месяцев – 33,3%, после трех месяцев в 1,7 раза больше, чем после двух, и в 3,3 раза больше, чем после одного, – 55,6%. Смертность крыс была в 2,4 и 1,7 раза выше по сравнению с ее величиной при двух- и трехмесячном стрессе без тиреостатика.

Введение тироксина не сопровождалось изменением прироста массы тела животных, частоты сердечных сокращений, что дало основание рассматривать примененные дозы как малые, близкие к физиологическим. Тироксин не влиял на относительную массу изученных органов, гормональный и метаболический профили крови. Значения К/И коэффициента составили 0,80, 0,85 и 0,86 через один, два и три месяца применения тироксина, т.е. были меньше, чем у интактных крыс в 1,25, 1,18 и 1,16 раза соответственно. Вместе с тем тироксин увеличил время плавания животных на 25% после двух месяцев его применения и в такой же мере – на 29% после трех.

При содержании крыс в переполненных клетках тироксин существенно ограничил изменения относительной массы стресс-сенситивных органов. По отношению к группе тироксин относительная масса надпочечников повышалась после трех месяцев стресса – на 38% и превышала контроль на такую же величину только на этом сроке. Относительная масса селезенки по сравнению с ее значением в группе животных, получавших тироксин, уменьшалась на 22, 23 и 25% через один, два

и три месяца стресса, в результате чего становилась ниже, чем в контроле, на 9% после одного месяца воздействия и на 18% после двух и трех. Относительная масса тимуса по отношению к группе тироксин через один месяц стресса не изменялась, через два – падала на 12%, через три – на 19%. По сравнению с контролем она была меньше на 9, 14 ($0,05 < P < 0,1$) и 22% после одного, двух и трех месяцев воздействия. По отношению к значениям относительной массы указанных органов у стрессированных крыс, не получавших тироксин, относительная масса надпочечников была ниже – на 29, 48 и 58%, а селезенки и тимуса, напротив, выше – на 14 и 15%, 5 и 15%, 10 и 19% через один, два и три месяца стресса.

Ульцерация слизистой оболочки желудка после одного месяца стресса наблюдалась у 10% получавших тироксин животных и характеризовалась тяжестью поражения 0,00 (0,00; 0,00) балла, множественностью 1,50 (0,00; 2,00) язвы на крысу и язвенным индексом 0,00 (0,00; 0,00). После двух месяцев – у 20% таких животных с тяжестью поражения 0,00 (0,00; 0,00) балла, множественностью 2,00 (2,00; 2,00) язвы на крысу и язвенным индексом 0,00 (0,00; 0,00). После трех месяцев – у 40% животных и имела тяжесть поражения 0,00 (0,00; 2,00) балла, множественность 2,50 (2,00; 4,00) язвы на крысу и язвенный индекс 0,00 (0,00; 7,00). Значение язвенного индекса через два месяца нахождения в условиях перенаселенности получавших тироксин животных было меньшим, чем после одного, а через три – меньшим, чем после двух и одного месяцев. По сравнению с величиной параметров изъязвления при стрессе у крыс, не получавших тироксин, были меньшими: тяжесть поражения – на 3,0 балла через два и три месяца, его множественность – в 1,5 и 1,6 раза после двух и трех месяцев. Частота поражения была меньшей на всем протяжении стресса – на 50% через один месяц, на 60% через два и три месяца. Язвенный индекс также был менее значительным после одного, двух и трех месяцев воздействия: на 6,5, 8,0 и 9,0.

Концентрация кортизола в крови стрессированных на фоне тироксина крыс увеличивалась по отношению к группе тироксин на 29, 28 и 32%, инсулина – снижалась на 33, 38 и

34% через один, два и три месяца стресса. В результате уровень этих гормонов отличался от контроля: кортизола – был выше на 31, 30 и 32%, инсулина – ниже на 14, 56 и 57% после одного, двух и трех месяцев воздействия. При этом концентрация кортизола в крови через три месяца была более высокой, чем через два и один месяц, а инсулина – одинаковой. По сравнению с содержанием кортизола в крови животных, перенесших стресс без тироксина, его концентрация была меньше – на 66, 89 и 151%, а инсулина больше – на 26, 24 и 32% после одного, двух и трех месяцев стресса. К/И коэффициент после стресса у получавших тироксин крыс по отношению к группе тироксин возрастал в 1,75, 1,86 и 1,84 раза и составлял 1,40 через один месяц скученного содержания, 1,58 через два и три месяца. По сравнению с контролем он был в 1,51, 2,16 и 2,19 раза большим, а по сравнению с его величиной у стрессированных без тироксина животных – меньшим: в 2,10, 2,32 и 3,30 раза после одного, двух и трех месяцев стресса. Т.е. степень его повышения при стрессе на фоне тироксина была в 1,81, 2,70 и 3,93 раза меньшей, чем при таком же воздействии без препарата. Уровень метаболитов в крови стрессированных получавших тироксин крыс по отношению к группе тироксин через один месяц не изменялся. Через два месяца повышалось содержание общих липидов – на 6%, через три месяца – глюкозы, общих белков и липидов: на 20, 9 и 15% соответственно. В результате по сравнению с контролем концентрация всех метаболитов была более высокой: глюкозы на 9 и 21% после двух и трех месяцев, белков и липидов – на 10 и 15% после трех месяцев. По отношению к уровню метаболитов при стрессе у не получавших тироксин животных и у получавших препарат достоверно отличались: содержание глюкозы – было ниже на 8 и 23% через один и два месяца и выше на 62% через три месяца, концентрация общих белков и липидов была ниже на 24 и 29% через один месяц, на 27 и 29% через два месяца, на 27 и 32% через три месяца воздействия. Время плавания крыс при стрессе на фоне тироксина уменьшалось по сравнению с нестрессированными животными, получавшими препарат, на 18, 53 и 59% после одного, двух и трех

месяцев. Но, учитывая его повышение, связанное с применением тироксина, время плавания по отношению к его величине у контрольных крыс снижалось лишь на 29, 28 и 30% и было на 13, 21 и 30% большим по сравнению с таковым у животных, перенесших одно-, двух- и трехмесячный стресс без препарата. Следовательно, тироксин повышает физическую выносливость животных и минимизирует ее снижение при стрессе, в условиях которого он предупреждает повышение относительной массы надпочечников после одного и двух месяцев воздействия и ограничивает его после трех, как и снижение относительной массы селезенки и тимуса на всем протяжении скученного содержания крыс, лимитирует изъязвление слизистой оболочки желудка, увеличение концентрации в крови кортизола и падение – инсулина, возрастание К/И коэффициента, сдвиги метаболической картины крови: устраняет их после одного месяца стресса, как и повышение уровня общих белков и липидов после двух месяцев, минимизирует увеличение содержания глюкозы в крови в этот период, а также общих белков и липидов после трех месяцев, одновременно изменяя направленность сдвига концентрации глюкозы. Совокупность этих результатов указывает на повышение тироксином общей устойчивости организма, что доказывается меньшей смертностью стрессированных на его фоне крыс: после одного месяца стресса погибало 5,6% животных, после двух месяцев – 8,3%, после трех месяцев – 13,9%, что было в 2,4 раза меньше по сравнению со смертностью при трехмесячном стрессе у крыс, не получавших тироксин.

Заключение

Характер взаимоотношений нейроэндокринных комплексов при стрессе обусловлен генетически [9] и зависит от функциональной активности эндокринных желез [10, 11]. Изменение последней может вносить определенную специфику в развитие стресс-реакции и вызывать неоднозначные эффекты. В связи с этим в данной работе исследовалось влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на интенсивность стресс-реакции при хроническом

стрессовом воздействии. Было обнаружено, что длительное скученное содержание животных, начиная с первого месяца, вызывает комплекс характерных для стресса изменений – гипертрофию надпочечников, инволюцию селезенки и тимуса, ulcerацию слизистой оболочки желудка, изменения концентрации метаболитов, кортизола и инсулина в крови, возрастание К/И коэффициента, снижение физической выносливости. Интенсивность стресс-реакции нарастает по мере стрессового воздействия, что приводит к повышению смертности крыс с увеличением его продолжительности. Угнетение функции щитовидной железы мерказолилом само по себе вызывает инволюцию селезенки и тимуса, изъязвление слизистой желудка, возрастание К/И коэффициента, уменьшение физической выносливости и гибель животных. При стрессе гипотиреоз препятствует гипертрофии надпочечников, повышению концентрации кортизола в крови, уменьшает степень инволюции селезенки и тимуса и возрастания К/И коэффициента, способствует более значительному по отношению к контролю падению уровня инсулина, повышению концентрации общих липидов в крови, изменяет направленность изменения содержания белков в крови на всем протяжении стресса, глюкозы после одного и двух месяцев, а после трех месяцев – способствует его большему снижению по сравнению с контролем. В целом, это указывает на уменьшение мобилизации компенсаторных механизмов, что подтверждается более существенными язвенными повреждениями слизистой оболочки желудка, снижением физической выносливости и гибелью животных. С другой стороны, тироксин ограничивает повышение относительной массы надпочечников, концентрации кортизола в крови, падение относительной массы селезенки и тимуса, уровней инсулина и глюкозы (через три месяца), возрастание К/И коэффициента, минимизирует изменения метаболического профиля крови. Эти результаты свидетельствуют о снижении интенсивности стресс-реакции, что доказывается меньшими изъязвлением слизистой оболочки желудка, снижением физической выносливости и смертностью животных. Данные результаты могут быть объяснены прямым дей-

ствием тиреоидных гормонов на клетки различных органов, в том числе и обеспечивающих адаптивные реакции организма, которое опосредовано взаимодействием йодтиронинов с их рецепторами, и непрямым, связанным с влиянием тиреоидных гормонов на интеграцию симпатических сигналов в клетках-мишенях. Существует и третья возможность – воздействие йодтиронинов на преавтономные нейроны в центральной нервной системе, расположенные в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [12].

Литература

1. Филаретов, А.А. Функциональное значение многозвенного построения гипоталамо-гипофизарных нейроэндокринных систем / А.А. Филаретов // Успехи физиол. наук, 1996. – № 27 (3). – С. 3-12.
2. Pacak K. [et al.] Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of specificity // Amer. J. Physiol., 1998. – 275. – Vol. N 4. – pt. 2. – R1247 – R1255.
3. Федотчев, А.И. Стресс, его последствия для человека и современные нелекарственные подходы к их устранению. Успехи физиол. наук. 40 (1) : 77-91. 2009.
4. Городецкая, И.В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах // Здоровье. – 2000. – № 7. – С. 25-28.
5. Городецкая, И.В. Снижение напряженности адаптационного синдрома тиреоидными гормонами / И.В. Городецкая, А.П. Божко // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 2000. – № 1. – С. 110-114.
6. Виноградов, В.А. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В.А. Виноградов, В.М. Полонский // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1983. – т. 1. – С. 3-7.
7. Панин, Л.Е. Биохимические механизмы стресса / Л.Е. Панин. – Новосибирск: Наука, 1983. – 232 с.
8. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.
9. Кокс, Т.А. Стресс / Т.А. Кокс. – М.: Медицина, 1981. – 213 с.
10. Фурдуй, Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 239 с.
11. Сидоров, Ю.А. Физиологические аспекты индивидуальной экоадаптации человека / Ю.А. Сидоров // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 1994. – т. 80, № 6. – С. 70-80.
12. Alkemade, A. Central and peripheral effects of thyroid hormone signalling in the control of energy metabolism // Journal of Neuroendocrinology. – 2009. – Vol. 22. – P. 56-63.

Поступила 20.05.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ПРЕОБЛАДАЮЩИЙ ТИП ОТНОШЕНИЯ К БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ОСТЕОАРТРИТОМ

КОРНЕЕВА В.А., ВЕЛИЧИНСКАЯ О.А., КУНДЕР Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Ревматоидный артрит и остеоартрит являются тяжелыми хроническими заболеваниями, которые снижают качество жизни пациентов, нарушают их психологическое равновесие и социальное функционирование, что значительно актуализирует вопрос включения психотерапии в систему реабилитационных мероприятий указанных категорий пациентов. С целью определения типов отношения к болезни проведено психологическое исследование пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом с описанием их специфических личностных особенностей. В группе пациентов с ревматоидным артритом нарушения социальной адаптации выражены в большей степени, чем у пациентов с остеоартритом. Преобладающим типом отношения к болезни у пациентов с ревматоидным артритом является эргопатический, у пациентов с остеоартритом - гармоничный тип.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что большинство пациентов нуждается в психотерапевтической помощи для более успешного лечения.

Ключевые слова: *качество жизни, ревматоидный артрит, остеоартрит, приверженность лечению, тип отношения к болезни.*

Abstract. Rheumatoid arthritis and osteoarthritis are severe chronic diseases, which decrease the quality of life, disturb the physiologic and social status of the patients. Thus the including of psychotherapy in complex system of rehabilitation measures of the patients with rheumatic diseases is a very urgent problem. The aim of the study was to assess the types of attitude towards the disease in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. The specific personal features of these patients were described. In patients with rheumatoid arthritis the disturbance of social adaptation is marked to a greater extent than that in patients with osteoarthritis. The predominant type of attitude towards the disease in patients with rheumatoid arthritis is ergopathic. In patients with osteoarthritis the harmonic type prevails. The results obtained enable us to conclude that the majority of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis need qualified psychological aid for more successful treatment.

Современный подход к совершенствованию медицинских знаний основан на интеграции научных и практических достижений междисциплинарного характера. Все отчетливее заметен пристальный интерес специалистов в области внутренней медицины к проблемам личности, психологии пациентов, изучению соотношений соматического и психического здоровья, к возрастающей

потребности в восполнении дефицита знаний клинической психологии, в необходимости формирования психосоматической модели заболевания [2, 3].

Терапия хронических заболеваний ориентирована во многом на мобилизацию и активацию резервов больного человека. Среди этих резервов большую роль играют психологические возможности его личности. Следует согласиться с В.А.Ташлыковым [12] в том, что болезнь как стрессовая ситуация в жизни пациента активизирует систему значимых отноше-

Адрес для корреспонденции: 210037, г. Витебск, ул.Правды, д.68, кв.148, тел. 8-029-6628893. — Корнеева В.А.

ний, высших регуляторных механизмов, проявляющихся в условиях болезни и лечения, с одной стороны, в характерных способах восприятия, переживаний и оценок, а с другой – в особенностях приспособительного поведения. Знания и учет этих механизмов реагирования на болезнь и терапию могут в значительной степени способствовать эффективности лечения, психологической адаптации и социальной реабилитации пациентов [12].

В последние годы оценка качества жизни (КЖ) является предметом научных исследований и показателем эффективности различных методов лечения [1, 6]. ВОЗ рекомендует определять КЖ как взаимосвязь показателей здоровья человека и социально-экономических факторов, которые определяют как комплекс физических, эмоциональных, психических и интеллектуальных характеристик человека, определяющих его индивидуальную способность к функционированию в обществе [1]. Медицинские аспекты качества жизни включают влияние самого заболевания (его симптомов и признаков), наступающего в результате болезни ограничения функциональной способности, а также влияние лечения на повседневную жизнедеятельность больного [4].

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Распространённость РА среди взрослого населения составляет 0,5-2% [10]. Выраженные клинические проявления, наиболее частая и длительная инвалидность наблюдаются в период активной трудовой деятельности [12]. Авторы многих исследований едины в том, что качество жизни больных РА существенно ниже по сравнению с практически здоровыми лицами [5, 7, 9, 11].

Установлено, что при РА КЖ ниже, чем при системной красной волчанке, саркоидозе, артериальной гипертензии, но выше, чем при рассеянном склерозе [4]. В большинстве исследований показана зависимость КЖ от длительности заболевания, его активности, функциональной недостаточности [4, 5]. Однако в некоторых работах данная зависимость

отрицается [9]. Функциональные нарушения являются основными в формировании качества жизни, но путь, по которому идет больной РА с неуверенностью в завтрашнем дне, болью и усталостью, играет важную роль [13]. Психологические и социальные аспекты РА являются предметом исследования уже многие годы, однако до настоящего времени остается много спорных, недостаточно изученных вопросов, а трактовка некоторых из них весьма противоречива [5, 7, 9]. Среди них – взаимосвязь клинических, психологических и социальных характеристик больных РА, закономерности формирования реакции на заболевание. Работы по комплексной оценке качества жизни как интегрального показателя здоровья единичны, мало изучены факторы, влияющие на КЖ.

При обследовании пациентов с РА авторами были выявлены некоторые особенности в их профиле психологической защиты по сравнению с контрольной группой здоровых лиц [4]. У таких больных отмечается уменьшение средних величин по каждому типу психологической защиты, что указывает на снижение адаптивных способностей, хотя форма профиля (т.е. относительное преобладание разных механизмов) практически одинакова для обеих групп. Напряженность некоторых защит (компенсации, вытеснения) оказалась прямо связанной с эффективностью лечения. Установлено, что профили психологической защиты при разных клинических вариантах РА также различны. Доминирующим типом психологической защиты является механизм реактивных образований. Отрицание, проекция и интеллектуализация используются данными больными одинаково часто, реже – регрессия и еще реже – вытеснение и замещение.

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. Заболеваемость ОА составляет 8,2 на

100000 населения, 20% населения земного шара имеют признаки данного заболевания, а у лиц старше 75 лет рентгенологические признаки ОА наблюдаются у 100% обследованных лиц. Коксартроз и гонартроз являются частой причиной инвалидизации пациентов [14]. Эти заболевания суставов приводят к изменению качества жизни и снижают его по мере нарастания тяжести заболевания. В связи с этим особое внимание медицинского персонала должно быть обращено на оценку восприятия состояния самим пациентом. Восприятие же больным состояния своего здоровья и изменений характера жизни зависит от заболевания.

Болезнь всегда индивидуальна, она поражает конкретного человека, и, чтобы найти средства для ее лечения, врач должен представлять себе не только внешнюю, но и внутреннюю картину болезни, видеть возможные психологические предпосылки и последствия патологических процессов, понимать измененную болезнью личность пациента [8, 11].

Многие исследования выявили, что КЖ и приверженность лечению (ПЛ) зависят от типа отношения к болезни (ТОБ). Определение преобладающего ТОБ у данной группы пациентов необходимо для диагностики и выработки рационального интегрированного подхода фармакологического и нефармакологического методов терапии. Это способствует определению дифференцированных, учитывающих индивидуальные особенности пациентов методик лечения, повышающих эффективность медицинской помощи и качество жизни пациентов [10].

Цель исследования – установить преобладающий тип отношения к болезни у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом.

Методы

Всего в исследовании принял участие 41 пациент ревматологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница». Обследовано 22 пациента с РА, из них мужчин было 7 (32%), женщин – 15 (68%). Средний возраст пациентов в данной группе составил $59,3 \pm 7,2$ года. Диагноз РА выставял-

ся в соответствии с модифицированными критериями ACR (American College of Rheumatology) [15]. Также обследовано 19 пациентов с ОА, из них мужчин было 8 (42%), женщин – 11 (58%). Средний возраст пациентов с ОА составил $55,3 \pm 6,5$ года. Диагноз верифицировался в соответствии с критериями ОА [14]. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были опрошены по методике ТОБОЛ (определение преобладающего типа отношения к болезни) [1]. С помощью данного опросника возможно выявить 12 типов отношения пациента к болезни, а именно:

1. Гармоничный тип – трезвая оценка своего состояния без склонности преувеличивать его тяжесть и без оснований видеть всё в мрачном свете, но и без недооценки тяжести болезни: стремление во всём активно содействовать успеху лечения; нежелание обременять других тяготами ухода за собой.

2. Эргопатический тип – уход от болезни в работу, характерно ответственное, одержимое отношение к работе, избирательное отношение к обследованию и лечению, обусловленное стремлением сохранить возможность продолжения активной трудовой деятельности.

3. Анозогнозический тип – активное отбрасывание мысли о болезни, о возможных её последствиях; приписывание проявлений болезни случайным обстоятельствам, отказ от обследования и лечения; желание обойтись «своими средствами», пренебрежение, легкомысленное отношение к болезни и лечению.

4. Тревожный тип – непрерывное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни, возможных осложнений, неэффективности и даже опасности лечения, поиск его новых способов, жажда дополнительной информации о болезни, выраженный интерес к объективным данным о заболевании, настроение тревожное; защитой от тревоги становятся приметы и ритуалы.

5. Ипохондрический тип – сосредоточение на субъективных и иных неприятных ощущениях, стремление постоянно рассказывать о них окружающим; преувеличение действительных и высказывание несуществующих

болезней и страданий, сочетание желания лечиться и неверия в успех; требование тщательного обследования, и, в то же время, боязнь вреда и болезненности процедур.

6. Неврастенический тип – поведение по типу «раздражительной слабости», вспышки раздражения, особенно при болях, при неприятных ощущениях, при неудачах лечения; раздражение нередко изливается на первого попавшегося и завершается раскаяниями и слезами; непереносимость болевых ощущений, нетерпеливость, неспособность ждать облегчения.

7. Меланхолический тип – удрученность болезнью, неверие в выздоровление, в возможное улучшение и эффект лечения; активные депрессивные высказывания вплоть до суицидных мыслей, пессимистический взгляд на всё вокруг, неверие в успех лечения даже при благоприятных объективных данных.

8. Апатический тип – полное безразличие к своей судьбе, к исходу болезни, к результатам лечения; пассивное подчинение процедурам и лечению при настойчивом побуждении со стороны, утрата интереса к жизни, ко всему, что ранее волновало.

9. Сенситивный тип – чрезмерная озабоченность возможностью неблагоприятного впечатления, которое могут произвести на окружающих сведения о его болезни; опасения, что окружающие станут его избегать, считать неполноценным, пренебрежительно или с опаской относиться, распускать неблагоприятные слухи о причине и природе болезни; боязнь стать обузой для близких из-за болезни и неблагоприятного отношения с их стороны в связи с этим.

10. Эгоцентрический тип – «уход в болезнь», выставление напоказ близким и окружающим своих страданий и переживаний с целью полностью завладеть их вниманием; требование исключительной заботы о себе, постоянное желание показать другим своё особое положение, исключительность своей болезни.

11. Паранойяльный тип – уверенность в том, что болезнь – результат чьего-то умысла, крайняя подозрительность к лекарствам и процедурам, стремление приписывать воз-

можные осложнения и побочные действия лекарств халатности или злему умыслу врачей и персонала, обвинения и требования наказания в связи с этим.

12. Дисфорический тип – доминирует мрачно – озлобленное настроение, постоянный угрюмый вид; зависть и ненависть к здоровым, вспышки крайней озлобленности со склонностью винить в своей болезни других, требование особого внимания к себе, подозрительность к процедурам и лечению, депотическое отношение к близким – требование во всём ему угодать.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных клинико-экспериментально-психологического исследования проводился как в группе пациентов с заболеваниями суставов в целом, так и путем сопоставления групп с изучаемыми нозологическими формами. По результатам исследования установлено, что у пациентов с РА эргопатический тип составляет 36%, гармоничный тип – 23%, сенситивный – 14%, что свидетельствует об отсутствии выраженной социальной дезадаптации в связи с ситуацией болезни. Вероятно, это связано с «поведенческой» формой защиты в форме «ухода в работу», а следовательно, неосознаваемого «отрицания» болезненных проявлений. Клинико-психологический опрос позволил выявить, что пациентов с РА отличает старательность, добросовестность, терпеливость, что соответствует внутреннему запрету на открытое выражение агрессивных побуждений и враждебных импульсов; потребность в самопожертвовании, сочетающаяся со сверхнравственным поведением, выраженная потребность в физической активности до развития заболевания.

Сенситивный тип отношения к болезни (14%), проявляющийся в чрезмерной ранимости, уязвимости, озабоченности возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о болезни, колебании настроения, свидетельствует об элементах интерпсихической дезадаптации преимущественно в коммуникативной сфере больных. Другие типы составляют 27%.

У 52% опрошенных пациентов с ОА был выявлен гармоничный тип отношения к болезни, у 19% – эргопатический тип у 20% – сенситивный, другие типы составили 9% (смешанные типы).

Данное исследование показало, что у пациентов с РА имеются более выраженные нарушения социальной адаптации в связи с данным заболеванием, чем у больных ОА. Отмечается противоречивость отношения к болезни у пациентов с РА, проявляющаяся в таких тенденциях, как отрицание болезненных проявлений, озабоченность ими, наличие негативных переживаний, связанных с заболеванием. Подобное отношение к болезни не может не затруднять процесс лечения и способствует снижению эмоциональному фону пациентов, депрессивным переживаниям, а также усугублению болезненной симптоматики. При этом эргопатический тип личностного реагирования на болезнь соотносится с доминированием защитного механизма «компенсации», проявляющегося в попытках найти замену реального или воображаемого недостатка, дефекта другим качеством.

Полученные данные свидетельствуют о сужении спектра адаптивного реагирования на заболевание, проявляющегося преимущественно в виде гиперсоциализированного стиля поведения с «уходом в работу» и своеобразной «ограниченности». Такие реакции у пациентов, страдающих РА, возможно, возникли в результате хронического стресса, вызванного болезнью.

Сенситивный тип отношения к болезни характеризуется чрезмерной ранимостью, озабоченностью возможными неблагоприятными впечатлениями, которые могут произвести на окружающих сведения о болезни, способны приводить к нарастанию комплекса неполноценности у больных. Эта группа пациентов нуждается в дополнительном внимании лечащего врача для коррекции поведенческих расстройств, усугубляющих восприятие своего заболевания, с целью улучшить качество жизни пациентов с РА.

В целом можно предположить, что нарастание выраженности болезненных проявле-

ний при заболеваниях суставов ведет к формированию дезадаптивных типов реагирования на болезнь преимущественно с интрапсихической и интерпсихической направленностью эмоционально-поведенческих девиаций.

Полученные данные позволяют, таким образом, при комплексном медико-психологическом исследовании обратить особое внимание на особенности переживаний и отношений пациентов с целью обоснования психодиагностики и совершенствования техник психотерапии.

Заключение

1. В группе пациентов с ревматоидным артритом у 41% обследованных лиц выявлены выраженные нарушения социальной адаптации, связанные с имеющимся заболеванием. Преобладающим типом отношения к болезни у пациентов с ревматоидным артритом является эргопатический.

2. В группе пациентов с остеоартритом нарушения социальной адаптации выражены в меньшей степени, чем у пациентов с ревматоидным артритом. Преобладающим типом отношения к болезни является гармоничный тип.

3. Пациенты с ревматоидным артритом и остеоартритом, имеющие признаки нарушения социальной адаптации, нуждаются в дополнительном внимании медицинского персонала с целью коррекции поведенческих расстройств, усугубляющих восприятие заболевания, и, в целом, повышения качества жизни пациентов с ревматоидным артритом.

Литература

1. Вассерман, Л. И. Внутренняя картина болезни в структуре качества жизни у больных с соматической патологией / Л. И. Вассерман, Е. Н. Трифонова, В. Л. Федорова // Сибир. психол. журн. – 2008. – № 27. – С. 67-71.
2. Губарь, Е. Е. Некоторые аспекты комбинированной базисной терапии ревматоидного артрита / Е. Е. Губарь, А. Г. Бочкова, Н. В. Бунчук // Науч.-практ. ревматол. – 2006. – № 1. – С. 49-55.
3. Губачев, Ю. М. Клинико-физиологические основы психосоматических соотношений / Ю. М. Губачев, Е. М. Стамбровский. – Л.: Медицина, 1981. – С. 68-70.

4. Зайцева, Т. В. Оценка качества жизни больных ревматоидным артритом / Т. В. Зайцева, Г. Г. Багирова // Тер. архив. – 2000. – № 12. – С. 38-41. Методика для психологической диагностики типов отношения к болезни: метод. рекомендации / Л. И. Вассерман [и др.]. – Л., 1987. – 54 с.
5. Коршунов, Н. И. Проблемы, психические нарушения и качество жизни больных ревматоидным артритом / Н. И. Коршунов, Е. А. Григорьева, Л. В. Капустина // Тер. архив. – 1991. – № 8. – С. 100-104.
6. Кочюнас, Р. Психологические аспекты ревматоидного артрита / Р. Кочюнас, Г. Гуобис // Ревматология. – 1983. – № 1. – С. 60-67.
7. Кремлева, О. В. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни / О. В. Кремлева, Г. Б. Колотова // Науч. - практ. ревматол. – 2004. – № 2. – С. 14-18.
8. Крыжановская, Н. С. Ревматоидный артрит в свете психологических проблем / Н. С. Крыжановская // Тер. архив. – 2000. – № 5. – С. 79-82.
9. Месникова, И. Л. Влияние психоэмоционального состояния и личностных особенностей на качество жизни больных ревматоидным артритом / И. Л. Месникова // Здравоохранение. – 2002. – № 3. – С. 12-15.
10. Насонов, Е. Л. Ревматология. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов. – М.: «ГЭОТАР – Медиа», 2007. – С. 99-111.
11. Савельева, М. И. Личность больных РА и эффект лечения / М. И. Савельева // Новости медицины и фармации. – 1994. – № 2. – С. 58-60.
12. Ташлыков, В. А. Психологическая защита у больных неврозами и психосоматическими расстройствами: пособие для врачей / В. А. Ташлыков. – СПб., 1992. – С. 167-168.
13. Bell, M. J. Measurement of functional status, quality of life and utility in rheumatoid arthritis / M. J. Bell, C. Bombardier // Arthritis and rheumatism. – 1990. – Vol. 33, N 4. – P. 591-600.
14. EULAR recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee of international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT) / K. M. Jordan [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62. – P. 1145-1155.
15. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. Arnett [et al.] // Arthritis Rheum. – 1988. – P. 315-324.

*Поступила 25.06.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.*

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОСОБЕННОСТЕЙ СОМАТОТИПА И ТРОФОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЮНОШЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

ПОПЛАВЕЦ Е.В., ДЕНИСЕНКО В.Л., НЕМЦОВ Л.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Проведено обследование 239 юношей 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 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.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, юноши, соматотип, трофологический статус, иммунный статус.

Abstract. 239 military age adolescents (16-27 years) were examined. 74 out of them were with functional dyspepsia syndrome, 52 had erosive-ulcerative pathology of the stomach and duodenum, the control group consisted of 113 persons. In military age adolescents macrotrophic and microtrophic somatotypes are the factors which raise the chances of gastroduodenal pathology development ($p < 0,05$) and are associated ($r_s > 0,3$; $p < 0,05$) with the estimation of pain syndrome and immunity parameters.

Болезни органов пищеварения имеют большое социальное значение вследствие своей распространенности, значительных медицинских и экономических последствий как для республики в целом, так и для Вооруженных Сил Республики Беларусь [1]. В период с 1991 г. по 2004 г. общая заболеваемость детей Беларуси гастритами и дуоденитом возросла в 2,9 раза, язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки в 2,2 раза [2]. С учетом всех нозологических форм класса болезней органов пищеварения, каждый 10-ый ребенок Беларуси имеет то или иное по-

ражение системы пищеварения [2]. Схожие показатели сохраняются и в подростковом возрасте, что не может не отражаться на подготовке подрастающего поколения к службе в Вооруженных Силах Республики Беларусь [3].

Многие авторы считают, что показатели, отражающие физическое развитие, являются основными показателями состояния здоровья населения [4, 5, 6]. За последние 20 лет стали регистрироваться следующие изменения физического развития всех слоев населения и всех возрастных групп: уменьшилась окружность грудной клетки, резко снизилась мышечная сила [7]. Как известно, нарушение питания оказывает влияние на структуру и функции всех органов и систем организма и само по себе способно вызывать клинические заболевания [6, 8]. Недостаточное, так же, как и избыточное питание, от-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра военной подготовки и экстремальной медицины, р.тел. +375-212-24-15-78, моб.8-375-297-163-412, e-mail: poplavets.l@tut.by. – Поплавец Е.В.

рицательно сказывается на состоянии всех систем организма, работе мышечного аппарата, иммунитете и умственной функции и удлиняет период выздоровления при различных заболеваниях [8, 9]. Все это расценивается как негативное явление.

В последние годы стала формироваться новая мультидисциплинарная наука – трофология, предметом которой являются общие закономерности ассимиляции жизненно важных, необходимых пищевых веществ на всех уровнях организации биологических систем. В настоящее время в медицинскую практику введено такое понятие, как трофологический статус (синонимы: нутритивный, нутриционный, пищевой статус).

Трофологический статус – это обусловленная конституцией, полом и возрастом человека совокупность адекватных структурно-функциональных и метаболических взаимоотношений в организме, обеспечивающих поддержание должного гомеостаза и широких адаптационных резервов, которые зависят от предшествующего фактического питания, условий жизни и имеющегося заболевания [6]. Трофологический статус характеризует состояние здоровья и физического развития человека как биологического субъекта, а также процесс питания в сложнейшей взаимосвязи его элементов [6, 8, 10].

Более емким понятием является соматотип (соматическая конституция) – это, по сути, конституционный тип телосложения человека, но это не только собственно телосложение, но и программа его будущего физического развития. Телосложение человека изменяется на протяжении его жизни, тогда как соматотип обусловлен генетически и является постоянной его характеристикой от рождения и до смерти. Возрастные изменения, различные болезни, усиленная физическая нагрузка изменяют размеры, очертания тела, но не соматотип. Соматотип – это тип телосложения, определяемый на основании антропометрических измерений (соматотипирования), генотипически обусловленный, конституционный тип, характеризующийся уровнем и особенностью обмена веществ (преимущественным развитием мышечной, жировой или костной

ткани), склонностью к определенным заболеваниям, а также психофизиологическими отличиями [11].

Антропометрические данные могут быть использованы в качестве критериев оценки здоровья и диагностики различных отклонений в организме. Тем не менее, клиническая значимость особенностей соматотипа и трофологического статуса до конца не изучена.

Целью данной работы явилось изучение клинической значимости особенностей соматотипа и трофологического статуса у юношей с гастродуоденальной патологией.

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), оценивающего показатели субъективной клинической симптоматики патологии органов пищеварения (выраженность диарейного, диспептического, 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 были мужской пол и возраст от 16 до 27 лет. Критерием включения в основную группу было наличие заболеваний гастродуоденальной зоны по результатам обследования или в анамнезе (n=126).

Критериями включения в подгруппу пациентов с синдромом функциональной диспепсии были Римские-III критерии (2006): наличие жалоб на боли или дискомфорт в эпигастриальной 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 киш-

ки) при ФГДС (фиброгастроуденоскопии), 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 постязвенного рубца и/или рубцово-язвенной деформации луковицы ДПК без признаков стенозирования при ФГДС 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) года, средняя длительность заболевания в основной группе оказалось равной 2,0 (1,0÷4,0) года. 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.

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

Оценка трофологического статуса проводилась с использованием антропометрического (с определением индекса массы тела), окружностного и калиперометрического методов, динамометрии кистей рук [6, 12, 13].

% жира вычислялся по формуле (В.М. Луфт, 1999):

$$\% \text{ жира} = (0,74 * \text{ОЖ}) - (1,249 * \text{ОШ}) + 0,528,$$

где ОЖ – окружность живота на уровне пупка (см);

ОШ – окружность шеи на уровне перстневидного хряща (см).

Силовой индекс высчитывался как отношение динамометрии рабочей кисти к массе тела, выраженной в процентах. Силовой индекс $\leq 60\%$ оценивался как низкий, 61-65% – ниже среднего, 66-70% – средний, 71-80% – выше среднего, $>80\%$ – высокий (Г.Л. Апанасенко, 2005).

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 А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

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. Применяли методы вариационной статистики, корреляционный, дисперсионный, одно- и многофакторный регрессионный, факторный и кластерный методы анализа. Для оценки несимметричных вариационных рядов использовался критерий χ^2 . Количественные статистические данные при отсутствии нормального распределения были представлены с помощью медианы (Me) и границ верхнего и нижнего квартилей (25-75%).

Результаты исследования

При оценке соматотипических (конституциональных) особенностей выявлены достоверные статистические различия в телосложении юношей в обследованных группах (χ^2 Пирсона=9,6 при $p=0,008$). Наблюдается уменьшение числа лиц с нормостеническим телосложением при наличии заболеваний гастродуоденальной зоны (76,2% против 91,2% в группе контроля) с одновременным увели-

чением лиц астенического (15,9% против 6,2% в группе контроля), так и гиперстенического телосложения (7,9% против 2,7% в группе контроля). Причем наименьшее число юношей с нормостеническим телосложением наблюдалось в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии (73,0%) с одновременным увеличением как астеников (16,2%), так и гиперстеников (10,8%) (рис. 1).

Снижение числа юношей с нормостеническим телосложением в подгруппе с эрозивно-язвенной патологией (80,8%) наблюдалось в основном за счет увеличения числа лиц с астенической конституцией (15,4%), тогда как число юношей с гиперстенической конституцией (3,8%) было сопоставимо с подгруппой здоровых (3,1%) (достоверность различий: χ^2 Пирсона=13,1 при $p=0,045$).

Статистически значимых различий показателей антропометрических измерений в подгруппах обследованных лиц не обнаружено (ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, $p>0,05$).

Как видно из таблицы 1, оценка трофологического статуса по показателю ИМТ также не выявила различий в распределении обследованных юношей в группах (ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису, $p>0,05$).

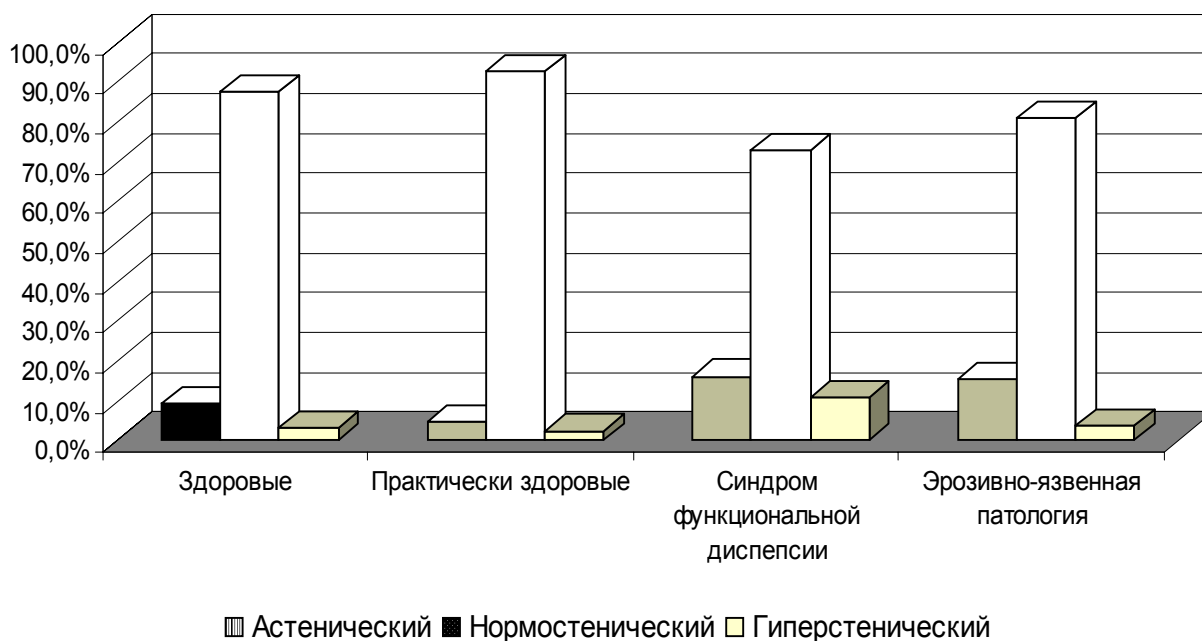


Рис. 1. Соматотипы обследованных юношей.
Примечание: χ^2 Пирсона=13,1 при $p=0,045$.

Таблица 1

Характеристика трофологического статуса по ИМТ

Характеристика трофологического статуса	ИМТ (кг/м ²)	Здоровые (n=32)	Практически здоровые (n=81)	Синдром функциональной диспепсии (n=74)	Эрозивно-язвенная патология (n=52)
Эйтрофия (нормальный)	20-25	25 (78,1%)	63 (77,8%)	44 (59,5%)	39 (75,0%)
Пониженное питание	19-20	3 (9,4%)	6 (7,4%)	10 (13,5%)	7 (13,5%)
Гипотрофия I ст. II ст.	17-19	1 (3,1%)	1 (1,2%)	4 (5,4%)	2 (3,9%)
	15-17	0	0	1 (1,4%)	0
Повышенное питание	25-30	3 (9,4%)	10 (12,4%)	14 (18,9%)	3 (5,8%)
Ожирение I ст	>30	0	1 (1,2%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)

Выявлены статистически значимые отличия в показателях динамометрии кистей рук (таблица 2). Наименьшие показатели динамометрии левой (нерабочей) кисти выявлены в подгруппе с эрозивно-язвенной патологией, тогда как наибольшие – в подгруппе практически здоровых. Наименьшие показатели динамометрии правой (рабочей) кисти выявлены в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии, а наибольшие – в подгруппах здоровых и практически здоровых. Наименьшие показатели силового индекса так же выявлены в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии, а наибольшие – в подгруппе практически здоровых. Причем при сравнении изучаемых групп наблюдалось до-

стоверное снижение мышечной силы при наличии заболеваний гастродуоденальной зоны по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$).

Таким образом, при оценке антропометрических показателей и трофологического статуса выявлено увеличение числа юношей астенического типа телосложения в подгруппах как с синдромом функциональной диспепсии, так и с эрозивно-язвенной патологией. Статистически значимых различий показателей антропометрических измерений и оценки трофологического статуса по показателю ИМТ в подгруппах обследованных юношей не обнаружено. Выявлено достоверное снижение мышечной силы кистей рук

Таблица 2

Показатели кистевой динамометрии

Показатели (Me; 25÷75%)	Здоровые (n=32)	Практически здоровые (n=81)	Синдром функциональной диспепсии (n=74)	Эрозивно-язвенная патология (n=52)	p
Динамометрия: левая кисть (кгс)	41,5; 39,5÷50,0	43,0; 38,0÷50,0	41,0**; 36,0÷45,0	40,0***; 36,0÷44,0	0,01
Динамометрия: правая кисть (кгс)	45,0; 41,0÷49,0	45,0; 41,0÷50,0	42,0**; 40,0÷48,0	44,5,0; 40,0÷47,5	0,02
Силовой индекс (%)	61,6; 58,6÷65,4	64,3; 56,3÷70,3	59,9**; 54,5÷64,7	61,4; 59,1÷64,3	0,008

Примечание: p – достоверность различий по тесту Краскела-Уоллиса; * – достоверность различий по тесту Манна-Уитни относительно подгруппы здоровых; ** – достоверность различий по тесту Манна-Уитни относительно подгруппы практически здоровых.

при наличии заболеваний гастродуоденальной зоны.

Кластеризация обследованных юношей по параметрам антропометрии и трофологического статуса.

Принимая во внимание полученные данные, далее мы провели кластерный анализ по измеренным антропоморфометрическим параметрам с учетом показателей трофологического статуса. Было сформировано три 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 (рис. 2).

Данные кластерного анализа были подтверждены путем разработки модели на основе дискриминантных функций. В модель вошли показатели веса, окружности шеи, тол-

щины кожно-жировой складки над трицепсом, процентное содержание жира в организме и показатели динамометрии левой и правой кисти. Параметры роста, окружности живота, груди, плеча, окружности мышц плеча и тощая масса тела в модель не вошли.

По изученным признакам с вероятностью 100% можно было классифицировать второй кластер и с достаточно высокой – первый и третий кластеры, 89,5% и 97,9% соответственно.

Формула классифицирующей функции выглядит следующим образом:

$$Y_1 = -547,65 - 0,07 \cdot X_1 + 2,08 \cdot X_2 + 10,3 \cdot X_3 + 1,03 \cdot X_4 + 23,9 \cdot X_5 - 10,99 \cdot X_6;$$

$$Y_2 = -482,24 - 0,367 \cdot X_1 + 1,94 \cdot X_2 + 9,46 \cdot X_3 + 0,92 \cdot X_4 + 23,54 \cdot X_5 - 11,02 \cdot X_6;$$

$$Y_3 = -424,98 - 0,545 \cdot X_1 + 1,67 \cdot X_2 + 8,84 \cdot X_3 + 0,74 \cdot X_4 + 22,91 \cdot X_5 - 10,58 \cdot X_6,$$

где Y_1 – характеристика макротрофного кластера;

Y_2 – характеристика мезотрофного кластера;

Y_3 – характеристика микротрофного кластера;

X_1 – вес, кг;

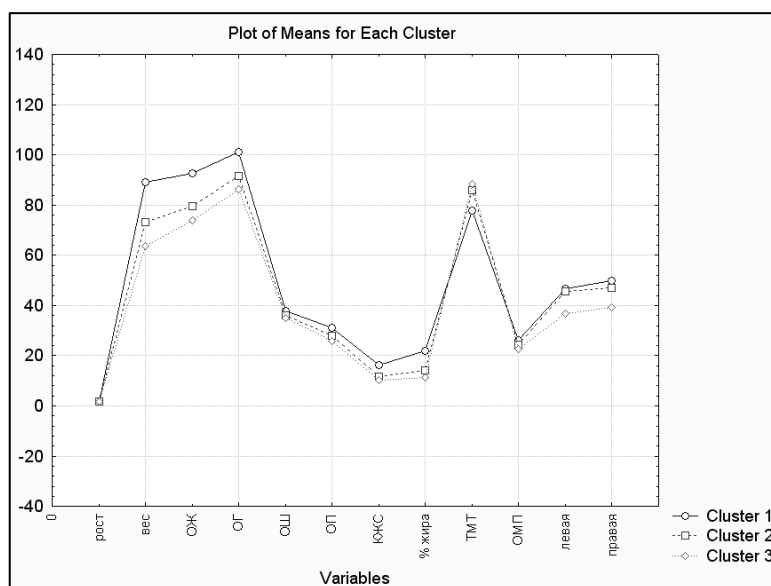


Рис. 2. Средние значения изученных параметров трофологического статуса по кластерам.

X_2 – динамометрия левой кисти, кгс;
 X_3 – содержание жира, %;
 X_4 – динамометрия правой кисти, кгс;
 X_5 – окружность шеи, см;
 X_6 – толщина кожно-жировой складки

над трицепсом, мм.

При анализе распределения обследованных групп по вновь сформированным кластерам выявлено, что в первый кластер вошли 19,1% юношей с патологией гастродуоденальной зоны и 12,4% юношей из группы контроля; 54,9% здоровых и 33,3% юношей с патологией гастродуоденальной зоны вошли во второй кластер, а в третий кластер вошли 32,7% здоровых и 47,6% юношей с патологией гастродуоденальной зоны (рис. 3).

В итоге первый кластер был представлен на 63,2% юношами с патологией гастродуоденальной зоны и на 36,8% – юношами из группы контроля. Второй кластер – на 59,6% практически здоровыми и на 40,4% – юношами с патологией гастродуоденальной зоны. Третий кластер – на 61,9% юношами с патологией гастродуоденальной зоны и на 38,1% – практически здоровыми юношами из группы контроля. Причем данные группы статистически значимо отличались между собой (χ^2 Пирсона=11,3 при $p=0,004$). То есть наи-

больший процент здоровых был отнесен к мезотрофному кластеру, а наибольший процент больных – к макро- и микротрофному кластерам.

Прогностическая значимость соматотипической кластеризации у обследованных юношей.

При изменениях параметров соматотипа в сторону увеличения либо снижения показателей трофологического статуса как фактора риска развития заболеваний гастродуоденальной зоны показал, что абсолютный риск наличия гастродуоденальной патологии в макротрофном кластере составляет 0,63, в микротрофном – 0,63, а в мезотрофном – 0,40. Таким образом, мезотрофный кластер был принят за контроль.

Повышение абсолютного риска в группе больных относительно группы контроля (таблица 3) составило 0,23 в макротрофном кластере (достоверность отличий: $\chi^2=5,8$ при $p=0,016$) и 0,21 – в микротрофном ($\chi^2=9,3$ при $p=0,002$). Относительный риск развития гастродуоденальной патологии в макротрофном кластере составил 1,56 и 1,53 – в микротрофном. То есть при повышении параметров соматотипа относительный риск наличия гастродуоденальной патологии увеличивается на

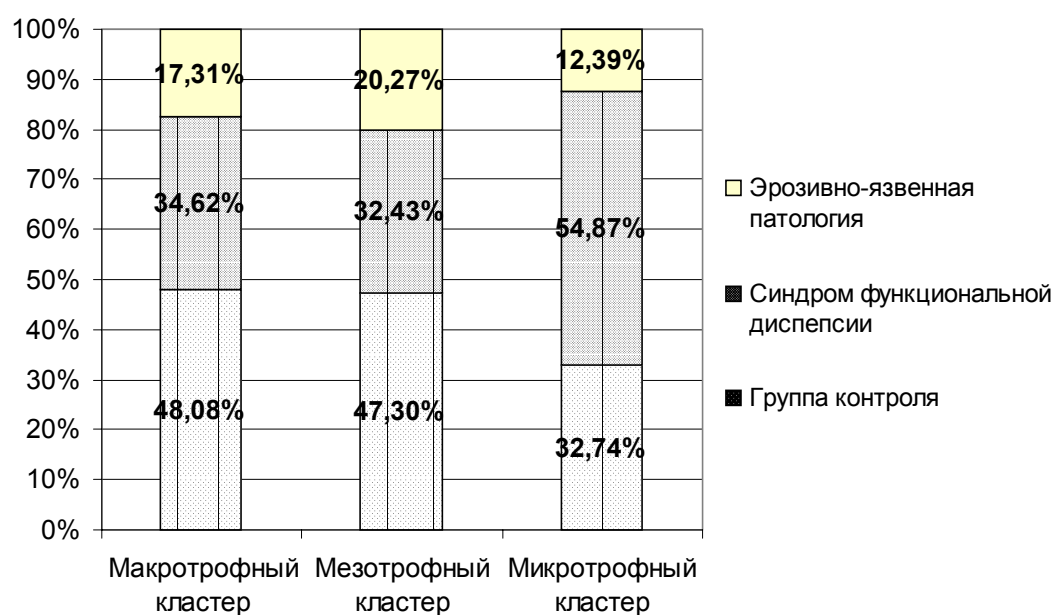


Рис.3. Распределение обследованных групп по трофологическим кластерам.

Примечание: χ^2 Пирсона =11,5 при $p=0,02$.

Таблица 3

**Анализ факторов риска развития гастродуоденальной патологии
при изменениях параметров соматотипа**

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.

56%, а при снижении этих же параметров ниже средних риск также увеличивается на 53%. Отношение шансов развития гастродуоденальной патологии при изменении параметров трофологического статуса в сторону увеличения либо снижения к шансам этого же события в кластере со средними показателями измеренных параметров составляет в макротрофном кластере 2,53 раза, в микротрофном – 2,39 раза.

Повышение абсолютного риска в подгруппе с синдромом функциональной диспепсии относительно группы контроля составило 0,24 в макротрофном кластере (достоверность отличий: $\chi^2=5,5$ при $p=0,019$) и 0,21 – в микротрофном ($\chi^2=7,2$ при $p=0,007$). Относительный риск развития синдрома функциональной диспепсии в макротрофном кластере составил 1,85 и 1,74 – в микротрофном. То есть при повышении параметров соматотипа относительный риск наличия синдрома функциональной диспепсии увеличивается на 85%, а при снижении этих же параметров ниже средних риск также увеличивается на 74%. Отношение шансов развития синдрома функциональной диспепсии при изменении параметров соматотипа в сторону увеличения либо снижения к шансам этого же события в кластере со средними показателями измеренных параметров составляет в макротрофном кластере 2,77 раза, в микротрофном – 2,44 раза.

Повышение абсолютного риска в подгруппе с эрозивно-язвенной патологией относительно группы контроля составило 0,18 в микротрофном кластере (достоверность отличий: $\chi^2=5,3$ при $p=0,02$). Достоверных от-

личий повышения абсолютного риска в макротрофном кластере при наличии эрозивно-язвенной патологии не выявлено ($\chi^2=2,6$ при $p=0,11$). Относительный риск развития эрозивно-язвенной патологии в микротрофном кластере составил 1,79. То есть при снижении параметров трофологического статуса относительный риск наличия эрозивно-язвенной патологии увеличивается на 79%. Отношение шансов развития эрозивно-язвенной патологии при снижении параметров соматотипа к шансам этого же события у юношей со средними показателями измеренных параметров составляет 2,33 раза.

По тесту ранговой корреляции Спирмена выявлена статистически значимая ассоциация ($r>|0,3|$; $p<0,05$) соматотипических кластеров, кластеров по трофологическому статусу с наличием аномальных хорд левого желудка и обратная корреляция с содержанием иммуноглобулина G в сыворотке крови, базальной метаболической активностью нейтрофильных лейкоцитов (НСТ-тест), предельной болью и интервалом толерантности боли (таблица 4). То есть с увеличением кластера, а, следовательно, при снижении трофологических показателей число аномальных хорд увеличивается, а иммунологические показатели и болевая выносливость снижаются.

Обсуждение

Традиционная точка зрения связывает риск гастродуоденальной патологии со снижением показателей состояния питания (трофо-

Таблица 4

Клинически значимые корреляции соматотипов, выделенных по параметрам антропометрии и трофологического статуса

Изучаемые параметры	n	r_s	p
Иммуноглобулины G	77	-0,30	0,009
НСТ-тест спонтанный	37	-0,48	0,002
Аномальные хорды	89	0,29	0,005
Предельная боль	53	-0,32	0,019
Интервал толерантности боли	53	-0,32	0,02

Примечание: n – число наблюдений в группе, r_s – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – вероятность нулевой гипотезы.

логического статуса) и соматотипа (телосложения), что нашло подтверждение в целом ряде научных исследований [8,12]. Однако в детском и юношеском возрасте снижение показателей состояния питания и соматотипа, и их превышение сопряжено с развитием функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта, психовегетативной дисфункцией и нарушениями иммунитета [6, 12, 13, 14, 15].

В большинстве выполненных исследований [6, 8, 10] в основу оценки соматотипа и трофологического статуса легли, прежде всего, антропометрические показатели (рост, масса, толщина кожно-жировой складки и т.д.). Особенностью подхода авторов данной статьи к оценке соматотипических особенностей у обследованных юношей с гастродуоденальной патологией является то, что учитывались как антропометрические, так и функциональные параметры. Это позволило установить, что не только микротрофный, но и макротрофный соматотипы у юношей призывного возраста являются факторами, повышающими шансы развития гастродуоденальной патологии. Это подтверждают выявленные статистически значимые ассоциации как микротрофного, так и макротрофного соматотипов с оценкой болевого синдрома и параметрами иммунитета у обследованных юношей.

Заключение

Соматотипические особенности, определенные по параметрам антропометрии и трофологического статуса, связаны с наличием патологии гастродуоденальной зоны. При

изменении параметров соматотипа в сторону увеличения либо уменьшения шанс развития гастродуоденальной патологии увеличивается в среднем в 2,5 раза. При снижении показателей соматотипа увеличивается число аномальных хорд левого желудочка и происходит снижение иммунологические показатели и болевой выносливости.

Литература

1. Смычек, В.Б. Анализ инвалидности взрослого населения Республики Беларусь вследствие болезней органов пищеварения / В.Б. Смычек, Н.Н. Силивончик, О.Н. Савко. // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. – 2002. – № 4. – С. 45-47.
2. Василевский, И.В. Заболевания органов пищеварения у детей Республики Беларусь по результатам длительного мониторинга / И.В. Василевский. // Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111047>. – Дата доступа: 05.09.09.
3. 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.
4. Дорошевич, В. И. Адаптационные возможности организма и состав тела молодых мужчин / В.И. Дорошевич. // Военная медицина. – 2009. – №1. – С. 115-121.
5. Яндчук, В.Н. Медицинское обеспечение подготовки граждан к военной службе. / В.Н. Яндчук [и др.]. // Воен.-мед. журнал. – 2001. – №3 – С.16-19.
6. Луфт, В.М. Трофологический статус и критерии его оценки / В.М. Луфт. – СПб.: ВМА, 1999. – 22 с.
7. Валеология [Электронный ресурс]: учеб. пособие / С.В. Нотова [и др.]. // Оренбургский государственный университет; разработчик электронной версии А.А. Анников. – Оренбург, 2009. – Режим доступа: <http://cde.osu.ru/demoversion/course94>. – Дата доступа: 12.09.2010.

-
8. Парфенов, А.И. Синдром нарушенного пищеварения / А.И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №7. – С.76-81.
 9. Красильников, В.И. О здоровье мужчин призывного возраста / В.И. Красильников // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 5. – С. 384-385.
 10. Durnin, J.V. Body fat assessed from body density and its estimation from skin fold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years / J.V. Durnin, J. Womersley // Brit. J. Nutr. – 1974. – Vol. 32, № 2. – P. 77-97.
 11. Никитюк, Б.А. Конституция человека: спортивно-морфологический и биохронологический аспекты / Б.А. Никитюк, Е.В. Савостьянова // Человек в мире спорта: Новые идеи, технологии, перспективы : Тез. докл. Междунар. конгр. – М.: 1998. – Т. 2. – С. 410-413.
 12. Jeejeebhoy, K.N. Assessment of nutritional status / K.N. Jeejeebhoy, A.S. Detsky, J.P. Baker // J. Parent. Nutr. – 1990. – № 55. – P. 1935-1965.
 13. Оценка трофологического статуса при заболеваниях внутренних органов: учеб.-метод. пособие / Е.В. Поплавец, Л.М. Немцов, И.В. Арбатская. – Витебск: ВГМУ, 2010. – 25 с.
 14. Рудмен, Д. Оценка состояния питания / Д. Рудмен // Внутренние болезни: в 10 кн.: пер. с англ. Кн. 2 / под ред. Е. Браунвальда [и др.]. – М.: Медицина, 1993. – С. 377-386.
 15. Уголев, А.М. Теория адекватного питания и трофология / А.М. Уголев. – СПб.: Наука, 1991. – 271 с.
-

*Поступила 08.11.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.*

© ЛЕМЕШЕВСКАЯ З.П., ВОДОЕВИЧ В.П., 2010

СООТНОШЕНИЕ ОБМЕНА БИОГЕННЫХ АМИНОВ С ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫМИ И СОМАТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ЛЕМЕШЕВСКАЯ З.П., ВОДОЕВИЧ В.П.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Из 101 обследованного больного бронхиальной астмой у 47 (46%) преобладал симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС) (I гр.), у 35 (35%) – парасимпатический (II гр.), а у 19 больных (19%) отмечалось равновесие ВНС (III гр.).

Имеются корреляции между обменом биогенных аминов и состоянием ВНС, а снижение уровня периферического серотонина плазмы крови тесно связано с улучшением легочной функции и общего состояния больных.

Больным I гр. в комплексную терапию включались транквилизаторы и уменьшалась доза адреномиметиков, больным II гр. назначались антидепрессанты, холинолитики и муколитики.

Дифференцированное лечение с учетом тонуса ВНС и психического статуса больных позволяет в более короткие сроки получить положительный клинический эффект, сократить сроки пребывания в стационаре, повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: биогенные амины, бронхиальная астма.

Abstract. Out of 101 examined patients with asthma 47 (46%) had sympathetic activity increase (the first group); 35 (35%) had parasympathetic activity increase (the second group); 19 (19%) had the increase neither in parasympathetic nor in sympathetic activity (the third group).

We revealed several links between biogenic amines and psychovegetative state, and the reduction in the concentration of free serotonin in blood plasma correlates with the improvement in pulmonary function and clinical status.

Complex treatment for the first group of patients included anxiolytics and decreased doses of beta-2-agonists, the patients of the second group received antidepressants, anticholinergic and mucolytic drugs.

The differentiated approach to bronchial asthma treatment depending on the state of vegetative nervous system and on the psychic state of the patients allows to achieve positive clinical effect in shorter terms, to shorten the period of patients' hospital stay, to improve the life quality of the patients.

Бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой для здоровья человека в любом возрасте. Ежегодно количество больных БА увеличивается на полтора миллиона человек, большинство из которых – люди трудоспособного возраста, также растет смертность от данной нозологии.

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, БЛК 19, кв. 111/3, e-mail: LemeshevskayaZP@tut.by, моб. тел. +375296896727. – Лемешевская З.П.

БА приносит огромный экономический ущерб, состоящий из стоимости госпитализаций, медикаментов, оплаты временной нетрудоспособности и пособий по инвалидности. Однако подсчитано, что контролируемое течение БА с длительной адекватной терапией стоит дешевле, по сравнению с последствиями от неконтролируемого [6].

Проводить дальнейшие исследования по БА необходимо, так как это гетерогенное по-

лиэтиологическое заболевание, многие патогенетические звенья которого изучены, но часть из них – «загадка» для исследователей. В то же время, при проведении патентно-информационного поиска, за последние 10 лет в Беларуси нами найдены лишь единичные работы по этой тематике. Тогда почему в некоторых случаях, несмотря на высокую приверженность лечению, несмотря на изобретение новых эффективных препаратов, разработку принципов ступенчатого лечения в зависимости от степени тяжести и формы БА, сохраняются неконтролируемые варианты течения этого заболевания? Ответом на этот вопрос могут быть дополнительные механизмы, влияющие на течение и прогрессирование данного заболевания.

Много внимания уделяют участию серотонина, катехоламинов в процессах регуляции гомеостаза организма, их взаимодействиях при различных патологических состояниях, таких как депрессия, боль, соматических заболеваниях (сахарном диабете, болезнях урогенитального тракта, патологии беременности, печени и желчного пузыря и др.) [3,10].

Работа автономной нервной системы и уровни свободного серотонина – два фактора, которые играют важную роль в патогенезе обострений БА и тесно взаимосвязаны друг с другом. Например, активация парасимпатической нервной системы приводит к увеличению освобождения серотонина в нейроэндокринных скоплениях кишечника и увеличению концентрации его в плазме, а ацетилхолин синапсов парасимпатического отдела является триггером сокращения гладких мышц бронхов. Серотонин через $5HT_2$ и $5HT_3$ рецепторы стимулирует выделение в синапсы ацетилхолина. Атропин в определенной концентрации приводит к снижению свободного серотонина плазмы и его содержания в тромбоцитах, что доказывает физиологическую связь между парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы (ВНС) и свободным серотонином.

Доказано, что увеличение свободного серотонина в плазме крови приводит к бронхоспазму, имеется связь между количеством свободного серотонина и тяжестью обострения БА. Концентрация свободного серотони-

на находится в тесной связи с клиническими проявлениями БА и с легочной функцией (снижение индекса Тиффно при спирометрии). Следовательно, уменьшение концентрации уровня серотонина плазмы крови может быть важным в лечении БА [7,11].

В современной литературе вопрос о роли серотонинового дисбаланса при пульмонологической патологии раскрыт недостаточно. Коррекция уровней свободного серотонина и дисбаланса ВНС может способствовать оптимальному лечению рефрактерных к стандартной терапии форм БА.

Поглощение серотонина обратно в клетку нарушается при повышении концентрации ацетилхолина и дофамина в крови, что происходит при активации парасимпатического отдела ВНС. Серотонин играет роль в иммуномодуляции, влияет на такие клеточные механизмы, как миграция иммунных клеток, фагоцитов, образование супероксиданионов и продукцию цитокинов. Известно, что и серотонин и гистамин стимулируют продукцию IL-16 лимфоцитами $CD8^+$. Данный интерлейкин играет роль хемоаттрактанта для эозинофилов человека. Серотонин оказывает провоспалительное действие, увеличивая проницаемость сосудов и продукцию слизи.

Идея, что негативные эмоции или психологический стресс могут влиять на течение соматического заболевания, высказывалась давно. Отмечено, что стресс является мощным провоцирующим стимулом БА, это связано с воздействием эмоций на ВНС, её парасимпатический отдел. Негативные эмоции стимулируют выделение ацетилхолина, что приводит к бронхоспазму [4, 9].

Как известно, для снятия бронхоспазма у больных БА используются адреномиметики [5] и холинолитики. Подбор препаратов осуществляется методом пробного лечения, когда при отсутствии эффекта или его недостаточности одна группа препаратов заменяется другой, но идеальным является индивидуальный подбор бронхолитической терапии, что может быть достигнуто при определении тонуса ВНС.

Количество людей с тревожными расстройствами значительно выше в популяции

среди пациентов с БА. Доказано, что психологические факторы провоцируют обострения БА, а увеличение дозы бронхолитической терапии приводит к включению механизма формирования «медикаментозной» тревоги, особенно у подростков [8]. Доказана зависимость от дозы связь БА и панических расстройств, а также эффект антидепрессантов на бронхиальный тонус и на течение соматического заболевания. Паническое расстройство является прерогативой врачей-психиатров, но встречается чаще у пациентов с БА, чем у здоровых людей, оба эти заболевания являются важной социальной проблемой, которая существенно влияет на качество жизни пациентов [2, 4, 11].

Психологические расстройства у больных БА сочетаются с нарушениями иммунного статуса, что свидетельствует о единстве психики и соматики, т.е. в терапию БА необходимо включать психотерапевтические и психофармакологические средства [11]. Количество приступов удушья, выраженность одышки, частота дыхания и физическая активность отражают текущее состояние больных. Качество жизни больных БА определяется периодом течения заболевания (обострение, ремиссия). Обострение существенно ограничивает физическую активность больных, увеличивает влияние эмоциональных факторов на общее состояние, снижает социальную активность и ухудшает субъективное восприятие больными состояния своего здоровья.

Следовательно, наряду с улучшением дренажной функции и бронхиальной проходимости, важным направлением восстановительного лечения и реабилитации больных БА является коррекция психического состояния, что улучшит прогноз и течение основного заболевания.

Цель исследования – выявить взаимосвязь у больных БА между обменом биогенных аминов плазмы крови и клиническими проявлениями заболевания с учетом тонуса ВНС и психического состояния пациентов.

Методы

Обследован 101 человек с диагнозом БА, средний возраст составил – $45,89 \pm 1,7$ (стан-

дартная ошибка среднего). Из них – 40 мужчин и 61 женщина (39,6% и 60,4%).

Кровь забиралась у пациентов с БА в гепаринизированные пробирки в день поступления в пульмонологическое отделение 4 ГКБ г. Гродно и через 7-10 дней стационарного лечения. Плазму получали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 15 мин и отбирали аспирацией. Пробы хранили при температуре -18°C . Перед проведением анализа пробы повторно центрифугировали.

Определение уровней биогенных аминов, их предшественников и метаболитов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографической системе Agilent 1100, состоящей из градиентной системы подачи растворителя G1311A, ручного инжектора Rheodyne 7725 с петлей 20 мкл, термостата колонок G1316A, детектора флуоресценции G1321A. Управление прибором и сбор данных осуществляли с помощью системы Agilent Chem Station 08.03.

Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводились с использованием метода внутреннего стандарта. Для определения уровней триптофана, 5-окситриптофана, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты и внутреннего стандарта использовался сигнал с длиной волны излучения 340 нм, для определения остальных веществ – 320 нм. Идентификация веществ в пробах проводилась по совпадению времен удерживания, а также спектров флуоресценции на вершине пика при длине волны возбуждения 280 нм с временами удерживания и спектрами флуоресценции соответствующих стандартов [3].

Для определения вегетативного статуса использовали врачебный опросник А.М. Вейна, который состоит из 13 пунктов, некоторые из которых содержат подпункты. Врач анализирует конкретные клинические признаки, для оценки которых проводится экспертная оценка симптомов с помощью баллирования каждого по удельному весу признака среди всех симптомов вегетативной дистонии. Каждый симптом получает определенное количество баллов: от 1 до 10 (при условии положительного ответа). У здоровых лиц сумма баллов

не должна превышать 25. Показатели выше 25 баллов свидетельствуют о наличии дисбаланса ВНС.

Для оценки преобладания одного из отделов ВНС использовали вегетативный индекс (ВИ) Кердо, который вычисляется по формуле: $VИ = (1 - D/ЧСС) \cdot 100$, где D – величина диастолического артериального давления, а ЧСС – частота сердечных сокращений за 1 минуту. При симпатикотонии – индекс положительный, при парасимпатикотонии – отрицательный, при отсутствии дисбаланса ВНС индекс равен 0.

Состояние ВНС непосредственно регулируется центральной нервной системой и зависит от психического состояния больного[1]. Поэтому для оценки уровня тревожности использовали шкалу самооценки Ч.Д. Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина, которая состоит из 40 суждений, разделенных на 2 группы: 20 – для оценки ситуативной тревожности, 20 – личностной. Ситуативная (реактивная) тревожность (РТ) характеризуется эмоциональной реакцией на стрессовую ситуацию. Личностная тревожность (ЛТ) – это устойчивый паттерн реагирования на ситуацию как свойство типа личности пациента. Считается, что количество баллов ниже 30 соответствует низкому уровню тревожности, 31-44 – среднему, более 45 – высокому уровню тревожности.

Оценка степени тревоги и депрессии производилась также по госпитальной шкале тревоги и депрессии. Она состоит из 14 суждений для характеристики депрессии и тревоги (7 – для депрессии и 7 – для тревоги). Оценивали шкалу депрессии и тревоги отдельно. При 0-7 баллах считали уровень нормальным, при 8-10 баллах – оценивали как субклинически выраженную тревогу или депрессию, более 11 баллов – выраженную тревогу или депрессию.

Кроме данных опросника А.М. Вейна и индекса Кердо, учитывали клинические проявления основного заболевания: частоту приступов удушья в ночное и дневное время, характер кашля – сухой или с выделением большого количества белой вязкой мокроты, разновидность хрипов – свистящие или жужжащие, нарушение сна, повышение артериаль-

ного давления, данные спирометрии. Для контроля лечения заболевания использовали показатели пикфлуометрии. Пиковую скорость выдоха измеряли утром (обычно наиболее низкий показатель) и вечером перед сном (как правило, наиболее высокий показатель). Мониторинг пиковой скорости выдоха может быть информативен для определения ранних симптомов обострения заболевания. Дневной разброс показателей более чем на 20% рассматривается как диагностический признак БА, а величина отклонений прямо пропорциональна тяжести заболевания. Исследование проводили ежедневно.

Всем пациентам проводили общеклинические исследования согласно протоколам диагностики и лечения БА МЗ РБ. 46 человек (45,5%) получили дифференцированное лечение обострения заболевания, 55 (54,5%) – получили лечение согласно стандартной схеме лечения БА (контрольная группа). После консультации психотерапевта при наличии высоких уровней тревоги назначался транквилизатор адаптол 300 мг по 1 таб. 2-3 раза в день, при наличии депрессии – амитриптилин в дозе 0.025 мг по 1/2 таб. в обед и 1 таб. вечером. Нами отмечено, что у больных с преобладанием парасимпатического отдела ВНС выслушивались преимущественно жужжащие хрипы, образующиеся в более крупных бронхах, и беспокоил кашель с большим количеством белой вязкой мокроты. Этим больным назначались муколитики, а ингаляционный адреномиметик заменялся на М-холинолитик «Атровент» (холинолитики в качестве дополнительного эффекта уменьшают секрецию в бронхах, что снижает количество мокроты). Пациентам с преобладанием симпатического отдела ВНС уменьшалась доза и кратность использования ингалятора «Беротека».

Для обработки полученных данных использовали программу StatsDirect, непараметрические критерии, т.к. данные не подчиняются нормальному распределению (положительный тест W Шапиро-Уилка, $P < 0.001$): для анализа количественных данных использовали U-критерий Манна-Уитни, для сравнения нескольких групп – критерий Н Крускала-Уоллиса ($P < 0.05$) (Me (25; 75)).

Результаты и обсуждение

Пациенты по преобладанию одного из отделов ВНС разделились следующим образом: 35 человек с преобладанием парасимпатического отдела ВНС (35%), 47 – симпатического (46%), 19 – без преобладания одного из отделов (19%). По степени тяжести и форме БА в группах с дифференцированным и без дифференцированного лечения больные с учетом состояния ВНС распределились следующим образом – таблицы 1 и 2.

Больные с легкой и средней степенью аллергической формы БА объединены в одну группу из-за малочисленности больных и статистически незначимой разнице в изучаемых показателях. Легкой степени тяжести смешанной формы БА больных не было. Не было и тяжелой формы БА аллергического генеза.

По опроснику Спилбергера в обработке Ю.Л. Ханина выявлено наличие высоких уровней реактивной и личностной тревожности у обследуемых больных. Полученные данные не отличались достоверно в группах с

дифференцированным лечением и в группе со стандартным лечением при поступлении. У пациентов с дифференцированным лечением смешанной формой БА средней степени без учета состояния ВНС (суммарный показатель) реактивная тревожность составила: 56,0 (53,5; 58,0) баллов (Me (25; 75)), а личностная – 53,0 (49,0; 55,5) балла. В группе со стандартным лечением реактивная тревожность составила 55,0 (53,0; 57,0) баллов, а личностная – 54,0 (49,0; 56,0) балла.

Далее проведен анализ показателей тревожности в зависимости от преобладания одного из отделов ВНС и проводимого лечения (таблицы 3, 4).

В III гр. больных со смешанной формой БА средней степени тяжести, где наблюдалось «равновесие» симпатической и парасимпатической ВНС, уровни реактивной тревожности при поступлении были ниже, чем в I и II группах ($P < 0.05$). При анализе показателей до и после дифференцированного лечения отмечено достоверное снижение реактивной тревожности во всех группах, как без учета состояния

Таблица 1

Группа больных БА с дифференцированным лечением

Форма и степень БА	Преобладание симпатического отдела ВНС (I гр.)	Преобладание парасимпатического отдела ВНС (II гр.)	Без преобладания одного из отделов ВНС (III гр.)
Аллергическая форма, легкая и средняя степень	3 чел. (33.33%)	3 чел. (33.33%)	3 чел. (33,33%)
Смешанная форма, средняя степень	17 чел. (52%)	12 чел. (36%)	4 чел. (12%)
Смешанная форма, тяжёлая степень	1 чел. (35%)	3 чел. (65%)	0

Таблица 2

Группа больных БА без дифференцированного лечения (стандартное лечение)

Форма и степень БА	Преобладание симпатического отдела ВНС (I гр.)	Преобладание парасимпатического отдела ВНС (II гр.)	Без преобладания одного из отделов ВНС (III гр.)
Аллергическая форма, легкая и средняя степень	3 чел. (27%)	3 чел. (27%)	5 чел. (46%)
Смешанная форма, средняя степень	20 чел. (51%)	12 чел. (31%)	7 чел. (18%)
Смешанная форма, тяжёлая степень	3 чел. (60%)	2 чел. (40%)	0

Таблица 3

Динамика уровней реактивной тревожности в зависимости от формы БА и преобладания одного из отделов ВНС в баллах, Me (25; 75), группа с дифференцированным лечением

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	56,0 (53,5; 58)	55,5 (53,5; 56,0)	54,0 (49,5; 56,0)	41,0 (39,5; 43,0)****	44,5 (42,5; 45,0)*	40,0 (37,5; 43,5)***
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	56,0 (54,5; 58,0)	56 (n=1)	50,0 (49,0; 55,0)	43,0 (41,0; 45,0)****	44 (n=1)	43,0 (41,0; 44,0)*
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	57,0 (53,25; 58,0)	55,0 (53,0; 56,0)	57,0 (53,0; 58,0)	38,5 (36,25; 41,0)****	45,0 (42,0; 45,0)*	38,0 (36,0; 40,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	48,5 (47,25; 52,75)#	-	54,0 (48,0; 55,0)	41,5 (39,5; 42,75)*	-	40,0 (37,0; 44,0)*

Примечание: # – $P < 0,05$ при сравнении нормотонуса и преобладания одного из отделов ВНС; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$; *** – $P < 0,0005$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

Таблица 4

Динамика уровней реактивной тревожности в зависимости от формы БА и преобладания одного из отделов ВНС в баллах, Me (25; 75), группа со стандартным лечением

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	55,0 (53,0; 57,0)	53,0 (51,0; 55,0)	54,0 (50,0; 57,0)	49,0 (47,0; 50,0)****	46,0 (44,5; 47,5)*	47,0 (46,0; 49,0)*
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	55,5 (53,3; 57,0)	53,0 (49,0; 56,0)	57,0 (54,0; 57,0)	49,0 (47,0; 50,0)****	47,0 (46,0; 48,0)*	46,0 (44,0; 47,0)
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	55,0 (53,0 56,8)	53,5 (53,0; 54,0)	56,0 (52,0; 57,0)	49,5 (48,3; 52,8)**	44,5 (44,0; 45,0)	47,0 (46,0; 48,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	51,0 (49,0; 53,0)	-	50,0 (48,0; 53,0)	45,0 (43,0; 48,0)*	-	49,0 (45,5; 53,0)*

Примечание: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

ВНС (суммарный показатель), так и с учетом тонуса ВНС, степенью тяжести и формой БА.

В группе без дифференцированного лечения у пациентов со средней степенью тяжести смешанной формой и аллергической формой БА при поступлении реактивная тревожность была ниже в подгруппе, где нет дисбаланса ВНС в среднем на 4 балла ($P < 0.05$). После проведенного стандартного лечения показатели реактивной тревожности по группам также снизились, как и в группе с дифференцированным лечением, но не так существенно. В III группе больных с аллергической формой БА показатели реактивной тревожности вообще не изменились.

При сравнении групп с дифференцированным лечением и без него через 7-10 дней более значительно снизилась реактивная тревожность в группе с дифференцированным лечением, что видно из таблицы 5. Не отмечается только разницы в уровнях реактивной тревожности после лечения в группе с тяжелой степенью БА.

При анализе уровней личностной тревожности (исходные данные и после лечения) в группах с дифференцированным и стандартным лечением наблюдается аналогичная ситуация, как и с показателями реактивной тревожности (таблицы 6, 7).

Из таблицы 6 видно, что уровни личностной тревожности у больных БА при поступлении в больницу ниже в III группе, где не наблюдается преобладания одного из отделов ВНС. После дифференцированного лечения во всех подгруппах (кроме тяжелой степени БА I группы, где обследован 1 больной), достоверно снизился уровень личностной тревожности.

В группе без дифференцированного лечения более низкий исходный показатель уровня личностной тревожности также был в III группе (БА средней степени смешанной формы), где отмечалось «равновесие» ВНС. Однако уровни личностной тревожности после лечения достоверно снизились не во всех группах, как это произошло при дифференцированном лечении.

Таблица 5

Уровни реактивной тревожности на 7-10 день стационарного лечения в баллах, Ме (25; 75), при сравнении групп с дифференцированным и стандартным лечением

ВНС	Группа с дифференцированным лечением			Группа со стандартным лечением		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	41,0 (39,5; 43,0)	44,5 (42,5; 45,0)	40,0 (37,5; 43,5)	49,0 (47,0; 50,0)****	46,0 (44,5; 47,5)	47,0 (46,0; 49,0)***
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	43,0 (41,0; 45,0)	44 (n=1)	43,0 (41,0; 44,0)	49,0 (47,0; 50,0)****	47,0 (46,0; 48,0)	46,0 (44,0; 47,0)
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	38,5 (36,25; 41,0)	45,0 (42,0; 45,0)	38,0 (36,0; 40,0)	49,5 (48,3; 52,8)****	44,5 (44,0; 45,0)	47,0 (46,0; 48,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	41,5 (39,5; 42,75)	-	40,0 (37,0; 44,0)	45,0 (43,0; 48,0)*	-	49,0 (45,5; 53,0)*

Примечание: * – $P < 0,05$; *** – $P < 0,0005$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении групп с дифференцированным и стандартным лечением.

Таблица 6

Динамика уровней личностной тревожности в баллах, группа с дифференцированным лечением, Ме (25; 75)

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	53,0 (49,0; 55,5)	55,0 (48,8; 57,5)	49,0 (45,5; 54,5)	41,0 (36,0; 42,5)**	42,0 (40,3; 44,5)*	40,0 (39,0; 41,5)***
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	55,0 (51,0; 56,0)	47 (n=1)	52,0 (49,0; 56,0)	41,0 (38,0; 42,5)****	45 (n=1)	40,0 (40,0; 42,0)*
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	53,5 (51,0; 55,0)	56 (54,0; 58,0)	54,0 (46,0; 55,0)	41,0 (35,25; 44,5)****	41,0 (40,0; 43,0)*	41,0 (40,0; 44,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	44,5 (43,25; 45,75)#	-	45,0 (43,0; 46,0)	35,0 (34,25; 37,25)*	-	38,0 (37,0; 40,0)*

Примечание: # – $P < 0,05$; ## – $P < 0,005$; ### – $P < 0,001$ при сравнении нормотонуса и преобладания одного из отделов ВНС; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$; *** – $P < 0,0005$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

Таблица 7

Динамика уровней личностной тревожности в баллах, группа без дифференцированного лечения, Ме (25; 75)

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	54,0 (49,0; 56,0)	54,0 (52,5; 55,5)	53,0 (49,0; 56,0)	48,0 (45,0; 53,0)***	44,0 (42,0; 46,0)	46,0 (45,0; 49,0)*
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	54,0 (49,0; 56,8)	54,0 (52,0; 55,0)	54,0 (49,0; 56,0)	46,5 (43,0; 53,0)*	44,0 (41,0; 47,0)	46,0 (45,0; 46,0)
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	54,0 (53,0; 56,8)	54,5 (53,0; 56,0)	54,0 (51,0; 56,0)	49,5 (48,0; 52,5)*	44,0 (43,0; 45,0)	45,0 (45,0; 46,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	48,0 (46,0; 50,0)#	-	51,0 (48,0; 54,5)	46,0 (45,0; 48,0)	-	49,0 (46,5; 52,5)

Примечание: # – $P < 0,05$ при сравнении нормотонуса и преобладания одного из отделов ВНС; * – $P < 0,05$; *** – $P < 0,0005$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

При сравнении групп с дифференцированным лечением и без него через 7-10 дней более значительно снизилась личностная тревожность в группе с дифференцированным лечением, что видно из таблицы 8. Не отмечается только разницы в уровнях личностной тревожности после лечения в группе с тяжелой степенью БА.

Нами определялся уровень тревоги и по госпитальной шкале в группах с дифференцированным и стандартным лечением (таблицы 9,10).

Как видно из таблиц, исходный уровень тревоги был более высокий у больных БА с преобладанием симпатического тонуса ВНС, а более низкий – у больных без преобладания одного из отделов (III группа). В то же время, после дифференцированного лечения уровень тревоги в III группе не изменился, а у больных других групп, особенно с преобладанием симпатикотонуса, после дифференцированного лечения достоверно снизился. Стандартное

лечение такого эффекта не давало. Однако, несмотря на значительное снижение уровней тревоги у больных с дифференцированным лечением, показатели ее остаются выше, чем у здоровых людей.

По госпитальной шкале также в обеих группах (дифференцированное и стандартное лечение) определялись уровни депрессии (таблицы 11, 12).

При поступлении в больницу показатели депрессии в группах с дифференцированным лечением и без него не отличались. Более низкий уровень депрессии в обеих группах был у больных с «равновесием» ВНС (III группа), а более высокие показатели были в группе с парасимпатикотонусом (II группа). После курса дифференцированного лечения у больных II группы, во всех подгруппах произошло достоверное снижение уровней депрессии, а также в I группе с аллергической и смешанной формами средней степени тяжести. В группе со стандартным лечением уро-

Таблица 8

Уровни личностной тревожности на 7-10 день стационарного лечения в баллах, Me (25; 75), при сравнении групп с дифференцированным и стандартным лечением

ВНС	Группа с дифференцированным лечением			Группа со стандартным лечением		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени, тяжелая степень	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	41,0 (36,0; 42,5)	42,0 (40,3; 44,5)	40,0 (39,0; 41,5)	48,0 (45,0; 53,0)****	44,0 (42,0; 46,0)	46,0 (45,0; 49,0)***
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	41,0 (38,0; 42,5)	45 (n=1)	40,0 (40,0; 42,0)	46,5 (43,0; 53,0)****	44,0 (41,0; 47,0)	46,0 (45,0; 46,0)*
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	41,0 (35,25; 44,5)	41,0 (40,0; 43,0)	41,0 (40,0; 44,0)	49,5 (48,0; 52,5)****	44,0 (43,0; 45,0)	45,0 (45,0; 46,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	35,0 (34,25; 37,25)	-	38,0 (37,0; 40,0)	46,0 (45,0; 48,0)*	-	49,0 (46,5; 52,5)*

Примечание: * – $P < 0,05$; *** – $P < 0,0005$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении групп с дифференцированным и стандартным лечением.

Таблица 9

Динамика уровней тревоги по госпитальной шкале в баллах, группа с дифференцированным лечением, Ме (25; 75)

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	18,0 (16,5; 19,0)	15,5 (14,3; 16,8)	16,0 (14,5; 18,0)	12,0 (11,0; 13,0)****	11,5 (11,0; 13,5)*	11,0 (11,0; 12,5)**
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	18,0 (18,0; 19,0)	17 (n=1)	19,0 (17,0; 19,0)	12,0 (11,0; 13,0)****	11 (n=1)	11,0 (11,0; 12,0)*
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	17,0 (15,25; 18,0)	15,0 (14,0; 16,0)	16,0 (15,0; 17,0)	11,0 (11,0; 12,75)****	12,0 (11,0; 14,0)	11,0 (10,0; 14,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	12,0 (11,25; 13,5)#	-	14,0 (13,0; 16,0)	12,5 (12,0; 13,75)	-	12,0 (11,0; 13,0)

Примечание: # – $P < 0,05$ при сравнении нормотонуса и преобладания одного из отделов ВНС; * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

Таблица 10

Динамика уровней тревоги по госпитальной шкале в баллах, группа без дифференцированного лечения, Ме (25; 75)

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	17,0 (16,0; 18,0)	17,0 (14,5; 18,5)	15,0 (15,0; 18,0)	15,0 (14,0; 16,0)****	15,0 (14,0; 16,5)	15,0 (14,0; 16,0)
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	18,0 (17,0; 19,0)	18,0 (17,0; 19,0)	18,0 (18,0; 19,0)	15,0 (15,0; 15,8)	16,0 (13,0; 17,0)	13,0 (13,0; 15,0)*
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	16,0 (16,0; 17,0)	14,5 (14,0; 15,0)	15,0 (15,0; 16,0)	15,0 (14,0; 16,0)*	15,0 (15,0; 15,0)	15,0 (14,0; 17,0)
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	14,0 (13,0; 16,0)#	-	15,0 (13,5; 15,5)#	14,0 (13,0; 16,0)	-	16,0 (14,5; 16,5)

Примечание: # – $P < 0,05$ при сравнении нормотонуса и преобладания одного из отделов ВНС; * – $P < 0,05$; **** $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

Таблица 11

Динамика уровней депрессии по госпитальной шкале в баллах, группа с дифференцированным лечением, Ме (25; 75)

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	17,0 (15,0; 18,0)	17,0 (13,8; 18,8)	16,0 (12,5; 18,0)	11,0 (9,0; 12,0)****	12,0 (11,3; 12,8)*	13,0 (12,5; 13,5)***
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	16,0 (15,0; 17,5)	13 (n=1)	16,0 (15,0; 16,0)	11,0 (9,0; 12,0)****	13 (n=1)	13,0 (12,0; 14,0)*
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	17,0 (16,3; 19,0)	18,0 (16,0; 19,0)	18,0 (18,0; 19,0)	11,0 (10,0; 12,0)****	12,0 (11,0; 12,0)	13,0 (13,0; 14,0)
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	11,0 (10,3; 12,5)	-	12,0 (11,0; 13,0)	9,5 (9,0; 10,8)	-	13,0 (11,0; 13,0)*

Примечание: * – $P < 0,05$; *** – $P < 0,0005$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении групп с дифференцированным и стандартным лечением.

Таблица 12

Динамика уровней депрессии по госпитальной шкале в баллах, группа со стандартным лечением, Ме (25; 75)

ВНС	При поступлении			Через 7-10 дней стационарного лечения		
	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая	смешанная средней степени	смешанная тяжелой степени	аллергическая
Без учета тонуса ВНС (суммарный показатель)	16,0 (14,0; 16,0)	17,0 (15,5; 17,5)	16,0 (14,0; 16,0)	15,0 (14,0; 16,0)****	17,0 (16,0; 18,0)*	15,0 (13,0; 15,0)
I группа (преобладание симпатического отдела ВНС)	15,5 (14,0; 16,0)	17,0 (15,0; 17,0)	16,0 (14,0; 16,0)	14,5 (14,0; 15,8)****	16,0 (16,0; 16,0)	15,0 (13,0; 16,0)
II группа (преобладание парасимпатического отдела ВНС)	16,5 (16,0; 17,0)	17,0 (16,0; 18,0)	17,0 (16,0; 18,0)	16,0 (14,0; 16,0)****	18,0 (18,0; 18,0)*	15,0 (14,0; 15,0)*
III группа (нет преобладания одного из отделов ВНС)	13,0 (12,0; 15,0)#	-	15,0 (14,0; 15,5)#	14,0 (13,0; 15,0)	-	14,0 (12,5; 15,5)*

Примечание: # – $P < 0,05$ при сравнении нормотонуса и преобладания одного из отделов ВНС; * – $P < 0,05$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

вень депрессии снизился только во II группе больных с аллергической формой БА.

У этих же больных при поступлении в больницу и через 7-10 дней стационарного лечения определялось содержание серотонина и продуктов обмена биогенных аминов в сыворотке крови. Данные представлены в таблицах 13, 14.

У пациентов со смешанной формой средней степени тяжести, у которых ВНС находится в «равновесии» (нет преобладания одного из отделов), уровень серотонина значительно ниже (24,1 (2,7; 40,6) нмоль/л), чем у пациентов с симпатикотонусом (135,2 (108,4; 201,4) нмоль/л) или парасимпатикотонусом (106,2 (84,4; 199,2) нмоль/л) (Me (25; 75), $P<0,05$).

При анализе показателей в группе пациентов с БА средней степени тяжести с дифференцированным лечением отмечено достоверное снижение уровня серотонина плазмы крови на 7-10 день с 120,9 (69,6; 178,7) нмоль/л до 32,2 (22,9; 60,9) ($P<0,001$) (без разделения на подгруппы по преобладанию одного из отделов ВНС, суммарный показатель). Наиболее ощутимо снизилось содержание серотонина в подгруппе с парасимпатикотонусом (с 106,2 (84,4; 199,2) нмоль/л до 27,7 (22,2; 49,1) нмоль/л) ($P<0,0005$) и симпатикотонусом (с 135,2 (108,4; 201,4) нмоль/л до 32,2 (18,6; 66,0) нмоль/л) ($P<0,0001$). Так же достоверно снизился уровень серотонина в группе со смешанной формой тяжелой степенью БА: с 182,2 (99,6; 244,2) до 37,7 (17,5; 78,9) нмоль/л ($P<0,04$) (без разделения по тону ВНС, суммарный показатель). В подгруппе с парасимпатикотонусом серотонин снизился с 216,7 (147,7; 253,4) до 21,5 (16,2; 87,2) нмоль/л ($P<0,05$). Снижение уровня серотонина отмечено у пациентов с аллергической формой БА в группе с дифференцированным лечением: с 318,1 (188,3; 402,3) до 58,8 (37,2; 93,9) нмоль/л (суммарный показатель), ($P<0,03$). Особенно выраженное снижение наблюдается во II группе (394,5 (327,8; 410,1) и 81,4 (58,8; 89,7) нмоль/л, $P<0,05$).

При анализе уровней продуктов деградации серотонина отмечен прирост содержания 5ННН в группе с дифференцированным

лечением: при нормотонии – 83,2 (45,9; 171,4) и 89,3 (29,6; 389,5) нмоль/л, при парасимпатикотонии – 13,1 (10,1; 19,3) и 25,3 (17,0; 72,0) нмоль/л ($P<0,05$), что свидетельствует о повышении распада серотонина, а при симпатикотонии этот уровень незначительно снизился с 23,8 (13,0; 44,1) до 19,7 (12,3; 36,8) нмоль/л.

Уровень 5ННН повысился с 4,3 (3,2; 5,1) до 6,6 (5,6; 9,6) ($P<0,05$) нмоль/л в подгруппе со средней степенью смешанной формой без дисбаланса ВНС, при симпатикотонусе, наоборот, снизился с 9,0 (6,2; 15,8) до 5,7 (3,8; 8,1) нмоль/л ($P<0,05$), а при парасимпатикотонусе достоверных различий до и после лечения не выявлено.

Уровень DOPA при парасимпатикотонусе вырос с 10,7 (0; 21,1) до 19,8 (16,1; 30,4) нмоль/л ($P<0,05$).

В группе без дифференцированного лечения достоверного снижения уровня свободного серотонина у больных БА средней степени тяжести как без разделения по тону ВНС, так и в подгруппах с преобладанием одного из отделов не произошло. Концентрация серотонина на 7-10 день в группе со стандартным лечением средней степенью тяжести оказалась достоверно выше, чем в группе с дифференцированным лечением: в подгруппе с преобладанием парасимпатического отдела ВНС – 81,7 (47,4; 194,1) и 27,7 (22,2; 49,1) нмоль/л ($P=0,005$), а также в подгруппе с симпатикотонусом – 111,6 (56,1; 200,7) и 32,2 (18,6; 66,0) нмоль/л ($P=0,001$). Не найдено значительных изменений в содержании 5ННН и других продуктов обмена биогенных аминов после стационарного лечения.

У пациентов с преобладанием симпатической нервной системы, где проводилось дифференцированное лечение, в среднем, на 3-й день приступы удушья прекращались, аускультативно бронхообструкция снималась на 5-6 день, улучшались показатели ФВД: разница в пиковой скорости выдоха утром и вечером стала меньше 20% на 3-4 день терапии. У пациентов с преобладанием парасимпатической нервной системы приступы удушья прекращались на 3-й день, аускультативно на – 5-6 день, ночные приступы купировались на 2-е сутки. Кроме того, пациенты этих групп

Таблица 13

Динамика содержания серотонина и продуктов обмена биогенных аминов плазмы крови, группа с дифференцированным лечением (нмоль/л), Ме (25; 75):

Форма БА и степень тяжести	Время исследования	ВНС	DOPA	Тир	MHPG	5 НТР	5 НИАА	Трп	HVA	5 НТ
Смешанная средней степени	При поступлении	I	19,2 (11,7; 30,4)	48875 (46043; 66506)	125,2 (57,8; 229,1)	9,0 (6,2; 15,8)	23,8 (13,0; 44,1)	44777 (36890; 51807)	314,2 (192,0; 314,2)	135,2 (108,4; 201,4)
		II	10,7 (0; 21,1)	58556 (40688; 90597)	225,0 (87,1; 321,4)	7,7 (3,6; 12,4)	13,1 (10,1; 19,3)	50334 (29058; 75071)	248,3 (154,3; 318,5)	106,2 (84,4; 199,2)
		III	25,8 (2,3; 68,1)	50510 (41559; 60327)	40,8 (12,7; 139,8)	4,3 (3,2; 5,1)	83,2 (45,9; 171,4)	28108 (5485; 41600)	285,8 (90,6; 736,4)	24,1 (2,7; 40,6)
	7-10 день	I	17,7 (5,7; 54,7)	70065 (42596; 78546)	196,4 (76,4; 255,2)	5,7 (3,8; 8,1)*	19,7 (12,3; 36,8)	56196 (36463; 68583)	242,1 (178,9; 526,4)	32,2 (18,6; 66,0)*** *
		II	19,8 (16,1; 3;)*	47987 (44077; 62481)	146,0 (41,5; 168,7)	5,0 (3,6; 8,0)	25,3 (17,0; 72,0)*	43060 (37139; 54611)	263,1 (155,6; 392,9)	27,7 (22,2; 49,1)***
		III	18,6 (9,0; 43,4)	52722 (48621; 68126)	131,0 (42,4; 191,1)	6,6 (5,6; 9,6)*	89,3 (29,6; 389,5)*	45849 (37509; 54468)	291,9 (191,4; 552,6)	97,4 (34,1; 131,1)
Смешанная тяжелая	При поступлении	I	0	56466	37	3,6	155	47695	180	84
		II	52,8 (36,0; 69,9)	83339 (58307; 87719)	35,8 (0; 364,5)	4,8 (4,5; 6,4)	35,9 (24,7; 67,9)	45139 (39567; 59275)	154,0 (101,6; 257,9)	216,7 (147,7; 253,4)
	7-10 день	I	17	69054	27	5	95	52847	190	54
		II	22,6 (0; 62,1)	70040 (52679; 85883)	20,6 (6,4; 62,0)	3,6 (3,4; 7,3)	88,7 (25,3; 162,5)	53777 (37455; 66050)	222,1 (0; 222,6)	21,5 (16,2; 87,2)*
Аллергическая	При поступлении	I	5,7 (5,3; 35,7)	61910 (57840; 71227)	198,1 (127,1; 237,3)	12,1 (7,1; 46,1)	67,7 (45,8; 263,3)	55612 (43030; 61438)	334,1 (296,3; 896,3)	262,5 (239,6; 640,3)
		II	9,4 (6,4; 26,0)	50755 (42200; 71570)	26,0 (10,8; 188,3)	3,8 (2,4; 8,8)	50,0 (30,9; 371,3)	42006 (39114; 57539)	158,3 (97,4; 234,1)	394,5 (327,8; 410,1)
		III	5,7 (0; 66,0)	90467 (34307;1 01021)	108,7 (66,5; 278,2)	20,5 (2,2; 25,8)	15,4 (0; 17,7)	57912 (27121; 69313)	267,6 (237,7; 371,8)	137,1 (78,9; 318,1)
	7-10 день	I	8,3 (7,6; 56,1)	70352 (50616; 109970)	154,9 (129,4; 342,6)	6,7 (6,2; 17,1)	266,3 (49,4; 325,3)	47229 (40788; 60583)	256,4 (107,5; 2028,7)	43,0 (21,4; 77,2)
		II	12,7 (10,4; 39,5)	81984 (48768; 83587)	2,7 (14,6; 536,0)	4,2 (0; 16,2)	23,6 (13,3; 72,4)	59283 (24438; 60522)	184,4 (152,2; 606,9)	81,4 (58,8; 89,7)*
		III	9,2 (5,4; 61,7)	47155 (48247; 39932)	109,4 (46,0; 143,8)	5,3 (3,4; 59,7)	15,9 (14,2; 17,3)	44624 (37282; 45609)	264,1 (252,7; 584,2)	46,7 (31,3; 98,1)

Примечание: DOPA – 3,4-диоксифенил-L-аланин, Тир – тирозин, MHPG – 3-метокси-4-оксифенилуксусная кислота, 5 НТР – 5-гидрокситриптофан, 5 НИАА – 5-гидроксииндолуксусная кислота, Трп – триптофан, НВА – гомованилиновая кислота, 5 НТ – серотонин ($\pm$ стандартная ошибка среднего); * – $P < 0,05$; *** – $P < 0,0005$; **** – $P < 0,0001$ при сравнении данных при поступлении и на 7-10 день терапии.

Таблица 14

Динамика содержания серотонина и продуктов обмена биогенных аминов плазмы крови, группа со стандартным лечением (нмоль/л), Ме (25; 75):

Форма БА и степень тяжести	Время исследования	ВНС	DOPA	Tyr	MHPG	5 НТР	5 НИАА	Trp	HVA	5 НТ
Смешанная средней степени	При поступлении	I	20,4 (7,7; 34,8)	60890 (48652; 81158)	127,0 (46,8; 237,6)	5,4 (4,5; 8,7)	30,9 (16,5; 51,7)	45099 (41410; 56148)	263,3 (188,3; 431,3)	107,0 (56,0; 258,2)
		II	14,1 (11,5; 41,1)	52628 (40433; 64245)	55,6 (22,6; 158,7)	5,7 (3,7; 8,0)	20,8 (15,8; 114,0)	48445 (37231; 54497)	154,4 (135,9; 190,8)	128,3 (41,6; 308,2)
		III	30,1 (11,6; 48,4)	59012 (49837; 73385)	116,0 (24,2; 253,7)	7,3 (5,0; 9,7)	41,9 (0; 125,8)	47607 (44740; 56139)	97,9 (89,4; 159,5)	129,4 (111,0; 196,9)
	7-10 день	I	17,0 (10,3; 36,7)	62157 (52259; 79176)	107,8 (37,1; 231,8)	5,1 (2,5; 6,4)	47,0 (24,9; 60,9)	47104 (39413; 59712)	178,9 (145,5; 542,0)	111,6 (56,1; 200,7)**
		II	15,1 (8,3; 45,5)	60359 (50950; 68962)	208,1 (55,0; 321,4)	6,6 (3,6; 15,6)	59,1 (26,2; 421,8)	46063 (37039; 69318)	305,2 (196,2; 476,9)	81,7 (47,4; 194,1)*
		III	38,1 (6,1; 81,6)	57690 (51239; 73717)	71,6 (34,4; 227,4)	4,5 (2,3; 8,2)	23,2 (18,1; 47,3)	44650 (29531; 64758)	187,8 (118,1; 299,3)	146,6 (123,0; 170,6)
Смешанная тяжелая	При поступлении	I	28,5 (5,7; 39,9)	58276 (54684; 86824)	19,8 (16,3; 295,3)	3,1 (2,8; 3,3)	69,9 (62,9; 146,2)	51931 (35821; 60040)	258,1 (162,5; 399,8)	278,6 (117,8; 463,9)
		II	52,5 (45,8;59,2)	52008 (50177; 53839)	56,3 (53,6; 59,0)	4,8 (4,0; 5,6)	51,7 (15,0; 88,5)	44506 (40139; 48873)	63,5 (0; 127,0)	51,0 (30,6; 71,2)
	7-10 день	I	23,2 (7,1; 45,0)	58499 (54829; 76779)	79,3 (7,8; 248,9)	4,4 (3,2; 6,8)	27,5 (10,0; 55,4)	51808 (49498; 65785)	126,5 (125,5; 150,0)	55,4 (49,7; 163,4)
		II	15,3 (13,4;17,2)	60749 (53869; 67629)	129,8 (39,9; 219,7)	7,8 (5,8; 9,8)	123,7 (85,4; 162,0)	44023 (39122; 48923)	256,9 (157,6; 356,1)	53,3 (38,3; 68,4)
Аллергическая	При поступлении	I	21,9 (14,2;39,3)	51337 (49120; 88728)	180,8(1 80,6; 337,2)	5,0 (4,6; 10,8)	26,6 (19,8; 40,7)	47932 (33382; 65703)	489,8 (475,6; 511,3)	45,1 (15,1; 476,5)
		II	37,1 (25,2; 55,9)	62662 (38554; 97246)	154,8(1 12,6;247,2)	10,7 (5,0; 19,3)	25,8 (9,7; 80,1)	44667 (25180; 52557)	383,5 (333,7; 430,1)	225,3 (68,6; 272,6)
		III	48,9 (15,5; 59,5)	51254 (42002; 69289)	30,4 (25,7; 288,5)	4,3 (3,2; 12,7)	40,9 (16,3; 86,0)	41673 (35946; 43985)	160,7 (149,3; 216,3)	40,2 (25,3; 130,9)
	7-10 день	I	59,1 (31,2;63,2)	53303 (43254; 59694)	82,1 (34,1; 114,9)	4,6 (3,4; 5,0)	82,0 (52,5; 85,3)	41986 (37876; 47330)	128,4 (90,9; 200,9)	57,1 (57,0; 445,0)
		II	19,4 (7,6; 39,8)	34732 (33987; 75575)	163,1 (33,1; 237,5)	8,9 (3,9; 39,8)	32,3 (12,2; 49,3)	36750 (35970; 58860)	281,7 (74,5; 416,6)	71,9 (67,1; 248,5)
		III	19,0 (12,6; 52,9)	57025 (38895; 59373)	159,6 (34,6; 209,6)	8,0 (3,9; 11,9)	25,2 (13,3; 213,6)	36740 (22979; 53402)	430,0 (261,3; 505,3)	49,1 (30,8; 136,2)

Примечание: DOPA – 3,4-диоксифенил-L-аланин, Tyr – тирозин, MHPG – 3-метокси-4-оксифенилуксусная кислота, 5 НТР – 5-гидрокситриптофан, 5 НИАА – 5-гидроксииндолуксусная кислота, Trp – триптофан, HVA – гомованилиновая кислота, 5 НТ – серотонин ($\pm$ стандартная ошибка среднего); * – $P < 0,005$; ** – $P < 0,001$ при сравнении групп с дифференцированным и стандартным лечением.

отметили, что у них нормализовался сон: он стал более глубоким, с меньшим количеством сновидений, увеличилась его продолжительность. Замена адреномиметиков на холинолитики пациентам этой группы позволила наполовину снизить дозу антигипертензивных средств у лиц, страдающих сопутствующей артериальной гипертензией.

На фоне проводимой терапии в группе без дифференцированного лечения у пациентов с преобладанием симпатической нервной системы, в среднем, на 4-й день приступы удушья прекращались. Аускультативно бронхообструкция снималась на 6-7 день, улучшались показатели функции внешнего дыхания (ФВД): разница в пиковой скорости выдоха утром и вечером стала меньше 20% на 5-6 день терапии. У пациентов с преобладанием парасимпатической нервной системы приступы удушья прекращались на 5-й день, аускультативно на 7-8 день, ночные приступы купировались на 3-е сутки. Следовательно, в группе без дифференцированного лечения положительные клинические результаты шли с опозданием на 1-2 дня.

Заключение

Из анализа полученных данных следует, что для пациентов с БА характерны высокие уровни личностной и реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина. По госпитальной шкале выявлены у этих больных проявления не только тревоги, но и депрессии. Тревожность больше выявляется у больных с симпатикотонусом, а депрессия – с парасимпатикотонусом. У больных III гр., где наблюдалось «равновесие» симпатической и парасимпатической ВНС, уровни тревожности и депрессии при поступлении были ниже, чем в I и II группах ($P < 0.05$), что подтверждает правильность лечения, направленного на нормализацию дисбаланса ВНС. Не было и тяжелых больных БА с нормотонусом ВНС.

При сравнении групп с дифференцированным лечением и без него через 7-10 дней более значительно снизилась личностная и реактивная тревожность в группе с дифференцированным лечением, а также уровни тре-

воги и депрессии, быстрее нормализовалась клиническая и аускультативная картина БА. Эффективность дифференцированного лечения с учетом тонуса ВНС и психического статуса подтверждается не только клинически и с помощью данных опросников, но и биохимически (достоверное снижение уровней серотонина).

Литература

1. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн. – Москва: МИА, 1998. – 346 с.
2. Дониц, С.Г. Качество жизни больных бронхиальной астмой в разные периоды течения заболевания / С.Г. Дониц // Украинский пульмонологический журнал. – 2008. – №3. – С. 20-24.
3. Милешко, М.И. Особенности обмена биогенных аминов и родственных им соединений у больных внепеченочным холестазом различного генеза / М.И. Милешко, Е.М. Дорошенко // БМЖ. [Электронный ресурс]. – 2005. – Режим доступа: <http://itlab.anitex.by/msmi/bmm/04.2005/32.html>. – Дата доступа: 06.06.2010.
4. Airflow and autonomic responses to stress and relaxation in asthma: the impact of stressor type / D. Aboussafy [et al.] // International Journal of Psychophysiology. – 2005. – Vol. 57. – P. 195-201.
5. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol / M.E. Wechsler [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – P. 519-526.
6. Global strategy for asthma management and prevention [Electronic resource]. – 2008. – Mode of access: <http://www.ginasthma.org>. – Date of access: 27.12.2009.
7. Jartti, T. Asthma, asthma medication and autonomic nervous dysfunction / T. Jartti // Clin. Physiol. – 2001. – Vol. 21. – P. 260-269.
8. Pharmacotherapy of asthma: regular treatment or on demand? / P. Montuschi [et al.] // Ther. Adv. Resp. Dis. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 175-191.
9. Ritz, T. Emotion and pulmonary function in asthma: reactivity in the field and relationship with laboratory induction of emotion / T. Ritz, A. Steptoe // Psychosom. Med. – 2006. – Vol. 62, № 6. – P. 808-815.
10. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine / K.B. Thor [et al.] // Int. J. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 61, № 8. – P. 1349-1355.
11. The serotonin uptake-enhancing drug tianeptine suppresses asthmatic symptoms in children: a double-blind, crossover, placebo-controlled study / F. Lechin [et al.] // J. Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol. 38, № 10. – P. 918-925.

Поступила 06.09.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ПИЩЕВОД БАРРЕТТА В СТРУКТУРЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

МАСТЫКОВА Е.К., КОНОРЕВ М.Р., МАТВЕЕНКО М.Е.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В обзоре литературы показано, что пищевод Барретта (ПБ) является серьезным осложнением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и рассматривается мировым гастроэнтерологическим сообществом как предраковое состояние. Актуальность исследования проблемы ПБ связана с увеличенным риском развития аденокарциномы пищевода (АКП). Частота возникновения АКП среди больных с ПБ в 30-40 раз выше, чем во всей популяции. Факторы риска развития заболевания (мужской пол, белая раса, возраст старше 60 лет, ожирение и т.д.) оказывают более значимое влияние у генетически предрасположенных лиц. Вследствие бессимптомного течения, бесконтрольного приема антацидных препаратов ПБ не удается диагностировать своевременно в большом количестве случаев. Современная диагностика метаплазии пищевода производится с помощью эндоскопического исследования с морфологической верификацией диагноза. Важное значение имеет оценка величины участка метаплазии. Установлено, что риск АКП увеличивается по мере увеличения размера очага метаплазии свыше 3 см. На сегодняшний день препаратами выбора для лечения ГЭРБ и ПБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). Но необходимо дальнейшее исследование возможности применения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ИПП для профилактики развития АКП.

Ключевые слова: рефлюксная болезнь, осложнения, пищевод Барретта.

Abstract. Literature review demonstrates that Barrett's esophagus (BE) is a serious complication of gastroesophageal reflux disease (GERD) and the World Gastroenterologists Society views it as a precancerous condition. This problem is important today because BE is associated with an increased risk of the development of esophagus adenocarcinoma. Patients with BE have 30-40 fold increased risk of esophageal adenocarcinoma (EAC) development as compared to the whole population. Risk factors (such as male sex, white race, age more than 60 years, hiatal hernia, obesity, etc.) have a stronger impact in genetically predisposed individuals. Due to asymptomatic disease course, uncontrolled intake of antacid medicines, BE can't be diagnosed in time in many cases. Modern diagnosing of esophageal metaplasia is performed endoscopically with morphologic verification of the diagnosis made. It is important to size up the length of BE. Long-segment of BE (more than 3 cm) is associated with a greater risk of EAC development. Nowadays, treatment of BE is the same as that of GERD. Proton pump inhibitors (PPI) are the drugs of choice. However, further studies are needed to investigate the possibility to use non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) and PPI for prevention of EAC development.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является одним из наиболее распространенных и потенциально опасных заболеваний пищевода в Северной Америке и Европе. Частота встречаемости ГЭРБ

составляет 10-20% в западных странах (наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев), в то время как в странах Азии – около 5% [1,2]. Установлено, что ГЭРБ является фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП) и ее предшественника – пищевода Барретта (ПБ) [3].

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, ул. Смоленская, 16-64, тел. 52-76-12. – Мастыкова Е.К.

ПБ встречается примерно у 10-15% больных, имеющих симптомы ГЭРБ, а АКП выявляется у 0,5% больных ПБ в год [4, 5, 6]. Особенно важно установить причины, которые ведут к появлению осложнений ГЭРБ (ПБ, аденокарцинома).

Согласно современным представлениям под термином «гастроэзофагельная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ) следует подразумевать развитие характерных симптомов и/или воспалительное поражение дистальной части пищевода вследствие повторяющегося заброса в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого [7].

В октябре 1997 г. на междисциплинарном конгрессе в Генвале (Бельгия) ГЭРБ получила признание в качестве самостоятельной нозологической единицы. Согласно генвальскому определению, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ, рефлюксная болезнь) имеет место у всех больных, подвергающихся риску физических осложнений в связи с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), а также у тех, у кого наблюдается клинически существенное ухудшение самочувствия (качества жизни) из-за симптомов, связанных с рефлюксом, после соответствующего подтверждения доброкачественной природы этих симптомов. Под физическими осложнениями подразумеваются как повреждение непосредственно пищевода (рефлюкс-эзофагит, язва, стриктура пищевода, пищевод Барретта), так и внепищеводные проявления заболевания (астма, ларингит и др.). Так как не у всех больных, испытывающих изжогу, выявляются изменения пищевода, а ее влияние на самочувствие пациента (качество жизни) не отличается при наличии и при отсутствии эзофагита, было выделено две формы ГЭРБ: рефлюкс-эзофагит, который характеризуется наличием выявляемых при эндоскопии повреждений слизистой оболочки пищевода (эрозии, язвы), и эндоскопически негативная (ГЭРБ без эзофагита). При последней у больных с клиническими проявлениями ГЭРБ не выявляется повреждений слизистой оболочки пищевода. Такой подход нашел отражение в Международной классификации болезней 10-го пересмотра, в которой ГЭРБ относится к рубрике K21 и под-

разделяется на ГЭРБ с эзофагитом (K21.0) и без эзофагита (K21.1) [8,9].

На Международном конгрессе гастроэнтерологов, прошедшем в Монреале в 2005 г (текст соглашения опубликован в августе 2006г.), предложено следующее определение заболевания: ГЭРБ – это состояние, развивающееся, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. При этом наиболее характерными симптомами ГЭРБ являются изжога и регургитация (срыгивание, кислая отрыжка), а наиболее распространенным осложнением – рефлюкс-эзофагит. Среди пищеводных синдромов с признаками поражения пищевода выделены рефлюкс-эзофагит, стриктуры, пищевод Барретта (ПБ) и аденокарцинома [10].

Для классификации ГЭРБ принципиальное значение имеет степень выраженности рефлюкс-эзофагита. Согласно Лос-Анджелесской классификации (1994г.), видимые повреждения слизистой оболочки пищевода являются наиболее достоверными эндоскопическими признаками рефлюкс-эзофагита. Прочие изменения со стороны слизистой оболочки пищевода, такие, как эритема или нерегулярность Z-линий, не являются достоверными признаками заболевания. Согласно этой классификации, осложнения ГЭРБ – стриктуры, язвы и ПБ – рассматриваются отдельно, и отмечается либо их наличие, либо отсутствие. На стадию эзофагита это не влияет [8,11]. Также широко используется эндоскопическая классификация Savary-Miller, 1978, в модификации Carrison et.al., 1996. По данной классификации осложненные формы рефлюкс-эзофагита: язва, стриктура, ПБ относятся к IV степени тяжести ГЭРБ [11].

Первое описание цилиндрического эпителия желудочного типа, окружающего язву дистального отдела пищевода, опубликовал в 1950 г. английский хирург Норманн Барретт [12]. Сам Н. Барретт был убежден, что заболевание, описание которого он публикует, является сочетанием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) с транслокацией проксимального отдела желудка в средостение в виде трубки («тубулированный желудок») с

укорочением и изъязвлением дистальной трети пищевода. Лишь спустя 3 года Аллисон и Джонстон (Allison & Johnstone) [13] показали, что-то, что Н. Барретт описывал как тубулированный желудок, на самом деле был пищевод с цилиндроклеточной метаплазией эпителия (ЦКМ) и образованием пептических язв («язвы Барретта» – «Barrett ulcers»). Сам Барретт признал эту концепцию лишь в 1957 г. [14].

Термин «пищевод Барретта» трактуется вариабельно в разных странах. Многочисленные определения ПБ подразумевают наличие в дистальном отделе пищевода очаговой метаплазии многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий [8,10].

В целом ПБ формируется у 0,4-2% населения [15]. Однако частота встречаемости ПБ, согласно данным аутопсии, в 16 раз выше показателей клинически диагностированных случаев. Это связано с тем, что большое количество больных принимает самостоятельно различные медикаментозные средства (антацидные препараты, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов) в течение долгого времени или имеет место бессимптомное течение болезни. Эзофагоскопия таким больным не проводится и, следовательно, наличие ПБ у них не может быть установлено [16, 17].

Известно, что в последние четыре десятилетия с тревожными темпами происходит увеличение частоты возникновения АКП у жителей США, стран западной Европы и Австралии. ПБ рассматривается как предраковое состояние, риск возникновения АКП при котором больше в 30-40 раз, чем в общей популяции. Пятилетняя выживаемость при АКП составляет 15-20% [6].

Факторы риска возникновения ПБ

ГЭРБ является общепризнанным основным фактором возникновения ПБ. Патофизиологически предполагается, что ПБ является результатом патологической регенерации эпителия пищевода в ответ на повреждение. При гастроэзофагеальном рефлюксе в дистальных отделах пищевода происходит продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с кислым рефлюксантом (содержащим соляную

кислоту, пепсин), что способствует развитию воспаления. Желчные кислоты и ферменты, которые могут входить в состав рефлюксанта, при нарушении моторики верхних отделов пищеварительного тракта могут оказывать сильное повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода. Пациенты с ПБ имеют увеличенный дуоденоэзофагеальный рефлюкс (по сравнению с контрольной группой и с группой неосложненной ГЭРБ). При этом развивается эзофагит, который сопровождается структурной перестройкой эпителия слизистой оболочки пищевода с формированием желудочной или кишечной метаплазии, что является фоном для развития аденокарциномы [18, 19, 20, 21].

Наиболее значимыми факторами риска возникновения ПБ являются мужской пол, белая раса, средний и пожилой возраст (чаще диагностируется в возрасте 50-60 лет [5, 22, 23]. Дополнительные факторы включают в себя ожирение, грыжу пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), отсутствие инфекции *Helicobacter pylori*.

ГПОД была обнаружена у 63% пациентов с ПБ [24]. В другом исследовании показано, что больший размер ГПОД коррелирует с более длинным сегментом ПБ [25, 26].

ГЭРБ, ПБ, эзофагеальная аденокарцинома ассоциированы с наличием ожирения. Считается, что при ожирении увеличивается внутрибрюшное давление, возрастает вероятность возникновения ГПОД [27, 28].

Являясь хорошо известным фактором риска возникновения пептической язвы желудка и гастрита, *Helicobacter pylori* может играть протективную роль в возникновении ПБ. В литературе есть указания на наличие связи между пищеводом Барретта и отсутствием инфекции *H. Pylori*. Предполагается возможная супрессия образования кислоты железами желудка (в связи с уреазной активностью *H. Pylori*), что ведет к развитию атрофии. Таким образом, при эрадикации *H. Pylori* может происходить увеличение риска развития ПБ [3, 29].

Учеными изучается роль курения и употребления алкоголя как возможных факторов риска возникновения ПБ. В исследовании, проведенном среди жителей Северной Кали-

форнии, не была определена четкая взаимосвязь между курением и риском возникновения ПБ. Но было установлено, что курение может увеличивать риск возникновения ПБ у пациентов, имеющих ожирение, а также у лиц, употребляющих как минимум один алкогольный напиток в день. Согласно результатам исследования, проведенного среди японских мужчин, употребление алкоголя связано с увеличенным риском возникновения эрозивного эзофагита и ПБ [30, 31].

Тесная связь между продолжительностью персистирования и частотой изжоги – кардинального признака ГЭРБ – и АКП отражена в положениях Монреальского консенсуса (изжога чаще 3 раз в неделю и длительностью более 10-20 лет увеличивает риск АКП до 16,4 и 20 соответственно) [10].

Однако внешние факторы оказывают более значимое влияние у генетически предрасположенных лиц. Недавние исследования предположили наличие связи между полиморфизмом генов ферментов – NAD(P)H: хинон-оксидоредуктазы и глутатион-S-трансферазы и риском возникновения ПБ и АК. Возможным генетическим маркером ПБ является циклин D1, который способствует переводу клетки в фазу S клеточного цикла. При ПБ и АК отмечается повышенная экспрессия циклина D1 [32]. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения связи определенного генотипа и риска возникновения ПБ и АК [33].

Эндоскопическая диагностика ПБ

Эзофагоскопия является исследованием, которое необходимо провести в первую очередь для выявления ПБ. При макроскопическом изучении ПБ обращают внимание на особенности рельефа, наличие и протяженность повреждений слизистой оболочки. Эндоскопически ПБ характеризуется наличием бархатисто-красной, «желудочно-подобной» слизистой, покрывающей дистальную часть пищевода, расположенной между желудочно-пищеводным соустьем и проксимально смещенной Z-линией (Linea serrata, или Z-линия – видимая граница между слизистой оболочкой,

покрытой многослойным плоским эпителием пищевода бледно-розового цвета и более темной, яркой слизистой оболочкой, покрытой цилиндрическим желудочным эпителием). Однако макроскопическая картина сегмента с цилиндрическим эпителием очень вариабельна. Часто слизистая оболочка выглядит необычно гладкой, блестящей, однотонной, иногда она пестрая, что напоминает картину атрофического гастрита. Редко виден подчеркнутый сосудистый рисунок, особенно в дистальной части пищевода. Рельеф слизистой гладкий и ровный, иногда мелкобугорчатый до сосочкового. Одиночные или множественные язвы в сегменте с цилиндрическим эпителием редки [16,34, 23].

При эндоскопическом выявлении ПБ или подозрении на него желательно проведение хромоэндоскопической диагностики, основанной на свойстве пристеночной слизи окрашиваться витальными красителями [35], которое помогает макроскопической диагностике. Наиболее широко с этой целью используется 1% водный раствор метиленового синего, характерно окрашивающий специализированный цилиндрический эпителий. Японские исследователи [36] считают ценным в диагностике эзофагита и ПБ применение хромоэзофагоскопии с раствором Люголя, который селективно адсорбируется клетками плоского эпителия, окрашивая их в темно-коричневый цвет, и не накапливается в клетках железистого эпителия, что помогает определить границы сегмента ПБ. Также применяются инстилляции слабого раствора уксусной кислоты, которая вызывает обратимую денатурацию белков цитоскелета клеток метаплазированного кишечного эпителия, что визуально выражается в его белесоватом окрашивании и специфическом набухании. В настоящее время предлагают методики эзофагоскопии, включающие обработку слизистой оболочки пищевода 1,5% раствором уксусной кислоты и осмотр ее в режиме NBI (Narrow Band Imaging) с увеличением в 1,5 раза [16, 22].

Важное практическое значение имеет оценка величины участка метаплазии. Это определяется наличием прямой взаимосвязи между площадью метаплазии и риском возник-

новения АКП. Была предложена классификация, согласно которой длину участка ПБ разделяют на длинный сегмент, когда цилиндрический эпителий распространяется более чем на 3 см выше кардиоэзофагеального перехода (КЭП – область соединения мышечного слоя пищевода и мышечного слоя проксимального отдела желудка), и короткий сегмент – при распространении участка метаплазии менее 3 см. Граница в 3 см была выбрана произвольно и разделение на длинный и короткий сегменты условно [10, 22, 23, 34]. В настоящее время имеются убедительные данные, что риск АКП увеличивается по мере увеличения размера очага метаплазии свыше 3 см. Между тем известно о развитии аденокарциномы пищевода из эпителия коротких сегментов ПБ [8, 10, 36].

Современная диагностика границ и протяженность сегмента цилиндроклеточной метаплазии дистального отдела пищевода основываются на Пражских критериях (the Barrett's Prague C&M Criteria), разработанных Международной рабочей группой экспертов по классификации эзофагитов (The International Working Group for the Classification of Oesophagitis) на 12-й Европейской гастроэнтерологической неделе в г. Прага в 2004 году. Эти критерии предполагают определение проксимальной границы циркулярного сегмента метаплазии, а также определение максимальной протяженности и самой верхней границы наиболее длинного «языка» метаплазии, идущего от циркулярного сегмента до его верхнего края (значение «М»). Измерение протяженности циркулярного сегмента ЦКМ происходит от края желудочных складок до его проксимального уровня (значение «С»). Мелкие островки метаплазии, расположенные проксимальнее общего сегмента, отдельно от него и не связанные с ним, не учитываются [23, 38].

При наличии очень короткого сегмента ПБ (менее 1 см) возникают трудности в определении принадлежности метаплазированного участка к пищеводу или к желудку. Исследователями предлагается большое количество иммунологических и гистохимических методов для дифференцировки между кишечной метаплазией кардиального отдела желуд-

ка и короткого сегмента ПБ. Одним из таких методов является окрашивание на цитокератины 7 и 20. Отличительной особенностью ПБ является сильное сплошное окрашивание на цитокератин 7 как поверхностных, так и глубоких отделов желез при слабом неравномерном поверхностном окрашивании на цитокератин 20. Тем не менее клиническая польза от применения биомаркеров для дифференциальной диагностики кишечной метаплазии кардиального отдела желудка и ПБ до сих пор не доказана, поэтому решение по выбору тактики ведения пациентов не должно основываться на определении этих маркеров [39, 40].

Если в ходе эндоскопического исследования возникло подозрение на метаплазию слизистой оболочки пищевода, то необходимо провести 4-квадрантную биопсию с 1-сантиметровым интервалом, а также забор дополнительных кусочков из любых патологически измененных участков слизистой [10].

В ходе Монреальского конгресса были сформулированы термины, позволяющие дифференцировать диагноз ПБ, поставленный по результатам эндоскопического исследования, от диагноза, подтвержденного гистологически. При подозрении на метаплазию слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии диагноз ПБ носит вероятностный характер, поэтому в этом случае правильнее применять термин «эндоскопическое подозрение на пищевод Барретта». Если в ходе эндоскопического исследования возникло подозрение на метаплазию слизистой оболочки пищевода и при последующем гистологическом исследовании биоптатов выявляются участки желудочной или специализированной кишечной метаплазии, говорят о наличии ПБ с указанием типа метаплазии [8, 10].

Морфологическая диагностика ПБ

При морфологическом исследовании отмечают характер выстилающих эпителиоцитов, типы желез, признаки пролиферации и дисплазии эпителия.

В клинической практике ранее широко использовалась классификация, предложенная в 1976 г. А. Paull [22]. Согласно этой классифи-

кации, выделяется три морфологических под-типа ПБ:

- кардиальный тип, имеющий фовеолярную поверхность с наличием муцин-продуцирующих клеток;

- фундальный тип, несущий, кроме муцин-продуцирующих, также специфические для желудочного эпителия главные и париетальные клетки;

- цилиндроклеточный тип, несущий муцин-продуцирующие цилиндрические клетки, образующие villous складки, с включением бокаловидных клеток (goblet cells), являющихся признаком кишечной метаплазии эпителия.

В настоящее время большинство авторов условно выделяют 4 варианта слизистой оболочки в ПБ: 1) фундальный (3,5% от общего числа случаев); 2) кардиальный (7%); 3) специализированная кишечная метаплазия (65,1%); 4) смешанный, или «пестрый», с наличием различных типов эпителия на одном и том же участке ПБ (24,4%) [16].

Большинство исследователей (за исключением ученых Великобритании и Японии) отмечают необходимость наличия бокаловидных клеток для постановки диагноза ПБ. Именно с бокаловидными клетками связан повышенный риск развития аденокарциномы пищевода. Бокаловидные клетки продуцируют сиало- и сульфомуцины, интенсивно окрашивающиеся красителем альциановым синим. Однако в литературе описаны примеры возникновения аденокарциномы пищевода из эпителия, не содержащего бокаловидные клетки [16, 41].

Метапластическое превращение плоского эпителия пищевода в цилиндрический может происходить двумя путями. Одним из возможных путей является трансдифференциация – непосредственное превращение одного вида дифференцированных клеток в другой вид. Альтернативно, метаплазия может развиваться путем превращения «стволовой» или «полипотентной» клетки (имеется ввиду клетка, способная к безграничному или пролонгированному клеточному обновлению). Стволовые клетки могут быть тканевого или костно-мозгового происхождения. Клетки ткане-

вого происхождения могут быть расположены в базальных отделах интерпапиллярного слоя или в протоках подслизистых желез [42].

Дисплазия и ПБ. Трансформация в аденокарциному

Многими авторами интенсивно изучается возможность развития диспластических изменений в ПБ, что способствует развитию АКП. Существует две основных классификации степеней дисплазии эпителия ЖКТ. Согласно классификации IBD (Inflammatory Bowel disease, 1983) дисплазию классифицируют как отрицательную (negative) и положительную (identify or positive), среди которой выделяют слабую дисплазию (low-grade) и выраженную (high-grade). Эта классификация используется в США. В восточных и некоторых европейских странах используют Венскую классификацию (Vienna Classification, 1998 г.) степеней дисплазии, в которой используется термин «неинвазивная неоплазия» («non-invasive neoplasia») вместо слабой и выраженной дисплазии. Также в Венской классификации есть термин «подозрительный на развитие инвазивной карциномы» («suspicious for invasive carcinoma») для обозначения поражений, имеющих сомнительные цитологические и архитектурные признаки инвазии тканей [16, 43, 44, 45].

Морфологические признаки дисплазии при ПБ, как и при других типах железистого эпителия, следующие: укрупнение ядер, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма, митотическая активность. Крайняя степень выраженности указанных признаков в пределах базальной мембраны железистых структур характеризует карциному in situ [16].

В литературе значительное внимание уделяется молекулярно-биологическим событиям, обеспечивающим прогрессию аденокарциномы, ассоциированной с ПБ [33]. ГЭРБ обуславливает постоянное повреждение эпителиального пласта пищевода соляной кислотой, пепсином, нитросоединениями, желчными кислотами, что приводит к возникновению эзофагита, ассоциированного с рефлюксом.

У ряда пациентов эзофагит осложняется появлением участков специализированного желудочного, а затем и кишечного эпителия, причем наиболее опасным в прогностическом отношении является неполная кишечная метаплазия с секрецией сульфомуцинов. С данного этапа в прогрессии аденокарциномы рефлюксу принадлежит второстепенная роль, а на первый план выходят различного рода генетические повреждения, приводящие к блоку апоптоза, гиперпролиферации эпителия (неконтролируемая пролиферация), появлению нестабильности хромосом. Возможны и эпимутации – обратимые изменения активности генов в процессе индивидуального развития организма, которые не связаны с нарушением нуклеотидной последовательности ДНК, но приводят к сохранению неактивного или активного состояния генов, включая и те, которые контролируют пролиферацию в ряду клеточных поколений. Продукция воспалительными клетками факторов роста, снижение экспрессии антионкогенов и белков, обеспечивающих способность клетки к контактному торможению, также создают условия для малигнизации эпителия с исходом в аденокарциному [16].

Симптоматика ПБ

ПБ не имеет характерной клинической картины. Большинство пациентов с ПБ имеют симптомы, присущие ГЭРБ, что связано с рефлюксом содержимого желудка в пищевод: изжога, регургитация, загрудинная боль. Иногда возникают экстрапищеводные проявления – ларингит, хронический кашель, бронхиальная астма. В свою очередь, у больных ГЭРБ отсутствуют определенные клинические признаки, указывающие на развитие пищевода Барретта. Некоторые исследователи отмечают, что пищевод Барретта отличается стойкими и выраженными симптомами ГЭРБ, часто встречающимся эрозивно-язвенным эзофагитом [4, 46]. По мнению других авторов, у пациентов с пищеводом Барретта определяются менее интенсивные симптомы (изжога, регургитация, загрудинные боли), чем при рефлюкс-эзофагите, у части больных с пищеводом Барретта проявления ГЭРБ не наблюдаются [48].

Современные направления в лечении ПБ

Лечение пациентов с ПБ имеет два основных направления: терапия симптомов и проявлений ГЭРБ (лечение пищевода рефлюкса, эрозивного эзофагита), а также снижение риска развития аденокарциномы (раннее выявление и лечение дисплазий).

В настоящее время имеется недостаточное количество исследований, достоверно подтверждающих связь изменения образа жизни с уменьшением риска развития АКП. Поэтому, согласно данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, одинаковое изменение образа жизни (исключение из употребления кофе, алкоголя, шоколада, цитрусовых, острых и жирных блюд, снижение массы тела, подъем головного конца кровати и т.д.) не может быть предложено всем без исключения пациентам с ГЭРБ. Таким образом, необходим индивидуальный подход к даче рекомендаций пациентам с ГЭРБ по коррекции образа жизни [48].

Из всех групп антисекреторных средств для консервативного ведения больных ПБ наилучшую доказательную базу на данный момент имеют ингибиторы протонной помпы (ИПП). При пищеводе Барретта ИПП назначают в стандартных или удвоенных дозах в режиме непрерывного пожизненного приема: омепразол – 40-80 мг/сут., эзомепразол – 40-80 мг/сут., рабепразол – 20 мг/сут. и т.д. [7, 49].

Постоянно проводится тщательный поиск дисплазии эпителия пищевода. При отсутствии дисплазии эпителия проводится лечение ИПП под контролем динамики клинических симптомов и заживления эрозий пищевода и рекомендуется последующее динамическое наблюдение с проведением эндоскопического исследования через год. При обнаружении дисплазии низкой степени назначаются ИПП (омепразол в дозе 40 мг в сутки, рабепразол в дозе 20 мг в сутки) на 8-12 недель с повторным гистологическим исследованием через 3 месяца. При сохранении дисплазии эпителия низкой степени рекомендуется продолжить постоянный прием ИПП с контрольным гистологическим исследованием.

ем через 3 и 6 месяцев. В дальнейшем эндоскопические и гистологические исследования проводятся ежегодно. По рекомендациям Sharma P., у пациентов с ПБ без дисплазии эндоскопическое исследование может выполняться 1 раз в 3 года (при отсутствии признаков прогрессирования заболевания как минимум в двух предшествующих исследованиях). При наличии дисплазии слабой степени эзофагоскопия проводится 2 раза в первый год, затем ежегодно. При обнаружении дисплазии высокой степени или АКП выполняется эндоскопическая слизистая резекция с дальнейшим выбором метода лечения [7, 6, 49].

Ретроспективный анализ показал уменьшение вероятности развития дисплазии у пациентов, принимавших ИПП [50]. Это доказывает рациональность приема ИПП у пациентов с бессимптомным течением ПБ. Исследования свидетельствуют также об уменьшении маркеров пролиферации у пациентов с нормализованным пищеводным рефлюксом [51]. Однако до сих пор нет достоверных данных о замедлении или предотвращении развития АК при длительном приеме высоких доз антисекреторных лекарственных средств [52].

В последнее время в литературе значительное влияние уделяется замедлению развития неоплазии в пищеводе путем воздействия на циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2). Многие исследования указывают на протективную роль нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и аспирина, а также уменьшение риска возникновения АК. Также имеются указания на уменьшение появления таких биомаркеров, как анеуплодия и тетраплоидия при приеме НПВС [53, 54]. Экспериментальная модель на животном также выявила уменьшение риска возникновения рака у мышей, получавших НПВС [48, 55].

В исследовании, проведенном P. Jimenez и соавт., установлена увеличенная экспрессия ЦОГ-2 (особенно рецепторов EP2 к простагландину E₂) у больных ПБ, а также повышенная экспрессия рецепторов EP4 у больных с АКП [56].

Тем не менее, в большом проспективном групповом исследовании, проведенном в США, не была обнаружена существенная за-

висимость между приемом НПВС и риском появления АКП [57].

Таким образом, необходимо дальнейшее изучение возможности применения НПВС и ИПП для профилактики развития АКП.

В прогрессировании ПБ важную роль играет не только желудочный, но и билиарный рефлюкс. В условиях формирования щелочной среды (при использовании ИПП) возрастает злокачественный потенциал желчных кислот, поступивших в пищевод. Восстановлению пилорoduodenальной координации способствует прием прокинетиков (метоклопрамид, домперидон, цизаприд). Нейтрализуют желчные кислоты антациды (маалокс) и препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). УДХК снижает отрицательное влияние эндогенных желчных кислот на слизистую оболочку пищевода. Цитопротективные свойства УДХК объясняются ее антиоксидантным эффектом и способностью нормализовать клеточное деление и апоптоз [49, 58].

При неэффективности медикаментозной терапии или при выявлении диспластических изменений слизистой оболочки пищевода возможно применение хирургических и эндоскопических методов лечения. Использование антирефлюксных операций (фундопликация), как показал ретроспективный анализ, не имеет значительных преимуществ по сравнению с лекарственной терапией ИПП. Альтернативой хирургической резекции пищевода на сегодняшний день являются методики эндоскопической абляции (аргоноплазменная, термокоагуляция, лазерная деструкция и т.д.).

Заключение

Таким образом, изучение ГЭРБ и ее осложнений (ПБ) является одним из приоритетных направлений современной гастроэнтерологии. Необходимо применение современных эндоскопических методик, морфологического исследования с целью своевременной диагностики метаплазии пищевода, оценки степени дисплазии или обнаружения аденокарциномы. Актуально проведение дальнейших исследований для изучения связи определенного генотипа и риска возникновения ПБ и АКП.

Также являются значимыми индивидуальные рекомендации по коррекции образа жизни пациентам с ГЭРБ. На сегодняшний день лекарственными средствами выбора для лечения ГЭРБ и ПБ являются ИПП. Однако необходимо дальнейшее изучение предполагаемых факторов риска возникновения метаплазии эпителия пищевода, возможности использования НПВС для разработки методов профилактики и выявления АКП на стадии предрока.

Литература

1. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 710-717.
2. Prevalence, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: a population-based study in South China / M. Chen [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 40, N 7. – P. 759-767.
3. Modiano, N. Barrett's esophagus: Incidence, etiology, pathophysiology, prevention and treatment / N. Modiano, L. B. Gerson // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. – 2007. – Vol. 3, N 6. – P. 1035-1045.
4. Клиническая картина, факторы риска и иммуногистохимические маркеры при пищеводе Барретта / С. С. Кардашева [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Vol. 18, N 3. – P. 15-25.
5. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: A community clinic-based case control study / Z. R. Edelstein [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 104, N 4. – P. 834-842.
6. Sharma, P. Barrett's Esophagus / P. Sharma // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 2548-2556.
7. Ивашкин, В. Т. Алгоритм диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // *Рус. мед. журн.* – 2003. – Т. 11, №14. – С. 839-842.
8. Лазебник, Л. Б. Современное понимание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от Генвала к Монреалю / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, А. А. Машарова // *Эксперим. и клин. Гастроэнтерол.* – 2007. – № 5. – С. 4-10.
9. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop report / J. Dent [et al.] // *Gut*. – 1999. – N 44. – P. 1-16.
10. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus / N. Vakil [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2006. – N 101. – P. 1900-1920.
11. Калинин, А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: методические указания / А. В. Калинин. – М.: ГИУВ МО РФ, 2004. – 40 с.
12. Barrett, N. R. Chronic peptic ulcer of the oesophagus and 'oesophagitis' / N. R. Barrett // *British Journal of Surgery*. – 1950. – Vol. 38. – P. 175-182.
13. Allison, P. R. The oesophagus lined with gastric mucous membrane / P. R. Allison, A. S. Johnstone // *Thorax*. – 1953. – Vol. 8. – P. 87-101.
14. Barrett, N. R. The lower esophagus lined by columnar epithelium / N. R. Barrett // *Surgery*. – 1957. – Vol. 41. – P. 881-894.
15. Маев, И. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: учебно-методическое пособие / И. В. Маев. – М., 2000. – 48 с.
16. Мельченко, Д. С. Пищевод Барретта: клинико-морфологические сопоставления / Д. С. Мельченко, Г. В. Белова // *Мед. визуализация*. – 2006. – № 5. – С. 74-82.
17. Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma: Time for a New Synthesis / B. J. Reid [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2010. – Vol. 10, N 2. – P. 87-101.
18. Barrett's esophagus: an update / C. Massimo [et al.] // *Critical Reviews in Oncology // Hematology*. – 2003. – Vol. 46. – P. 187-206.
19. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus / G. Champion [et al.] // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107. – P. 747-754.
20. Vaezi, M. F. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease / M. F. Vaezi, J. E. Richter // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol. 111. – P. 1192-1199.
21. Mixed reflux of gastric and duodenal juices is more harmful to the esophagus than gastric juice alone / W. K. H. Kauer [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1995. – Vol. 22. – P. 525-533.
22. Новый взгляд на проблему пищевода Барретта / С. С. Пирогов [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – № 3. – С. 25-33.
23. Кашин, С. В. Пищевод Барретта: современные возможности диагностики, лекарственной терапии и снижения риска развития рака / С. В. Кашин, И. О. Иваников // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2009. – № 2. – С. 90-99.
24. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD / B. Westhoff [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2005. – Vol. 61. – P. 226-231.
25. Clinical predictors of Barrett's esophagus length / R. Dickman [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2005. – Vol. 62. – P. 675-681.
26. Clinical, endoscopic, and functional studies in 408 patients with Barrett's esophagus, compared to 174 cases of intestinal metaplasia of the cardia / A. Csendes [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97. – P. 554-560.
27. Anthropometric correlates of intragastric pressure / H. B. El-Serag [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 41. – P. 887-891.

28. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity / J. E. Pandolfino [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 103. – P. 639-649.
29. Helicobacter Pylori Infection and the Risk of Barrett's Oesophagus: A Community-Based Study / D. A. Corley [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57, N 6. – P. 727-733.
30. Cigarette Smoking and the Risk of Barrett's Esophagus / Ai Kubo [et al.] // *Cancer Causes Control*. – 2009. – Vol. 20, N 3. – P. 303-311.
31. Alcohol consumption is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men / T. Akiyama [et al.] // *Biomed Central Gastroenterology* [Electronic resource]. – 2008. – Vol. 8, N 58. Mode of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/8/58>. – Date of access: 05.05.2010.
32. Increased expression of the cyclin D1 gene in Barrett's esophagus / N. Arber [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 1996. – Vol. 5. – P. 457-459.
33. M. di Pietro. Clinical puzzle: Barrett's oesophagus / M. di Pietro, C. J. Peters, R. C. Fitzgerald // *Disease models & mechanisms* – 2008. – Vol. 1, N 1. – P. 26-31.
34. Spechler, S.J. Barrett's esophagus / S. J. Spechler // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346. – P. 836-842.
35. Sampliner, R.E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus / R. E. Sampliner // *American Journal of Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97. – P. 1888-1895.
36. Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers / Y. Shimizu [et al.] // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2001. – Vol. 53. – P. 1-5.
37. Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distaloesophagus and in the gastric cardia / P. Sharma [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 9-13.
38. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria / P. Sharma [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – P. 1392-1399.
39. Комплексный подход в диагностике и лечении пищевода Барретта / И. А. Бродер [и др.] // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2009. – № 4. – С. 48-51.
40. Nurgalieva, Z. The use of cytokeratin stain to distinguish Barrett's esophagus from contiguous tissues: a systematic review / Z. Nurgalieva, A. Lowrey, H. B. El-Serag // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – № 5. – P. 1345-1354.
41. Odze, R. D. Barrett esophagus: histology and pathology for the clinician / R. D. Odze // *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. – 2009. – Vol. 6. – P. 478-490.
42. Fitzgerald, R. C. Molecular basis of Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma / R. C. Fitzgerald // *Gut*. – 2006. – Vol. 55. – P. 1810-1818.
43. Odze, R. D. Diagnosis and grading of dysplasia in Barrett's oesophagus / R.D. Odze // *Journal of Clinical Pathology*. – 2006. – Vol. 59. – P. 1029-1038.
44. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia / R. J. Schlemper [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 47. – P. 251-255.
45. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical information / R. H. Riddell [et al.] // *Human Pathology*. – 1983. – Vol. 14. – P. 931-968.
46. Risk factors for Barrett's esophagus: a case-control study / M. Conio [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2002. – Vol. 97, N 2. – P. 225-229.
47. Shaheen, N. Is there a «Barrett's Iceberg?» / N. Shaheen // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 123, N 2. – P. 636-638.
48. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135. – P. 1392-1413.
49. Онучина, Е. В. Возможности терапевтического ведения больных с пищеводом Барретта / Е. В. Онучина // *Сибир. мед. журн.* – 2008. – № 5. – С. 9-12.
50. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus / H. B. El-Serag [et al.] // *American Journal of Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 99. – P. 1877-1883.
51. Proton pump inhibitor therapy and the development of dysplasia in patients with Barrett's oesophagus / L. C. Hillman [et al.] // *The Medical Journal of Australia*. – 2004. – Vol. 180, N 8. – P. 387-391.
52. Wang, K. K. Updated Guidelines 2008 for the Diagnosis, Surveillance and Therapy of Barrett's Esophagus / K. K. Wang, R. E. Sampliner // *American Journal of Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 10. – P. 788-797.
53. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis / D. A. Corley [et al.] // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124. – P. 47-56.
54. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of neoplastic progression in Barrett's oesophagus: a prospective study / T. L. Vaughan [et al.] // *Lancet Oncology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 945-952.
55. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus / N. S. Buttar [et al.] // *Gastroenterology*. – 2002. – Vol. 122. – P. 1101-1112.
56. Prostaglandin EP2 Receptor Expression is Increased in Barrett's Oesophagus and Oesophageal Adenocarcinoma mentary / P. Jimenez [et al.] // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 31, N 3. – P. 440-451.
57. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastric and oesophageal adenocarcinomas: results from a cohort study and a meta-analysis / C. C. Abnet [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 100. – P. 551-557.
58. Лапина, Т. Л. Урсодезоксихолевая кислота: влияние на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Т. Л. Лапина, И. М. Картавенко // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 51-58.

Поступила 03.06.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РЕВМАТОИДНОГО И РЕАКТИВНОГО АРТРИТОВ

СИРОТКО О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В обзоре приводятся сведения об актуальности проблемы ранней диагностики ревматоидного и реактивного артритов, учитывая рост первичной заболеваемости, поражения лиц трудоспособного возраста, высокий уровень инвалидизации пациентов при отсутствии адекватной терапии (около 50% пациентов становятся инвалидами в течение первых 2 лет). В обзоре представлено обсуждение ряда вопросов, связанных с проблемой клинико-инструментальной диагностики поражений суставов при ревматоидном и реактивном артрите. Однако клиническая картина не всегда типична на ранних стадиях, а существующие инструментальные методы диагностики информативны в обнаружении эрозий только на поздних стадиях заболевания, когда лечение уже менее эффективно. Из существующих современных методов перспективным и менее дорогим является ультразвуковой метод исследования, который широко применяется в диагностике поражений как суставных, так и внесуставных структур. Однако еще не разработаны ультразвуковые критерии дифференциальной диагностики эрозивных поражений суставов при артритах.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, реактивный артрит, ультразвуковое исследование, суставы, эрозия.

Abstract. In this review the data about the urgency of the problem of early diagnosing of rheumatoid and reactive arthritis are given, considering the increase of primary morbidity rate, affection of persons of able-bodied age, high level of invalidism of patients in the absence of adequate therapy (about 50% of patients become disabled during the first 2 years). In the review discussion of a number of questions concerning the problem of clinicoinstrumental diagnosing of the lesions of joints in rheumatoid and reactive arthritis is presented. However the clinical picture is not always typical at the early stages, and the existing instrumental methods of diagnosing are informative in the detection of erosions only at the late stages of the disease when the treatment is already less effective. Of existing modern methods the ultrasound method of investigation which is widely applied in diagnosing of the lesions of both articular and extra-articular structures is promising and less expensive. However ultrasonic criteria of differential diagnosing of erosive lesions of the joints in arthritis haven't been developed yet.

По данным международных исследований и медицинской статистики, заболевания суставов, в частности ревматоидный артрит (РА), способствуют увеличению факторов риска для сердечно-сосудистых заболеваний и посредством этого влияния достоверно сокращают продолжительность жизни больных [1]. По данным эпидемиологических исследований, как сообщают Kitas G.D.

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, ул. Смоленская, д.13, корп.4, кв.61., тел.: +375-296072785.
– Сиротко О.В.

et al., частота сердечно-сосудистых событий у пациентов с артритом в 3,96 раза выше, чем в популяции. Заболевания костей и суставов занимают 3-е место среди всех классов болезней (после заболеваний системы кровообращения и злокачественных новообразований) по показателю первичного выхода на инвалидность на 10 000 населения и формируют, кроме того, целую «армию» бессрочных инвалидов из-за многолетней и углубляющейся стойкой нетрудоспособности [2]. Насонова В.А. и др. приводят данные, что за последние пять лет в

России наблюдается рост заболеваемости на 21%, среди подростков – на 47%, а по данным Атрашкевича Т.И., в Белоруси – на 34,3%.

В общей популяции, среди воспалительных заболеваний суставов лидирующим является РА – системное иммуно-воспалительное заболевание с избыточной продукцией мезенхимальными клеточными элементами синовиальной оболочки провоспалительных агентов, которые вызывают краевой остеоит с воспалительно-обусловленным эрозивным поражением суставов и формирование паннуса, инвазивно разрушающего субсиновиальный хрящ и субхондальную кость. В мире РА страдает около 2% населения Земли, что составляет 63 миллиона людей – 50-100 новых случаев на 100000 населения в год. Соотношение женщин и мужчин составляет 2-3:1 [3]. Причем распространенность заболевания увеличивается с возрастом и приближается к 5% у женщин 55 лет и старше [4]. Анализ 5-летнего наблюдения 2 млн. пациентов с остеоартритом, ревматоидным артритом и больных без патологии суставов, проведенный Watson D.J. et al., показал, что летальность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с РА на 30-60% выше, чем у остальных наблюдавшихся. При РА уже через 2 года от дебюта заболевания при отсутствии адекватной терапии, в первую очередь противоопухолевыми (метотрексат, лефлунамид) и антицитокиновыми (инфлексимаб и др.) препаратами, до 50% больных РА способны стать инвалидами. Эти факты свидетельствуют о том, что именно в первые несколько лет от начала заболевания течение РА является особенно агрессивным.

Не менее значимым у лиц трудоспособного возраста является реактивный артрит (РеА). РеА представляет собой любое воспалительное негнойное заболевание суставов, развившееся в хронологической связи с острой урогенитальной или кишечной инфекцией, при котором возбудитель не выделяется обычными бактериологическими методами из тканей сустава и внутрисуставной жидкости [5]. Страдают РеА главным образом люди в возрасте 20-40 лет. Для энтерогенного артрита характерно равное распределение между полами 1:1, в то время как при урогениталь-

ной форме преобладают мужчины – 9:1. РеА имеет в большинстве случаев доброкачественное течение со спонтанным выздоровлением, однако в последнее время при отсутствии адекватной терапии (антибактериальная терапия) отмечена тенденция к переходу артрита в хроническую форму. В последние годы ревматологами разных стран отмечается рост заболеваемости реактивным артритом на 50%, как в молодом, так и в пожилом возрасте. Причем он развивается у 2-6% больных, перенесших кишечную инфекцию (4,6-13 на 100000 человек), и у 1-3% – мочеполовую инфекцию *Chlamidia trachomatis* (5-14 на 100000 человек) [6]. Распространенность РеА составляет около 0,1% от всего населения (10-30 случаев на 100000 человек) [7]. Возбудитель инфекции (*C. Trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*, *Salmonella enterica*) при этом служит триггерным артритогенным фактором, индуцирующим иммунопатологические реакции [8].

Чаще всего к возникновению РеА приводят острые бактериальные инфекции слизистых оболочек мочеполового тракта и кишечника, значительно реже – инфекции верхних дыхательных путей [9]. По данным Института ревматологии Российской академии медицинских наук, больные РеА составляют около 10% пациентов ревматологических стационаров России. Согласно эпидемиологическим данным, после первой атаки в 15-17% отмечается рецидив заболевания. У 20% больных возникает та или иная форма хронического периферического артрита и/или поражения осевого скелета, причем при их хронической форме 42% пациентов становятся инвалидами [10].

Считается, что на начальных этапах развития заболевания (очень ранний артрит – до 3-6 месяцев от дебюта заболевания) разграничивать РеА и РА невозможно. Однако, учитывая то обстоятельство, что патогенез данных заболеваний различен и лечение этих заболеваний также принципиально различается, важное практическое значение имеет поиск средств и способов разграничивать эти заболевания как на предэрозивной, так и на эрозивной стадии формирования патологического процесса.

Несмотря на большое количество информации о предполагаемых возбудителях РеА, в настоящее время, как сообщает Баттафарано Н.Дж., у 30-50% больных остаются безуспешными попытки идентифицировать первичный инфекционный агент современными микробиологическими и серологическими методами как в начальной стадии РеА, так и через длительный период после его развития. Все это предполагает снижение качества жизни больных и значительные экономические потери государства, связанные с длительным хроническим течением и низкой эффективностью проводимого лечения данных ревматических заболеваний.

Своевременная ранняя диагностика, а, следовательно, и раннее назначение адекватной терапии РА и РеА позволят улучшить качество жизни больных и снизить уровень инвалидизации среди населения молодого трудоспособного возраста, что представляет собой актуальный вопрос здравоохранения.

В дебюте, при остром развитии и ревматоидного, и реактивного артритов возможно формирование эрозивного поражения суставов. Хорошо известно, что первые несколько месяцев от начала заболевания представляют собой время наиболее быстрого прогрессирования структурных повреждений, когда формируется база для дальнейшего развития болезни. Ранняя стадия артрита (от 3-6 месяцев до 1-2 лет) является «окном возможности» для назначения базисного препарата, когда активное лечение способно повлиять на дальнейшее течение заболевания [11].

К настоящему времени, по данным ряда авторов (Saraux A. et al., 2001, Emery P. et al., 2002, Aletaha D. et al., 2005), еще четко не определены специфические диагностические клинические, лабораторные и инструментальные признаки, которые можно было бы использовать на ранней стадии РА и РеА.

Интересным является тот факт, что выявить очень раннюю стадию (первые 3-6 месяцев) практически невозможно, поскольку первые иммунные изменения не имеют клинических проявлений и, как правило, в стационары пациенты поступают уже в пролиферативной стадии артрита. Так, по данным

Чичасовой Н.В., при биопсии уже на 3 неделе от дебюта РА гистологически выявляется «бахромчатый синовиальный» – паннус. Определенные сложности представляет собой тот факт, что только в 50-60% случаев болезнь дебютирует с типичной клинической картины (на ранней стадии РА часто проявляется в виде асимметричного олигоартрита). Малоизученной остается проблема дифференциальной диагностики РА при отсутствии ревмофактора в крови. Поэтому дифференциальная диагностика артритов остается нерешенной проблемой, что представляет собой большие трудности в ведении больных.

В связи с этим своевременная дифференциальная диагностика ревматоидного и реактивного артритов является актуальной проблемой современной ревматологии и здравоохранения в целом.

Целью данной работы является анализ существующих методов клинко-инструментальной дифференциальной диагностики поражений суставов при ревматоидном и реактивном артрите, их диагностической информативности и чувствительности.

Клинко-инструментальная диагностика

На сегодняшний день в медицинской практике используются комплекс клинко-инструментальных методов диагностики артритов. Для постановки диагноза РА используют общепринятые диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987г., которые включают комплекс клинко-лабораторных и рентгенологических проявлений данного заболевания (таблица 1) [12].

При «достоверном» РА «чувствительность» этих критериев 91-94%, специфичность – 89%. При «раннем» РА (< 12 нед.) специфичность критериев высокая (78-87%), но чувствительность низкая (26-47%). В последние годы высказывается мнение о несостоятельности критериев Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987 г. на ранней стадии РА. По данным ряда исследований установлено, что критерии ACR подтверждают диагноз лишь при далеко зашедшем варианте заболевания, когда имеются необратимые изменения

Таблица 1

Диагностические критерии ревматоидного артрита Американской коллегии ревматологов (ACR) 1987г.

Критерий	Характеристика
Утренняя скованность	Скованность по утрам в области суставов или околосуставных тканей, сохраняющаяся не менее 1 часа
Артрит трех или более суставов	Припухание или выпот, установленный врачом, по крайней мере, в трех суставах. Возможно поражение 14 суставов (с 2-х сторон): пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, суставов запястья, локтевых, голеностопных
Артрит суставов кистей	Припухлость, по крайней мере, одной из следующих групп суставов: запястья, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых
Симметричный артрит	Сходное, однако без абсолютной симметрии, двустороннее поражение суставов (пястнофаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых)
Ревматоидные узелки	Подкожные узелки (установленные врачом), локализирующиеся преимущественно на выступающих участках тела, разгибательных поверхностях или в околосуставных областях
Ревматоидный фактор	Обнаружение повышенных титров ревматоидного фактора в сыворотке крови любым стандартизованным методом
Рентгенологические изменения, типичные для РА	Эрозии или околосуставной остеопороз, локализирующиеся в суставах кистей и стоп и наиболее выраженные в клинически пораженных суставах

Примечание: Диагноз ставится при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с первого по четвертый должны сохраняться, по крайней мере, в течение 6 недель.

суставов, а порой и внутренних органов. А это, в свою очередь, способствует снижению эффективности терапии и ранней инвалидизации пациентов, т.к. необходимое своевременное назначение базисных препаратов откладывается на длительный срок от дебюта заболевания [13].

Для улучшения выявления случаев раннего РА Европейской лигой ревматологов (EULAR) были выделены следующие критерии клинического подозрения [14]:

- три и более воспаленных суставов (более 6 недель);
- поражение мелких суставов кистей и стоп (пястно-фаланговых и плюсне-фаланговых суставов);
- положительный тест поперечного сжатия;
- утренняя скованность более 30 минут.

Для диагностики РеА общепринятые критерии в настоящее время отсутствуют. В 1999 г. на IV Международном рабочем совещании по РеА (г.Берлин) был подведен итог

мнениям 34 экспертов в отношении диагностики РеА и созданы предварительные классификационные критерии.

Предварительные критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов:

1. Большие критерии:

А. Артрит (необходимо наличие двух из трех характеристик):

- асимметричный
- поражение ограниченного числа суставов (преимущественно нижних конечностей)
- поражение нижних конечностей

В. Предшествующая клинически выраженная инфекция (наличие одного из двух проявлений):

- уретрит/цервицит, предшествующий артриту в течение 8 недель
- энтерит, предшествующий артриту в течение 6 недель

2. Малый критерий:

Лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных (один из двух вариантов):

а) *Chlamydia trachomatis*

б) Энтеробактериями

В случае отрицательного результата:

А. Клинически выраженный энтерит:

- повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 2 раза (иммуноферментный анализ, реакция непрямой агглютинации).

Б. Атипичная клиника поражения желудочно-кишечного тракта:

- повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 3 раза (иммуноферментный анализ, реакция непрямой агглютинации), особенно в случае значимой динамики.

Причем диагноз определенного реактивного артрита устанавливается при наличии обоих больших критериев и соответствующего малого критерия, а диагноз вероятного реактивного артрита устанавливается при наличии обоих больших критериев / при наличии первого большого критерия и малого критерия.

Следует отметить, что клиническая картина РеА далеко не исчерпывается теми клиническими проявлениями, которые обозначены в вышеприведенных критериях. При РеА возможны энтезиты (особенно в области пяток), дактилит (сосискообразная деформация пальцев), сакроилеит, спондилит, поражение глаз (конъюнктивит, увеит), слизистых оболочек (баланит, баланопостит), кожи (кератодермия), подкожной клетчатки (узловатая эритема, главным образом при иерсиниозной инфекции), увеличение паховых лимфатических узлов (при урогенитальном хламидиозе), поражение сердца, аорты, почек. Эти признаки, также, как и возраст начала заболевания до 40 лет, указания на половой контакт с новым партнером, ассоциацию с HLA B27 следует принимать во внимание при постановке диагноза РеА. Однако многие из них характерны не только для РеА, но и для других заболеваний из группы серонегативных спондилоартропатий/спондилоартритов. В критерии же диагноза РеА включены только наиболее специфичные для этого заболевания признаки, без наличия которых поставить этот диагноз не представляется возможным.

В клинической картине РеА чаще всего наблюдается асимметричный олигоартрит с

преимущественным поражением суставов нижних конечностей (особенно коленных и голеностопных), изредка моноартрит, при выраженной активности заболевания артрит может принимать полиартикулярный характер с вовлечением суставов также верхних конечностей.

Рентгенологический метод исследования суставов

Основным общедоступным широко распространенным инструментальным методом диагностики патологии суставов традиционно является рентгенография.

Основными рентгенологическими признаками поражения суставов при РА являются: околосуставной остеопороз, субхондральные кисты, сужение суставной щели, эрозии суставных поверхностей костей и анкилоз суставов. В зависимости от сочетания данных рентгенологических признаков выделяют IV стадии ревматоидного артрита по Штейн-брокеру [15].

1 стадия: околосуставной остеопороз, единичные кисты;

2 стадия: симптомы 1 стадии + множественные кисты, сужение суставных щелей, единичные эрозии (1-4);

3 стадия: симптомы 2 стадии + множественные эрозии (5 и более);

4 стадия: симптомы 3 стадии + единичные или множественные костные анкилозы суставов.

По данным Смирнова А.В., рентгенологические изменения в суставах при РА имеют следующий ряд особенностей. Первые рентгенологические изменения появляются во II и III пястнофаланговых, III проксимальных межфаланговых суставах кистей, в запястьях, лучезапястных суставах, шиловидных отростках локтевых костей, V плюснефаланговых суставах. РА никогда не начинается с поражения дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп, проксимальных межфаланговых суставов стоп. Типичными являются симметричные поражения суставов запястья, пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, плюснефаланговых и I межфаланговых суста-

вов. При более ярких и выраженных стадиях артрита изменения могут определяться в дистальных межфаланговых суставах кистей и стоп. Костные анкилозы при РА выявляются только в межзапястных суставах, II-V запястно-пястных суставах и, реже, в суставах предплюсны.

Однако данный метод исследования имеет ряд недостатков в диагностике поражения суставов при РА, таких, как: лучевая нагрузка, дорогая стоимость аппаратуры и расходного материала, невозможность проведения частых исследований для изучения адекватности терапии и динамики заболевания.

Главный недостаток рентгенологического метода, как показали Scheel A.K. et al., – в диагностике артритов: он позволяет обнаружить характерные ранние изменения (околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, кистовидные просветления костной ткани) не ранее 3-6 месяцев от дебюта заболевания. Поражения сухожильно-связочного аппарата рентгенологическим методом не обнаруживаются. Эрозивные же изменения, которые достоверно подтверждают заболевание, рентгенологический метод позволяет обнаружить не ранее 12-18 месяцев от начала заболевания. Костный анкилоз может быть обнаружен спустя 4-5 лет от начала артрита (в зависимости от развития эрозивного артрита в суставах запястий и адекватности терапии).

При РеА основными рентгенологическими признаками являются: околосуставной остеопороз, сужение суставных щелей, эрозии, периоститы (гиперостозы), энтезиты, подвывихи суставов и деформация костей.

Типичный характер поражения суставов при РеА:

- асимметричный олигоартрит плюснефаланговых суставов стоп;
- артрит в дистальных межфаланговых суставах обычно не встречается;
- изолированные и выраженные поражения в межфаланговом суставе I пальца стопы;
- артриты могут сочетаться с периоститами диафизов плюсневых костей и основных фаланг пальцев стоп;

- характерны изменения в костях плюсны и предплюсны;
- поражения пяточных костей выявляются в 25-50% случаев;
- рентгенологические изменения в суставах верхних конечностей встречаются редко (10-20% случаев при выраженной активности воспалительного процесса).

Магнитно-резонансная томография

Существующие на сегодняшний день более современные методики обследования, как показал Conaghan P. et al., позволяют определить эрозивную деструкцию костной ткани намного раньше тех изменений, которые наблюдаются при рентгенографии. Все чаще, с появлением новых высокоинформативных технологий, в практике используется такой метод, как магнитно-резонансная томография (МРТ).

Магнитно-резонансная томография отличается от других методов получения изображений лучшей контрастностью мягких тканей, возможностью многоплоскостного анализа изображений и отсутствием ионизирующего излучения. МРТ, благодаря способности хорошо воспроизводить и разграничивать мягкотканые и костные изменения, приобретает все более важное значение в ранней диагностике и наблюдении за динамикой изменений суставов и позвоночника. Высокоинформативна методика МРТ STIRR, при которой жировая ткань становится гипоинтенсивной, что облегчает обнаружение отека тканей и скопление жидкостей. Основными изменениями, выявляемыми на МРТ, являются: отек костного мозга, выпот, синовит, паннус, костные эрозии, остеофиты, изменения хряща, костная киста, синовиальная киста, субхондральный остеосклероз, тендинит/тендовагинит/разрывы сухожилий/тендинопатия, остеонекроз, дислокации, ширина суставной щели, остеопороз (* критерии OMERACT) [16]. Так, при проведении МРТ у пациентов с артритом через 3-4 месяца от появления клинических симптомов определяется костный отек – ранний предвестник эрозии костной ткани. С помощью МРТ отмечена корреляция между толщиной синовиальной оболочки и

прогрессированием эрозивного процесса в суставах кистей и лучезапястных суставах. При МРТ, по данным Ostergaard M. et al., можно обнаружить большинство костных эрозий, которые только через 1-2 года обнаруживаются при рентгенографии. На основе проведения программы OMERACT в 1998г. был создан атлас стандартных МРТ изменений при РА, опубликованный в *Annals of the Rheumatic Diseases* (Feb. 2005, vol.64).

Основными достоинствами МРТ суставов является: отсутствие ионизирующего излучения, высокая чувствительность при выявлении внутрикостных мягкотканых патологических изменений (отек или перестройка структуры костного мозга), возможность многоплоскостной визуализации, способность характеризовать определенные типы внутрисуставных и периапфизарных мягких тканей. В литературе появляются работы, в которых рассматривается возможность использования МРТ не только для диагностики артрита, как это обычно делается в практике, но и для динамического наблюдения за патологическим процессом и оценки кровоснабжения паннуса с использованием Доплера, что может потенциально доказать возможную эффективность проводимой терапии [17].

Ультразвуковой метод исследования

Значительный прогресс наметился в использовании ультразвукового метода исследования (УЗИ) в артрологии и, прежде всего, в диагностике ревматоидного и реактивного артритов, поскольку он является чувствительным инструментом для идентификации тонких изменений в тканях [18, 19, 20]. Во всех ведущих зарубежных клиниках ревматологического профиля УЗИ является обязательным методом диагностики суставной патологии [21, 22, 23]. Этот метод все более широко используется в ревматологической практике, особенно при оценке состояния сухожилий, тканей, окружающих суставы, и суставных поверхностей костей [24, 25]. Высокая разрешающая способность современных ультразвуковых аппаратов, неинвазивность метода, отсутствие лучевой нагрузки, моментальное полу-

чение информации, наглядность, возможность исследования в реальном времени, а главное, отсутствие каких-либо противопоказаний к исследованию создали предпосылки для широкого применения ультразвукографии практически в любой области медицины. Разрешающая способность современных ультразвуковых аппаратов позволяет достоверно оценить не только структуру костных, хрящевых компонентов, но и мягких тканей, таких как мышцы, сухожилия, связки, что абсолютно невозможно при традиционном рентгенологическом исследовании. По последним данным ультразвуковая диагностика артритов обладает более высокой чувствительностью по сравнению с МРТ (особенно в диагностике синовитов) [Backhaus M. et al., 2008]. В настоящее время УЗИ часто используется в ревматологии для мониторинга за эффективностью терапии [26, 27].

Ранние сообщения показали, что УЗИ представляется многообещающей техникой, как инструмент отображения для обнаружения поражения суставного хряща и субхондральной кости уже на ранней стадии артрита. Имеется большое количество работ, посвященных сравнительному анализу МРТ, компьютерной томографии (КТ), УЗИ и Rtg-исследованию в диагностике артритов. В большинстве работ указывается на превосходство МРТ и УЗ метода над Rtg-исследованием суставов в обнаружении эрозий (более чем в 2 раза) [28]. Причем в отдельных исследованиях УЗИ демонстрирует более высокую чувствительность, чем МРТ при исследовании одних и тех же суставов кисти, т.к. выявляет большее количество эрозий и синовитов [29, 30, 31].

Сравнительный анализ результатов КТ, ЯМР, УЗИ и Rtg у пациентов с РА с, по крайней мере, одной, предварительно обнаруженной рентгенологически и ЯМР-невидимой эрозией суставов кистей, проведенный Dohn UM et al., показал, что чувствительность, специфичность и точность в обнаружении эрозии кости (КТ как эталонный метод) были, соответственно, 19%, 100% и 81% для радиографии; 65%, 96% и 90% для ЯМР и 30%, 92% и 80% для УЗИ.

На сегодняшний день в Европе разработаны и внедрены в практику специальные ру-

ководящие принципы для скелетно-мышечного ультразвука в ревматологии [32, 33]. Проведен ряд исследовательских работ по изучению уровня значимости ультразвукового метода исследования в диагностике артритов по сравнению с другими методами (МРТ, КТ, Rtg-исследование). Было выявлено, что УЗИ, как и магнитно-резонансная томография, которая является эталонным методом, имеет более высокую чувствительность и точность в обнаружении симптомов повреждения суставных поверхностей костей при раннем РА (обнаружение синовита), чем клинические и рентгенографические методы исследования, без потери специфичности [34, 35, 36].

Главным преимуществом УЗИ является способность выявлять изменения суставного хряща и субхондральной кости, предшествующие образованию эрозий [37, 38]. Такие диагностические сведения могут быть важными в предсказании результатов и эффективности лечения.

Заключение

Следует учитывать, что вышеперечисленные методы инструментального исследования являются дорогостоящими и доступны только в областных городах, а клинические методы малоинформативны на ранних стадиях, в то время как в повседневной практике ультразвуковое исследование доступно абсолютно всем категориям населения. Благодаря дополнительным функциям, которыми обладают современные ультразвуковые приборы, такие, как CrossXBeem и SRI, обеспечивается высокое разрешение изображений мягкотканых структур, сопоставимое с изображениями, полученными при МРТ. Ультразвуковое исследование позволяет уже на ранних этапах выявить воспалительные и деструктивные изменения в суставах и мягкотканых компонентах, определить наличие минимального объема свободной жидкости в полости сустава и околоуставных сумках, оценить характер этой жидкости.

Приведенные в нашем обзоре данные не исчерпывают все огромное количество работ, посвященных изучению возможностей клинико-инструментальной диагностики воспали-

тельных заболеваний суставов РА и РеА. Постоянно появляются новые сведения, что свидетельствует о растущем интересе к данной проблеме в настоящее время. Необходимость внедрения ультразвукового метода исследования суставов в диагностический алгоритм не вызывает сомнений. Убедительно показаны возможности, преимущества и недостатки данных методов исследования в диагностике поражений суставов. Кроме того, данный метод исследования дает возможность проводить не только диагностику, но и мониторинг за течением артрита, эффективностью проводимой терапии, что позволит ее корректировать в процессе лечения. Для внедрения в повседневную практику и достижения социально значимых результатов методы диффдиагностики должны быть доступны максимально широкому кругу населения и всем больным, нуждающимся в уточнении диагноза. Учитывая социальные и экономические аспекты (дорогая стоимость оборудования и самой процедуры обследования), на наш взгляд, методу ультразвуковой артроскопии следует отдавать предпочтение, учитывая его хорошую информативность и чувствительность в визуализации наиболее ранних, дорентгенологических стадий (фаз) воспаления в суставе и околоуставных структурах. Это касается особенно ранней дифференциальной диагностики артритов (от дебюта заболевания до 1-2 лет), поскольку задержка с назначением базисной терапии способствует увеличению инвалидизации пациентов. Существует необходимость разработки ультразвуковых критериев диагностики и разграничения эрозивных поражений суставов при РА и РеА.

Литература

1. Эрдес, Ш.Ф. Проблема ревматических заболеваний / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // Ревматология. – 2006. – № 2. – С.10-13.
2. Брундтланд, Г.Х. Речь на открытии заседания научной группы ВОЗ по ущербу при мышечно-скелетных заболеваниях (The Bone and Joint Decade 2000–2010, 13 January 2000, Geneva) / Г.Х. Брундтланд // Научно-практическая ревматология. – 2001. – № 1. – С. 5-7.
3. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis / J. Alan [et al.] // Arthritis Res. - 2002. - N 4(3). - P.265-272.

4. Comparison of musculoskeletal ultrasound practices of a rheumatologist and a radiologist/ G. Raftery [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 232, N 46(3). – P. 519-522.
5. Реактивный артрит: критерии диагноза и подход к этиотропной терапии / А.В. Глазунов и др. // *Клинич. геронтология*. – 2008. – № 2. – С.41–42.
6. HLA-B27-Associated Reactive Arthritis: pathogenetic and clinical considerations / I. Colmegna [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2004. – №2. – P. 348-369.
7. Kelly's Textbook of Rheumatology / S. Gary [et al.] // *Textbook* – 2008. – №8. – P.210-215.
8. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis / C. Endler [et al.]. // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2001. – N 4. – P. 337-341.
9. Ивашкин, В.Т. Болезни суставов. Пропедевтика, дифференциальный диагноз, лечение / В.Т. Ивашкин, В.К. Султанов. – М.: Изд-во «Литтерра». – 2005. – 541с.
10. Реактивный артрит: критерии диагноза и подход к этиотропной терапии / А.В.Глазунов, И.А. Панина, С.К. Аджигайтканова, П.А. Глазунов // *Клин. геронтол.* – 2008. – №2. – С.43-46.
11. Каратеев, Д.Е. Ранний ревматоидный артрит: диагностика, принципы ведения больных / Д.Е. Каратеев // *Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний: лекции цикла повышения квалификации врачей*. – М.: APP, 2009. – С. 34-44.
12. The performance of the 1987 ARA classification criteria for the rheumatoid arthritis in a population based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis/ B.J. Harrison [et al.] // *Rheumatol.* – 1998. – N 26. – P. 2324-2330.
13. Diagnostic evaluation of classification criteria for RA and reactive arthritis / B. J. Harrison [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2000. – N5 9. – P. 397-398.
14. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide / P. Emery [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2002. – N 61. – P. 290-297.
15. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения костно-суставной системы при ревматических заболеваниях // *Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний: лекции цикла повышения квалификации врачей*. – М.: APP. – 2009. – С. 11-14.
16. An introduction to the EULAR-OMERACT rheumatoid arthritis MRI reference image atlas / M. Ostergaard [et al.] // *Ann. Rheum Dis*. – 2005. – N64 (1). – P. 3-7.
17. Rheumatoid Arthritis: Survey of Magnetic Resonance Imaging Features in the Musculoskeletal System / P.L. Munk [et al.] // *J. HK Coll. Radiol*. – 2002. – N5. – P. 63-68.
18. Inter-observer agreement of standard joint counts in early rheumatoid arthritis: a comparison with grey scale ultrasonography – a preliminary study/ F. Salaffi [et al.] // *Rheumatology*. – 2008. – N 47 (1). – P. 54-58.
19. Rheumatoid Arthritis / O. J. Sommer [et al.] // *A Practical Guide to State-of-the-Art Imaging, Image Interpretation, and Clinical Implications*. – 2005. – N 25 (2). – P.381-398.
20. Serum vascular markers and vascular imaging in assessment of rheumatoid arthritis disease activity and response to therapy / P.C. Taylor [et al.] // *Rheumatology*. – 2005. – N 44 (6). – P. 721-728.
21. The current status of ultrasonography in rheumatology / R.J. Wakefield [et al.] // *Rheumatology*. – 1999. – N 38. – P. 195-201.
22. Ultrasound in inflammatory disease / W.W. Gibbon [et al.] // *Radiol. Clin. North Am.* – 1999. – N 37. – P. 633-651.
23. Tendon and nerve sonography / C. Martinoli [et al.] // *Radiol Clin North Am.* – 1999. – N 37. – P.691-711.
24. Finger tendon involvement in rheumatoid arthritis: evaluation with high-frequency sonography / W. Grassi [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 1995. – N 38. – P. 786-794.
25. High-resolution imaging of the musculoskeletal system / S.J. Erickson [et al.] // *Radiology*. – 1997. – N 205. – P. 593-618.
26. The challenges of integrating ultrasonography into routine rheumatology practice: addressing the needs of clinical rheumatologists / A. K. Brown [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – N 46(5). – P.821-829.
27. Comparison of musculoskeletal ultrasound practices of a rheumatologist and a radiologist/ G. Raftery [et al.] // *Rheumatology*. – 2007. – N46 (3). – P.519-522.
28. Ultrasonography, magnetic resonance imaging and conventional radiography of bone erosions in rheumatoid arthritis – a comparative study / A. Ciechomska [et al.] // *Rheumatologia*. – 2008. – N 43(6). – P. 301-309.
29. High resolution ultrasound: a superior method to radiography for detecting cortical bone erosions in rheumatoid arthritis / R.J. Wakefield [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* – 1998. – N 7. – P. 197-202.
30. A comparison of high resolution sonography with MRI and conventional radiography for the detection of erosions in early rheumatoid arthritis / R. J. Wakefield [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 1997. – N 40. – P. 511-515.
31. Are bone erosions detected by magnetic resonance imaging and ultrasonography true erosions? A comparison with computed tomography in rheumatoid arthritis metacarpophalangeal joints / U.M. Dohn [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2006. – N 8 (4). – P. 110-116.
32. Rheumatoid Arthritis of the Hand and Wrist: Comparison of Three Imaging Techniques / B. Taouli [et al.] // *AJR*. – 2004. – N 182. – P. 937-943.
33. Evaluation of metacarpophalangeal joint synovitis in rheumatoid arthritis by power Doppler technique:

- relationship between synovial vascularization and periarticular bone mineral density / S. Ozgocmen [et al.] // Joint Bone Spine. – 2004. – N 5. – P. 384-388.
34. Pitfalls in scoring MR images of rheumatoid arthritis wrist and metacarpophalangeal joints / F. McQueen [et al.] // Ann. Rheum Dis. – 2005. – N 64 (1). – P. 48-55.
35. Optimised, low cost, low field dedicated extremity MRI is highly specific and sensitive for synovitis and bone erosions in rheumatoid arthritis wrist and finger joints: a comparison with conventional high-field MRI and radiography / B. Ejlertsen, [et al.] // Ann. Rheum Dis. – 2005. – N 64. – P. 1280-1287.
36. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints / A. K. Scheel [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2006. – N 65. – P. 595-600.
37. The optimal assessment of the rheumatoid arthritis hindfoot: a comparative study of clinical examination, ultrasound and high field MRI / R. J. Wakefield [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2008. – N 68. – P. 68-72.
38. Metacarpophalangeal Joints in Rheumatoid Arthritis: Laser Doppler Imaging – Initial Experience / R. Williams [et al.] // Radiology. – 2001. – N 220. – P. 257-262.

*Поступила 03.06.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.*

ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИАЗЕПАМА В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ЮРЧЕНКО С.А.

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

Резюме. Обследовали 44 пациента, подвергшихся плановой операции. Изучили влияние диазепама на вегетативную нервную систему в предоперационном периоде. Всех пациентов разделили на две группы: снижение кортизола после премедикации (18 человек) и повышение кортизола после премедикации (26 человек). Изучили динамику показателей функциональной активности отделов вегетативной нервной системы до и после премедикации в обеих группах, используя математический анализ вариабельности сердечного ритма.

Диазепам проявляет транквилизирующее действие при повышенной активности симпатического отдела и активирующее действие при повышенной активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ключевые слова: *вариабельность сердечного ритма, премедикация, деазепам, вегетативная нервная система.*

Abstract. We examined 44 patients who had undergone planned operation. We investigated diazepam influence on the vegetative nervous system in the preoperative period. We divided all patients into two groups: cortisol decrease after premedication (18 persons) and cortisol increase after premedication (26 persons). We studied the dynamics of functional activity indices of the divisions of the vegetative nervous system before and after premedication in both groups using mathematical analysis of heart rate variability.

Diazepam shows tranquilizing action at hyperactivity of sympathetic division and activating action at hyperactivity of parasympathetic division of the vegetative nervous system.

Согласно литературным данным, помимо транквилизирующе-седативного эффекта, транквилизаторы бензодиазепинового ряда обладают и транквилизирующе-активирующим механизмом действия [1]. Было показано, что перед индукцией в анестезию, на фоне преобладания парасимпатического звена регуляции с характерной брадикардией и артериальной гипотензией, диазепам, снижая тревогу, способствовал уменьшению парасимпатотонии и увеличению частоты сердечных сокращений, что способствова-

ло благоприятному введению в анестезию [2]. Кроме того, предоперационное эмоциональное напряжение, помимо вегетативных реакций, характеризуется и гормональными коррелятами [3]. В основном ряд работ посвящен транквилизирующе – седативному влиянию бензодиазепиновых транквилизаторов на вегетативные и гормональные корреляты в условиях предоперационного эмоционального напряжения [4].

Целью исследования было изучение динамики показателей функциональной активности отделов вегетативной нервной системы (ВНС) и кортизола на фоне премедикации диазепамом в условиях предоперационного

Адрес для корреспонденции: 210038, г. Витебск, пр. Победы, д.10, кв.25, тел. 8-0336-29-39-46, 8-0293-71-15-52, e-mail: set-serg@rambler.ru. – Юрченко С.А.

эмоционального напряжения в зависимости от транквилизирующе-седативного или транквилизирующе-активирующего эффекта.

Методы

В осенне-зимний период в утренние часы перед операцией было обследовано 44 пациента (мужчин – 27, женщин – 17) хирургического и травматологического профиля в возрасте от 19 до 68 лет, которым предстояло плановое оперативное вмешательство. Обследование проводилось в два этапа: до премедикации диазепамом (10 мг в/м) и через 35–40 минут после. Изучали в динамике показатели функциональной активности пара- и симпатического отделов ВНС и содержание кортизола в крови.

Функциональное состояние ВНС изучали с помощью математического анализа вариабельности сердечного ритма (BCP), используя аппарат ЮМ-300Р. Показатели BCP указывают на долю участия каждого из отделов ВНС. Изучали следующие показатели BCP: КК – количество кардиоинтервалов за 5 мин, RRNN – среднюю длительность кардиоинтервалов, SDNN – стандартное отклонение кардиоинтервалов, RMSSD – квадратный корень из среднего значения квадратов разности величин последовательных интервалов R-R, pNN50 – процент последовательных интервалов R-R, различие между которыми превышает 50 мс. Спектральным анализом изучали: VLF – очень низкочастотную составляющую спектра (мс^2), LF – низкочастотный компонент спектра (мс^2), HF – высокочастотную составляющую спектра (мс^2), LF/HF – соотношение низкочастотного компонента спектра к высокочастотному компоненту, TP – общую спектральную мощность (мс^2). Способом вариационной пульсометрии изучали моду – значение наиболее часто встречающегося кардиоинтервала (Mo), амплитуду моды – долю подобных кардиоинтервалов (AMo), вариационный размах (в.р.). По данным вариационной пульсометрии получали индекс напряжения регуляторных систем (ИН) [5].

Для подтверждения степени выраженности эмоционального напряжения в предоперационном периоде до и после премедика-

ции изучали динамику показателей кортизола как маркера стресса [6]. Уровень кортизола в сыворотке крови определили с помощью набора реактивов для иммунорадиометрического анализа (РИА-КОРТИЗОЛ-СТ производства УП «ХОП ИБОХ») на автоматическом гамма-счетчике «WIZARD» фирмы «Pribor Oj».

При анализе полученных результатов всех пациентов разделили на две группы. В первую группу (18 человек) вошли пациенты, у которых после премедикации наблюдали снижение показателей кортизола по сравнению с исходными данными. Вторую группу (26 человек) составили пациенты, у которых показатели кортизола после премедикации не изменились или увеличились по сравнению с исходными данными. Основанием для такого деления на группы являлись результаты, полученные в экспериментах [7]. Авторы отмечали, что животные в динамике эмоционального стресса, проявляя паническую реакцию с переходом в пассивную форму поведения с оцепенением, на фоне введения диазепама в условиях стресса редуцировали психомоторное возбуждение. Сравнивали показатели функционального состояния ВНС и кортизола между группами на всех этапах исследования и в каждой группе в динамике.

Результаты обработаны статистически с использованием электронных пакетов анализа «Microsoft Excel, Statistica 6,0» с применением таких непараметрических критериев, как Манна-Уитни, Вилкоксона.

Результаты

У пациентов первой группы на первом этапе исследования по данным BCP активность симпатического звена нервной регуляции была выше, а парасимпатического звена ниже, по сравнению со второй, что связывали с более высоким уровнем тревоги в первой группе [2].

По результатам математического анализа BCP на более выраженную активность парасимпатического звена ВНС у пациентов второй группы указывали более высокие значения показателей SDNN, RMSSD, pNN50, HF, вариационного размаха – общепризнанных

Таблица

**Динамика показателей variability сердечного ритма и кортизола
на фоне премедикации диазепамом**

	До премедикации				После премедикации			
	1 группа		2 группа		1 группа		2 группа	
	Me	Q1;Q2	Me	Q1;Q2	Me	Q1;Q2	Me	Q1;Q2
kk	400	346; 429	361,5	347; 391	427*	407; 502	453,5*	400; 488
rrnn	738	688; 822	804,5	766; 849	696,5*	573; 735	660,5*	600; 747
sdnn	49	30; 63	53,5°	35; 68	33,5	20; 57	34*	24; 49
rmssd	26,2	22; 54	38	24; 64,4	16	11; 50	27	13; 49,9
pNN50	2,04	1; 6	4°	1,03; 8,06	0,08 °*	0; 2,03	0,04*	0,01; 2
VLF	172,5	97; 525	279,5	174; 403	53,5*	40; 209	106,5*	42; 229
LF	308	182; 481	525,5	128; 783	77,5*	24; 239	144*	66; 328
HF	125	72; 350	305 °	88; 693	20,5 °*	11,5; 66	111,5	18; 271
LF/HF	2,53	1,05; 3,36	1,73	0,72; 2,37	2,02	0,71; 9,20	1,19	0,67; 4,22
LFn	45,5	35; 52	32	29; 41	27,5	14; 36	29*	19,4; 39
HFn	19	10; 37	23	16; 42	6,3	5; 24	23	7,6; 39
TP	889	452; 1585	1714	699; 2758	532*	207; 1292	586,5	301; 1410
мода	700	650; 800	775	750; 850	675*	550; 700	625*	600; 750
АМо	170,5	123; 239	159,5	122; 224	244,5*	175; 357	260,5*	185; 326
Var. p.	200	150; 300	225	150; 350	100*	100; 150	150*	100; 150
ИН	0,0028	0,0022; 0,0033	0,0026	0,0022; 0,0033	0,0035*	0,0028; 0,004	0,0037*	0,0028; 0,0041
Корт.	513,5	422; 604	410,5	292; 519	429 °*	332; 485	539*	348; 599

Примечание: ° – достоверные отличия между группами на каждом этапе исследования, где $p < 0,05$;

* – достоверные отличия в каждой группе после премедикации по сравнению с исходными, где $p < 0,05$.

маркеров активности парасимпатического отдела ВНС [8].

На более выраженную функциональную активность симпатического звена нервной регуляции у пациентов первой группы по сравнению со второй на первом этапе исследования указывали более высокие значения АМо, ИН – общепризнанные маркеры активности симпатического отдела ВНС.

Ранее [2] было показано, что чем выше эмоциональное напряжение, тревога, тем выше показатели преобладания симпатотонии в предоперационном периоде, тогда как выраженное преобладание парасимпатического звена регуляции в указанных условиях характеризуется и более выраженными астено-депрессивными признаками.

При анализе показателей кортизола на первом этапе исследования достоверных различий между группами выявлено не было. Однако средние показатели уровня кортизола в первой группе были значительно выше.

Согласно данным литературы [1], бензодиазепиновые транквилизаторы в условиях эмоционального стресса, помимо транквилизирующе-седативного эффекта, способствуют и транквилизирующе-активирующему механизму. В условиях эмоционального стресса активизируются оба отдела ВНС, в результате чего проявляется функциональный антагонизм [9]. Преобладание парасимпатотонии в условиях реальной угрозы, тревоги связано с недостаточной функциональной активностью симпатического отдела ВНС, обусловленной как генетическими, так и филогенетическими факторами [2, 7]. Седативный эффект диазепама устранял тревогу как один из факторов, способствующих преобладанию парасимпатотонии, в результате чего активность парасимпатического звена регуляции достоверно снижалась. На достоверное снижение парасимпатотонии на фоне премедикации в двух группах указывало и достоверное снижение общепризнанных маркеров активности парасимпатического звена регуля-

ции: SDNN, RMSSD, pNN50, HF (табл.). При этом, согласно результатам ВСР, достоверно увеличивались в двух группах и общепризнанные маркеры активности симпатического отдела ВНС – АМо, ИН.

Таким образом, анализируя показатели функционального состояния ВНС, полученные способом математического анализа ВСР после премедикации, отмечали не только транквилизирующий эффект, но и активирующий. При этом активирующий эффект диазепама был более выражен у больных второй группы, где наблюдали более выраженную исходную парасимпатотонию.

Более ярко седативный или активирующий эффекты диазепама у пациентов двух групп отражали показатели кортизола. В первой группе показатели кортизола достоверно снижались, во второй – достоверно увеличивались. При этом на фоне премедикации показатели кортизола у пациентов второй группы были достоверно выше по сравнению с первой. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов. Выраженность седативного или активирующего эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов зависит от исходного психоэмоционального состояния животных [10]. Было отмечено [1], что активирующий эффект диазепама более выражен у пациентов с исходным гипостеническим состоянием (преобладание парасимпатотонии, наличие астено-депрессивных признаков) по сравнению с исходным гиперстеническим состоянием (преобладание симпатотонии, тревожное состояние), когда в большей степени проявляется седативный эффект диазепама. По клиническим данным при психогенных реактивных депрессивных состояниях, сопровождающихся страхом, тревогой, астеническими проявлениями, бензодиазепиновые транквилизаторы обладают одновременно транквилизирующим и активирующим эффектами [7].

Заключение

У пациентов первой группы, где до премедикации по данным ВСР в большей степени по сравнению со второй преобладала симпатическая регуляция, а показатели парасим-

патического отдела были ниже, диазепам способствовал снижению уровня кортизола в крови в результате транквилизирующе-седативного эффекта.

У пациентов же второй группы с исходно низкими показателями симпатической регуляции и более высокими показателями парасимпатического отдела по сравнению с первой группой диазепам проявлял транквилизирующе-активирующее действие и способствовал повышению уровня кортизола.

Литература

1. Александровский, Ю.А. Пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский. – М.: Медицина, 2000. – 496 с.
2. Сергеевко, Н.И. Функциональные взаимоотношения отделов вегетативной нервной системы в условиях общей анестезии / Н.И. Сергеевко. – Витебск, 2009. – 236 с.
3. Полушин, Ю.С. Подготовка к анестезии и операции // Анестезиология и реаниматология: руководство для врачей; под ред. Ю.С. Полушина. – СПб., 2004. – С. 276-285.
4. Рациональная фармакоанестезиология: руководство для практикующих врачей / А.А. Бунятян [и др.]; под общ. ред. А.А. Бунятяна. – М.: Литтерра, 2006. – 800 с.
5. Баевский, Р.М. Научно-теоретические основы использования анализа вариабельности сердечного ритма для оценки степени напряжения регуляторных систем организма / Р.М. Баевский // Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий XX-XXI: тез. Междунар. симп.: – М., 1999. – С. 116–119.
6. Волчков, В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии / В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
7. Вальдман, А.В. Психофармакотерапия невротических расстройств / А.В. Вальдман, Ю.А. Александровский. – М.: Медицина, 1987. – 287 с.
8. Ноздрачев, А.Д. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы / А.Д. Ноздрачев, Ю.В. Щербатых // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, №6. – С. 95-101.
9. Лычкова, А.Э. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы / А.Э. Лычкова // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37, №1. – С. 50-67.
10. Преображенская, Л.А. Влияние диазепама на поведение и электрическую активность гиппокампа собаки / Л.А. Преображенская // журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1993. – Т. 3, №3. – С.463-468.

Поступила 22.09.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ НА МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЯХ ГОЛОВЫ

САПЕГО И.А.*, ЛУКОМСКИЙ И.В.*, УЛАЩИК В.С.**, ЗЕНЬКОВ А.А.***, ГРУММО А.М.**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра неврологии и нейрохирургии,*

*Институт физиологии НАН РБ**,*

*Витебская областная клиническая больница****

Резюме. С целью изучения возможности применения транскраниальной электростимуляции как нового способа реабилитации обследовано 70 больных после реконструктивных операций на магистральных артериях головы. Установлено, что наиболее частым расстройством у больных в послеоперационном периоде является астенический симптомокомплекс различной степени выраженности, соотносимый с нозологическими рубриками F07 и F43 МКБ X. Использование в раннем послеоперационном периоде метода транскраниальной электростимуляции в дополнение к медикаментозной нейропротекторной терапии приводило к ускорению редукции неврозоподобной симптоматики. Клинические данные получили достоверное подтверждение в результатах психологического и нейрофизиологического тестирования, что позволяет рекомендовать транскраниальную электростимуляцию в качестве одного из методов ранней реабилитации больных после реконструктивных операций на экстракраниальных отделах магистральных артерий головы.

Материал данной публикации адресован врачам-ангиохирургам, неврологам, врачам общей практики, физиотерапевтам, реабилитологам.

Ключевые слова: магистральные артерии головы, реконструктивные операции, транскраниальная электростимуляция, послеоперационная реабилитация.

Abstract. We examined 70 patients after reconstructive operations on the main arteries of the head to study the possibility of transcranial electric stimulation (TES) as a new method of rehabilitation. It has been found that the asthenic symptom complex (ICD: X F07, F43) of a different degree of manifestation is the most frequent disorder in the postoperative period. The application of transcranial electric stimulation in the early postoperative period in addition to neuroprotective pharmacotherapy resulted in the acceleration of the reduction of neurosis-like symptoms. Clinical findings were confirmed by psychological and neurophysiological testing results, therefore we can recommend transcranial electric stimulation usage in early postoperative period after reconstructive operations on the main arteries of the head.

The material of this publication can be addressed to angiosurgeons, neurologists, general practitioners, physiotherapists, and rehabilitologists.

В настоящее время считается доказанным, что реконструктивные операции на магистральных отделах церебральных артерий являются лишь одним из методов вторичной профилактики острой и хро-

нической цереброваскулярной патологии, при этом существенного влияния на возникший ранее неврологический дефицит они не оказывают. Эффективность хирургической реваскуляризации и ее зависимость от степени и локализации стеноза, характера клинических проявлений, метода хирургического вмешательства изучались во многих рандомизиро-

Адрес для корреспонденции: 210035, г. Витебск, ул. Смоленская, д.3, кор. 1, кв. 11, тел. 22-39-95. – Сапего И.А.

ванных мультицентровых исследованиях: NASCET, ECST, VACSP, SSYLVIA, CAVATAS и др. [1, 2, 3, 4]. На основании критериев доказательной медицины в них была однозначно установлена эффективность каротидной эндартерэктомии (КЭ) для пациентов с экстракраниальным атеросклеротическим симптомным стенозом сонных артерий (СА) более 70%. У таких больных ежегодный риск развития ипсилатерального полушарного инсульта снижался до 1-3% [1, 2, 4, 5]. В сравнении, у пациентов с транзиторными ишемическими атаками вследствие выраженного стенотического процесса в сонной артерии на фоне превентивной консервативной терапии риск развития инсульта в течение первого года после появления симптомов равен 12-13%, а кумулятивная частота риска развития инсульта к концу 5 года составляет 30-35%. У перенесших инсульт пациентов ежегодный риск повторного инсульта составляет 5-9%, а в течение 5 лет повторно инсульт возникает примерно у 25-45% больных [5].

Определяющими факторами при прогнозировании исходов реконструктивных вмешательств на магистральных артериях головы являются характер и частота возможных осложнений. В рамках таковых в литературе рассматриваются интраоперационные инсульты, реперфузионный синдром, повреждения черепных нервов при формировании доступа к сонным или позвоночным артериям, другие осложнения, обусловленные анестезиологическим обеспечением операции, ведением в раннем послеоперационном периоде, операционная летальность [1]. Первыми в ряду причин периоперационных инсультов стоят интраоперационная эмболизация и реперфузионный синдром; среди причин смерти после операций ведущими являются инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, обширные инфаркты мозга с геморрагической трансформацией. При этом линейной зависимости между частотой и характером возникающих осложнений и предоперационным неврологическим и соматическим статусом пациента не установлено [6, 7]. Вместе с тем, до настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы, касающиеся других, менее

грозных и клинически очерченных состояний, возникающих у пациентов в послеоперационном периоде. Проведенные нами исследования показали, что после выполнения реконструктивных вмешательств на церебральных артериях у пациентов доминирующими являются симптомы астенического регистра различной степени выраженности, а именно: повышенная физическая и психологическая истощаемость, затруднение концентрации внимания и ухудшение памяти, повышенная эмоциональная реактивность, тревожность, нарушения вегетативного обеспечения деятельности [8].

В настоящее время для коррекции состояния пациентов после реконструктивных операций на магистральных артериях головного мозга в основном применяется патогенетическая медикаментозная терапия, включающая антиоксиданты, ноотропы, капилляролитики [9]. Очевидными недостатками данного лечебного подхода являются побочные фармакологические эффекты, в том числе и парадоксальные по причине измененной цереброваскулярной реактивности, ограниченный объем информации о влиянии вышеуказанных препаратов на механизмы реперфузионного синдрома, необходимость их длительного приема, а зачастую и недостаточно высокая эффективность. В то же время, на протяжении многих лет в лечении больных с нарушениями мозгового кровообращения с успехом применяются физиотерапевтические факторы, среди которых особый интерес в последние годы привлекают методы транскраниальной электро- и магнитостимуляции (ТЭС, ТМС) [10, 11, 12, 13]. Результаты их клинического применения у пациентов, перенесших ишемический инсульт, свидетельствуют об ускорении регресса моторных, речевых, мнестических нарушений наряду с обеспечением положительной динамики со стороны нейрофизиологических, гемодинамических, реологических показателей [12]. Весьма ценным является положительное терапевтическое влияние транскраниальных воздействий на психоэмоциональный статус пациентов. Считается, что указанные эффекты ТЭС и ТМС реализуются, в частности, посредством стимуляции выработки эндорфи-

нов, серотонина и некоторых других нейротрансмиттеров и нейромодуляторов, влияющих на важнейшие процессы регуляции гомеостаза организма [11, 13].

Цель настоящего исследования состояла в обосновании применения и оценке эффективности транскраниальной электростимуляции в реабилитации больных после реконструктивных операций на магистральных артериях головы.

Методы

Под нашим наблюдением находились 70 пациентов (63 мужчины и 7 женщин), которым были выполнены реконструктивные операции на экстракраниальных отделах магистральных артерий головы. Средний возраст обследованных составлял $58,5 \pm 5,7$ лет.

Исходный неврологический статус пациентов характеризовался следующим образом. Из 58 больных со стенозами сонных (56) и позвоночных (2) артерий 25 (43,1%) перенесли инсульт в ипсилатеральном бассейне и к моменту операции имели легко или умеренно выраженный неврологический дефицит в виде гемипарезов, псевдобульбарного синдрома или легких афатических расстройств; у 7 больных (12,1%) инсульт регистрировался в контралатеральном каротидном или вертебробазилярном бассейнах; 26 пациентов (44,8%) имели признаки дисциркуляторной энцефалопатии I или II стадии. Из 12 больных со стенозом или окклюзией подключичных артерий у 8 имел место стилл-синдром, причем у 2 пациентов в сочетании с признаками перенесенного инсульта в вертебробазилярном бассейне. В этой же подгруппе у 8 пациентов имелись симптомы дисциркуляторной энцефалопатии I-II стадии, а у 2 больных в анамнезе значились инфаркты мозга в левом каротидном бассейне.

У 56 больных (80,0%) оперативное вмешательство выполнялось по поводу симптомных критических и субкритических стенозов сонных артерий, у 12 больных (17,1%) – подключичных артерий и у 2 больных (2,9%) – позвоночных артерий. В 33 случаях (58,9%) КЭ выполнялась слева, в 22 (39,2%) – справа; 1 больному КЭ производилась с обеих сторон

и сочеталась с аорто-бикаротидным шунтированием. В 9 случаях (16,1%) КЭ дополнялась стентированием контралатеральной сонной артерии. В 11 случаях (18,9%) реконструктивные операции на мозговых артериях выполнялись одновременно с аорто-бедренным или бедренно-подколенным шунтированием. Восстановление просвета подключичных артерий выполнялось методами стентирования (7), реимплантации подключичных артерий в сонные (3), сонно-подключичного шунтирования (1), протезирования (1).

Для достижения поставленной цели проводилось параллельное открытое клиническое исследование в двух группах (основная и контрольная), сопоставимых по клиническим проявлениям, возрасту, полу, а также выполненным оперативным вмешательствам. В контрольную группу вошли 42 больных, получавших в послеоперационном периоде нейротропную медикаментозную терапию. Базисными препаратами являлись пирацетам, эмоксипин в среднетерапевтических дозах, которые дополнялись в первые 1-5 суток после операции приемом плаивекса, а в последующем – антиагрегантной терапией (аспирин, полокард). При необходимости назначались гипотензивные (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, диуретики), противовоспалительные и анальгезирующие препараты. Основная группа включала 28 пациентов, которым с их информированного согласия наряду с вышеуказанной медикаментозной терапией выполнялась транскраниальная электростимуляция. Рандомизация больных по группам проведена методом случайной выборки.

Состояние пациентов в до- и послеоперационном периодах оценивалось методами клинического и расширенного лабораторно-инструментального обследования (общий и биохимический анализы крови, анализ мочи, коагулограмма, липидный спектр сыворотки крови, ЭКГ, ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование экстракраниальных артерий, рентгеноконтрастная церебральная панангиография, МРТ, в том числе по сосудистой и диффузионно-взвешенной программ; осмотр терапевта, окулиста и, по мере необходимости, других специалистов).

С целью объективизации когнитивных и психоэмоциональных расстройств применялись нейропсихологические тесты Шульте (оценка способности концентрации внимания), Спилбергера (оценка уровня личностной и ситуационной тревожности), Цунга (оценка степени выраженности депрессии), Лурия (измерение объема кратковременной памяти) [14,15], а также производился компьютерный анализ ЭЭГ с выделением волны P_{300} акустических вызванных потенциалов (ВП) мозга.

Запись ЭЭГ и когнитивных ВП производилась на компьютерном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр-4/ВП» фирмы «Нейрософт» в рекомендованных стандартных условиях. Регистрация ЭЭГ осуществлялась в 16 монополярных отведениях с расположением электродов в соответствии с международной схемой «10-20%». Референтные электроды располагались на мочках ушей ипсилатерально, заземляющий электрод – в лобной области. В оценке результатов ЭЭГ использовались методы когерентного и корреляционного анализов.

Для регистрации ВП использовались акустические сигналы с частотой тона 2000 Гц (значимый), 1000 Гц (незначимый) в соотношении 30% и 70% соответственно. Длительность сигнала составляла 50 мс, интенсивность – 100 дБ, полоса регистрации частот ЭЭГ – от 0,01 до 35 Гц, эпоха анализа – 750 мс. Оpoznание значимого стимула пациентом констатировалось нажатием кнопки; суперпозировались 50 вызванных ответов. Анализу подвергались пиковые амплитуды и латентности компонентов N2 и P3, зарегистрированные в отведениях C3, C4 (зона наибольшей выраженности ВП).

Нейропсихологическое и нейрофизиологическое обследования пациентов выполнялись до оперативного вмешательства (Тест 1), на 2-3 день после операции (Тест 2) и после завершения курса реабилитации (12-15 день после операции) (Тест 3).

Для проведения электростимуляции использовался аппарат транскраниальной импульсной электротерапии «ТЭС-01» (изготовитель – республиканское конструкторское унитарное предприятие «Научное приборостроение», Республика Беларусь). Процедура

выполнялась по глазнично-затылочной или, при наличии противопоказаний, по лобно-затылочной методике в следующем режиме: частота тока 77 Гц, положительная полярность тока, длительность импульса 3,0 мс, время первой процедуры 10 мин, второй – 15 мин, остальные – 20 мин. Сила тока устанавливалась по ощущениям пациента (ощущение безболезненной вибрации, лёгкого покалывания) в пределах от 0,8 мА до 4 мА. На курс отводилось 10 процедур, выполняемых ежедневно или через день.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета программ STATISTIKA 6. Определялись среднеарифметическая величина показателей, среднеквадратическое отклонение, доверительный интервал.

Результаты и обсуждение

Детальный анализ жалоб пациентов и их неврологического статуса показал, что самыми частыми очаговыми неврологическими симптомами (14,3%), возникавшими в послеоперационном периоде, являлись латерализованные бульбарные нарушения в виде дисфонии и (или) дисфагии преимущественно легкой и умеренной степени, обусловленные травматизацией тканей шеи и ветвей бульбарной группы нервов при формировании оперативного доступа к сонным артериям. В абсолютном большинстве случаев они являлись быстро обратимыми и не требовали специальной коррекции.

Ведущими в послеоперационном периоде являлись симптомы астенического регистра, констатированные у всех пациентов. Они в наибольшей степени могли быть соотнесены с такими нозологическими рубриками МКБ X как F07 (Расстройства личности и поведения, обусловленные болезнью, повреждением или дисфункцией головного мозга) и F43 (Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации). Неврозоподобные расстройства проявлялись повышенной физической и психологической истощаемостью, затруднением концентрации внимания и ухудшением памяти, повышенной эмоциональной реактивностью,

тревожностью, нестабильностью артериального давления и пульса, нарушениями сна. При этом наибольшая степень выраженности астенической симптоматики наблюдалась в раннем послеоперационном периоде (1-5-е сутки).

В процессе реабилитационной терапии у пациентов обеих групп констатировалась положительная динамика с субъективной констатацией уменьшения вегетативной неустойчивости, эмоциональной лабильности, астенизации. При этом было отмечено, что назначение ТЭС всегда сопровождалось более быстрым и значительным уменьшением указанных симптомов, начиная с первой процедуры. Данная тенденция сохранялась и в последующие дни и получила своё подтверждение в динамике нейропсихологических показателей (таблица 1).

Так, если до операции время, затрачиваемое пациентами обеих групп на выполнение теста Шульте, не отличалось, а в контрольной группе при повторном обследовании оставалось прежним лишь с уменьшением разброса средних величин, то у пациентов основной группы после 1-й процедуры ТЭС оно сокращалось в среднем на 10 сек с уменьшением разброса средних величин. После курса ТЭС устойчивость внимания достоверно возросла по отношению к исходному уровню и к таковому в контрольной группе.

Установлены отличия и в динамике уровней личностной и ситуационной тревож-

ности. В контрольной группе больных в раннем послеоперационном периоде отмечена тенденция к возрастанию тревожности. К моменту окончания курса терапии уровень тревожности снизился лишь до исходного значения. В группе пациентов, получавших ТЭС, уже после первой процедуры констатировано снижение тревожности (недостоверное), которое к окончанию курса лечения становилось статистически значимым.

На фоне ТЭС у больных регистрировалась и более выраженная скорость регресса депрессивных расстройств, достоверно снижавшихся, в отличие от контрольной группы, к окончанию курса терапии. В то же время, достоверной межгрупповой разницы показателей оперативной памяти (по тесту Лурия) не установлено.

Анализ ЭЭГ-параметров показал, что в предоперационном периоде у большинства пациентов имеются изменения функциональной активности мозга, находящие своё отражение в показателях волновой когерентности, корреляции волновых процессов, вызванной активности и т.д. В обследованных нами группах изначально коэффициент волновой когерентности (Ккг) в «коротких» межполушарных парах (F3F4, C3C4, P3P4) находился в пределах 0,36-0,42 и был ниже такового у здоровых лиц (0,5-0,8 – по данным Иванова Л.Б., 2000 [16]). В «длинных» продольных парах O1Fp1, O2F2 Ккг находился в пределах

Таблица 1

**Динамика показателей нейропсихологического тестирования у пациентов
в периоде ранней послеоперационной реабилитации**

Психологические тесты	ТЭС-терапия (n= 28)			Контроль (n= 42)		
	Тест 1	Тест 2	Тест 3	Тест 1	Тест 2	Тест 3
Шульте (сек)	69,1±22,3	59,6±10,1	50,8±4,5*	67,1±19,8	70,1±21,6	71,4±7,4
Спилбергера (личностная тревога – баллы)	59±7,4	48,1±6,3	37,6±2,6*	41±11,5	50±10,5	47±3,7
Спилбергера (ситуационная тревога – баллы)	53±9,4	48,3±6,1	41,4±3,6*	47±6,4	48,6±5,6	46±4,1
Цунга (баллы)	14,5±3,2	10±4,2	5,3±2,6*	13,6±4,5	12±4,3	10,4±3,3
Лурия (кол-во слов)	5,5±2,1	5,8±2,3	6,4±1,2	6,54±2,4	6,0±2,5	6,4±1,3

Примечание: * – P < 0,05 по отношению к исходным данным и данным группы сравнения.

Таблица 2

**Сравнительная динамика величин коэффициента когерентности волн ЭЭГ
в группах обследованных**

Отведение	Тест 1		Тест 2		Тест 3	
	Контроль (n= 42)	ТЭС- терапия (n= 28)	Контроль (n= 42)	ТЭС- терапия (n=28)	Контроль (n= 42)	ТЭС- терапия (n=28)
F3F4	0,36±0,08	0,39±0,09	0,38±0,07	0,39±0,07	0,41±0,1	0,43±0,09
C3C4	0,39±0,09	0,42±0,09	0,4±0,08	0,4±0,08	0,42±0,9	0,44±0,1
P3P4	0,39±0,09	0,41±0,09	0,39±0,08	0,38±0,08	0,41±0,1	0,4±0,1
O1Fp1	0,28±0,09 ^{##}	0,27±0,07 ^{##}	0,34±0,08	0,25±0,07 ^{**}	0,29±0,09 ^{##}	0,27±0,08 ^{##}
O2Fp2	0,29±0,09 ^{##}	0,3±0,07 ^{##}	0,34±0,9	0,27±0,07 ^{**}	0,28±0,09 ^{##}	0,29±0,9 ^{##}

Примечание: ** – $P < 0,01$ в соотношении с аналогичными данными контроля (Тест 2), ^{##} – $P < 0,01$ в соотношении с аналогичными величинами в «коротких» парах.

0,27-0,3 и достоверно отличался от величин такового в «коротких» парах (таблица 2). Полученное соотношение Ккг «коротких» и «длинных» пар расценивается как показатель наличия текущей дифференцированной синхронизации волновых процессов мозга, регистрируемой у здоровых обследуемых в состоянии покоя, тогда как их выравнивание – как один из нейрофизиологических признаков избыточной синхронизации, возникающей при ослаблении кортикальных тормозных влияний. Причиной последнего могут являться нарушения метаболических процессов мозга, возникающие, в том числе, и в ситуации дисрегуляции мозгового кровотока [16, 17]. Как показал сравнительный анализ, в контрольной группе Ккг в продольных «длинных» парах в раннем послеоперационном периоде (Тест 2) возрос до уровня такового в коротких парах и достиг исходной величины только к моменту окончания

терапии, тогда как ТЭС сопровождалась его стабилизацией после первого сеанса.

При корреляционном анализе волновых процессов (таблица 3) в центральных коротких парах (F3F4, C3C4, P3P4) обеих групп зарегистрирован достаточно стабильный значительный уровень корреляции с колебанием коэффициента корреляции (Ккр) от 0,47 до 0,66. Слабая или умеренная корреляция волновых процессов имела место в полюсных отведениях O1Fp1, O2F2 с колебанием Ккр от 0,27 до 0,38, что наблюдается и у здоровых лиц. Не получено достоверных изменений Ккр в обеих группах в послеоперационном периоде и в процессе реабилитационной терапии. В то же время, отмечена определенная динамика, не достигавшая уровня достоверности, величин волнового сдвига при средней частоте ритма 11-12 Гц, отражающих степень межполушарной и междолевой синфаз-

Таблица 3

**Сравнительная динамика величин коэффициента корреляции волн ЭЭГ
в группах обследованных**

Отведение	Тест 1		Тест 2		Тест 3	
	Контроль n 42	ТЭС - терапия n 28	Контроль n 42	ТЭС - терапия n 28	Контроль n 42	ТЭС - терапия n 28
F3F4	0,5±0,14	0,47±0,17	0,49±0,19	0,55±0,17	0,56±0,14	0,51±0,13
C3C4	0,6±0,17	0,55±0,19	0,53±0,16	0,55±0,14	0,6±0,12	0,47±0,19
P3P4	0,57±0,18	0,57±0,18	0,53±0,19	0,55±0,16	0,6±0,13	0,39±0,21
F1O1	0,38±0,17	0,33±0,21	0,35±0,17	0,28±0,2	0,37±0,14	0,31±0,22
F2O2	0,37±0,2	0,24±0,26	0,36±0,29	0,33±0,18	0,27±0,19	0,3±0,17

Таблица 4

Сравнительная динамика величин волнового сдвига в группах обследованных

Отведение	Тест 1		Тест 2		Тест 3	
	Контроль (n= 42)	ТЭС- терапия (n= 28)	Контроль (n= 42)	ТЭС-терапия (n= 28)	Контроль (n= 42)	ТЭС-терапия (n= 28)
F3F4	4,8±49,1	29,9±72,6	41,1±63,9	6,1±49,9	0,65±54,1	3,5±64,7
C3C4	-3,1±41,6	13,4±37,3	13,9±57,7	4,5±39,4	1,14±59,8	-1,2±59,6
P3P4	6±54,1	18,5±43,1	- 4,9±47,1	8,9±57,4	16,2±48,6	17,3±75,8
F1O1	25,2±78,1	34,6±54,9	15,5±80,8	11,5±90,7	21,3±61,5	- 5,6±84,2
F2O2	16,4±57,1	34,6±54,9	42,2±98,0	- 0,56±68,5	33,9±67,1	- 41,2±67,9

ности волновых процессов в изучаемых зонах (таблица 4). В контрольной группе пациентов при регистрации ЭЭГ в первые дни после операции (Тест 2) время волнового сдвига имело разнонаправленную трансформацию: увеличилось (опережение) в отведениях F3F4, C3C4, F2O2, снизилось в паре P3P4 и трансформировалось в задержку в паре F1O1. В отличие от вышеотмеченного ТЭС приводила к уменьшению времени волнового сдвига, что можно расценивать как признак нарастания межрегиональной синфазности альфа-ритма (Тест 2), с последующей тенден-

цией к контрафазности по сравнению с исходным состоянием в полюсных парах и паре C3C4 (Тест 3).

В соответствии с литературными данными, поздние компоненты вызванных потенциалов (ВП), в частности такие, как волна P 3 (положительное отклонение с пиковой латентностью 300 мс) и предшествующее ей отрицательное отклонение N 2, отражают нейрофизиологические процессы, связанные с процессами опознания образа, оценкой его субъективной значимости, памятью. При этом известна зависимость временных и амплитудных харак-

Таблица 5

Сравнительная динамика пиковой латентности волны P3 вызванных потенциалов в группах обследованных

Отведение	Показатель нормы (50-60 лет) (Гнездицкий В.В., 2003)	Тест 1		Тест 2		Тест 3	
		Контроль n 42	ТЭС n 28	Контроль n 42	ТЭС n 28	Контроль n 42	ТЭС n 28
C3A1	350±17,0	374,2±37,3	362,6±44,5	369,3±37,2	343,7±42,4	369±30,2	362±39,7
C4A2	350±17,0	374,2±37,3	362,6±44,5	369,3±37,2	343,7±42,4	369±30,2	362±39,7

Таблица 6

Сравнительная динамика величин амплитуд компонентов N2, P3 вызванных потенциалов в группах обследованных

Отведение	Компонент	Тест 1		Тест 2		Тест 3	
		Контроль n 42	ТЭС - терапия n 28	Контроль n 42	ТЭС - терапия n 28	Контроль n 42	ТЭС - терапия n 28
C3A1	N2	1,9±3,8	0,25±3,1	1,5±3,5	0,5±3,4	0,1±3,3	1,36±3,2
	P3	-3,6±3,4	-5,7±2,8	-4,6±4,2	-6,3±3,3	-5,3±4,3	-4,1±3,7
C4A2	N2	4,4±2,9	3,5±2,9	4,7±3,6	4,2±3,1	4,6±3,5	4,6±3,7
	P3	-0,9±3,2	-1,1±3,9	-0,7±3,2	-1,3±3,5	-1,9±4,0	-1,04±4,2

теристик поздних составляющих ВП от возраста и мотивационно-эмоционального состояния обследуемого, структурной целостности мозга [18]. Усредненные по группам обследованных результаты показали, что как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде у пациентов имела место выраженная межполушарная асимметрия величин амплитуд исследуемых компонентов ВП и удлинение их пиковой латентности (таблица 5). ТЭС приводила к изменению соотношения величин амплитуд волн N 2 и P 3, свидетельствующем об уменьшении межполушарной волновой асимметрии, которое, однако, не достигало достоверного уровня (таблица 6). Не получено в процессе реабилитационной терапии и достоверных изменений пиковой латентности P 3, которая продолжала оставаться выше возрастных показателей, что в определенной степени можно соотнести и с отсутствовавшей достоверной позитивной динамикой показателей оперативной памяти.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что ТЭС может быть рекомендована в качестве одного из эффективных методов ранней реабилитации пациентов, подвергнутых реконструктивным операциям на магистральных артериях головы. Ее основным целевым направлением является коррекция доминирующих в послеоперационном периоде неврозоподобных психоэмоциональных и когнитивных расстройств. Применение ТЭС обеспечивает повышение устойчивости внимания, снижение личностной и ситуационной тревожности, уровня депрессии, что находит свое отражение как в результатах нейропсихологического тестирования, так и в положительной динамике исследованных параметров ЭЭГ (коэффициент когерентности, волновая задержка, межполушарная асимметрия пиковых амплитуд поздних компонентов акустических вызванных потенциалов).

Учитывая отсутствие каких-либо побочных эффектов в процессе транскраниальной электростимуляции, хорошую переносимость процедур, последняя может быть рекомендо-

вана как метод дополнительной коррекции в сочетании с медикаментозной терапией или как самостоятельный метод реабилитации.

Литература

1. Руководство по профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой: Бюллетень Американской ассоциации сердца (American Heart Association) АННА/ Совет по инсульту Американской ассоциации по проблеме инсульта (American Stroke Association) для специалистов в сфере здравоохранения: Поддержан Советом по Сердечно-сосудистой Радиологии и Вмешательствам: Американская Академия Неврологии поддерживает действительность данного руководства / [Электронный ресурс]. – 2006. – Режим доступа: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/37/2/577>. – Дата доступа: 25.01.2006.
2. MRS European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis: European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group // Lancet. – 1991. – № 337 – P. 1235-1243.
3. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators / Y.J. Barnett [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. – № 339 – P. 1415-1425.
4. Randomised trial of endarterectomy for recently carotid stenosis: final results of the NRC European Carotid Surgery Trial (ECST) // Lancet. – 1998. – № 351 – P. 1379-1387.
5. Carotid Endarterectomy Trialists Collaborators. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery / P.M. Rothwell [et al.] // Lancet. – 2004 – № 363 – P. 915-924.
6. Добжанский Н.В. Реконструктивная хирургия магистральных артерий головы при церебральной ишемии / Н.В. Добжанский [и др.] // Очерки ангионеврологии / Н.В. Верещагин [и др.]; под ред. З.А. Суслиной. – М.: Атмосфера, 2005. – Гл. 17. – С. 231-249.
7. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome / T. Karapanayiotides [et al.] // Stroke – 2005 – № 36 – P. 21-26.
8. Реконструктивные операции на сонных артериях – взгляд невролога / И.А. Пашкова [и др.] // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии: материалы IV Междунар. науч.-практ. конф. – Витебск: ВГМУ, 2007. – С. 158-162.
9. Медицинская реабилитация больных мозговым инсультом / Л.С. Гиткина [и др.]; под общ. ред. Л.С. Гиткиной – Минск, 1998. – 60 с.
10. Лечебные физические факторы в реабилитации больных церебральными инсультами / А.В. Кочет-

- ков [и др.] // Вестн. практ. неврологии. – 1999. – № 5. – С. 21-24.
11. Улащик, В. С. Транскраниальная электротерапия: новые методы и их применение / В.С. Улащик // Здоровоохранение. – 2003. – № 12. – С. 38-42.
12. Транскраниальная магнитная стимуляция как лечебный фактор / В.В. Евстигнеев [и др.] // Здоровоохранение. – 2004. – № 9. – С. 32-38.
13. Улащик В.С. Современные технологии магнитотерапии // Здоровоохранение. – 2006. – № 12. – С. 30-36.
14. Высшие психические функции в норме и при цереброваскулярных заболеваниях / А. А. Айрапетян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. – 2001. – № 5. – С. 9-11.
15. Антипенко, О.Е. Основы психодиагностики. Познавательные процессы / О.Е. Антипенко. – Витебск: изд. УО «ВГУ им. П. М. Машерова». – 2004. – 130 с.
16. Иванов, Л.Б. Прикладная компьютерная электорэнцефалография / Л.Б. Иванов. – М: АОЗТ «Антидор», 2000. – 256 с.
17. Особенности компьютерной ЭЭГ здоровых в пожилом и старческом возрасте / В.В. Евстигнеев [и др.] / / Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров: сб. науч. тр. – Минск, 2002. – Т. 2. – С. 281-283.
18. Гнездецкий, В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике / В.В. Гнездецкий // М.: «МЕДпресс информ», 2003. – 246 с.

*Поступила 03.12.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.*

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ

ЛЫСЕНКО О.В.

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

Резюме. Полипы эндометрия являются актуальной проблемой современной гинекологии. Обследовано 50 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Пациентки разделены на две группы: с полипами эндометрия, с нормальным пролиферативным эндометрием. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда определяли методом иммуноферментного анализа в аспиратах из полости матки и сыворотке крови. Статистический анализ включал методы параметрической и непараметрической статистики. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05 (5%).

Различий уровней цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке не найдено. При полипах эндометрия происходит снижение концентрации sFas-лиганда и ИЛ-2 и повышение уровня ФНО- α в аспирате из полости матки. Лечение полипов эндометрия с дополнением к традиционной гормональной терапии препарата Ронколейкин ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда.

Ключевые слова: полип эндометрия, цитокины, sFas-лиганд, терапия.

Abstract. Endometrial polyps are an urgent problem of modern gynecology. We examined a total of 50 cases – women of reproductive and perimenopausal age. Two groups of patients were analyzed according to histological data: with endometrial polyps, with normal proliferative endometrium. Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 2 (IL-2), interleukin 4 (IL-4), sFas-ligand concentrations were determined by enzyme linked immunosorbent assay in blood serum and in aspirates from the uterus cavity. Statistical analysis included parametric and nonparametric statistical methods. $P < 0,05$ was considered significant. Differences in cytokines and sFas-ligand levels in serum were not found. In aspirates from the uterus cavity in women with endometrial polyps the concentration of sFas-ligand and IL-2 decreases and the concentration of TNF- α increases.

The treatment of endometrial polyps with the addition of Ronkoleukin to the traditional hormone therapy leads to the normalization of initial local cytokine disbalance, and the increase of sFas-ligand local level.

Полипы эндометрия являются актуальной проблемой современной гинекологии [6, 7, 8, 9, 10]. Следует отметить, что полипы эндометрия выявляют у 13% женщин с бесплодием, а рецидив полипов наблюдается в 25-33% [2]. Основным лечебно-диагностическим мероприятием при полипах эндометрия является гистероскопия с прицельным удалением патологического образования в полости матки в сочетании с раздельным

диагностическим выскабливанием матки и цервикального канала и последующим гистологическим исследованием соскоба. Вопрос о необходимости гормональной терапии в группе женщин репродуктивного и перименопаузального возраста после удаления фиброзных и железистых полипов эндометрия до настоящего времени не решен. Большая часть гинекологов рекомендует в послеоперационном периоде гормональную терапию в течение 3-6 месяцев, а выбор врача чаще всего останавливается на препаратах гестагенов, а доза выбирается в зависимости от возраста пациент-

ки. Другие врачи уверены в ненужности какого-либо лечения из-за незначительного онкологического риска в данной группе и ограничиваются наблюдением за больной [3].

В настоящее время в реализации противоопухолевого иммунитета особое значение уделяется цитокинам, обеспечивающим поддержание клеточного гомеостаза организма. Известно, что цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах, связанных с трансформацией клеток, стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4]. Активность некоторых цитокинов используется организмом при осуществлении противоопухолевого надзора и может быть использована в клинической практике как и цитокинотерапия, которая является одним из наиболее современных и перспективных направлений в лечении заболеваний, что делает приобретение знаний в этой области науки особенно актуальным.

Цель – изучение содержания интерлейкина 2 (ИЛ-2), интерлейкина 4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), sFas-лиганда в сыворотке крови и аспиратах из полости матки при полипах эндометрия, а также эффективности использования ронколейкина.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 50 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение. Показания для госпитализации пациенток: плановые – данные трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (эхоскопические признаки полипов эндометрия); экстренные – обильное кровотечение из половых путей. Всем пациенткам произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Перед проведением раздельного диагностического выскабливания без расширения цервикального канала нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей- α

(ФНО- α) и sFas-лиганда. Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск – Санкт-Петербург). Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда определены также в сыворотке крови обследованных пациенток, для чего произведен забор венозной крови из локтевой вены.

Определение ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- α производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Определение sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства Beckman Coulter (США). Расчет концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда произведен нами при помощи пакета «Statgraphics Plus 5.0», адаптированного для медико-биологических исследований.

После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при раздельном диагностическом выскабливании, пациентки были разделены нами на 2 группы.

Основную группу составили 30 женщин с железистыми полипами эндометрия.

Контрольную группу составили 20 женщин с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии.

Критерии включения: гистологически подтвержденные железистые полипы эндометрия, детородный или перименопаузальный возраст.

Критерии исключения: несоответствия критериям включения, наличие сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия, наличие обострения хронической экстрагенитальной патологии или декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, злокачественные новообразования, аутоиммунные или аллергические заболевания, отказ пациенток от проведения лечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Inc. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация

полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t -тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U -тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $40,8 \pm 6,4$ лет, контрольной – $42,7 \pm 5,7$ лет. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту. При анализе менструальной функции пациенток выявлено, что в подавляющем большинстве случаев менструальная функция пациенток не нарушена. Возраст менархе в основной группе составил $13,1 \pm 1,3$ лет, в контрольной – $13,6 \pm 1,4$ лет. Продолжительность менструаций в основной группе была $5,0 \pm 1,5$ дней, в контрольной – $5,5 \pm 2,1$ дней. Длительность менструального цикла: $27,6 \pm 2,8$ дней в основной группе, $26,8 \pm 3,9$ – в контрольной. Регулярность менструального цикла отмечали 93,3% пациенток основной группы, 100,0% – контрольной. Отсутствие болевого синдрома отмечали 76,6% женщин основной группы, 95,0% – контрольной.

При анализе гинекологического анамнеза мы отметили: в обеих группах чаще встречались заболевания шейки матки, аднексит, а также бесплодие (первичное или вторичное). В анамнезе пациенток основной группы забо-

левания шейки матки (эрозия, цервицит, дисплазия) отмечены в 76,7% случаев, тогда как в контрольной – в 45,0% случаев. Электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки применялись у 46,7% женщин основной группы и 35,0% – контрольной. Находились на амбулаторном и стационарном лечении по поводу обострения хронического аднексита 66,7% пациенток основной группы и 35,0% женщин контрольной группы. Бесплодием страдало 16,7% пациенток основной группы и 5,0% женщин контрольной группы. Таким образом, в основной группе заболевания шейки матки и хронический аднексит встречаются чаще на 31,7%, чем в контрольной.

Мы выявили, что в анамнезе 83,3% женщин основной группы имели место внутриматочные вмешательства (раздельное диагностическое выскабливание, гистероскопия, медицинский аборт вакуумаспирация), тогда как в контрольной группе только у 40,0% в анамнезе были внутриматочные вмешательства, что на 43,3% меньше, чем в основной группе.

У всех женщин нами определены концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки и сыворотке крови.

Мы не нашли достоверных различий концентраций sFas-лиганда в сыворотке крови в группах: 0,3 (0,2; 0,4) нг/мл – в основной, 0,2 (0,1; 0,4) – в контрольной. Концентрация ИЛ-2 в сыворотке крови в основной группе составила 0,0 (0,0; 20,9) пг/мл, в контрольной – 0,0 (0,0; 11,3) пг/мл, что также демонстрирует отсутствие статистически значимых различий. То же отмечено относительно концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови, концентрация его как в основной, так и в контрольной группах составила 0,0 (0,0; 0,1) пг/мл. Уровень ФНО- α в сыворотке крови пациенток основной группы составил 0,0 (0,0; 1,9) пг/мл, контрольной – 0,0 (0,0; 2,0) пг/мл. Относительно концентрации ФНО- α также отсутствуют статистически значимые различия между группами. Следовательно, определение цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови при полипах эндометрия не несет каких-либо диагностических различий.

При полипах эндометрия в аспирате из полости матки концентрация sFas-лиганда достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной

группе. Так, уровень sFas-лиганда в аспирате из полости матки в основной группе составил 0,6 (0,2; 1,0) нг/мл, в контрольной – 1,1 (0,8; 2,4) нг/мл.

Концентрация ИЛ-2 в аспирате из полости матки у пациенток с полипами эндометрия была 71,6 (9,6; 100,3) пг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) ниже данного показателя контрольной группы, где содержание ИЛ-2 в аспирате составило 120,2 (15,8; 188,2) пг/мл.

Уровень ИЛ-4 в основной группе составила 532,5 (38,5; 1075,5) пг/мл, в контрольной – 593,9 (42,1; 1077,6) пг/мл. Мы не нашли статистически значимых различий относительно этого показателя в аспиратах из полости матки между группами.

Нами выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации ФНО- α в аспиратах из полости матки пациенток основной группы, где его концентрация составила 116,5 (65,2; 154,2) пг/мл. В контрольной группе концентрация ФНО- α составила 31,3 (2,2; 80,7) пг/мл.

Следовательно, при полипах эндометрия наблюдается локальная дисфункция секреции цитокинов, что выражается в снижении уровня ИЛ-2 и повышении уровня ФНО- α . При данной патологии также отмечается снижение способности к Fas-зависимому апоптозу, что выражается в снижении концентрации на местном (эндометрий) уровне sFas-лиганда.

Причина этих изменений, с нашей точки зрения, является следствием более частых внутриматочных вмешательств в анамнезе, что вызывает ослабление местных защитных факторов. Очаги хронической инфекции, воспалительные заболевания шейки матки, операции на шейке матки, чаще отмеченные в основной группе, создают благоприятные условия для инфицирования эндометрия и хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, приводя к дисбалансу местного иммунитета.

Мы установили, что концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) ниже концентраций в аспирационном содержимом, что позволяет сделать вывод о локальной секреции цитокинов и sFas-лиганда на местном (эндометрий) уровне. А значит, как в

норме, так и при полипах эндометрия преобладает местная выработка цитокинов и sFas-лиганда.

После отдельного диагностического выскабливания и гистологического подтверждения полипов эндометрия пациентки основной группы были разделены на две подгруппы по 15 человек. Несмотря на тенденцию последнего времени не назначать гормональную терапию при полипах эндометрия, учитывая патогенез заболевания, всем пациенткам этой группы нами назначена гормональная терапия гестагенами с целью секреторной трансформации пролиферативного эндометрия, полноценного отторжения эндометрия в фазу десквамации. Пациентки первой подгруппы получали монотерапию гестагенами. Пациенткам второй подгруппы основной группы назначен рекомбинантный интерлейкин 2 (Ронколейкин), который участвует в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, способствует регенерации и репарации поврежденных тканей [1], в дозе 500000 МЕ подкожно в разведении 2-мя мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инъекций.

Выбор препарата основывался на статистически значимом снижении концентрации интерлейкина-2 на локальном уровне при полипах эндометрия по сравнению с группой контроля. Предпочтение в выборе препарата обусловлено также данными гистологического исследования соскобов эндометрия: наличие воспалительных изменений на поверхности полипов, что согласуется с инструкцией по применению препарата. Во время лечения ронколейкином побочных эффектов и индивидуальной непереносимости препарата нами отмечено не было.

Через 6 месяцев нами повторно произведен забор аспиратов из полости матки у пациенток основной группы для определения уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда. Мы не исследовали цитокиновый статус и содержание sFas-лиганда в сыворотке крови после лечения, поскольку не нашли исходной разницы этих показателей между группами.

После 6-месячной терапии у пациенток первой подгруппы основной группы сохранялся локальный цитокиновый дисбаланс. Это выражалось в достоверном ($p < 0,05$) снижении концентрации ИЛ-2 и достоверном ($p < 0,05$) повышении уровня ФНО- α в аспиратах из полости матки в сравнении с контрольной группой. Концентрация ИЛ-2 после лечения составила в аспиратах из полости матки первой подгруппы основной группы 84,9 (0,0; 140,9) пг/мл, в контрольной – 120,2 (15,8; 188,2) пг/мл; содержание ФНО- α – 98,2 (71,6; 119,8) пг/мл и 31,3 (2,2; 80,7) пг/мл соответственно. Содержание ИЛ-4 достоверно не различалось: 479,0 (38,6; 1080,2) пг/мл и 593,9 (42,1; 1077,6) пг/мл соответственно, как и до лечения. Концентрация sFas-лиганда в этой подгруппе также была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациенток контрольной группы: 0,6 (0,1; 1,1) нг/мл и 1,1 (0,8; 2,4) нг/мл соответственно.

Во второй подгруппе основной группы концентрации sFas-лиганда, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α в аспиратах из полости матки достоверно не отличались от контрольной группы: концентрация ИЛ-2 составила 115,4 (18,9; 196,4) пг/мл, ИЛ-4 – 541,3 (38,0; 1101,4) пг/мл, ФНО- α – 34,4 (8,4; 88,2) пг/мл, sFas-лиганд 1,0 (0,7; 2,2) нг/мл.

Нами также найдены достоверные ($p < 0,05$) различия концентраций ИЛ-2, ФНО- α , sFas-лиганда в аспиратах из полости матки между первой и второй подгруппами основной группы после лечения: во второй подгруппе повышены концентрации ИЛ-2, sFas-лиганда и снижена концентрация ФНО- α .

Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня ИЛ-2 в аспирате из полости матки при использовании ронколейкина в терапии полипов эндометрия свидетельствует о ее адекватности.

Заключение

Как в норме, так и при полипах эндометрия преобладает локальная секреция цитокинов и sFas-лиганда. Определение ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда в сыворотке крови не представляет диагностической ценности при полипах эндометрия.

В сравнении со здоровыми женщинами, при полипах эндометрия найден дисбаланс локальной секреции (эндометрий) цитокинов: повышение концентрации ФНО- α и снижении концентрации ИЛ-2. При данной патологии происходит также снижение секреции sFas-лиганда.

Использование препарата ронколейкин при лечении полипов эндометрия патогенетически обосновано, так как ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда.

Литература

1. Егорова, В.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В.Н. Егорова, М.Н. Смирнов // *Tetra Medica*. – 1999. – №2. – Р15-17.
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С.793-798.
3. Ильинская, О.М. Гистерорезектоскопия – радикальный метод лечения при полипах эндометрия? / О.М. Ильинская, Н.И. Микаберидзе // *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*. [электронный ресурс] – Режим доступа: <http://gyna.medi.ru/ag12.htm>. – Дата доступа: 02.04.2010.
4. Кнорринг, Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 45-49.
5. Златник, Е.Ю. Изучение возможности применения ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника / Е.Ю. Златник, Л.Ю. Голотина // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, №2. – С. 54-58.
6. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps / S. Rahmi [et al.] // *Int J Gynecol Pathol*. – 2009. – Vol. 28, №6. – P. 522-528.
7. Endometrial polyps in postmenopausal women / A.P. Domingues [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol Scand*. – 2009. – Vol. 88, №5. – P. 618-620.
8. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy / A. Golan [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest*. – 2010. – Vol. 70, №2. – P. 107-112.
9. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience / G. Baiocchi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2009. – Vol. 201, №5. – P. 462.
10. Mittal, K. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings / K. Mittal, D. Da Costa // *Int J Gynecol Pathol*. – 2008. – Vol. 27, №1. – P. 45-48.

Поступила 11.06.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ЦИТОКИНЫ И СИМПТОМЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ

СЕМЁНОВА О.В.

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

Резюме. Формулы цитокинов ИЛ-1 β :ИЛ-2:ИЛ-4:ИЛ-6 можно представить: при тошноте 5:30:40:10, горечи 130:20:20:15, рвоте 360:35:65:5, в отличие от адаптивного ответа 5:10:5:5, что характеризует прогрессирование патологии и требует коррекции лечения. Для восстановления транзита желчи и химуса, уменьшения контакта микрофлоры с эпителием гастроинтестинального тракта при всех симптомах показана урсодезоксихолевая кислота, дополнительно могут быть назначены прокинетики или спазмолитики. Показанием к курсу антибактериальной терапии являются горечь или рвота, учитывая их ассоциацию с ИЛ-1 β , пороговая концентрация 28 пг/мл. Профиль цитокинов представляет общий механизм формирования диспепсических симптомов у детей с билиарной патологией, рецидивами инфекций, при стрессе различного генеза и является связующим звеном реакции иммунной, эндокринной и нервной систем. Решающую роль в формировании антиперистальтики имеет ИЛ-1 β , пролонгирует эффекты и перестраивает метаболизм ИЛ-6, при замедлении транзита химуса и желчи доминирует влияние ИЛ-4 над ИЛ-2, что отличается от адаптивного иммунного ответа и формирует хронический процесс.

Ключевые слова: цитокины, симптомы, билиарный тракт, дети.

Abstract. The formulas of cytokines IL-1 β :IL-2:IL-4:IL-6 may be presented as follows: in case of nausea 5:30:40:10, bitterness 130:20:20:15, vomiting 360:35:65:5, as distinct from adaptive response 5:10:5:5, this characterizes pathology progression and requires treatment correction. To recover the transit of bile and chyme, to reduce the contact of microflora with gastrointestinal tract epithelium in case of all symptoms ursodeoxycholic acid is indicated, in addition prokinetics or spasmolytics may be administered. The course of antibiotic therapy is indicated in case of bitterness or vomiting and considering their association with IL-1 β , threshold concentration 28 pg/ml. The profile of cytokines represents the general mechanism of dyspepsia symptoms formation in children with biliary pathology, relapses of infections, under stress of different genesis and is a connecting link of immune, endocrine and nervous systems reactions. The decisive role in the formation of antiperistalsis plays IL-1 β , IL-6 prolongs the effects and changes the metabolism, on delay of the transit of bile and chyme IL-4 influence dominates over IL-2 that differs from adaptive immune response and forms chronic process.

Клиническая диагностика имеет много оснований: экономическая эффективность, удобство наблюдения в динамике, терапевтическое влияние на больного, мгновенная оценка тяжести состояния и возможность поставить диагноз. Внедрение но-

вых технологий показало, что от одних симптомов надо отказаться, другие приобрели особую актуальность [1]. Клинические симптомы дисфункции билиарного тракта включены в Римские критерии [2, 3] и адаптированы для детей [4]. Однако критерии неспецифичны и не охватывают всего разнообразия симптомов [5], которые ухудшают качество жизни пациентов. Многофакторность билиарной патологии и клинические маски, возрастная струк-

Адрес для корреспонденции: 210041, г. Витебск, ул. В-Интернационалистов, д. 5, кв. 20, тел. +375-33-675-48-34. – Семенова О.В.

турно – функциональная вариабельность, отсутствие доступных объективных методов оценки транзита желчи затрудняют диагностику, особенно у детей. Последствия холестаза для кишечника, печени, иммунного ответа заставляют проводить повторное обследование и лечение. Несомненно, актуально изучение механизмов формирования симптомов для совершенствования алгоритмов диагностики и лечения, особенно у детей, когда изменения ещё обратимы.

При заболеваниях билиарного тракта симптомы включают билиарный или панкреатический тип болей, ощущения тошноты, горечи или рвоту, которые заставляют больного обратиться к врачу. В настоящей работе тошнота, горечь и рвота изучаются как маркёры нарушений транзита химуса по гастроинтестинальному тракту, что фиксируется чувствительными рецепторами, анализируется в центральной нервной системе и формируется дисмоторикой. В регуляции нормально направленного движения химуса ведущую роль обеспечивает *p. vagus* в верхних отделах гастроинтестинального тракта, в нижних отделах – мигрирующий моторный комплекс. Перистальтические движения билиарного тракта согласованы с мигрирующим моторным комплексом, рефлексорные вызываются холецистокинином [6]. Желчные кислоты регулируют всасывание липидов, состояние клеточных и ядерных мембран, стимулируют перистальтику и расслабляют сфинктеры [7, 8, 9]. Секрецию желчи координируют вегетативные воздействия: стимулируют или угнетают холинергические в зависимости от состояния холереза, угнетают адренергические [9]. На висцеральные гладкомышечные клетки любые стимулы действуют через вегетативную регуляцию. Воздействия через м2-холинорецепторы активируют сокращения и тонус, через NO расслабляют циркулярные гладкомышечные волокна, через β_2 - и α_1 -адренорецепторы расслабляют гладкомышечные клетки. Стимуляция каудальной части дорсального моторного ядра *p. vagus* расслабляет нижний пищеводный сфинктер, стимуляция ростральной части – сокращает сфинктер. Холецистокинин через м2-холинорецепторы вызывает сокращение желчного пузыря,

через VIP и NO расслабляет сфинктеры. Расслабляют сфинктеры секретин, глюкагон, соматостатин, энкефалины, ПГЕ2, повышают тонус сфинктеров гастрин, мотилин, субстанция P, ПГF2 α . Многофакторность регуляции необходима для адаптации. [10, 11, 12].

Клинические симптомы – сигнал о неблагополучии. В ответ на патогенные стимулы на клетках меняется фенотип адренорецепторов, повышается чувствительность м2-холинорецепторов, трансформируется передача возбуждения в симпатических ганглиях и ЦНС через активацию α_2 -адренорецепторов, изменение концентрации ацетилхолина (низкие значения проводят возбуждение, высокие блокируют) [11]. Стимулы из рвотного центра вызывают рвоту (антиперистальтику), ваготомия прекращает рвоту. В реализации рвоты всегда участвуют гистамин, серотонин, ацетилхолин, опиаты, субстанция P, γ -аминомасляная кислота [6]. Медиаторы воспаления, индуцированный NO модифицируют функции гладкомышечных клеток, реакции усиливаются на фоне холестаза [11, 13, 14]. Межклеточные взаимодействия координируют цитокины, изменение их концентрации предшествует клиническим симптомам, воспалению (провоспалительный ответ), характеризует направленность и выраженность патологических реакций [15, 16]. При холестазе повышен синтез провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), ИЛ-10, ТФР β , снижен синтез ИФН γ [17, 18], формируется гиперчувствительность к липополисахариду, что увеличивает депонирование лейкоцитов, активируются звёздчатые ретикулоэндотелиоциты в печёночных синусоидах [19]. Длительность холестаза через ТФР β формирует фиброз, реакцию усиливает ФНО α [20]. ИЛ-6 через белки STAT (преобразователи сигналов и активаторы транскрипции) и gp130 (синтез белков острой фазы воспаления) сдерживает бактериальный рост, может трансформировать воспаление в опухолевый процесс [21]. ИЛ-2 регулирует уровень иммунного ответа, ИЛ-4, ИЛ-2, ИЛ-7 контролируют апоптоз лимфоцитов, при нарушении которого иммунопатологические реакции прогрессируют [22]. Цитокины определяют активность тканевых и ин-

фильтрирующих клеток, действуют локально и системно как цитокиновая сеть, координируют иммунную, эндокринную и нервную регуляцию [15,16]. Несомненно, актуально сопоставить профиль цитокинов с клиническими симптомами для повышения диагностической информативности симптомов и коррекции схем лечения.

Целью настоящей работы явилась оценка профиля цитокинов при тошноте, горечи и рвоте у детей с заболеваниями билиарного тракта для уточнения механизмов формирования симптомов и совершенствования алгоритмов диагностики и лечения.

Методы

Обследовано 32 ребёнка в возрасте от 5 до 14 лет (мальчиков 14, девочек 18). Из них 10 детей с дисфункцией билиарного тракта (дисфункция желчного пузыря, протоков, сфинктера Одди) и 22 больных холециститом по семи параметрам, база данных из 244 переменных. Обследование проведено по общепринятому алгоритму. Диагноз устанавливали на основании клинических симптомов, результатов эхоскопии и дуоденального зондирования. Ориентировались на болевые билиарные симптомы, критериями дисфункции билиарного тракта считали уменьшение фракции выброса желчного пузыря менее 1 мл/кг и дисмоторику. Учитывали спазм сфинктера Одди (время его открытия более 10 минут), дисфункцию желчных протоков (время транзита желчи по протокам более 10 минут), дисфункцию желчного пузыря (время его сокращения менее 20 минут или скорость вытекания пузырной желчи менее 1 мл/мин) по результатам дуоденального зондирования. Критериями холецистита считали диффузное утолщение стенки пузыря более 2,0 мм со слоистостью, гипоехогенным ободком, акустической негетогенностью в полости пузыря (пристеночно, диффузно или в виде эхонеоднородных сгустков) или выраженное утолщение стенки, более 2,5 мм. Результаты эхоскопии сопоставляли с признаками воспаления и интоксикации по результатам общеклинического обследования, выявляли эпителий и лей-

коциты в пузырной желчи, полученной методом дуоденального зондирования.

При эндоскопических изменениях в верхних отделах желудочно-кишечного тракта дуоденальное зондирование не проводили, дети не включались в обследование. За месяц до поступления в стационар получили лечение в связи с эндоскопическими изменениями шесть детей, из них три ребёнка с гастродуоденитом, один с эзофагитом, один с язвой двенадцатиперстной кишки, один с дуоденогастральным рефлюксом. Наблюдались амбулаторно с атопическим дерматитом один ребёнок, бронхиальной астмой два ребёнка, синдромом Жильбера два ребёнка, кистой почки один ребёнок, черепно-мозговой травмой в анамнезе один ребёнок, гиперплазией небных миндалин и гайморитом в анамнезе четыре ребёнка. Отягощённый семейный анамнез включал желчнокаменную болезнь, холецистит, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, гастродуоденит, энтероколит, сахарный диабет, туберкулёз у ближайших родственников. В анамнезе детей выявлены нарушения различных биотопов: хеликобактериоз, респираторные инфекции, инфекции кожи, мочевыводящих путей, остеомиелит, менингоэнцефалит. Отмечены также гипоксия в перинатальном периоде, генерализованные аллергические реакции (крапивница, отёк Квинке), медикаментозная аллергия, гельминтозы, лямблиоз.

Методом опроса уточняли клинические симптомы, которые беспокоили более четырёх месяцев. Тошноту выявляли как безболезненное субъективное ощущение, ассоциируемое с застоем пищевого химуса в желудке, предшествующее рвоте. Изжогой считали ощущение жжения за грудиной, ассоциируемое с забросом кислого содержимого из желудка в пищевод. Горечь учитывали как появление горького вкуса, ассоциируемого с забросом желчи в пищевод и дифференциацией ощущений рецепторами корня языка. Рвоту выявляли как энергичную экспульсию содержимого через рот. Результат опроса отмечали по наиболее выраженному нарушению транзита химуса по верхним отделам желудочно-кишечного тракта в связи с несостоятельностью

сфинктеров и антиперистальтикой. При опросе разъясняли различия между изжогой и горечью, учитывали факт рефлюкса в пищевод по клиническим симптомам, дифференциацию щелочного и кислотного рефлюкса методом рН-метрии не проводили.

Время забора крови для определения цитокинов и оценки клинических симптомов соответствовало периоду поступления в стационар, на фоне клинических проявлений заболевания. Цитокины определяли методом иммуноферментного анализа со стандартным набором реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Кровь набирали в сухую пробирку, после свертывания и ретракции сгустка, центрифугировали при 3000 оборотов в минуту, отделяли сыворотку, её использовали для анализа. В качестве стандарта для сравнения в каждой реакции учитывали рекомбинантные цитокины. Оценивали ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 с известной концентрацией, по стандартным образцам строили калибровочные графики для каждого из цитокинов и выявляли их концентрацию в опытных образцах сыворотки.

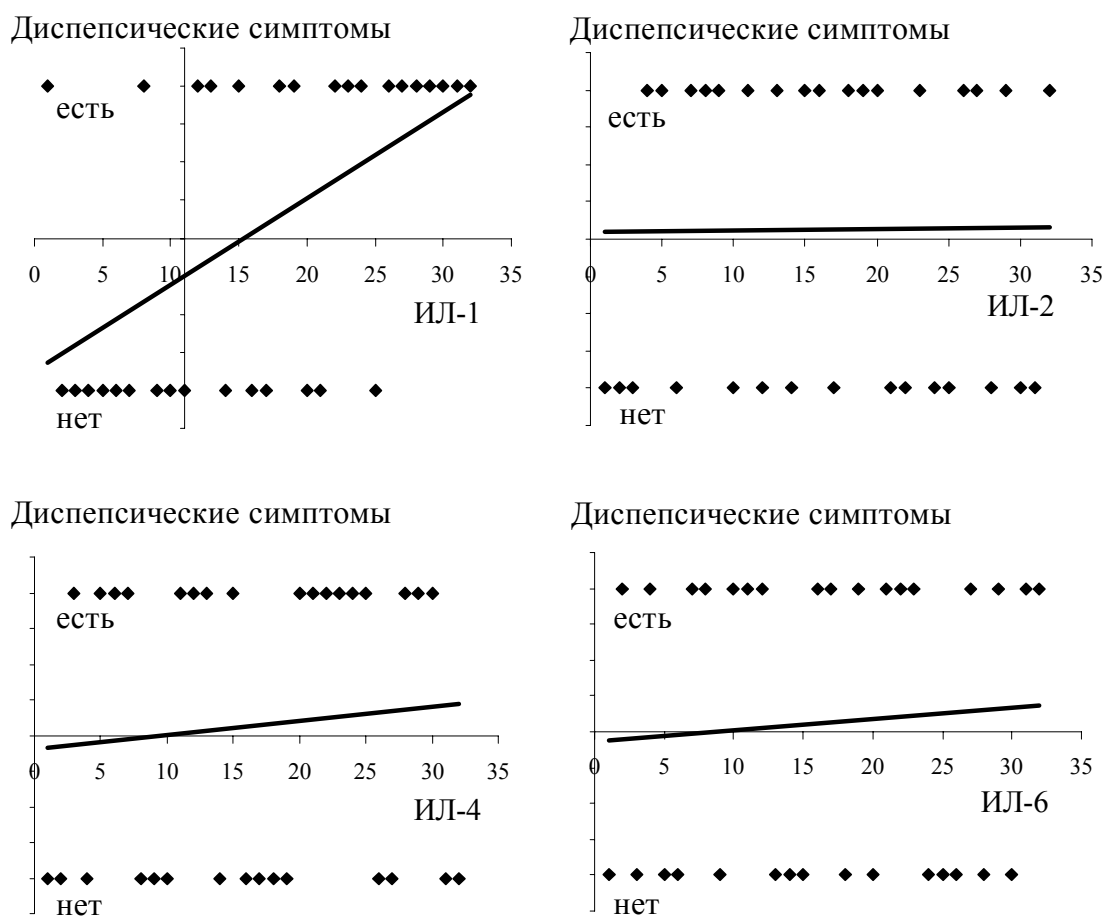
Ассоциацию между концентрацией цитокинов и клиническими симптомами определяли в ППП STATISTICA, модуль «Непараметрические статистики» (Nonparametrics/Distrib), процедура «Корреляции (Спирмена, тау Кендалла, гамма) – Correlation Spearman, Kendall tau, gamma». Коэффициенты корреляции обозначали: «Rs» – Спирмена, «Rk» – Кендалла тау, «Rg» – гамма. По весовым коэффициентам «b» в линейной аппроксимации ($Y=a+bx$) оценивали силу влияния концентрации каждого цитокина на различные клинические симптомы. Графики и уравнения регрессии получали в программе Microsoft XL, в ППП STATISTICA использовали программу в модуле «Множественная регрессия – Linear Regression». Учитывали ассоциацию признаков по коэффициентам корреляции, при $p<0,05$ модель считали адекватной. Пороговую концентрацию цитокинов выявляли визуально по графику, затем сравнивали частоты качественных бинарных признаков в таблицах 2x2 по точному критерию Фишера (p_{ϕ} – двусторонний тест), что удобно для небольших выборок и по критерию χ^2 с поправкой Йетса (при аб-

солютных частотах менее 10). Использовали модуль «Непараметрические статистики – Nonparametrics/Distrib», подмодуль «Таблицы 2x2: хи/V/фи, Макнемара, точный критерий Фишера – 2x2 Tables XI/VI/Phil, McNemar, Fisher exact». Классический критерий χ^2 -Пирсона не рассчитывали в связи с небольшой выборкой. Дополнительно оценивали непараметрический критерий Ван-дер-Вердена (Хв) для малых выборок, если Хв превышал табличное значение (Хт), то рассматриваемые группы относили к разным генеральным совокупностям. Концентрацию цитокинов записывали в виде медианы (Ме) и 95% доверительного интервала для неё (ДИ): Ме [95%ДИ]. [23,24].

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 изображено рассеяние точек с координатами по оси ОХ – номер исследования в порядке возрастания признака «концентрация цитокинов», по оси ОУ – признак «диспепсические симптомы»: «есть» или «нет». В категорию «есть» включили симптомы, означающие антиперистальтику, рефлюкс (горечь и рвота). В категорию «нет» включили отсутствие этих симптомов (отсутствие вообще или чувство тошноты). Линией тренда обозначили графики ассоциации, под графиками – коэффициенты ассоциации (Rs, Rk, Rg) и их значения «р», рассчитанные в ППП STATISTICA. Выявляется ассоциация горечи и рвоты с концентрацией ИЛ-1 β ($p<0,05$), не выявляется ассоциации с другими цитокинами, так как для их коэффициентов $p>0,05$.

Необходимо уточнить пороговое значение концентрации ИЛ-1 β : при низкой концентрации 18 [12-27] пг/мл симптомы выявляются у 2 из 11 детей, при высокой, более 28 пг/мл, в среднем 98 [28-1700] пг/мл у 15 из 21 ребёнка, различия статистически значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=6,22$ при $p=0,0126$, $p_{\phi}=0,0080$, по критерию Ван-дер-Вердена $Xв=7,29$ при $Xт=4,88$, то есть $Xв>Xт$. Пороговая концентрация ИЛ-1 β (28 пг/мл) для горечи и рвоты доказывается по трём критериям (для $\chi^2_{\text{Йетса}}$, p_{ϕ} и $Xв$ $p<0,05$). Концентрация ИЛ-1 β при тошноте составила 21 [16-38] пг/мл, горечи 137 [28-800] пг/мл, рвоте 200 [12-1700] пг/мл.



№ исследования 1-32 включает:

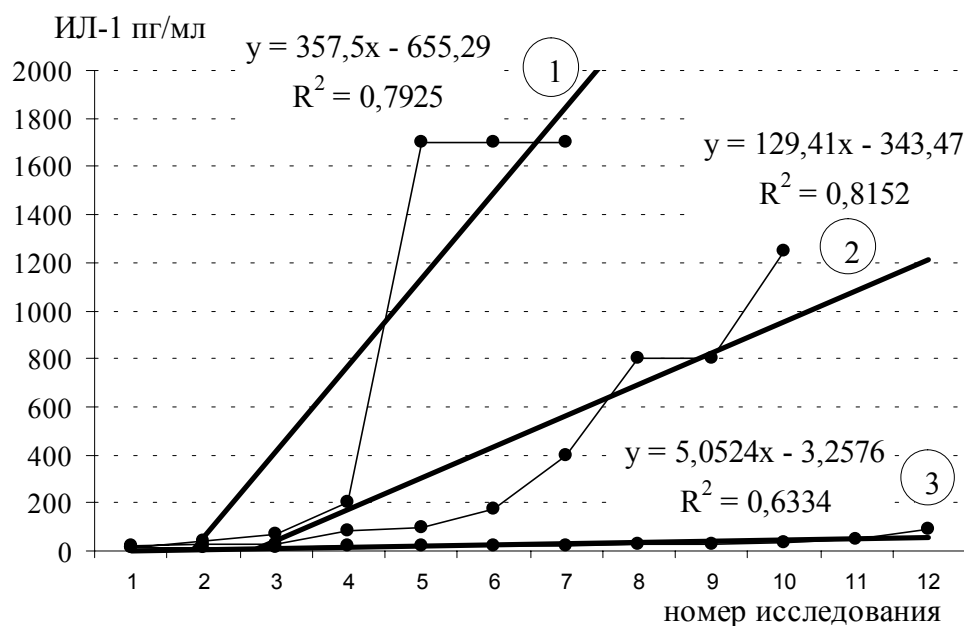
- ИЛ-1 β концентрация от 12 пг/мл до 1700 пг/мл, $R_s=0,52$ при $p=0,002005$, $R_k=0,44$ при $p=0,000456$, $R_g=0,61$ при $p=0,000456$;
- ИЛ-2 концентрация от 70 пг/мл до 390 пг/мл, $R_s=0,01$ при $p=0,955930$, $R_k=0,01$ при $p=0,945905$, $R_g=0,01$ при $p=0,945905$;
- ИЛ-4 концентрация от 52 пг/мл до 680 пг/мл, $R_s=0,09$ при $p=0,618205$, $R_k=0,08$ при $p=0,541433$, $R_g=0,11$ при $p=0,541433$;
- ИЛ-6 концентрация от 39 пг/мл до 200 пг/мл, $R_s=0,07$ при $p=0,698521$, $R_k=0,06$ при $p=0,634824$, $R_g=0,08$ при $p=0,643824$.

Рис.1. Ассоциация концентрации цитокинов в крови и диспепсических симптомов у детей с заболеваниями билиарного тракта (n=32, пояснения в тексте).

Выраженность влияния ИЛ-1 β на появление различных клинических симптомов показана в моделях (рисунок 2). Номера исследований обозначены по оси ОХ в порядке возрастания концентрации ИЛ-1 β . Координаты точек соответствуют номеру исследования и концентрации ИЛ-1 β , при которой выявляется симптом. Линией тренда намечена ожидаемая концентрация ИЛ-1 β при рвоте «1», горечи «2», тошноте «3». Из анализа исключены три ребёнка, не имеющих диспепсических симптомов. Коэффициенты детерминации

« R^2 » являются квадратом коэффициентов корреляции и показывают, какая часть дисперсии признака «у» может быть объяснена дисперсией признака «х», что характеризует качество согласия уравнения регрессии моделей. При $R=0$ связь признаков отсутствует, при $R=1$ связь детерминирована. В ППП STATISTICA рассчитаны « r » для всех моделей, если $p<0,05$, то линии тренда и уравнения адекватно описывают модели.

Перед значением «х» в уравнениях регрессии обозначены весовые коэффициенты «b»,



модель 1 «рвота» (n=12, p=0,0072), модель 2 «горечь» (n=10, p=0,0003),
модель 3 «тошнота» (n=7, p=0,0020), n – число детей в группе,
p – статистическая значимость модели

Рис.2. Модели влияния концентрации ИЛ-1β в крови на появление рвоты (1), горечи (2) и тошноты (3) при заболеваниях билиарного тракта, пояснения в тексте.

характеризующие наклон регрессионной прямой к оси ОХ, отражающие, на сколько сильно среднее значение «у» варьирует с каждой единицей изменения «х», то есть, как сильно повышение концентрации ИЛ-1β влияет на ожидаемое выявление симптомов. Нулевой наклон графика означает отсутствие влияния (горизонтальная линия). Минимальный наклон имеет модель «3» (тошнота), более выражен наклон модели «2» (горечь), наибольший наклон в модели «1» (рвота). Коэффициент «b» второй модели по сравнению с третьей возрастает в 26 раз (129,41/5,0524), первой по сравнению со второй в 3 раза (357,5/129,41), а по сравнению

с третьей в 71 раз (357,5/129,41). Таким образом, с увеличением концентрации ИЛ-1β нарастает выраженность антиперистальтики, значимость концентрации ИЛ-1β для появления симптомов можно оценить в условных единицах, соответствующих весовым коэффициентам «b»: для тошноты – 5, горечи – 129, рвоты – 357. Весовые коэффициенты «b» для других цитокинов при различных симптомах представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что ощущение тошноты формируется при доминирующем влиянии ИЛ-4 и ИЛ-2, затем ИЛ-6, минимально влияние ИЛ-1β, формулу профиля цитокинов

Таблица 1

Весовые коэффициенты «b» для цитокинов при тошноте, горечи и рвоте

Цитокины	Коэффициенты «b» при диспепсических симптомах		
	тошнота (n=12)	горечь (n=10)	рвота (n=7)
ИЛ-1β	5,05	129,41	357,50
ИЛ-2	29,22	21,33	36,43
ИЛ-4	42,70	19,63	65,85
ИЛ-6	9,78	16,58	4,50

Примечание: для всех коэффициентов «b», коэффициенты корреляции «R» составляют 0,94 [0,89-0,96], $p < 1 \times 10^{-4}$.

ориентировочно можно представить как ИЛ-1 β : ИЛ-2:ИЛ-4:ИЛ-6=5:30:40:10, что отличается от адаптивного ответа 5:10:5:5. Следовательно, для появления тошноты имеет значение активность лимфоцитов при замедлении транзита химуса по гастроинтестинальному тракту, смещение баланса в пользу ИЛ-4 над ИЛ-2, ИЛ-6 над ИЛ-1 β , активности Тх2- над Тх1-лимфоцитами, что характеризует хроническую инфекцию, аллергическое воспаление, не создающее иммунитет, в отличие от адаптивного иммунного ответа с доминированием активности Тх1-лимфоцитов. ИЛ-4 – противовоспалительный цитокин, ограничивает распространённость и интенсивность воспаления, снижает синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12), Тх1-ответ, стимулирует Тх2-ответ, снижает экспрессию Fc-рецепторов для иммуноглобулинов различных классов на моноцитах и макрофагах, образование активных радикалов кислорода и азота, NO-синтазу, ПГЕ2, способствует переключению на синтез иммуноглобулинов класса IgE, модулируя уровень IgE. ИЛ-4 продуцируют Тх2-, Тц2-, НК-Т-, $\gamma\delta$ Т-лимфоциты, нормальные киллеры, тучные клетки, эозинофилы, повышение его концентрации означает их активность. ИЛ-4 стимулирует пролиферацию активированных В- и Т- лимфоцитов, тучных клеток, повышает экспрессию МНС-2 на В-лимфоцитах и макрофагах, фагоцитоз макрофагов, продукцию тучными клетками гистамина, серотонина, брадикинина, способствует увеличению экспрессии CD95 (рецепторов апоптоза) на билиарном эпителии. Повышение его концентрации характерно для завершения воспалительного процесса, повышение в начальном периоде означает гиперчувствительность клеток. Менее выраженное влияние ИЛ-2, чем ИЛ-4 характеризует ослабленный клеточный контроль, длительную стимуляцию антигенами, затруднение их элиминации, хронизацию и прогрессирование патологии, низкую активацию в нейронах синтеза биогенных аминов – норэпинефрина, эпинефрина, допамина. ИЛ-4 и ИЛ-2 способствуют привлечению в слизистые оболочки эозинофилов, что необходимо для защитной реакции при нарушении транзита желчи и химуса, увеличении

контакта эпителия с микрофлорой. Ощущение тошноты соответствует нарушению расслабления циркулярных гладкомышечных волокон, возможны их спазмы. ИЛ-6 поддерживает Тх2-ответ и пролонгирует реакции, повышение его концентрации необходимо для элиминации антигенов.

Ощущение горечи формируется при доминирующем влиянии ИЛ-1 β , затем ИЛ-2 и ИЛ-4, максимально возрастает влияние ИЛ-6 по сравнению с тошнотой и рвотой, формулу профиля цитокинов ориентировочно можно представить как: ИЛ-1 β :ИЛ-2:ИЛ-4:ИЛ-6=130:20:20:15. Влияние ИЛ-1 β означает активацию всей системы цитокинов, провоспалительный ответ, синтез белков острой фазы, комплемента, фибриногена, экспрессию ICAM, привлечение нейтрофилов в очаг воспаления через ИЛ-8. ИЛ-1 β не вырабатывается покоящимися клетками, вызывает экспрессию МНС-2 на билиарном эпителии, пролиферацию фибробластов, синтезирующих ИЛ-6, в тучных клетках активирует образование гистамина, в миоцитах – продукцию протеаз, ПГЕ2, снижает чувствительность клеток к инсулину, гипергликемия повышает чувствительность клеток к ИЛ-1 β . Его продуцируют моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нормальные киллеры, В-лимфоциты, эндотелий, эозинофилы, главным источником являются макрофаги, что характеризует активность этих клеток. Известно, что ИЛ-1 β стимулирует в гипоталамо-гипофизарной области синтез ПГЕ2 и АКТГ, на фоне холестаза такое действие нарушено. Эффекты ИЛ-1 β дозозависимы, уже в низких концентрациях он вызывает повышение температуры, сон, снижение аппетита, рвоту и диарею. Полученные результаты показывают, что для ощущения горечи при билиарной патологии необходимо значительное влияние ИЛ-1 β ($b=129,41$), при более выраженном влиянии ИЛ-1 β ($b=357,50$) возникает рвота. Таким образом, выраженность антиперистальтики соответствует нарастанию влияния ИЛ-1 β и стимуляции рвотного центра через гипоталамо-гипофизарную область, при повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера, в отличие от стимуляции через чувствительные волокна n.vagus при тошноте. Оче-

видно воздействие на рвотный центр и через другие механизмы (через чувствительные симпатические волокна и спиноталамический тракт при активации молчащих ноцицепторов и сенсилизации нейронов симпатических ганглиев, через хемотриггерную зону метаболитами).

ИЛ-6 также стимулирует гипоталамо-гипофизарную область и пролонгирует эффект ИЛ-1 β , характеризует провоспалительную стимуляцию, что позволяет трактовать ощущение горечи как маркер пролонгированного течения острой фазы воспаления. При минимальном влиянии ИЛ-4 (по сравнению с тошнотой и рвотой), горечь характеризует фазу прогрессирования пролонгированного воспаления. ИЛ-6 действует подобно ИЛ-1 β и ФНО α , однако, в отличие от них, действие двойственно (провоспалительный и противовоспалительный эффект): снижает концентрацию ИЛ-1 β и ФНО α , поддерживает Тх2-ответ, повышает синтез ИЛ-13, ИЛ-10, не ИЛ-4, стимулирует созревание плазматических клеток, синтез антител класса IgG, белков острой фазы воспаления. ИЛ-6 продуцируют Тх2-лимфоциты, моноциты и макрофаги, дендритные клетки, клетки стромы костного мозга, эозинофилы, повышение его концентрации характеризует их активность. ИЛ-6 способствует экспрессии ICAM, синтезу ИЛ-2, созреванию Тц-лимфоцитов, может трансформировать воспаление в опухолевый рост, повышает дифференцировку нейронов, пролиферацию и дифференцировку гепатоцитов. ИЛ-6 изменяет метаболизм липидов и белков, перераспределяет расход энергии в мышечной, нервной и жировой ткани, иммунных клетках. Активирует липолиз в жировой ткани и усвоение энергии скелетными миоцитами, в гепатоцитах усиливает оксидацию жирных кислот, угнетает синтез рецепторов инсулина и их чувствительность, в липоцитах повышает эффекты инсулина, усвоение глюкозы, активирует внутриклеточный сигнальный путь инсулина даже без инсулина, при внутрицеребральном введении снижает вес. Его концентрация увеличивается параллельно с гликозилированным гемоглобином, мочевиной, фибриногеном. Повышение концентрации стимулируется уве-

личением внеклеточной АТФ, эстрогенами (вместе с увеличением пула наиболее гидрофобной холевой кислоты, всасывания липидов, концентрации холестерина, ингибированием синтеза желчных кислот). Это имеет значение для лиц женского пола в формировании патологии и появлении симптомов.

Рвота возникает при значительном влиянии ИЛ-1 β , которое поддерживается ИЛ-4, в меньшей мере ИЛ-2, при низком влиянии ИЛ-6, формулу профиля цитокинов можно представить как ИЛ-1 β :ИЛ-2:ИЛ-4:ИЛ-6=360:35:65:5. Всплеск влияния ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 согласуется с всплеском миоэлектрической активности клеток кишечника, активностью рвотного центра. Минимальное влияние ИЛ-6 означает блокирование метаболических процессов. Смещение баланса в пользу ИЛ-1 β над ИЛ-6, ИЛ-4 над ИЛ-2, ИЛ-4 над ИЛ-6 при усилении влияния ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 характеризует активность острой фазы воспаления при хронической инфекции. Наиболее выраженное, чем при других симптомах, влияние ИЛ-2, а также ИЛ-1 β и ИЛ-4, соответствует более выраженным эхоскопическим изменениям билиарного тракта. Результаты согласуются с другими исследованиями [25], в которых при внутривенном введении ИЛ-2 выявлялись билиарные боли, эхогенность стенки желчного пузыря, её утолщение до 4,0-12,4 мм, гипозоногенный ободок, сладж без камней, что характерно для острого течения холецистита.

Заключение

1. Формулы цитокинов ИЛ-1 β :ИЛ-2:ИЛ-4:ИЛ-6 можно представить: при тошноте 5:30:40:10, горечи 130:20:20:15, рвоте 360:35:65:5, что отличается от адаптивного ответа 5:10:5:5, характеризует прогрессирование патологии и требует коррекции лечения. Для восстановления транзита желчи и химуса, уменьшения контакта микрофлоры с эпителием гастроинтестинального тракта при всех симптомах показана урсодезоксихолевая кислота, по показаниям дополнительно могут быть использованы прокинетики или спазмолитики. Показанием к антибактериальной терапии является горечь или

рвота, учитывая их ассоциацию с ИЛ-1 β , пороговая концентрация 28 пг/мл.

2. Профиль цитокинов представляет общий механизм формирования диспепсических симптомов у детей с билиарной патологией, рецидивами инфекций, при стрессе различного генеза и является связующим звеном реакции иммунной, эндокринной и нервной систем. Решающую роль в формировании антиперистальтики имеет ИЛ-1 β , пролонгирует эффекты и перестраивает метаболизм ИЛ-6, при замедлении транзита химуса и желчи доминирует влияние ИЛ-4 над ИЛ-2, что угнетает адаптивный иммунный ответ и формирует хронический процесс.

Литература

1. Маджони, С. Секреты клинической диагностики: пер. с англ./С. Маджони. – М.: Изд-во БИНОМ, 2006. – 608с.
2. Corraziari, E. Functional disorders of the biliary tract and the pancreas / E. Corraziari, E. A. Shaffer, W. J. Hogan // Gut. – 1999. – Vol.45. – P. 1148-1154.
3. Drossman, D. A. The functional gastrointestinal disorders and Rome II process / D. A. Drossman // Gut. – 1999. – Vol. 45. – Suppl 2. – P. 111-115.
4. Итоги X конгресса детских гастроэнтерологов России // РМЖ. – 2003. – Т.11, № 13. – С. 757-767.
5. Шептулин, А. А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы / А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 3. – С. 70-74.
6. Хендерсон, Дж. М. Патофизиология органов пищеварения: пер. с англ./ Дж. М. Хендерсон. – М.: ООО БИНОМ–Пресс, Харьков: ООО «МТК–Книга». – 3-е изд., 2005. – 272 с.
7. Акимов, М.Г. Липиды и рак. Очерки липидологии онкологического процесса / М.Г.Акимов и др. / Под ред. В.В.Безуглова, С.С.Коновалова. – СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2009. – 352с.
8. Флёркемайер, В. Холестатические заболевания печени / В. Флёркемайер. – Фрейбург: Др. Фальк Фарма, 2008. – 96 с.
9. Максимов, В. А. Дуоденальное зондирование / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов. – М.: ЗАО «Медицинская газета», 1998. – Вып. 9: Интеллектуальные технологии. – 192 с.
10. МакНелли, П.Р. Секреты гастроэнтерологии: пер. с англ./ П.Р.МакНелли – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 1998. – 1023с.
11. Лансберг, Л. Физиология и фармакология вегетативной нервной системы / Л. Лансберг, Дж. Б. Янг // Внутренние болезни: пер. с англ. / Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдарфа. – книга 2, раздел 3, глава 66. – М: Медицина, 1993. – С.303-330.
12. Гриневич, В.Б. Гастроэзофагеальная болезнь и её внепищеводные проявления: современные представления о диагностике и лечении / В.Б. Гриневич, О.А. Саблин. – СПб.: Береста, 2004. – 172 с.
13. Kim, S.F. Inducible nitric oxide synthase binds, S-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2 / S.F. Kim, D.A Huri, S.H.Snyder // Science. – 2005. – Vol.310. – P.1966–1970.
14. Murakami, A. Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells chemoprevention using foodphytochemicals / A. Murakami, H. Ohigashi // Int. J. Cancer. – 2007. – Vol.121. – P.2357-2363.
15. Кетлинский, С.А. Цитокины / А.С. Кетлинский, А.С.Симбирцев. – СПб: Фолиант, 2008. – 552 с.
16. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии. / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.
17. Liu, T.Z. Free radical-triggered hepatic injury of experimental obstructive jaundice of rats involves overproduction of proinflammatory cytokines and enhanced activation of nuclear factor kappaB / T.Z. Liu, K.T. Lee, C.L. Chern // Ann Clin Lab Sci. – 2001. – Vol.31. – N 4. – P. 383-390.
18. Vinokurova, L.V. A cytokine status in chronic alcoholic and biliary pancreatitis // L.V. Vinokurova, N. S. Zhivaeva, T. M. Tsaregorodtseva // Ter. Arkh. – 2006. – Vol.78, N. 2. – P.57-60.
19. Abrahm, S. Consequences of Kupffer cell blockade on endotoxin-induced inflammatory and hepatic microcirculatory reactions during experimental biliary obstruction / S. Abrahm, A. Szaby, A.Paszt // Magy Seb. – 2009. – Vol. 62. – N 5. – P. 298-303.
20. Purps, O. Loss of TGF-beta dependent growth control during HSC transdifferentiation / O. Purps, B.Lahme, A.M. Gressner // Biochem Biophys Res Commun. – 2007. – Vol.353. – N 3. – P. :841-847.
21. Wuestefeld, T. Lack of gp130 expression results in more bacterial infection and higher mortality during chronic cholestasis in mice / T. Wuestefeld, C. Klein, K.L. Streetz // Hepatology. – 2005. – Vol. 42. – N 5. – P.1082-1090.
22. Hodge, S. Increased peripheral blood T-cell apoptosis and decreased Bcl-2 in chronic obstructive pulmonary disease / S.Hodge, G.Hodge, M. Holmes // Immunol Cell Biol. – 2005. – Vol. 83. – N 2. – P.160-166.
23. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
24. Славин, М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / М. Б. Славин. – М.: Медицина. – 1989. – 304 с
25. Premkumar, A. Prospective sonographic evaluation of interleukin-2-induced changes in the gallbladder / A. Premkumar, C.M. Walworth, S. Vogel // Radiology. – 1998. – Vol. 206. – N 2. – P.393-396.

Поступила 13.08.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

© МАТЮЩЕНКО О.В., 2010

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

МАТЮЩЕНКО О.В.

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

Резюме. В статье приведены результаты анализа состояния функциональной активности В - клеточного звена иммунитета у детей с бронхиальной астмой по концентрациям общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови, определенных методом иммуноферментного анализа (ИФА). У 44% детей с аллергической бронхиальной астмой отмечается недостаточность местного иммунитета, обусловленная снижением концентрации общего IgA в сыворотке крови, а у 62% обследованных детей наблюдается снижение уровня общего IgG, что можно расценивать как транзиторные иммунодефицитные состояния, хотя грубых дефектов функциональной активности В - клеточного звена иммунитета по данным иммуноглобулинов не выявлялось. У 85% детей концентрация общего IgE отмечается выше уровня 100 МЕ/мл.

Ключевые слова: иммуноглобулин, бронхиальная астма, дети.

Abstract. This article deals with the results of the analysis of the functional activity of B - cell immunity in children with bronchial asthma. Concentrations of IgA, IgM, IgG, IgE in blood serum were determined using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). 44% of children with allergic bronchial asthma have local immunity failure due to low concentration of total IgA in blood serum, and 62% of the examined children have low level of total IgG, that can be regarded as a transient immunodeficiency state. Serious defects in the functional activity of B-cell immunity considering these immunoglobulins were not detected. 85% of children have total IgE concentration above the level of 100 IU / ml.

Бронхиальная астма (БА) – это хроническое заболевание дыхательных путей, в основе которого лежит местное воспаление, а также сопутствующее повышение гиперреактивности бронхов. В клинической картине заболевания отмечаются повторные эпизоды одышки, свистящих хрипов, чувства стеснения в груди и кашля, особенно ночью или ранним утром. Данные клинические проявления болезни, как правило, связаны с распространенной бронхиальной обструкцией,

которая изменяется по своей выраженности и часто является обратимой либо спонтанно, либо под влиянием лечения [1, 2, 3].

БА является актуальной проблемой клинической педиатрии, так как по-прежнему остается одним из наиболее распространенных заболеваний среди детского населения, а также лидером среди аллергических заболеваний [4, 5, 6]. В разных странах мира заболеваемость БА регистрируется с частотой от 1 до 18% [7, 8]. Так, в США данное заболевание встречается среди детского населения с частотой 6,0-7,5%, что составляет около 5 миллионов детей [8]. Во Франции частота встречаемости БА среди детей, достигших десятилетнего воз-

Адрес для корреспонденции: 210001, г. Витебск, ул. Локомотивная, д.7, к.1, кв.27, тел. 8 (029) 384-05-55, 8 (212) 34-29-15. – Матющенко О.В.

раста, превысила 10% [9]. В Российской Федерации частота встречаемости БА в популяции составляет около 0,5% [8].

К предрасполагающим факторам развития БА относится атопия [5,10]. В соответствии с определением Европейского общества аллергологов и клинических иммунологов атопией считается индивидуальная или семейная предрасположенность к гиперпродукции IgE-антител в ответ на низкие дозы аллергенов, что в результате приводит к развитию клинических проявлений аллергического заболевания [11]. Многочисленные исследования показывают большую распространенность БА среди детей, чьи родители имели это же заболевание, по сравнению с теми детьми, родители которых не отмечали наличие определенных аллергических заболеваний, в том числе БА [5]. По некоторым данным, атопическая форма БА диагностируется у 90% детей, больных астмой [12, 13]. Однако существуют утверждения, что атопия как фактор риска БА встречается не более чем у 40% детей, а наибольшее влияние на развитие заболевания оказывают факторы окружающей среды, иммунные нарушения, опосредованные вирусными и бактериальными инфекциями.

Так как в основе хронического аллергического воспаления при БА лежат иммунологические механизмы, изучение показателей иммунного статуса у детей дает возможность определить активность заболевания, а также эффективность проводимого лечения.

На современном этапе считается, что ведущая роль в патогенезе БА принадлежит IgE - опосредуемым аллергическим реакциям [14, 15]. Однако иммунный ответ на аллергены не ограничивается образованием только IgE. Он так же связан и с другими классами иммуноглобулинов, которые имеют большое значение и в совокупности с другими показателями дают возможность оценить состояние гуморального иммунитета [16].

Целью настоящей работы явилось определение состояния функциональной активности В-клеточного звена иммунитета у детей с бронхиальной астмой.

Методы

На базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ) обследовано 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет (среди них 33 мальчика и 17 девочек). Среди обследованных пациентов 49 детей имели ранее установленный диагноз аллергической бронхиальной астмы, у 1 ребенка – впервые установленный. Все дети обследовались клинически, лабораторно (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, мазок из носа на эозинофилы, анализ кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз), тщательно собирался анамнез заболевания. Вне обострения основного заболевания проводились кожные скарификационные пробы (КСП) с наборами бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства ОАО «Биомед» им И.И. Мечникова (Россия) и пыльцевых аллергенов производства ФГУП «НПО Микроген» (Россия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) были изучены концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови с помощью наборов реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Концентрации IgA, IgM, IgG оценивались в г/л. Концентрацию IgE определяли в МЕ/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение

Вне зависимости от общего состояния на момент госпитализации все дети предъявляли жалобы на периодически возникающие эпизоды бронхиальной обструкции, клинически проявляющиеся приступами затрудненного свистящего дыхания, кашлем.

В состоянии ремиссии основного заболевания находилось 36 детей, 7 пациентов – в состоянии неполной ремиссии или в постприступном периоде, 7 детей находились в состоянии обострения БА. У 40 детей (80%) была ранее диагностирована БА легкой степени тяжести, 9 пациентов (18%) имели БА средней степени тяжести и 1 (2%) – тяжелую. У 26

(52%) обследованных пациентов были выявлены сопутствующие заболевания, среди которых аллергический круглогодичный ринит – 9 детей, атопический дерматит – 6 детей, ГЭР с неэрозивным эзофагитом – 4 ребенка, вазомоторный ринит – 2 ребенка, экзогенно-конституциональное ожирение, энурез, аденоиды, хроническая крапивница, лямблиоз – по 1 случаю.

Первые клинические проявления БА отмечались в возрасте $3,26 \pm 0,69$ лет (по данным анамнеза 37 обследованных детей).

Наследственная отягощенность по развитию аллергического заболевания определялась у 23 (46%) из 50 обследованных лиц. Заболеваемость БА среди родителей отмечалась в 9 случаях, в 5 случаях имели место аллергические дерматиты, в 4 случаях – лекарственная аллергия, в 3 случаях – аллергический ринит, 2 случая приходились на поллиноз, в 1 случае – отек Квинке.

Средняя продолжительность грудного вскармливания составила $4,32 \pm 1,33$ месяца. На искусственном вскармливании с рождения находилось 7 детей (14%). На грудном вскармливании до 3 месяцев жизни включительно находилось 23 ребенка (46%), от 4 до 6 месяцев жизни – 11 детей (22%), и только 9 детей (18%) получало грудное молоко более 6 месяцев. Ранний перевод детей на искусственное вскармливание способствовал возникновению пищевой аллергии на первом году жизни у большинства обследованных пациентов. Клинически пищевая аллергия проявлялась кожными высыпаниями и отмечалась у 58% обследованных детей (29 из 50 детей с БА). Так, среди 23 детей, получавших грудное молоко до 3 месяцев жизни, у 17 после перевода на искусственное вскармливание отмечалась пищевая аллергия. Это подтверждает тот факт, что существует определенная взаимосвязь между продолжительностью грудного вскармливания и дальнейшим развитием аллергопатологий у детей.

Проблемы с ЖКТ в виде расстройства стула на первом году жизни имели место у 5 детей. На ранее выявленную лекарственную аллергию указали 15 пациентов (30% обследованных).

Заболеваемость детскими инфекциями была выявлена у 27 детей (54% обследованных). Ветряная оспа явилась самой распространенной детской инфекцией, её отметили в анамнезе 23 ребенка, 1 ребёнок болел краснухой, 2 ребёнка – краснухой и ветряной оспой, 1 ребёнок – краснухой и корью. У 15 детей из 50 с БА отмечались ранее диагностированные пневмонии. Острые респираторные инфекции (ОРИ) с частотой эпизодов чаще 4 раз в год, на фоне которых у большинства пациентов имело место обострение БА, отмечались в анамнезе у 28 детей (56%), из которых только 11 ранее болели детскими инфекциями.

КСП были проведены 39 детям, которые находились вне обострения основного заболевания. Сенсибилизация к бытовым аллергенам выявлена у 24 детей. Положительная реакция в ходе КСП на аллергены домашней пыли определялась у 16 детей, на библиотечную пыль – у 14 пациентов, на аллергены клещей рода *Dermatophagoides pteronissynus* – у 19 детей, перо подушки – у 3 детей. Положительные КСП к эпидермальным аллергенам имели 3 ребенка (на аллерген перхоти лошади – 2 детей, на шерсть собаки – 2 детей, на шерсть кошки – 1 ребенок, на шерсть овцы – 1 ребенок). Сенсибилизация к пыльцевым аллергенам по результатам КСП была определена у 5 детей. Были выявлены положительные пробы на следующие аллергены: кукуруза – 4 ребёнка, рожь, ежа, лисохвост – 2 детей, тимOFFеевка, мятлик, овсяница, райграсс, полынь, лебеда – 1 ребёнок). Сенсибилизация к пищевым аллергенам определялась у 2 детей. Положительные пробы: хек – 1 ребенок; рис, пшеничная мука, апельсин, лимон – 1 ребенок. В мазках из носа у 27 детей определялись эозинофилы, у 14 пациентов выше 5%.

По результатам ИФА исследования сывороток крови детей с БА (таблица 1) наибольшие колебания приходятся на концентрации общих IgA и IgG. У 31 ребенка регистрировался пониженный уровень IgG по отношению к принятым возрастным нормам (средний уровень составил $4,27 \pm 0,51$ г/л). У 22 детей уровень IgA в сыворотке крови был также ниже значений, соответствующих принятым возрастным нормам (средний уровень составил

Таблица 1

Показатели общих иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой (M±m)

Сывороточный иммуноглобулин	Соответствие возрастным нормам	Основная группа (n=50)	
		Уровень в сыворотке крови (г\л)	Количество Детей
IgA	В пределах возрастной нормы	1,50 ± 0,17	27
	Уровень снижен	0,55 ± 0,10	22
	Уровень повышен	2,80	1
IgM	В пределах возрастной нормы	1,13 ± 0,13	35
	Уровень снижен	0,46 ± 0,11	9
	Уровень повышен	2,12 ± 0,91	5
IgG	В пределах возрастной нормы	9,89 ± 1,08	16
	Уровень снижен	4,27 ± 0,51	31
	Уровень повышен	18,6 ± 17,85	3

Примечание: М – среднее, m – ошибка среднего.

(0,55 ± 0,10 г/л) [17]. В пределах возрастной нормы IgA имели 27 детей (1,50 ± 0,17 г/л), IgM – 35 детей (1,13 ± 0,13 г/л), IgG – 16 детей (9,89 ± 1,08 г/л).

У 40 детей с БА методом ИФА определяли уровень общего IgE в сыворотке крови. Средняя концентрация IgE по результатам исследования сывороток крови всех обследованных детей составила 313,59±87,42 МЕ/мл. Причем только у 6 детей уровень общего IgE был ниже 100 МЕ/мл. Его среднее значение составило 62,50±24,10 МЕ/мл. В группе детей, где концентрация общего IgE в сыворотке крови была выше 100 МЕ/мл, средний уровень данного иммуноглобулина составил 371,54±94,01 МЕ/мл.

На основании полученных данных 62% обследованных детей (31 ребенок из 50) имели пониженный уровень общего IgG в сыворотке крови, 44% детей (22 человека из 50) – пониженный уровень общего IgA, концентрации общего IgM в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой отклонялись от принятых возрастных норм в меньшей степени.

Заключение

1. Наследственная предрасположенность к возникновению аллергического заболевания

имелась у 46% обследованных детей. Причем в структуре аллергопатологий среди близких родственников БА встречалась в 39% случаев.

2. Манифестация пищевой аллергии на первом году жизни отмечалась у 58% детей с БА, что объясняется типом и сроками вскармливания, учитывая тот факт, что 14% детей с рождения находились на искусственном вскармливании, 46% детей – на грудном вскармливании до 3 месяцев включительно, 22% детей получали грудное молоко от 4 до 6 месяцев жизни и только 18% обследованных получало грудное молоко более 6 месяцев.

3. Наибольший риск для проявления пищевой аллергии возникает у детей, получавших грудное молоко менее 3 месяцев. Так, среди 23 детей данной группы у 17 (73,9%) после прекращения грудного вскармливания появлялись кожные высыпания.

4. У детей с аллергической бронхиальной астмой в 44% случаев отмечается недостаточность местного иммунитета, обусловленная снижением концентрации общего IgA в сыворотке крови, а у 62% обследованных детей наблюдается снижение уровня общего IgG, что можно расценивать как транзиторные иммунодефицитные состояния, хотя грубых дефектов функциональной активности В-кле-

точного звена иммунитета по данным иммуноглобулинам не выявлялось.

5. У 34 детей (85% обследованных) отмечается концентрация общего IgE выше уровня 100 МЕ/мл и лишь у 6 детей (15%) – ниже общепринятой верхней границы допустимого значения IgE общего в сыворотке крови, что, вероятно, может быть при моносенсибилизации, несмотря на явные клинические проявления БА.

6. По результатам КСП 61,5% всех обследованных в период ремиссии детей имеют сенсибилизацию к бытовым аллергенам. Ведущими аллергенами у 19 из 23 обследованных лиц являются клещи рода *Dermatophagoides pteronissinus*, у 16 – домашняя пыль, у 14 – библиотечная пыль.

7. У 52% обследованных детей с БА имеются сопутствующие заболевания, причем на долю аллергического круглогодичного ринита приходится 34,6%, атопического дерматита – 23,1%, ГЭР с неэрозивным эзофагитом – 15,4%.

8. ОРИ способствуют обострению БА как минимум у 56% обследованных детей.

Литература

1. Глобальная стратегия лечения и профилактика бронхиальной астмы (GINA). – 2002. – С. 89.
2. Жерносек, В. Ф. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбокова // Мед. новости. – 2005. – № 9. – С. 39-45.
3. Alan, L. Miller. The etiologies, pathophysiology, and alternative/complementary treatment of asthma / Alan L. Miller // Alternative medicine review. – 2001. – N 6 (1). – P. 20-47.
4. Федорович, С. В. Астма XXI века: новые направления в диагностике, лечении и профилактике / С. В. Федорович, Н. Л. Арсентьева, И. Л. Арсентьева // Мед. новости. – 2005. – № 4. – С. 12-15.
5. Блохин, Б. М. Современное лечение обострений бронхиальной астмы у детей / Б. М. Блохин // Фарматека. – 2006. – № 2. – С. 51-57.
6. Метаболические функции легких при бронхиальной астме у детей / Т. Г. Решетова [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 4-8.
7. Жерносек, В. Ф. Новая стратегия и тактика контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей и подростков / В. Ф. Жерносек, Т. П. Дюбокова // Мед. новости. – 2007. – № 4. – С. 26-31.
8. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli [et al.] // Allergy. – 2004. – Vol. 59, N 5. – P. 469-478.
9. Delmas, MC. Pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Asthma in France: A review of descriptive epidemiological data. / M. C. Delmas, C. Fuhrman // Revue des maladies respiratoires. – 2010. – Vol. 27, N 2. – P. 151-159.
10. Calculating the prevalence of atopy in children / J. Garde [et al.] // Allergologia et Immunopathologia. – 2009. – Vol. 37, N 3. – P. 129-134.
11. Johansson, S. G. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S. G. Johansson, J. O. Hourihane // Allergy. – 2001. – Vol. 56. – P. 813-824.
12. Балаболкин, И. И. Атопия и аллергические заболевания у детей / И. И. Балаболкин // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 99-102.
13. Драник, Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Драник – М.: МИА, 2003. – 603 с.
14. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26-35.
15. Титова, Н. Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 47-57.
16. Allergic diseases: diagnosis and management / Ed. R. Patterson, L. C. Grammer. – Greenberger, 1997. – 634 p.
17. Лифшиц, В. М. Лабораторные тесты у здоровых людей (референтные пределы): справочник / В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова. – Москва: Три-ада-Х, 2004. – С. 92.

Поступила 27.04.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

© ТИТОВА Н.Д., 2010

СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ГРАНУЛОЦИТОВ К ПИЩЕВЫМ КРАСИТЕЛЯМ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ТИТОВА Н.Д.

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Резюме. Диагностика побочных реакций на пищевые добавки затруднена в связи с многообразием механизмов, участвующих в их реализации, и отсутствием достаточно достоверных методов их определения. Проведено обследование 114 больных с аллергическими заболеваниями, все были обследованы клинически и лабораторно с применением реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) и реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами (РВМ) для диагностики непереносимости пищевых красителей. Наиболее часто выявлялась повышенная чувствительность лейкоцитов обследуемых к красному красителю кармуазину – у 11 из 114 пациентов по данным РАПЛ и у 9 из 83 по данным РВМ. Положительные результаты тестов к желтым красителям – тартразину и солнечному желтому по данным РАПЛ были у 7 и 9 пациентов из 114 соответственно и у 7 и 4 из 83 по данным РВМ.

Практическое применение предлагаемых методов позволит повысить точность диагностики аллергии к пищевым красителям.

Ключевые слова: пищевые красители, сенсibilизация гранулоцитов, аллергические заболевания.

Abstract. Diagnosing of adverse reactions to food additives is difficult due to a wide variety of mechanisms involved in their implementation and lack of sufficiently reliable methods for their determination. We examined 114 patients with allergic diseases, all of them were examined clinically and laboratorially using the reaction of antigen induced damage of leukocytes (ADL) and the test of the release of myeloperoxidase (TRM) from granulocytes for the diagnosis of intolerance towards food dyes. Increased sensitivity of leukocytes to red dye azorubine was detected most frequently – in 11 out of 114 patients according to ADL and in 9 out of 83 patients according to TRM. Positive test results for yellow dyes – tartrazine and sunset yellow according to ADL were obtained in 7 and 9 out of 114 patients, respectively, and 7 and 4 out of 83 patients according to TRM. Practical application of the proposed methods will improve the accuracy of the diagnosis of allergy to food dyes.

Автор благодарит заведующую аллергологическим отделением Витебской областной клинической больницы Захарову Ольгу Вячеславовну и лаборанта клинической иммунологической лаборатории Куликову Зинаиду Игнатьевну за помощь при выполнении исследований.

Большое влияние на состояние организма человека и развитие патологии оказывают продукты питания, входящие в ежедневный рацион потребления, а точнее – их качество и состав, который изобилует пи-

щевыми добавками. К пищевым добавкам относятся идентичные природным или синтетические вещества, увеличивающие сроки хранения продуктов или придающие им заданные свойства – определённый цвет (красители), аромат (ароматизаторы), увеличивающие длительность хранения (консерванты), изменяющие вкус и консистенцию (усилители вкуса, загустители, стабилизаторы, эмульгаторы и др.) [1, 2]. Буква «Е» на этикетке состава того или иного продукта питания обозначает со-

Адрес для корреспонденции: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, корп. 3, Белорусская медицинская академия последипломного образования, кафедра аллергологии и профпатологии, тел. 8-029-718-716-2 (МТС), (017) 268-74-71, e-mail: nadytitova@mail.ru. – Титова Н.Д.

ответствие европейскому стандарту питания, а цифровой индекс – сам вид добавки. Код, начинающийся на 1, означает красители; на 2 – консерванты, на 3 – антиокислители (они предотвращают порчу продукта), на 4 – стабилизаторы (сохраняют его консистенцию), на 5 – эмульгаторы (поддерживают структуру), на 6 – усилители вкуса и аромата, на 9 – антифламинговые, противопенные вещества. Индексы с четырехзначным номером говорят о наличии подсластителей – веществ, сохраняющих рассыпчатость сахара или соли, глазирующих агентов [1, 2, 3].

В пищевой промышленности широко используются пищевые красители, которые позволяют придать изделиям необходимый цвет или оттенок. В настоящее время в Беларуси допускается использование и присутствие в отечественных и импортных пищевых продуктах около 250 видов пищевых добавок. Минздравом РБ разрешены к применению в пищевой промышленности следующие синтетические красители: желтые – «тартразин» (E102) и «хинолиновый желтый» (E104), солнечный желтый (E110); красные – кармуазин «азорубин» (E122), «понсо 4Р» (E124); синие – «патентованный синий V» (E131), «индигокармин» (E132) и некоторые другие [3].

Одними из наиболее широко используемых красителей являются тартразин (E102), кармуазин (E122), солнечный желтый (E110).

Диагностика побочных реакций на пищевые красители затруднена в связи с многообразием механизмов, участвующих в их реализации, и отсутствием достаточно достоверных методов их определения [4]. По данным исследователей, кожные prick-тесты и аппликационные (patch) тесты к пищевым красителям (тартразину, солнечному желтому, амаранту, бензоату натрия и др.) редко оказываются положительными и не совпадают с данными анамнеза, клиники и перорального тестирования [4, 5, 6]. Вследствие недостатка доступных кожных или *in vitro* тестов диагностика гиперчувствительности к пищевым добавкам в основном базируется на двойном плацебо контролируемом пероральном тестировании [6, 7]. Провокационные тесты являются одними из наиболее досто-

верных методов диагностики, однако они могут привести к развитию тяжелой системной реакции, поэтому их необходимо проводить только в специализированном стационаре. В то же время, провокационные двойные слепые тесты к пищевым добавкам редко оказываются положительными – в среднем 2-3% случаев у пациентов с хронической крапивницей [4, 7].

Механизмы развития побочных реакций к пищевым добавкам различные:

- типичные немедленные и замедленные аллергические реакции;
- псевдоаллергические реакции в связи с прямым действием препаратов на чувствительные клетки, выделяющие медиаторы;
- фармакологические и метаболические эффекты, обусловленные ингибцией простагландинсинтетазы и усилением образования лейкотриенов, что наблюдается при действии аспирина и тартразина;
- активация системы комплемента через альтернативный путь.

Основными методами иммунодиагностики аллергии служат тесты выявления в крови свободных антител различных изотипов прежде всего IgE, а также IgG [7, 8]. Однако известно, что гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы) несут на поверхности высоко- и низкоаффинные рецепторы для Fcε, Fcγ, Fcα-фрагментов иммуноглобулинов (Fc-рецепторы), которые связывают и иммуноглобулины-антитела, из-за чего концентрация их в сыворотке крови снижается до неопределяемого уровня [4, 8]. При взаимодействии гранулоцитов, несущих IgE и IgG антитела с соответствующим антигеном или аллергеном, они активируются и могут, во-первых, повреждаться и лизироваться [9], во-вторых, у них повышается проницаемость мембран и базофилы секретируют гранулы, содержащие медиаторы [10], а эозинофилы и нейтрофилы – гранулы с миелопероксидазой и другими ферментами [11]. Поврежденные гранулоциты окрашиваются трипановым синим, а живые нет, что позволяет определять их реакцию на причинные агенты заболевания [9]. С другой стороны, определение медиаторов [10] и ферментов в надосадоч-

ной жидкости лейкоцитов, инкубированных с аллергенами, позволяет оценить результат их реакций [11].

Целью данной работы является оценка возможности применения реакции аллерген-индуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) и реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами (РВМ) для выявления сенсibilизации гранулоцитов к пищевым красителям у больных с аллергическими заболеваниями.

Методы

Обследовано 114 больных с аллергическими заболеваниями: atopическая бронхиальная астма (БА) легкой и средней степени тяжести – 68, atopический дерматит (АД) – 21, сочетание БА и АД – 7, хроническая рецидивирующая крапивница (ХРК) – 18, в возрасте от 18 до 60 лет, из них 73 женщины и 41 мужчина. 90 больных находились на стационарном лечении в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы, а 24 – в отделении аллергологии и профпатологии 10-й клинической больницы г. Минска. Все больные были обследованы клинически и лабораторно. Они находились в периоде клинической ремиссии, не получали противоаллергической терапии в течение 36 часов, и забор крови для лабораторных исследований проводился до постановки кожных проб. Больные поступали в стационар для уточнения диагноза, выбора тактики дальнейшего лечения, подбора доз препаратов, проведения противорецидивной терапии, прохождения курса реабилитации. Кожные пробы с бытовыми, эпидермальными, пищевыми аллергенами. Выявляли аллергию к одному или нескольким аллергенам у всех больных. Непереносимость пищевых продуктов промышленного производства с наличием в их составе пищевых добавок отмечали 26,3% (30 из 114) обследованных. Учитывались все возможные реакции: тошнота, сыпь, колики, понос, рвота, затруднение дыхания, кашель, зуд на любые окрашенные или консервированные продукты, напитки, мороженое, шоколад, конфеты, йогурты и др. Контрольную группу сравнения составили 25 доноров.

Для выявления IgE и IgG – зависимых реакций гранулоцитов на синтетические красители (кармуазин, сансет желтый, тартразин) использовали реакцию антиген-индуцированного повреждения лейкоцитов (РАПЛ) и реакцию выброса миелопероксидазы гранулоцитами (РВМ).

Для постановки РАПЛ 5-10 мл крови брали из вены в пробирку с гепарином (20 ед. на 1 мл крови) и отстаивали в узких пробирках до момента четкого отделения эритроцитов от плазмы. Плазму с лейкоцитами отсасывали, центрифугировали при 1000 об/мин 5 мин. К осадку лейкоцитов добавляли 10 мл раствора, лизирующего эритроциты (0,84% раствор хлористого аммония при 37°C). Ресуспензировали и снова центрифугировали. Полученную лейкосуспензию отмывали два раза стерильным раствором Хенкса. Затем суспензию лейкоцитов разводили этим раствором до 2 млн/мл клеток. В микропробирки или лунки иммунологического планшета, а также контрольные ряды добавляли по 0,05 мл приготовленной лейкоцитарной взвеси и по 0,05 мл 0,01% раствора красителя, приготовленного на забуференном физиологическом растворе хлорида натрия, и инкубировали при 37°C 30 мин. В контрольные пробы краситель не добавляли. Указанная концентрация красителей не повреждала несенсибилизированные лейкоциты. Все пробы дублировали. Центрифугировали при 1000 об/мин 5 минут. В лунки добавляли по 0,05 мл раствора трипановой синьки и подсчитывали процент окрашенных (поврежденных) гранулоцитов в лунках с красителем и в контрольных пробах. Реакция считалась положительной, если более 15% гранулоцитов по сравнению с контрольными пробами окрашивались трипановой синькой [9].

Для постановки РВМ [11] также получали суспензию лейкоцитов крови аналогичным способом. Затем в круглодонные лунки иммунологических планшет вносили 0,1 мл (100 мкл) аналогично разведенного 0,001% раствора красителя и добавляли равный объем лейкосуспензии. Данная концентрация красителей не вызывала выделения миелопероксидазы из несенсибилизированных лейкоцитов. Пробы дублировали. Параллельно ставили

контрольные пробы лейкосуспензии каждого больного со стерильным забуференным физиологическим раствором (отрицательный контроль). Смесь инкубировали 45 мин при 37°C, затем центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотов в минуту. Осторожно (чтобы не забрать клетки) отсасывали 50 мкл надосадочной жидкости из каждой лунки круглодонной планшеты и переносили в лунку плоскодонной планшеты для ИФА. Вносили проявляющий раствор во все лунки планшеты для ИФА: к надосадочной жидкости добавляли по 150 мкл хромоген-субстратной смеси (0,015% H₂O₂ и тетраметилбензидин). Проявляющий раствор готовился непосредственно перед внесением. Инкубация проводилась при комнатной температуре в течение 15-25 мин до появления выраженного окрашивания синего цвета. Остановка реакции осуществлялась добавлением 50 мкл 4% серной кислоты – цвет раствора изменялся на желтый. Оценку реакции проводили на фотометре при длине волны 450 нм. Результат считался положительным, если оптическая плотность опытной пробы превышала оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее чем в два раза и плотность опытной пробы была не меньше 0,600. При превышении оптической плотности опытной пробы по сравнению с пробой отрицательного контроля менее чем в 2 раза результат считался отрицательным.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel, Statsoft Statistica 7.

Результаты и обсуждение

Положительная РАПЛ на разные красители наблюдалась в 7-11% случаев у больных

с аллергическими заболеваниями (табл.1). Сходные результаты получены в РВМ, кроме красителя солнечный желтый, на который положительная РВМ была в 4,8% случаев ($p < 0,08$). Всего у больных аллергией выявлено 27% положительных РАПЛ и 20% положительных РВМ, на разные красители, достоверных различий в частоте этих реакций не было.

Более того, между результатами определения повышенной чувствительности лейкоцитов к пищевым красителям по методике РАПЛ и РВМ существовали корреляционные взаимосвязи: так, коэффициент ранговой корреляции Спирмана к кармуазину был $r=0,587382$, к солнечному желтому $r=0,413704$, к тартразину $r=0,689698$ (при $p < 0,05$).

Повышенная чувствительность лейкоцитов обследуемых к красному красителю кармуазину наблюдалась у 11 из 114 пациентов по данным РАПЛ и у 9 из 83 по данным РВМ ($p > 0,05$). Непереносимость окрашенных продуктов (напитки, консервы) отмечали соответственно 5 из 11 и 4 из 9 обследованных. Кроме того, один из этих пациентов отмечал непереносимость витаминов, оболочка которых была окрашена в красный цвет. Положительные результаты тестов к желтым красителям – тартразину и солнечному желтому по данным РАПЛ были у 7 и 9 пациентов из 114 соответственно и у 7 и 4 из 83 по данным РВМ.

Между опытной (пациенты с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом) и контрольной группой (без аллергических заболеваний и не принимающих лекарственных препараты) имелись достоверные различия в частоте положительных РАПЛ и РВМ (таблица 2 и 3).

Варианты аллергических реакций на пищевые добавки так же разнообразны, как и

Таблица 1

Частота реакций гранулоцитов на пищевые красители у больных аллергическими заболеваниями по данным реакций РАПЛ и РВМ

Краситель	РАПЛ n=114	РВМ n=83	Критерий Фишера
Кармуазин	11 (9,6%)	9 (10,8%)	P=0,482
Солнечный желтый	9 (7,89%)	4 (4,8%)	P=0,289
Тартразин	7 (6,1%)	7 (8,4%)	P=0,364
Все красители	27 (23,7 %)	20 (24,1%)	P=0,538

Таблица 2

Различия частоты сенсibilизации гранулоцитов между опытной (пациенты с БА, АД, ХРК) и контрольной группами по данным РАПЛ

Краситель	РАПЛ n=114	РАПЛ n = 25 контроль	Манна-Уитни U-тест
Кармуазин	11 (9,6%)	1	p = 0,011033*
Солнечный желтый	9 (7,89%)	0	p = 0,008914*
Тартразин	7 (6,1%)	0	p = 0,012683*
Все красители	27 (23,7 %)	1 (4%)	p = 0,0001*

Примечание: * – достоверные различия.

Таблица 3

Различия частоты реакций гранулоцитов между опытной (пациенты с БА, АД, ХРК) и контрольной группами по данным РВМ

Краситель	РВМ n= 83	РВМ n=25 контроль	Манна-Уитни U-тест, p
Кармуазин	9 (10,8%)	1 (4%)	p = 0,014523*
Солнечный желтый	4 (4,8%)	1 (4%)	p = 0,01094*
Тартразин	7 (8,4%)	0	p = 0,012686*
Все красители	20 (24,1%)	2 (8%)	p = 0,003570*

Примечание: * – достоверные различия.

их химическое строение: возможно развитие типичных немедленных и замедленных аллергических реакций. Низкомолекулярные пищевые добавки, такие, как красители, являясь гаптенами, после соединения с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекулами-носителями, могут превращаться в высокоиммуногенные комплексы, к которым могут синтезироваться антитела. К наиболее распространенным методам, позволяющим выявлять пищевую аллергию, относится иммуноферментный анализ с определением IgE и IgG антител в крови [8]. Мы нашли у 20,5% детей с аллергическими заболеваниями IgE антитела к тартразину, а у 16,2% – к индигокармину [12]. Однако антитела могут связываться с Fc-рецепторами лейкоцитов и других любых клеток организма и не выявляться в крови в свободном виде. Поэтому необходимы клеточные тесты диагностики. Для диагностики аллергии к алиментарным аллергенам иногда рекомендуют клеточный тест (Cellular Allergen Stimulation Test – CAST), основанный на увеличении продукции сульфидолекотринов, сенсibilизированными базофилами крови под влиянием аллергена [10]. Обнаружено увеличение продукции сульфидолекотриена (sLT)

лейкоцитами крови у большинства лиц с атопическим дерматитом с доказанной (по методике двойного слепого плацебо контролируемого исследования) чувствительностью к пищевым добавкам и отсутствие увеличения уровня sLT у доноров [10]. Однако необходимо отметить высокую стоимость и трудозатратность этого метода, а также необходимость специально оборудованной лаборатории.

Заключение

Таким образом, доказано, что у 4-11% больных с аллергическими заболеваниями (бронхиальной астмой, атопическим дерматитом) гранулоциты сенсibilизированы к различным пищевым красителям. Эту сенсibilизацию можно определять в РАПЛ и РВМ. Такая сенсibilизация отсутствует или встречается достоверно реже в контрольной группе.

Достоинствами способа диагностики аллергии к пищевым красителям у больных с аллергическими заболеваниями in vitro в реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами и реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов являются следующие: выявление антител, связанных клетками, что

дает более точную диагностику в острый период заболевания и/или период контакта с аллергеном, простота метода, экономия трудозатрат и времени проведения реакции, возможность скрининговых исследований, достаточно высокая чувствительность и достоверность диагностики аллергии. Практическое применение предлагаемых методов позволит повысить точность диагностики аллергии к пищевым добавкам, учитывая их разнообразный механизм действия и широкое присутствие как в продуктах питания, одежде, косметике, так и в лекарственных препаратах.

Литература

1. Болотов, В. М. Пищевые красители: классификация, свойства, анализ, применение / В. М. Болотов, А. П. Нечаев, Л. А. Сарафанова. – СПб.: ГИОРД, 2008. – 240 с.
2. Булдаков, А. С. Пищевые добавки / А. С. Булдаков. – М.: ДеЛи-принт, 2003. – 436 с.
3. Гигиенические требования к качеству и безопасности пищевых добавок и их применению // Санитарные правила и нормы 13-10 РБ 2002. – Минск: Минздрав РБ, 2003. – 20 с.
4. Титова, Н. Д. Аллергия на пищу и добавки / Н. Д. Титова // Неотложная терапия и профилактика аллергических заболеваний: сб науч. тр. – Витебск: ВГМУ, 2008. – С. 108-156.
5. Wüthrich, B. Adverse reactions to food additives / B. Wüthrich // *Pediatr Pulmonol.* – 1994. – Vol. 18, N 4. – P. 218-227.
6. Wilson, B. G. Adverse reactions to food additives / B. G. Wilson, S. L. Bahna // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2005 – Vol. 95, N 6. – P. 499-507.
7. Metcalfe, D. D. Food allergy: adverse reactions to foods and food additives / D. D. Metcalfe, H. A. Sampson, R. A. Simon. – Blackwell Pub, 2008. – P. 310-370.
8. Новиков, П. Д. Выявление IgE- и IgG-антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных / П. Д. Новиков, Н. Д. Новикова // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2006. – № 1. – С. 36-41.
9. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – М., 1996. – 242 с.
10. Increased leukotriene production by food additives in patients with atopic dermatitis and proven food intolerance / M. Worm [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2001 – Vol. 31, N 2. – P. 265-273.
11. Новиков, П. Д. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена / П. Д. Новиков, Н. Д. Новикова // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2002. – № 1. – С. 63-68.
12. Титова, Н. Д. Антитела к синтетическим пищевым красителям у детей с аллергическими заболеваниями / Н. Д. Титова // *Мед. новости.* – 2010. – № 5-6. – С. 89-92.

Поступила 28.09.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

МЕДВЕДЕВ М.Н.*., ЛЮБЕНКОВА В.С.*., МАЛАШЕНКО С.В.**., МЕДВЕДЕВА Л.З.*

УО «Витебский государственный ордена Дружбы медицинский университет»*,

УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»**

Резюме. В статье представлены данные о возрастной и половой структуре больных, а также соотношении гистологических форм рака желудка, выявленного при проведении фиброгастроскопии в Витебской областной клинической больнице в 2006-2007 гг. Установлено, что рак желудка как у мужчин, так и у женщин чаще встречается в возрастных группах старше 50 лет. Среди гистологических форм рака желудка преобладает рак диффузного типа.

Ключевые слова: рак желудка, морфологическая характеристика.

Abstract. The data about patients' age and sex structure, the histological forms ratio of gastric cancer revealed in 2006-2007 while conducting fibrogastroscopy in Vitebsk regional clinical hospital are presented in this article. It has been determined, that gastric cancer occurs more often in the age groups over 50 years both in men and in women. Diffuse type cancer prevails among the histological forms of cancer of the stomach.

Несмотря на некоторую тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка в последние годы в мире и в Беларуси, в частности, он по-прежнему занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований [2, 3, 4, 7, 8, 10]. Заболеваемость раком желудка повышается с возрастом. Исключительно редко он наблюдается в возрасте до 20 лет, наиболее часто встречается после 50 лет. В мире максимальный уровень заболеваемости раком желудка наблюдается у мужчин в Японии, а минимальный – у женщин в США. Кроме того, высокие показатели регистрируются в Китае, Эстонии, Латвии, Украине, Скандинавских странах и Новой Зеландии. Среди стран СНГ рак желуд-

ка занимает первое место у мужчин в Туркмении и Киргизии. В России (у лиц обоего пола), Армении и Азербайджане (у мужчин) в структуре онкозаболеваемости рак желудка устойчиво занимает второе место, а в Республике Беларусь (как в целом, так и в отдельных регионах, в том числе в Витебской области) занимает третье место [1, 2, 3, 4].

При морфоэпидемиологических исследованиях, т.е. эпидемиологических исследованиях, проводимых с учетом гистологических форм, кроме международной гистологической классификации рака желудка, часто используется классификация P.Lauren, согласно которой выделяют диффузный и кишечный тип рака желудка [9]. Развитие рака желудка кишечного типа в основном связывается с воздействием факторов окружающей среды, а диффузного – с генетическими факторами. Общая тенденция к снижению заболеваемости раком желудка обусловлена

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

уменьшением числа случаев рака кишечного типа, в то время как заболеваемость раком диффузного типа остается высокой [6]. В этой связи представляет интерес изучение соотношения гистологических форм рака желудка в различных регионах.

Таким образом, рак желудка является важнейшей социально-медицинской проблемой в большинстве стран мира. Решение этой проблемы немыслимо без глубокого анализа особенностей распространения этого заболевания, изучения роли отдельных факторов и их комплексов в возникновении злокачественных опухолей, разработки мер их рациональной профилактики. Надежность и полнота статистической информации является основой для научно обоснованных выводов и делает возможным объективное прогнозирование, особенно долгосрочное.

Цель исследования – изучить соотношение гистологических форм рака желудка, а также возрастную и половую структуру больных с данной патологией, выявленных при проведении фиброгастроскопии в Витебской областной клинической больнице (ВОКБ) в 2006-2007 гг.

Методы

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

Согласно Международной гистологической классификации рака желудка выделяют:

- 1) аденокарциному (высоко-, умеренно- и низкодифференцированную);
- 2) недифференцированный рак;
- 3) плоскоклеточный (высоко-, умеренно- и низкодифференцированный) рак;
- 4) железисто-плоскоклеточный рак;
- 5) неклассифицируемый рак [5].

По классификации P.Lauren к диффузному типу рака желудка относили низкодифференцированную аденокарциному, перстневидно-клеточный и недифференцированный рак, а к раку кишечного типа – высоко- и умереннодифференцированные аденокарциномы.

Результаты и обсуждение

Всего в 2006-2007 гг. при проведении фиброгастроскопии в Витебской областной клинической больнице было выявлено 90 случаев рака желудка. Из них у мужчин – 44 случая (49%), у женщин – 46 случаев (51%). Возрастная структура выявленного рака представлена в таблице.

Как видно из таблицы как у мужчин, так и у женщин рак желудка преобладал в возрастных группах старше 50 лет.

Гистологическая структура выявленного рака желудка представлена на рисунке 1.

Согласно полученным нами данным (рис.1) в гистологической структуре рака желудка у женщин преобладала низкодифференцированная аденокарцинома (45% случаев), а у мужчин – недифференцированный рак (32% случаев).

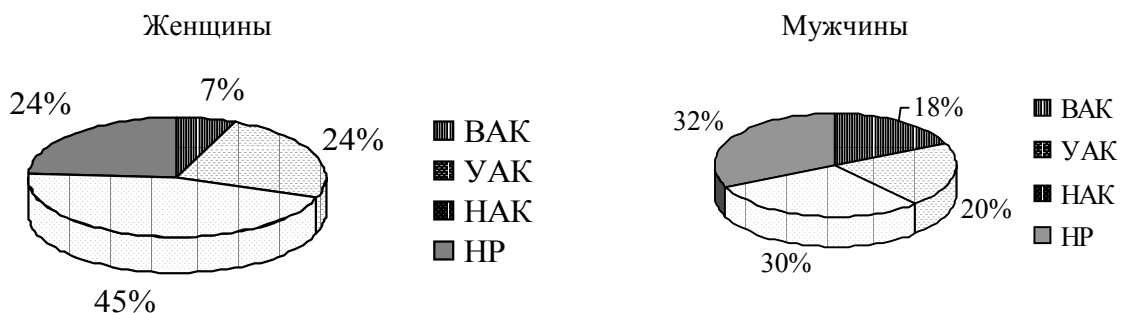
Аденокарциномы сохраняют в той или иной степени дифференцировку – способность к формированию железисто-подобных или сосочковых структур. Эти структуры образуют основную массу высокодифференцированных аденокарцином (рис.2).

Таблица

Возрастная структура рака желудка, выявленного при проведении фиброгастроскопии в ВОКБ в 2006 - 2007 гг.

Пол	Возраст					
	до 30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 и более
Мужчины, n	1	1	2	8	14	18
Женщины, n	1	1	4	9	12	19

Приложение: n – количество случаев.



ВАК – высокодифференцированная аденокарцинома; УАК – умереннодифференцированная аденокарцинома; НАК – низкодифференцированная аденокарцинома; НР – недифференцированный рак.

Рис. 1. Гистологические формы рака желудка, выявленного при проведении фиброгастроскопии в ВОКБ в 2006-2007 гг. (согласно Международной гистологической классификации).

В низкодифференцированной аденокарциноме железистые структуры имеются в небольшом количестве, иногда они с трудом определяются (рис.3).

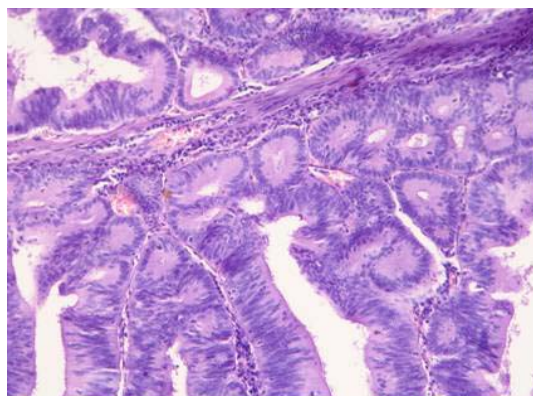


Рис. 2. Высокодифференцированная аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200.

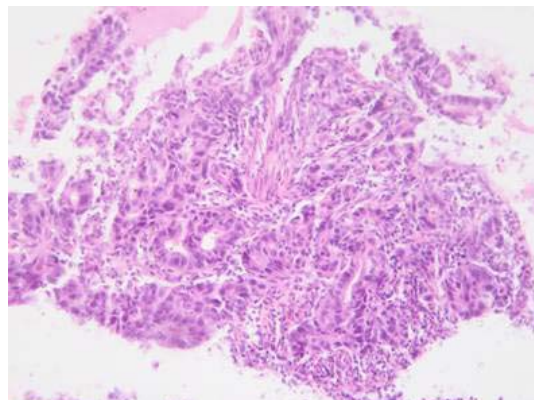


Рис. 3. Низкодифференцированная аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200.

Умереннодифференцированные аденокарциномы занимают промежуточное положение (рис.4).

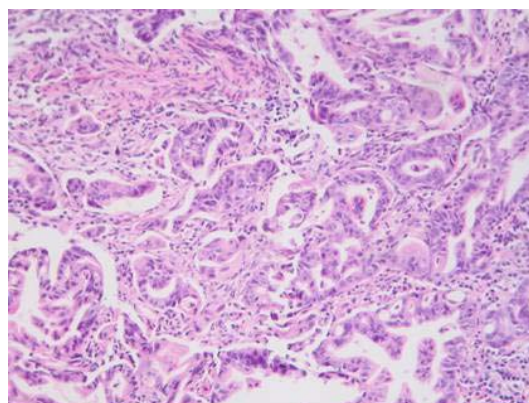


Рис. 4. Умереннодифференцированная аденокарцинома. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200.

Атипия клеток опухоли обычно нарастает соответственно снижению структурной дифференцировки. Часть аденокарцином не продуцирует слизь либо выявляется очень небольшое ее количество в апикальных отделах клеток или в просвете желез. В других аденокарциномах резко выражена секреция слизи.

В другую группу выявленного рака желудка относили опухоли, не образующие железисто-подобных структур. В классификации ВОЗ они названы недифференцированным раком. Клетки в этих опухолях могут располагаться в виде тяжей, комплексов или изолированных друг от друга диффузно растущих клеток, реже в виде солидных сплошных круп-

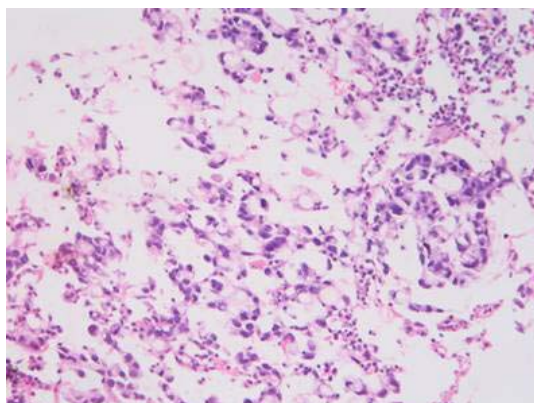


Рис. 5. Перстневидно-клеточный рак. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200.

ных полей, четко отграниченных от окружающей ткани и обычно окруженных лимфоидным инфильтратом. Клеточные элементы могут быть полиморфными или относительно мономорфными, с гиперхромными или светлыми пузырьковидными ядрами, цитоплазма едва заметна или хорошо выражена. Возможна продукция слизи, которая скапливается в цитоплазме с образованием перстневидных клеток или располагается вне клеток в стро-ме; часто оба вида секреции сочетаются. Опухоли, состоящие преимущественно из перстневидных клеток, выделяют в отдельную группу – перстневидно-клеточный рак (рис.5).

Эти опухоли представлены изолированными, не связанными между собой клетками, содержащими в цитоплазме большое количе-

ство слизи. Ядро клетки обычно расположено эксцентрично, часто выглядит пикнотичным, но может располагаться и в центре клетки. В одной опухоли нередко выявляются клетки на разных стадиях накопления секрета. Опухолевые клетки располагаются рядом друг с другом, образуя сплошные поля нередко среди внеклеточной слизи, но могут обнаруживаться и в виде изолированных клеток и мелких групп в стро-ме слизистой оболочки или среди прослоек соединительной ткани в более глубоких слоях стенки желудка.

Различные соотношения паренхимы и стромы, разный характер роста по отношению к окружающей ткани наблюдают как в аденокарциноме, так и в недифференцированном раке. Оба типа опухолей могут расти в виде сплошных полей (солидный характер роста), что больше свойственно аденокарциноме, или в виде небольших комплексов среди избыточно развитой, нередко фиброзированной стромы – рост по типу скирра, который чаще наблюдается при недифференцированном и перстневидно-клеточном раке.

При анализе соотношения гистологических форм выявленного рака желудка согласно классификации P.Lauren установлено преобладание как у мужчин (61%), так и у женщин (70% наблюдений) случаев рака желудка диффузного типа (рис.6).

Полученные нами результаты соответствуют тенденциям, наблюдаемым в эконо-

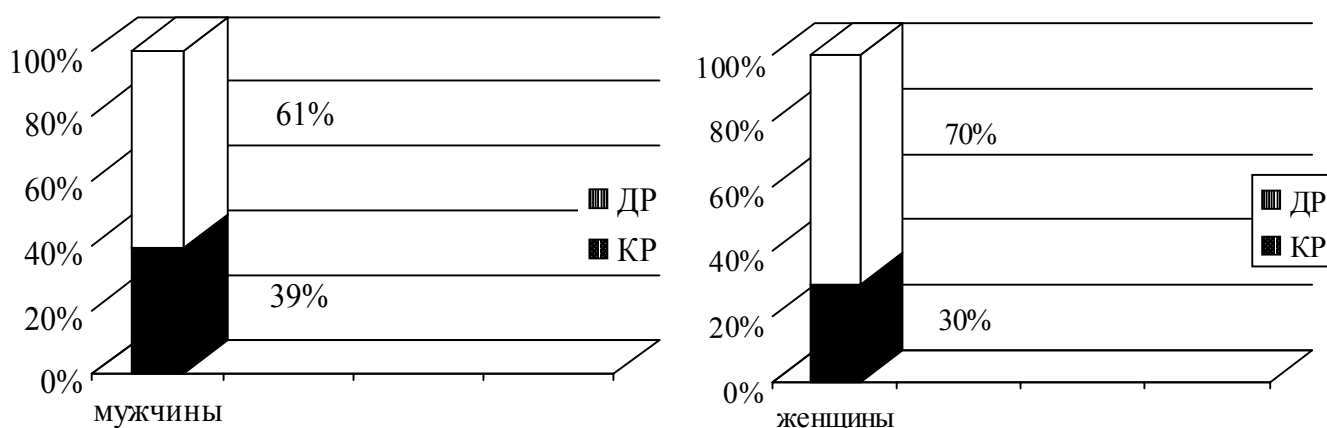


Рис.6. Гистологические формы рака желудка, выявленного при проведении фиброгастроскопии в ВОКБ в 2006-2007 гг. (согласно классификации P.Lauren).

Примечание: ДР – рак диффузного типа; КР – рак кишечного типа.

мически развитых странах, где заболеваемость раком желудка диффузного типа остается высокой, а тенденция к снижению заболеваемости обусловлена в основном за счет уменьшения количества случаев рака желудка кишечного типа.

Заключение

1. Согласно полученным нами данным рак желудка как у мужчин, так и у женщин чаще встречается в возрастных группах старше 50 лет.

2. Среди гистологических форм рака желудка преобладает рак диффузного типа.

Литература

1. Аверкин, Ю. И. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком желудка в Витебской области / Ю. И. Аверкин, А. Н. Луд, Г. Ю. Бычкова // Вестн. ВГМУ. – 2008. – Т.7, №3. – С.52-61.
2. Аксель, Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 году / Е. М. Аксель, М. И. Давыдов. – М., 2004. – 110 с.
3. Залуцкий, И. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И. В. Залуцкий. – Минск: Зорны верасень, 2006. – 207 с.
4. Мерабишвили, В. М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне / В. М. Мерабишвили // Практическая онкология: избранные лекции. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – С. 433-442.
5. Оота, К. Гистологическая классификация опухолей пищевода и желудка / К. Оота // Междунар. гистологическая классификация опухолей. – М.: Медицина, 1982. – 52 с.
6. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: руководство в 2-х т. / Н. А. Краевский [и др.]; под общ. ред. Н. А. Краевского. – М.: Медицина, 1993. – Т.2. – 688 с.
7. Сельчук, В. Ю. Рак желудка / В. Ю. Сельчук, М. П. Никулин // Рос. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 26. – С. 14-21.
8. Gastric cancer in the European Union / N. Aragonés [et al.] // Ann. Epidemiol. – 1997. – Vol.7, N4. – P. 294-303.
9. Lauren, P. A. The two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal type carcinoma: An attempt at a histo-clinical classification / P. A. Lauren // Pathol. Microbiol. Scand. – 1965. – Vol. 64. – P. 31-46.
10. Global cancer statistics / M. Parkin [et al.]. – 2002. – 128 p.

Поступила 27.04.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

© АЛЕКСИНСКИЙ В.С., БАСИНСКИЙ В.А., 2010

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ β -КАТЕНИНА ПРИ МЕЛАНОМАХ КОЖИ

АЛЕКСИНСКИЙ В.С., БАСИНСКИЙ В.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. По данным иммуногистохимического исследования проанализированы адгезивные свойства клеток меланомы кожи. Показано влияние данного прогностического маркера на клинический прогноз новообразования, а также зависимость его от стадии инвазивного роста по Кларку, толщины опухоли по Breslow, распространённости первичной опухоли (pT).

Ключевые слова: меланома, клеточная адгезия, β -катенин.

Abstract. On the basis of the immunohistochemical research data the adhesive properties of skin melanoma cells were analyzed. The influence of this prognostic marker on the clinical prognosis of the tumor, as well as its dependence on the stage of invasive growth by Clark, the thickness of the tumor by Breslow, the prevalence of primary tumor (pT) were shown.

Изучение прогностической роли экспрессии молекул адгезии при злокачественных новообразованиях является на сегодняшний день перспективным направлением в молекулярной онкологии. Одними из таких молекул, обеспечивающих адгезивные свойства клеток, являются молекулы β -катенина. β -катенин – белок, связанный с цитоплазматическим доменом E-cadherin, выполняет две несвязанные функции, одной из которых является важная роль в межклеточной адгезии, а второй – роль сигнального компонента пути Wnt/wg. Wnt/wg-сигнализация результирует в накопление β -катенина с последующей активацией транскрипции определенных целевых генов. Дерегуляция β -катенин-опосредованной передачи сигналов происходит главным образом посредством генетических альтераций APC, генов β -catenin

(CTNNB1), AXIN1, AXIN2 и играет важную роль в происхождении многих злокачественных опухолей, таких, как рак толстой кишки, меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак яичников, эндометриальный рак, медуллобластома и рак простаты. Мутации β -катенина являются решающим шагом в прогрессии этих новообразований, играя важную роль в контроле клеточной пролиферации и клеточной смерти [1, 2].

Уровень β -катенина в клетке регулируется посредством фосфорилирования сериновых и треониновых остатков молекулярного комплекса GSK-3 β , закодированных в экзоне 3 гена CTNNB1. В клеточных линиях меланомы были найдены мутации, изменяющие участки фосфорилирования GSK-3 β и приводящие к клеточному накоплению β -катенина и учредительной транскрипции целевых генов Tcf/Lef [3]. Помимо соматической гетерозиготной мутации, связанной с потерей в экзоне 3 CTNNB1, мутационным анализом были идентифицированы также гетерозигот-

Адрес для корреспонденции: 230024, г. Гродно, ул. Поповича, д.15а, кв. 38, р.тел. 8(0152) 43-34-57, тел. моб. 8033-621-57-45, e-mail: aleksinskie2@mail.ru.
– Алексинский В.С.

ная делеция в пределах экзона 7 AXIN2 и соматическая биаллельная делеция в пределах APC. Таким образом, описаны меланомы с мутациями в CTNNB1, APC и AXIN2. Данный факт предполагает, что при развитии меланомы дерегуляция Wnt/ β -catenin-сигнального пути может комбинироваться с инактивацией системы MMR [2]. Однако наиболее вероятной прямой целью Wnt/ β -catenin передачи сигналов является ген CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), промоция которого осуществляется в присутствии Tcf/Lef [4].

Прогностическая ценность β -катенина была показана при увеальной меланоме. Экспрессия β -катенина коррелировала с прогнозом пациентов. В частности, пропорция β -катенин-иммунореактивных клеток была статистически достоверно выше в опухолях, полученных от пациентов с более низкой выживаемостью, что демонстрирует активацию Wnt/ β -catenin-сигнального пути в увеальной меланоме [5].

Однако роль β -катенина в прогнозе и развитии меланомы кожи остаётся пока не совсем ясной и на сегодняшний день активно изучается.

Считается, что ядерный β -катенин несомненно вовлечен в злокачественную трансформацию меланоцитов, однако механизм проявления этого эффекта остается неясным. β -катенин вызывает иммортализацию меланоцитов, а β -катенин-индуцированная иммортализация при совместном действии с MAP-киназными путями ведёт к развитию меланомы. К стабилизации β -катенина и его перемещению из цитоплазмы в ядро, где он регулирует транскрипцию, приводит дерегуляция Wnt/ β -catenin-сигнального пути, которая может происходить как через индукцию/репрессию, так и посредством определенных мутаций в различных звеньях этого сигнального пути [6, 7].

Важную роль Wnt-пути в развитии и прогрессии меланомы демонстрирует и тот факт, что при обработке клеток меланомы anti-Wnt-2 антителом происходит ингибирование передачи сигналов Wnt и индукция апоптоза, что не только коррелирует с уменьшенной экспрессией Wnt-2, но также сопровождается

ингибированием канонического пути Wnt и уменьшением уровня Dvl и цитозольного β -катенина [8]. Однако в опытах на B16-BL6-клетках меланомы мышей была показана неоднозначная роль генного блокирования β -катенина. В частности, несмотря на то, что повышенные уровни белка β -катенин часто ассоциированы с усилением клеточной пролиферации, блокирование гена β -catenin могло вызвать промоцию метастазирования опухоли посредством реконструкции клеточного адгезивного комплекса. Таким образом, генное блокирование β -катенина в клетках меланомы замедляет их рост, но в то же время ускоряет формирование легочных метастазов у мышей посредством уменьшения количества кадгерина в клетках опухоли [9].

При сравнительном изучении экспрессии протеинов семейства катенинов в меланоме и меланоцитарных невусах существенных различий найдено не было [10]. Однако в сходных сравнительных исследованиях было обнаружено различие в иммуногистохимическом окрашивании первичной меланомы и меланоцитарных невусов к γ -катенину, тогда как различие в экспрессии α - и β -катенинов при данных новообразованиях отсутствовало. Эти результаты указывают, что в меланоцитарных поражениях происходят качественные изменения в экспрессии молекул адгезии, которые могут отражать различные стадии прогрессии этих новообразований [11]. Подобные результаты подтверждаются исследованиями меланома-ассоциированных пигментных невусов, т.е. невусов-предшественников меланом. Так, было найдено, что избыток β -катенина действительно может играть роль в опухолевой прогрессии меланомы: цитоплазматическая реактивность к β -катенину была обнаружена в первичных меланоме кожи, но отсутствовала в их предшественниках – меланома-ассоциированных внутридермальных пигментных невусах. Но поскольку в тех случаях, когда предшественниками меланомы являлись диспластические и врождённые пигментные невусы, цитоплазматическая реактивность к β -катенину была обнаружена не только в первичной меланоме кожи, но также и в ее меланома-ассоциированных пигментных невусах,

то следует считать, что одной лишь стабилизации β -катенина недостаточно, чтобы сыграть решающую роль в инициации меланомы [12].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение экспрессии молекул адгезии β -катенин в меланоме кожи при разных стадиях инвазивного роста опухоли по Кларку, различной толщине новообразования по Breslow, его распространённости (pT) и гистологического варианта.

Методы

Материалом для исследования послужили 60 меланом кожи, полученные путём тотальной эксцизии в Гродненской областной клинической больнице в период с 2000 по 2003 г. Всем больным было проведено хирургическое лечение без применения лучевой и химиотерапии. Среди заболевших было 19 мужчин и 41 женщина. Возраст больных колебался в пределах от 29 до 80 лет. При анализе гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, использовалась классификация ВОЗ (2003).

При гистологическом исследовании преобладали меланомы, находящиеся на 4-й и 5-й стадиях инвазивного роста по Кларку (54,39% и 24,56% соответственно). При этом не было ни одного наблюдения меланомы кожи, находящейся на первой стадии, определяемой по Кларку, а меланомы на 2-й и 3-й стадиях составили 3,51% и 17,54%.

Иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию было подвергнуто 42 случая.

ИГХ исследование материала проводили на парафиновых срезах по стандартной методике с использованием антител к β -катенину (β -Catenin-1, 1:200, «Dako»). Демаскировку антигена осуществляли при 98°C в водяной бане в течение 40 мин., применяя цитратный буфер pH=6,1. В качестве системы визуализации использовали EnVision с ДАБ-хромогеном. Проводились положительные и отрицательные контрольные реакции. Внутренним контролем послужило окрашивание эпидермального пласта (рис. 1).

В связи с невозможностью точно отдифференцировать отдельные клетки в гистоло-

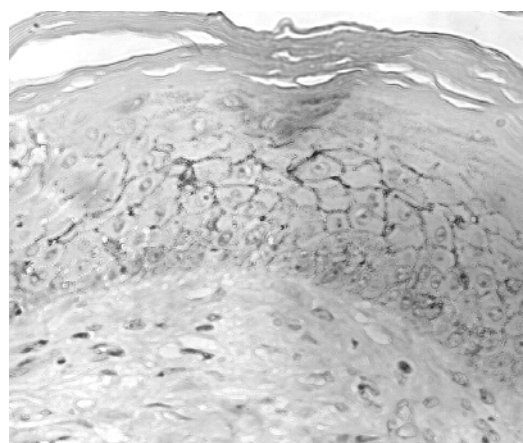


Рис. 1. Экспрессия β -катенина клетками эпидермиса. Иммуногистохимическая окраска с антителами к β -катенину. Увеличение 400.

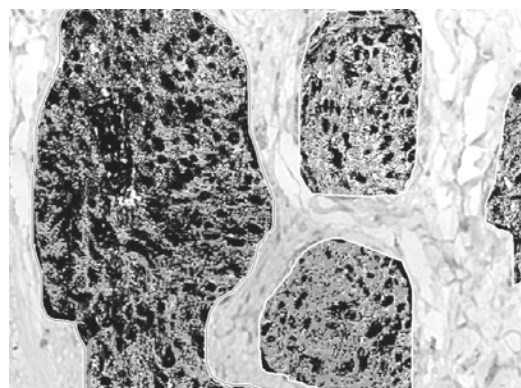


Рис. 2 Результат работы алгоритма «positive pixel count» анализатора Aperio Image Scope.

гических срезах оценка экспрессии β -катенина проводилась при помощи компьютерной программы Aperio ImageScope_v9.1.19.1567 в максимально возможном количестве полей зрения, полученных при увеличении 400 (рис. 2). Результаты ИГХ реакций оценивались исходя из показателя «позитивность» (positivity), определяемого компьютерной программой. Данный показатель представляет собой отношение количества позитивно окрашенных пикселей к общему количеству пикселей в оцениваемых участках. Анализ подвергались только участки среза, содержащие опухолевые про-

лифераты. Крупные стромальные прослойки и просветы сосудов исключались при помощи инструмента «negative pen tool».

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ данных ИГХ исследования показал, что положительная реакция с антителами к β -катенину выявлена в 38 случаях меланомы. В 4 опухолях реакция отсутствовала. Во всех случаях наблюдений имела место мембранная или мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина (рис. 3). Отсутствие ядерной экспрессии β -катенина подтверждает мнение некоторых исследователей о том, что мутации β -катенина в первичной меланоме, в отличие от клеточных линий меланомы, являются редкостью. Тем не менее, активация β -катенина, проявляющаяся его ядерной и/или цитоплазматической локализацией, является частой в меланоме, и в некоторых случаях это может отразить фокальную и транзитную активацию Wnt-пути в опухоли [13].

Максимальное значение показателя позитивности составило 0,56, минимальное – 0,02. Среднее значение данного показателя составило $0,25 \pm 0,019$.

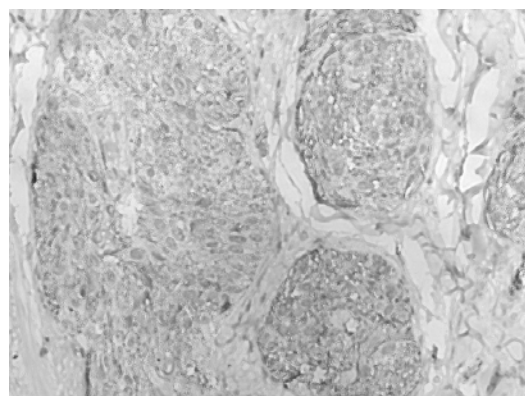


Рис. 3. Мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -катенина клетками меланомы. Иммуногистохимическая окраска с антителами к β -катенину. Увеличение 400.

При статистическом анализе полученных данных путём сравнения двух независимых групп (тест Манна-Уитни) было найдено достоверное различие между группой меланом, находящихся на 2-й стадии инвазивного роста по Кларку, и группами меланом, находящихся на 3-й, 4-й и 5-й стадиях ($p=0,046$, $0,035$ и $0,03$ соответственно) (рис. 4).

По литературным данным, повышение уровня ядерного β -катенина как в первичной опухоли, так и в метастазах, коррелирует со сниженной экспрессией маркеров пролифера-

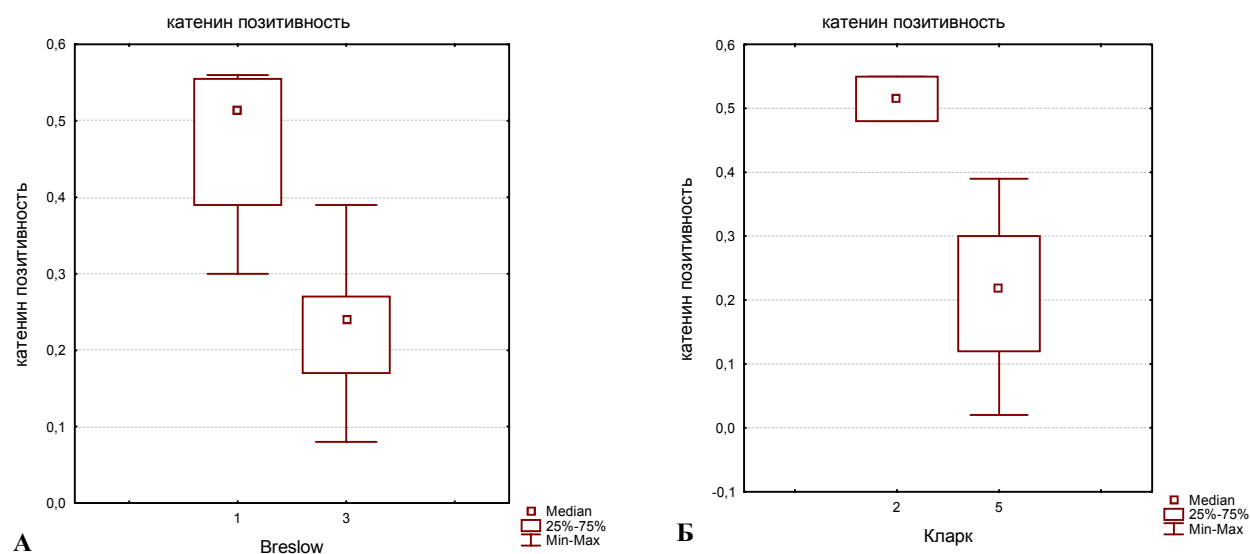


Рис. 4. Взаимосвязь позитивности β -катенина в клетках меланомы с толщиной новообразования по Breslow (А) и стадией инвазивного роста по Кларку (Б).

ции и лучшей выживаемостью, поскольку WNT3A регулирует гены, вовлеченные в дифференцировку меланоцитов, и некоторые из этих генов подавляют прогрессию меланомы. Считается, что потеря ядерного β -катенина связана с прогрессией меланомы, что отражает нарушение клеточной дифференцировки, обусловленное нарушением гомеостатической функции Wnt/ β -catenin-сигналикации [14]. Предполагается, что стабилизированный β -катенин сокращает количество меланобластов *in vivo* и вызывает иммортализацию первичных меланоцитов кожи посредством «молчания» p16 (Ink4a)-промотора. Стабилизированный β -катенин совместно с активизированным онкогеном N-Ras приводит к меланоме с высокой пенетрантностью и коротким латентным периодом [7].

При использовании в качестве независимого группирующего признака толщины опухоли, определяемой по Breslow, все случаи меланомы были разбиты на четыре группы, соответствующие стадиям pT. Были найдены достоверные различия в уровне экспрессии β -катенина между меланомами толщиной до 1 мм (соответствует стадии pT1) и меланомами толщиной более 1 мм ($p=0,023, 0,007, 0,011$ при сравнении с группами меланом, находящихся на стадиях pT1, pT2 и pT3 соответственно) (рис. 4).

Достоверные различия уровня экспрессии β -катенина в группах меланом различных гистологических типов не выявлены.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что в тонких меланомах (толщиной до 1 мм), а также в меланомах, находящихся на ранних стадиях биологического роста (2-й уровень инвазии по Кларку), имеет место высокий уровень мембранной и мембранно-цитоплазматической экспрессии молекулы клеточной адгезии β -катенин. Тогда как в меланомах толщиной более 1 мм по Breslow, а также в меланомах, демонстрирующих глубокую инвазию дермы, наблюдается снижение уровня экспрессии β -катенина, что, вероятно, отражает потерю клетками опухоли адгезивных

свойств по мере её прогрессии. Таким образом, снижение уровня экспрессии β -катенина в меланоме может служить неблагоприятным прогностическим признаком, отражающим прогрессирование заболевания. Известно, что в отдельных работах предполагается связь экспрессии β -катенина с подвижностью клеток в агрессивной меланоме, поскольку активно мигрирующие клетки меланомы демонстрируют ядерное и цитоплазматическое накопление β -катенина и активную транскрипцию с LEF/TCF-связанного сайта, следствием чего является преобладание экспрессии LEF-1 mRNA в активно мигрирующих клетках, полученных от метастатических меланом [15]. Наши исследования демонстрируют потерю мембранно-цитоплазматической экспрессии β -катенина клетками меланомы на поздних стадиях биологического роста, когда миграционная активность опухолевых клеток предположительно возрастает.

Литература

1. Morin, P.J. beta-catenin signaling and cancer. / P.J. Morin // Bioessays. – 1999. – Vol. 21(12). – P. 30-1021.
2. Concomitant activation of Wnt pathway and loss of mismatch repair function in human melanoma / D. Castiglia [et al.] // Genes Chromosomes Cancer – 2008 – Vol. 47(7) – P. 24-614.
3. Cytoplasmic and nuclear accumulation of beta-catenin is rarely caused by CTNNB1 exon 3 mutations in cutaneous malignant melanoma / K. Omholt [et al.] // Int. J. Cancer. – 2001. – Vol. 92(6). – P. 839-42.
4. CTLA-4 is a direct target of Wnt/beta-catenin signaling and is expressed in human melanoma tumors / K.V. Shah [et al.] // J. Invest. Dermatol. – 2008. – Vol. 128(12) – P. 9-2870.
5. Expression of Wnt5a and its downstream effector beta-catenin in uveal melanoma / W. Zuidervaart [et al.] // Melanoma Res. – 2007 – Vol. 17(6) – P. 6-380.
6. Bypassing melanocyte senescence by beta-catenin: A novel way to promote melanoma / L. Larue [et al.] // Pathol. Biol. (Paris). – 2009 [Epub. Ahead of print].
7. Beta-catenin induces immortalization of melanocytes by suppressing p16INK4a expression and cooperates with N-Ras in melanoma development / V. Delmas [et al.] // Genes Dev. – 2007 – Vol. 21(22) – P. 35-2923.
8. An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth / L. You [et al.] // Cancer Res. – 2004 – Vol. 64(15) – 9-5385.
9. Gene silencing of beta-catenin in melanoma cells retards their growth but promotes the formation of pulmonary

- metastasis in mice / Y. Takahashi [et al.] // Int. J. Cancer. – 2008. – Vol. 123(10) – P. 20-2315.
10. Zhang, X.D. Expression of catenins and p120cas in melanocytic nevi and cutaneous melanoma: deficient alpha-catenin expression is associated with melanoma progression / X.D. Zhang, P. Hersey // Pathology – 1999 – Vol. 31(3) – P. 239-46.
 11. E-cadherin/catenin complex in benign and malignant melanocytic lesions / R. Silye [et al.] // J. Pathol. – 1998 – Vol. 186(4) – P. 350-5.
 12. Cytoplasmic beta-catenin is lacking in a subset of melanoma-associated naevi, but is detectable in naevus-associated melanomas: potential implications for melanoma tumorigenesis? / G. De Panfilis [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2009 – Vol. 160(3) – P. 8-600.
 13. Frequent nuclear/cytoplasmic localization of beta-catenin without exon 3 mutations in malignant melanoma / D.L. Rimm [et al.] // Am. J. Pathol. – 1999. – Vol. 154 (2) – P. 9-325.
 14. Activated Wnt/beta-catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model / A.J. Chien [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 106(4). – P. 8-1193.
 15. Constitutive activation of Wnt/beta-catenin signaling pathway in migration-active melanoma cells: role of LEF-1 in melanoma with increased metastatic potential / T. Murakami [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001 – Vol. 288(1) – P. 8-15.

Поступила 20.09.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

© ЛОГИШИНЕЦ И.А., 2010

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГОМЕОСТАЗА ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АСКАРИДОЗЕ

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 секреция гормонов гипофизарно-тиреоидной системы при экспериментальном аскаридозе в зависимости от стадии и дозы заражения.

Установлено, что миграционная стадия аскаридоза сопровождается изменением гистологической структуры щитовидной железы, свидетельствующим об угнетении ее функциональной активности, что проявляется в увеличении размеров фолликулов, накоплении и уплотнении коллоида, уменьшении высоты фолликулярного эпителия и размеров его ядер, снижении фолликулярно-коллоидного индекса и увеличении индекса накопления коллоида. В сыворотке крови животных во время миграции личинок аскарид отмечается снижение концентрации тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина. Наиболее значимые изменения гистоструктуры щитовидной железы и максимальное снижение уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина наблюдаются на 7-10-е сутки эксперимента, когда большинство личинок аскарид достигает легких. Характер и выраженность структурных преобразований в щитовидной железе, а также гормональных перестроек в организме хозяина зависят от стадии инвазионного процесса и количества поступившего инвазионного материала.

Ключевые слова: аскаридоз, щитовидная железа, тиреотропный гормон гипофиза, трийодтиронин, тироксин.

Abstract. The state of the histological structure, morphometrical parameters of the thyroid gland as well as the secretion of hypophysial-thyroid system hormones in experimental ascariasis depending on the stage and intensity of infection were studied.

It has been established, that migration of *Ascaris suum* larvae is accompanied by the changes of thyroid gland histological structure 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. In blood serum of the animals during the migration of *Ascaris* larvae the decrease in the concentration of thyrotropic hormone, triiodothyronine and thyroxine is observed. These changes are most expressed on the 7-th and 10-th days of the experiment. The degree of thyroid structural changes expressiveness and hormonal transformations in an organism of the host depend on the stage of the invasive process and the number of the ingested eggs.

Аскаридоз относится к заболеваниям с выраженной аллергической симптоматикой и сопровождается полисистемными поражениями органов и тканей хозяи-

на, а также нарушением его эндокринного гомеостаза [1]. Эндокринные нарушения, в свою очередь, нередко служат пусковым механизмом возникновения, а затем и поддержания патологических процессов, осложняющих течение инвазии [1].

Гипофизарно-тиреоидный эндокринный комплекс играет важную роль в регуляции гомеостаза. Характер и эффективность

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики, тел. 37-00-30. – Логишинец И.А.

защитно-приспособительных реакций организма во многом определяются резервными возможностями гипофизарно-тиреоидной системы, гормоны которой оказывают многостороннее влияние на процессы метаболизма, обеспечивая длительную адаптацию к конкретным условиям существования [2].

Реакция гипофизарно-тиреоидной системы на инвазию аскаридами практически не изучена. В имеющихся сообщениях отмечено лишь изменение уровня тироксина у свиней, зараженных *Ascaris suum* [3], а также изменение концентрации тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина у больных на кишечной стадии аскаридоза [4]. Учитывая важную роль тиреоидных гормонов в поддержании гомеостаза и их влияние на основной обмен, представляется важным изучение состояния гипофизарно-тиреоидной системы при вышеназванной инвазии.

Целью исследования было изучение гистологической структуры и морфометрических параметров щитовидной железы, а также секреции тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина при миграционном аскаридозе в зависимости от стадии инвазионного процесса и дозы заражения.

Методы

Материалом для исследования служили крысы-самцы линии Wistar массой 150-200 г.

Животные были разделены на три группы. Первая группа состояла из интактных животных (контроль). У животных второй и третьей групп моделировали миграционный аскаридоз путем введения *per os* по 20 или 50 инвазионных яиц *Ascaris suum* на 1 грамм массы животного в 1 мл 2% крахмального геля.

Культуру инвазионных яиц *A. suum* получали по методике, предложенной В.Я. Бекишем [5]. При расчете дозы заражения учитывали только оплодотворенные яйца с целыми оболочками, содержащие живых личинок аскарид. Взвесь яиц в крахмальном геле вводили животным в желудок туберкулиновым шприцом с железной оливой на конце иглы. Контрольной группе вводили только крахмальный гель в эквивалентном объеме.

Забор материала для исследования осуществлялся на 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 и 45-е сутки после начала эксперимента под нембуталовым наркозом. 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. На гистологических препаратах изучали форму и размеры фолликулов, состояние коллоида, величину и форму тиреоцитов, а также 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. Для каждого исследуемого случая производили от 50 до 100 измерений, что в соответствии с предварительным исследованием было достаточным для получения достоверных результатов (величина ошибки не превышала 5%).

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».

Результаты

У животных, зараженных инвазионными яйцами *Ascaris suum* в дозе 20 яиц/г, на 3-и сутки регистрировались изменения, свиде-

тельствующие об активации деятельности щитовидной железы. Отмечалось достоверное снижение размеров фолликулов (диаметра на 22%; площади на 39%), уменьшение количества коллоида (диаметра на 33%; площади на 53%) и индекса его накопления на 36%. В коллоиде увеличивалось число резорбционных вакуолей. В фолликулах преобладали тиреоциты кубической формы с округлыми ядрами. Высота тиреоидного эпителия возрастала до $9,1 \pm 0,2$ мкм по сравнению с $8,5 \pm 0,1$ мкм ($P < 0,05$) в контроле. Диаметр и площадь ядер тиреоцитов достоверно увеличивались на 13% и 26% соответственно. Фолликулярно-коллоидный индекс повышался на 67%. Уровни тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина в указанный срок оказались достоверно выше контрольных величин на 27%, 30% и 58% соответственно.

На 5-е сутки у инвазированных животных наблюдалось снижение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы по сравнению с 3-м днем. Показатели большинства морфометрических параметров щитовидной железы, а также уровни исследуемых гормонов приближались к контрольным величинам. Статистически достоверные отличия наблюдались лишь по отношению к высоте фолликулярного эпителия, диаметру и площади его ядер.

В дальнейшем функциональная активность гипофизарно-тиреоидной системы продолжала снижаться. Так, на 7-й день эксперимента показатели тиреотропного гормона гипофиза и трийодтиронина достоверно снизились по отношению к контролю на 41% и 27%, а на 10-й день – на 32% и 42% соответственно.

Наиболее выраженные изменения в гистоструктуре щитовидной железы выявлялись также на 7 и 10-е сутки эксперимента. Диаметр фолликулов в этот период увеличивался на 18-24%, а их площадь – на 40-53% ($P < 0,05$) соответственно. При этом площадь коллоида достоверно возрастала почти в два раза. Высота тиреоцитов уменьшалась до $6,5-6,7 \pm 0,1$ мкм. Наблюдалось снижение размеров ядер фолликулярного эпителия. Площадь их сечения составила 69-71%, а средний диаметр 86-87% ($P < 0,05$) от показателей контроля. Индекс

накопления коллоида достоверно увеличивался на 84%. Фолликулярно-коллоидный индекс, напротив, снижался на 44%.

На 14-й день инвазии структура щитовидной железы животных опытной группы соответствовала изменениям, наблюдаемым в предыдущий срок, отмечалось лишь некоторое уменьшение площади фолликулов (на 7% по сравнению с десятым днем наблюдения), диаметра и площади коллоида (на 7% и 13% соответственно), а также увеличение высоты тиреоцитов на 8%. Уровни тиреотропного гормона гипофиза и трийодтиронина в указанный срок оказались ниже на 38% ($P < 0,05$), по сравнению с показателями контроля.

К 21-му дню эксперимента регистрировались признаки восстановления щитовидной железы. Гистоструктура органа свидетельствовала об ее активации по сравнению с 14-м днем: повышалась высота тиреоидного эпителия на 26%, увеличивались размеры его ядер (диаметр на 18%, площадь на 46%), возрастало количество интерфолликулярных островков. Размеры фолликулов уменьшались (диаметр на 19%, площадь на 34%), причем наблюдался большой полиморфизм по данному признаку. Диаметр и площадь коллоида уменьшались в 1,4 и 2 раза соответственно. Индекс накопления коллоида снижался на 44% по сравнению с предыдущим сроком, тогда как фолликулярно-коллоидный индекс возрастал на 67%.

На более поздних сроках эксперимента (28-45-е сутки) морфометрические показатели щитовидной железы опытных животных достоверно не отличались от показателей интактного контроля.

Уровни тиреотропного гормона гипофиза и трийодтиронина, начиная с 21-го дня эксперимента, достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

Концентрация тироксина у инвазированных животных, как указано выше, достоверно повышалась на 3-и сутки инвазионного процесса. На 21 и 28-й дни инвазии средние показатели уровня гормона были выше контрольных величин, однако вследствие большой вариабельности результатов опыта и контроля оказались статистически недостоверны.

В остальные сроки концентрация тироксина приближалась к контрольным показателям.

У животных с дозой заражения 50 яиц/г на 3-й день инвазионного процесса существенных сдвигов в структуре щитовидной железы визуально не наблюдалось. Тем не менее, при морфометрическом исследовании отмечалось достоверное снижение фолликулярно-коллоидного индекса на 33% и увеличение индекса накопления коллоида на 40%. Высота фолликулярного эпителия уменьшалась на 17% по отношению к контролю, а диаметр и площадь его ядер на 10% и 20% ($P < 0,05$) соответственно. Диаметр и площадь коллоида, напротив, достоверно увеличивались в 1,2 и 1,3 раза по сравнению с контрольной группой. Все это свидетельствовало об ослаблении функциональной активности органа.

Спустя 5 суток от начала эксперимента регистрировались признаки угнетения функциональной активности щитовидной железы: достоверно увеличивались размеры фолликулов (диаметр в 1,3 раза, площадь в 1,7 раза по сравнению с контролем), уплотнялся коллоид, его диаметр и площадь возрастали в 1,6 и 2,4 раза, уменьшалось число вакуолей резорбции. Высота фолликулярного эпителия снижалась на 26% по сравнению с контролем, а диаметр и площадь ядер тиреоцитов уменьшались на 17% и 34% ($P < 0,05$) соответственно. Индекс накопления коллоида в указанный срок составил $5,3 \pm 0,2$ против $2,5 \pm 0,2$ в контроле, тогда как фолликулярно-коллоидный индекс снижался до $0,4 \pm 0,1$ по сравнению с $0,9 \pm 0,1$ в контроле. В этот период наблюдалось достоверное уменьшение уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина на 43%, 36% и 41% соответственно по отношению к контролю.

На 7-й день миграции личинок *Ascaris suum* структура щитовидной железы характеризовалась наличием растянутых и крупных фолликулов ($93,1 \pm 2,8$ мкм против $60,2 \pm 2,3$ в контроле). В коллоиде полностью утрачивались вакуоли резорбции. Диаметр и площадь коллоида достоверно возрастали в 1,9 и 3,6 раза по отношению к показателям контрольной группы. Индекс накопления коллоида увеличивался по сравнению с контролем

почти в 3,5 раза. Фолликулярно-коллоидный индекс, напротив, достоверно уменьшался на 78%. Клетки эпителия фолликулов становились почти плоскими (высота $4,7 \pm 0,2$ мкм). Средний диаметр ядер и площадь их сечения снижались на 38% и 63% ($P < 0,05$) соответственно. Ядра становились темными, компактными. Количество интерфолликулярного эпителия уменьшалось. В этот срок наблюдалось максимальное снижение уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы по сравнению с контрольными величинами: концентрация тиреотропного гормона гипофиза уменьшилась на 61%, трийодтиронина – на 49% и тироксина – на 67% ($P < 0,05$) соответственно.

На 10-е сутки инвазии фолликулы были растянуты гомогенным, равномерно окрашенным коллоидом, признаки резорбции отсутствовали. Фолликулярный эпителий был уплотненный, ядра имели овальную форму. Гипофункциональное состояние щитовидной железы подтверждалось данными морфометрии: диаметр и площадь фолликулов были на 42% и 97% выше контрольных величин, высота тиреоцитов, а также диаметр и площадь их ядер снижались на 36%, 33% и 58% соответственно, диаметр и площадь коллоида увеличились на 73% и 191% ($P < 0,05$). Регистрировались высокий индекс накопления коллоида ($6,9 \pm 0,2$ против $2,5 \pm 0,2$ в контроле) и низкий фолликулярно-коллоидный индекс ($0,3 \pm 0,1$ по сравнению с $0,9 \pm 0,1$ в контроле). В этот период имело место достоверное уменьшение концентрации тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови животных на 49%, 42% и 52% соответственно.

14-й день опыта характеризовался некоторым усилением функциональной активности щитовидной железы по сравнению с десятым днем эксперимента: на 12% и 22% уменьшались диаметр и площадь фолликулов, на 20% возрастала высота фолликулярного эпителия, в 1,2 и 1,5 раза снижались диаметр и площадь коллоида. В центральных фолликулах просматривались вакуоли резорбции. Диаметр и площадь ядер увеличивались на 21% и 47% соответственно. При этом показа-

тели тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина оставались ниже контрольных на 47%, 45% и 40% ($P<0,05$) соответственно.

На 21-е сутки гистологическая структура щитовидной железы характеризовалась некоторой мозаичностью. Возрастало количество мелких фолликулов. В центральной части увеличивалось содержание интерфолликулярного эпителия, в фолликулах уменьшалось количество коллоида, он становился менее плотным. Увеличивались высота фолликулярного эпителия и размер его ядер. Тем не менее, диаметр и площадь фолликулов превышали контрольные показатели на 17% и 34% ($P<0,05$). Диаметр и площадь коллоида были в 1,3 и 1,7 раза больше контрольных величин. Высота тиреоцитов, а также диаметр и площадь их ядер оказались на 19%, 3% и 8% ($P<0,05$) ниже контроля. Индекс накопления коллоида оставался высоким ($4,1\pm0,2$ по сравнению с $2,5\pm0,2$ в контроле), а фолликулярно-коллоидный индекс низким ($0,5\pm0,1$ против $0,9\pm0,1$ в контроле). Содержание тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина в крови инвазированных животных было меньше, чем в контроле на 29%, 33% и 25% ($P<0,05$) соответственно. Все это свидетельствовало о пониженной функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы.

К 28 и 45-м суткам эксперимента отмеченная динамика продолжала нарастать. Размеры фолликулов уменьшались, в некоторых из них обнаруживались признаки десквамации эпителия. Отчетливо уменьшалось количество коллоида, увеличивалось количество интерфолликулярного эпителия. Крупные фолликулы встречались реже. Их стенки были образованы уплощенным эпителием. В небольших и средних фолликулах преобладали тиреоциты кубической формы, в коллоиде просматривались вакуоли резорбции. Динамика фолликулярно-коллоидного индекса и индекса накопления коллоида свидетельствовала о прогрессирующем увеличении активности щитовидной железы.

Так, на 28-е сутки инвазии площадь фолликулов на 31% превышала показатели контроля, диаметр и площадь коллоида были выше

на 28% и 61% ($P<0,05$) соответственно. Высота тиреоцитов, диаметр и площадь их ядер оставались ниже контроля на 15%, 5% и 11% ($P<0,05$) соответственно. Индекс накопления коллоида в указанный срок на 52% превышал показатели контроля, тогда как фолликулярно-коллоидный индекс был ниже на 33% ($P<0,05$) соответственно.

Несмотря на то, что различия между контролем и опытом на 45-е сутки были не достоверны по большинству показателей, значения изучаемых морфометрических параметров щитовидной железы и уровни гормонов не достигали контрольных величин.

Обсуждение

На основании проведенных исследований установлено, что метаболиты мигрирующих личинок аскарид оказывают влияние на функциональную активность как центрального, так и периферического отделов гипофизарно-тиреоидной системы. Это подтверждается изменением уровней тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов в крови инвазированных животных, а также изменением гистоструктуры и морфометрических показателей их щитовидной железы. По мере развития миграционного процесса (7-14-е сутки) в гистоструктуре щитовидной железы и динамике секреции тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина выявлялись изменения, свидетельствующие о снижении функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы. В щитовидной железе наблюдалось увеличение размеров фолликулов, накопление и уплотнение коллоида, снижение высоты фолликулярного эпителия и размеров его ядер, что подтверждалось данными морфометрии. В сыворотке крови инвазированных животных в указанные сроки регистрировалось достоверное снижение концентраций тиреотропного гормона гипофиза и тиреоидных гормонов.

Степень морфофункциональных изменений в щитовидной железе хозяина при миграционном аскаридозе зависит от количества введенного инвазионного материала при заражении. Она достоверно возрастала при уве-

личении дозы заражения и носила линейный характер. Так, диаметр фолликулов на 5, 7 и 10-е сутки миграционного аскаридоза при увеличении дозы заражения с 20 до 50 яиц/г возростал в 1,2-1,3 раза, индекс накопления коллоида – в 1,5-1,9 раза, площадь фолликулов увеличивалась в 1,4-1,5 раза, а площадь коллоида – в 1,6-2 раза. При этом наблюдалось снижение высоты фолликулярного эпителия в 1,2-1,4 раза, площади ядер в 1,3-1,8 раза и фолликулярно-коллоидного индекса в 1,7-2,5 раза. При увеличении интенсивности инвазии наблюдалось также более выраженное угнетение секреции тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина.

Сопоставление результатов радиоиммунологического анализа и результатов, полученных при проведении гистологического и морфометрического исследования, показало наличие корреляции между уровнем тиреотропного гормона гипофиза и морфофункциональными перестройками в щитовидной железе, а также уровнями секретируемых ею гормонов. Исходя из этого можно предположить, что нарушения гистоструктуры и секреторной активности щитовидной железы при миграционном аскаридозе обусловлены, в первую очередь, изменением уровня тиреотропного гормона гипофиза. Гипофиз как центральная часть эндокринной системы первым реагирует на развитие паразитарного процесса. Повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза на раннем этапе инвазии является, по-видимому, результатом защитно-компенсаторной реакции организма хозяина в ответ на внедрение паразита и его повреждающее действие, связанное с началом миграции. Последующее угнетение функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы в период миграции личинок обусловлено сенсibilизацией и аллергизацией инвазированного хозяина антигенами гельминта. Известно, что иммунные нарушения являются одним из ведущих механизмов развития и прогрессирования гипотиреоза [6]. Иммунизирующая активность личинок аскарид резко повышается в период третьей линьки, происходящей в легких хозяина. Личинки, образующиеся после линьки в легких, выделяют продукты обмена, облада-

ющие высокой антигенной активностью [1, 7], способствующей развитию в организме хозяина острых аллергических реакций. Большинство личинок аскарид достигает легких на 7-10-е сутки инвазии [8]. Именно в этот период наблюдается максимальное снижение показателей гормонов и наиболее значимые изменения гистоструктуры щитовидной железы.

Сенсibilизация организма хозяина антигенами *A. suum* способствует активации гипофизарно-адренкортикальной системы. Имеются данные о том, что экспериментальный аскаридоз сопровождается значительным усилением стероидогенеза [1]. Это приводит к снижению реакции тиротрофов на действие тиротропин-рилизинг фактора и вызывает угнетение секреции тиреотропного гормона гипофиза [9]. Кроме того, глюкокортикоиды способны напрямую тормозить активность нейросекреторных клеток суправентрикулярных ядер гипоталамуса, секретирующих тиротропин-рилизинг фактор [10]. Известно, что морфологическая характеристика щитовидной железы напрямую зависит от уровня тиреотропина [9]. Следовательно, регистрируемые нами структурные изменения в органе можно расценивать как следствие снижения уровня указанного выше гормона. Снижение функциональной активности щитовидной железы приводит к уменьшению уровней трийодтиронина и тироксина.

Возможно также, что метаболиты, образующиеся при взаимодействии антигена с иммунокомпетентными клетками, способны изменять концентрацию биогенных аминов, которым принадлежит важная роль в регуляции гомеостаза щитовидной железы [11]. Изменение уровня биогенных аминов в микроокружении фолликулов могло стать еще одной причиной структурных преобразований органа и изменения его секреторной активности.

Изменение концентрации тиреоидных гормонов в крови может быть обусловлено не только изменением активности синтетических и секреторных процессов в железе, но и изменением их метаболизма в тканях [9]. Повышенный уровень глюкокортикоидов на миграционной стадии аскаридоза обеспечивает изменение активности 5-дейодиназы

I типа, что нарушает превращение тироксина в трийодтиронин. Глюкокортикоиды также способны снижать уровень тироксинсвязывающего глобулина и ингибировать связывание его с тироксином [9]. Кроме того, развивающаяся при аскаридозе гипоальбуминемия приводит к уменьшению поглощения тироксина гепатоцитами [9]. Перечисленные факты способствуют повышению уровня указанного гормона в крови и объясняют более высокие показатели тироксина по сравнению с уровнем других гормонов, наблюдающиеся в миграционной фазе аскаридоза при дозе заражения 20 яиц/г. С увеличением дозы заражения уровень тироксина значительно снижается. Это, по-видимому, связано не только с уменьшением концентрации тиреотропного гормона гипофиза, но и с трансформацией тироксина в более биологически активный трийодтиронин. Известно, что трийодтиронин в 5-6 раз превосходит тироксин по активности и в 2-3 раза по скорости кругооборота [12]. Поэтому смещение спектра гормонов в сторону трийодтиронина при увеличении интенсивности инвазии можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма на уменьшение продукции тиреоидных гормонов [10].

Заключение

1. При миграционном аскаридозе наблюдаются изменения гистоструктуры щитовидной железы, свидетельствующие об угнетении ее функциональной активности, что проявляется в увеличении размеров фолликулов, уплотнении и накоплении в них коллоида, отсутствии резорбционных вакуолей, уплотнении фолликулярного эпителия, уменьшении размеров ядер тиреоцитов. Гипофункциональное состояние железы подтверждается снижением фолликулярно-коллоидного индекса и увеличением индекса накопления коллоида. Характер и выраженность структурных преобразований в органе зависят от стадии инвазионного процесса и от количества поступившего инвазионного материала. При увеличении интенсивности инвазии наблюдаются более выраженные структурные изменения

в щитовидной железе и более медленное возвращение морфометрических показателей органа к исходным величинам.

2. Миграция личинок аскарид сопровождается снижением функциональной активности как центрального, так и периферического отделов гипофизарно-тиреоидной системы, что проявляется снижением уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина. Степень выраженности гормональных перестроек в организме хозяина зависит от интенсивности заражения. При увеличении интенсивности инвазии наблюдается более выраженное угнетение секреции тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина и более медленное возвращение показателей к исходным величинам.

3. Наиболее значимые изменения гистоструктуры щитовидной железы и максимальное снижение уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина наблюдаются на 7-10-е сутки эксперимента, когда большинство личинок достигает легких.

Литература

1. Максимов, П.И. Гельминтозы в судебно-медицинской диагностике / П.И. Максимов, Б.А. Астафьев. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 206 с.
2. Фурдуй, Ф.И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф.И. Фурдуй. – Кишинев: Штиинца, 1986. – 239 с.
3. Influence of the migration of *Ascaris suum* larvae on blood parameters in the pig / E. Chroustova [et al.] // *Angew Parasitol.* - 1986. – Vol. 27, N 1. – P. 15-22.
4. Современные особенности клиники и патогенеза аскаридоза / Л.В. Мурзагалеева [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: мат-лы междунар. Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням, Витебск, 5-6 июня 2008 г.; под ред. В.М. Семенова. – Витебск, 2008. – С. 158-159.
5. Бекиш, Вл. Я. Методика получения культуры инвазионных яиц аскарид / Вл. Я. Бекиш // V Респ. съезд специалистов клин. лаборатор. диагностики Беларуси: материалы съезда. – Минск, 1997. – С. 140-141.
6. Масликова, И.Н. Иммунные нарушения и их коррекция у больных гипотиреозом: автореф. дисс. ... канд. мед наук: 14.00.36 / И.Н. Масликова; Курск. гос. мед. ун-т. – Курск, 2002. – 22 с.
7. Лейкина, Е. С. Антигены гельминтов и их применение для диагностики и профилактики гельминтозов / Е. С. Лейкина // *Мед. паразитол. и паразитар. болезни.* – 1968. – № 2. – С. 233-240.

-
8. Experimental *Ascaris suum* infection in the pig: worm population kinetics following single inoculations with three doses of infective eggs / A. Roepstorff [et al.] // *Parasitology*. – 1997. – Vol. 115, N 4. – P. 443-452.
 9. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / А.И. Кубарко [и др.]; под ред. А.И. Кубарко и S. Yamashita. – Минск-Нагасаки, 1998. – 368 с.
 10. Щитовидная железа у детей / ред.: А.И. Кубарко [и др.]. – Нагасаки-Минск-Питтсбург, 2002. – 450 с.
 11. 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.
 12. Алешин, Б.В. Гипоталамус и щитовидная железа / Б.В. Алешин, В.Н. Губский. – М.: Медицина, 1983. – 283 с.

*Поступила 07.07.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.*



ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕЦИДИВОВ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ В ВИТЕБСКОЙ ОБЛАСТИ

СЕРЕГИНА В.А., БУДРИЦКИЙ А.М., ГАПАНОВИЧ С.Е., КУЧКО И.В., РОМАНОВСКИЙ Р.В.,
ПРАВАДА Н.С., ЗАГОРЕЦ Т.М.

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

Резюме. В работе изучены частота, причины развития, особенности течения рецидивов туберкулеза легких в Витебской области. Выявлено значительное неблагоприятное влияние на эпидемиологическую ситуацию в Витебской области рецидивов туберкулеза легких в связи с высоким удельным весом пациентов с множественной лекарственной устойчивостью. Среди данной категории пациентов основными причинами рецидивов туберкулеза органов дыхания являются: социальные (отсутствие семьи, курение и злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы в анамнезе, отсутствие трудовой занятости) и медицинские (наличие сопутствующей патологии бронхолегочной, пищеварительной системы, сахарного диабета, психических заболеваний) факторы риска. Для профилактики рецидивов туберкулеза органов дыхания необходимо формировать группы высокого риска из лиц, перенесших туберкулез, с учетом социальных и медицинских факторов.

Ключевые слова: рецидив туберкулеза органов дыхания, множественная лекарственная устойчивость, факторы риска.

Abstract. In this paper we investigated the frequency of pulmonary tuberculosis (PTB), the causes of its development and peculiarities of its relapses course in Vitebsk region. We found significant negative impact of PTB relapses on the epidemiological situation in Vitebsk region due to high prevalence of patients with multiple drug resistance among them. The main causes of PTB relapses in this group of patients are social (absence of family, smoking and alcohol abuse, being imprisoned in their past history, unemployment) and medical (being ill with concomitant pathology of the respiratory tract, digestive system, diabetes mellitus, psychiatric disorders) risk factors. The prophylaxis of PTB relapses requires the formation of high risk groups out of persons having PTB in their past history taking into account social and medical factors.

Туберкулез в настоящее время является социально значимым и особо опасным инфекционным заболеванием. Проблема туберкулеза актуальна для всего мира и в том числе для Республики Беларусь. Больные с туберкулезом органов дыхания представляют значительную эпидемиологическую опас-

ность. Не подозревая о своем заболевании, они живут в обществе, распространяя болезнь среди здорового населения.

В условиях неблагоприятной ситуации по туберкулезу проблемы рецидивов специфического процесса [1, 2, 3] в легких приобретают особое эпидемиологическое значение, так как среди таких больных значительная часть являются не только массивными бактериовыделителями, но и выделяющими в окружающую среду устойчивые к специфическим химиоте-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра фтизиопульмонологии, р.тел. 24-03-58. – Серегина В.А.

рапевтическим препаратам микобактерии туберкулеза [4], что еще более усугубляет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [5].

Согласно современным представлениям [6], рецидивом туберкулеза органов дыхания считают случаи, когда больной, который ранее получил полный и эффективный курс противотуберкулезной терапии, был определен как излечившейся или прошедший полный курс лечения, но у которого затем появилось бактериовыделение (при бактериоскопии и/или культуральном исследовании мокроты). В исключительных случаях к данной категории могут быть отнесены пациенты без бактериовыделения, но имеющие четкие клинико-рентгенологические признаки прогрессирования туберкулезного процесса [6]. Частота рецидивов туберкулеза органов дыхания от числа вновь выявленных случаев туберкулеза колеблется от 1,5 до 41,4% (за рубежом, в частности в Европе, в одних странах частота колеблется в пределах 0,3-9,6%, в других значительно выше – 24-25%) [6,7]. В Витебской области частота рецидивов туберкулеза органов дыхания от числа вновь выявленных пациентов составила в 2008 году 11%, в 2009 – 12,1%.

Несмотря на то, что проблеме рецидивов туберкулеза органов дыхания в настоящее время уделяется достаточное внимание, ряд вопросов по-прежнему остается не полностью изученным: так, достоверно не изучена роль больших и малых остаточных изменений в реактивации туберкулезного процесса, целесообразность и конкретные показания для противорецидивных курсов химиопрофилактики и другие. Факторы риска по своей значимости в развитии рецидива туберкулеза в литературе приводятся в различных сочетаниях и последовательности [7]. Одни авторы приоритетное значение в реактивации туберкулеза отводят сопутствующим соматическим заболеваниям [8], другие [9] отдают предпочтение наличию больших остаточных изменений в легких и, наконец, многие клиницисты обращают внимание на неполноценность основного курса химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания,

а также на продолжительность основного курса лечения.

Целью настоящей работы явился анализ факторов риска, особенностей выявления, клиники, течения у пациентов рецидивом туберкулеза органов дыхания в Витебской области.

Методы

Проанализировано 86 историй болезни рецидивом туберкулеза легких в Витебской области за 2009-2010 гг. При этом учитывались следующие показатели: пол, возраст, образование, наличие вредных привычек, семейное положение, наличие сопутствующей патологии, социальный статус, клинические формы, наличие бактериовыделения, сроки наблюдения в неактивной группе диспансерного учета, наличие лекарственной устойчивости. Использовались общеклинические, лабораторные, в том числе бактериологические, рентгенологические методы исследования.

Результаты исследования

Анализируемая группа включала 86 человек. Из них – 76 (88,4%) мужчины, 10 (11,6%) – женщины. По результатам анализа в полных семьях проживали 14 (16,3%) человек, остальные – одинокие или проживали с сожителями, матерями. Никто из анализируемых пациентов не имел высшего образования. 89% имели среднее и 11% среднее специальное образование. Четвертая часть пациентов (25,6%) ранее находилась в местах лишения свободы. Оперативному лечению по поводу туберкулеза подвергались 8 (9,3%) человек. Дефицит массы тела (использовался индекс Кетле) выявлен только у 5 (5,8%) человек.

В возрасте до 20 лет рецидивов не было. От 20 до 39 – рецидивы у 18 (20,9 %) человек, от 40 до 59 – у 54 (62,8 %), от 60 до 79 – у 12 (14%), старше 80 (2,3%) – у 2-х человек. Работающие составили 24 (27,9%), не работали – 55 (64,0%), инвалиды – 7 (8,1%) человек. Из проанализированных больных у 16 (18,6%) рецидивы возникли спустя 7 и более лет после снятия с диспансерного учета, 11 (12,8%) человек не наблюдались на диспансерном уче-

те из-за асоциального поведения. Остальные пациенты с рецидивом туберкулезного процесса на момент повторного заболевания наблюдались по III ГДУ. Из них в течение первого года рецидив возник у 21 (24,4%) человека, до 2-х лет – у 11 (12,8%), до 3-х лет – у 10 (11,6%), до 4-х лет – у 5 (5,8%), до 5-ти лет – у 5 (5,5%), до 6 лет – 2 (2,4%), до 7 лет – у 5 (5,8%). Из наблюдавшихся в III ГДУ 44 (74,5%) пациентов получали противорецидивные курсы химиопрофилактики.

В структуре клинических форм определялось преобладание инфильтративного туберкулеза – у 74 (86,1%) человек, с преимущественной односторонней верхнедолевой локализацией – у 64 (86,5%) человек, двухсторонней – у 10 (13,5%) человек. Диссеминированный туберкулез был выявлен у 12 (13,9%) человек.

Среди всех пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания у 56 (65,0%) человек начало заболевания характеризовалось стертой клинической картиной, а у 14 (16,3%) пациентов развитие повторного туберкулезного процесса протекало бессимптомно, поэтому у 70 (81,3%) больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания заболевание было выявлено при профилактическом рентгенологическом обследовании.

Бактериовыделители среди больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания составили 77 (89,5%) человек, из них лишь у 13 (15,3%) человек была сохранена лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам. У 9 (10,5%) человек бактериовыделение отсутствовало. Однако на фоне специфической терапии отмечалась положительная клинико-рентгенологическая динамика, что косвенно подтверждало активность туберкулезного процесса.

У большинства больных (64 (74,4%)) с рецидивами туберкулеза органов дыхания выявлена множественная лекарственная устойчивость. Из них преобладала устойчивость к 4-м (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу) и более противотуберкулезным препаратам.

Из числа пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания у 54 (62,7%) имелась

сопутствующая соматическая патология. Из них хронический бронхит – 20, ХОБЛ – 10, артериальная гипертензия – 10, язвенная болезнь – 9, хронический гастрит – 3, эмпиема – 2, шизофрения – 2, сахарный диабет – 2, хронический гепатит с переходом в цирроз – 1, хронический пиелонефрит – 2. У 83 (96,5%) больных рецидивом туберкулеза органов дыхания имелись вредные привычки. Из них: курение – 14 (16,3%), курение и злоупотребление алкоголем – 69 (80,2%), бытовое пьянство – 17 (19,8%), наркомания – 1 (1,2%) человек. Не курили и не употребляли алкоголь лишь 3 (3,5%) человека.

Заключение

1. В Витебской области частота рецидива туберкулеза органов дыхания сохраняется на высоком уровне (12,1% от вновь выявленных случаев туберкулеза легких).

2. Среди пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания преобладал инфильтративный туберкулез у 74 (86,1%), преимущественно односторонней локализации, чаще справа.

3. Большинство пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания являются массивными бактериовыделителями и имеют множественную лекарственную устойчивость одновременно к 4-м и более противотуберкулезным препаратам – 64 (77,4%).

4. Среди факторов высокого риска повторного заболевания туберкулезом органов дыхания наибольшее значение имеют: социальные (отсутствие семьи, курение и злоупотребление алкоголем, пребывание в местах лишения свободы в анамнезе, низкий уровень заболевания, отсутствие трудовой занятости) и медицинские (наличие сопутствующей патологии бронхолегочной, пищеварительной системы, сахарного диабета, психических заболеваний) факторы риска.

5. Несмотря на то, что дефицит веса является общепризнанным фактором риска развития туберкулезной инфекции, у пациентов с рецидивом туберкулеза органов дыхания дефицит массы тела выявлен только у 5 (5,8%) человек.

Литература

1. Калечиц, О.М. Рецидивы туберкулеза легких: причины, лечение, исходы / О.М. Калечиц, В.В. Борщевский, Н.Ф. Титов // Нац. конгресс по вопросам органов дыхания: материалы IX Национального конгресса по болезням органов дыхания / МЗ РБ, НИИ П и Ф; редкол.: О.М. Калечиц [и др.]. – Минск, 1999. – С. 170.
2. Каланходжаев, А.А. Рецидивы туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста и их эпидемиологическая опасность / А.А. Каланходжаев, А.А. Ахрарходжаев, Э.А. Стояновский // Пробл. туберкулеза. – 1983. – № 12. – С. 7-10.
3. Бурухина, Л.В. Причины рецидивов туберкулеза легких, ближайшие и отдаленные результаты лечения / Л.В. Бурухина [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1995. – № 3. – С. 29-34.
4. From Multidrug-resistant tuberculosis to DOTS expansion and beyond: making the most of a paradigm shift / J.Y. Kim [et al.] // Tuberculosis. – 2003. – Vol. 83. – P. 59-65.
5. Новикова, Г.Г. Степень эпидемиологической опасности больных с рецидивами туберкулеза легких / Г.Г. Новикова // Пробл. туберкулеза. – 1980. – № 2. – С. 8-10.
6. Гуревич, Г.Л. Клиническое руководство по лечению туберкулеза / Г.Л. Гуревич, Е.М. Скрягина, О.М. Калечиц // ГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии и фтизиатрии» МЗ РБ. – Минск: Белсэкс, 2009. – 126 с.
7. Арзуметова, К.С. Частота рецидивов туберкулеза легких и некоторые другие факторы, влияющие на их возникновение / К.С. Арзуметова, Ш.Р. Рахманов // XI съезд врачей-фтизиатров: материалы: XI съезда врачей-фтизиатров. / МЗ РБ, НИИ П и Ф; редкол.: К.С. Арзуметова [и др.]. – СПб., 1992. – С. 66.
8. Гавриленко, В.С. Частота и сроки возникновения рецидива туберкулеза органов дыхания у взрослых / В.С. Гавриленко [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1993. – № 2. – С. 10-13.
9. Бутенко, Г.Е. Сопутствующие заболевания как возможные проявления скрытой реактивации туберкулеза у лиц с остаточными туберкулезными изменениями / Г.Е. Бутенко [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1988. – № 1. – С. 69-71.

Поступила 22.10.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.

© ДЕНИСЕНКО А.Г., 2010

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ Т-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В РАЗЛИЧНЫЕ ПРОМЕЖУТКИ ПОСЛЕ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

ДЕНИСЕНКО А.Г.

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

Резюме. С целью установления давности наступления смерти определяли общее количество Т-лимфоцитов и так называемых «активных» Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-Рок), а также Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы-маркеры CD3, CD4, CD8, CD25. Количество Т-лимфоцитов (общих и «активных») определяли методом Е-Рок, в крови полученной от 31 трупа людей, умерших от ишемической болезни сердца (ИБС) – 11, от отравления этиловым алкоголем – 7 и от прочих причин смерти – 13. Дополнительно в крови умерших от прочих причин смерти (механических травм и асфиксий) – 10, методом фенотипирования определяли количество Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD3, CD4, CD8, CD25 с помощью анти-CD диагностикумов, на основе моноклональных антител, которые позволяют фенотипировать лимфоциты в лейкосуспензии с регистрацией их при обычной световой микроскопии. В ходе проведенных исследований выявлены статистически значимые изменения Т-клеточного звена иммунитета со снижением количества Т-клеток (Е-Рок), а также CD3, CD4, CD8 и экспрессии рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах (CD25) на протяжении до трех суток, что позволяет использовать данные показатели для определения давности наступления смерти.

Ключевые слова: давность наступления смерти, Т-лимфоциты, фенотипирование с CD-диагностикумами.

Abstract. To establish the remoteness of death the total level of T-lymphocytes and of the so-called «active» T-lymphocytes was determined by the method of spontaneous rosetting with ram red blood cells (E-RFC), the level of T-lymphocytes expressing molecules-markers CD3, CD4, CD8, CD25 was also determined. Blood levels of T-lymphocytes (general and «active») were determined using the E-RFC method in 31 deceased including 11 persons who died of coronary heart disease, 7 – poisoning with ethyl alcohol, 13 – other causes. In 10 cases of death from other causes (mechanical traumas and asphyxias) we used additionally the phenotyping method to determine the quantity of T-lymphocytes expressing CD3-, CD4-, CD8-, CD25-receptors. Lymphocytes were phenotyped in leukosuspension using anti-CD sets based on monoclonal antibody technology. The results were recorded using conventional light microscopy. We observed statistically significant changes of T-cellular component of the immune system with the decrease of T-cells (E-RFC) and also of CD3-, CD4-, CD8-lymphocytes quantity and the decrease of expression of receptors to IL-2 on CD25-lymphocytes in the course of time up to three days. These results may be used to establish the remoteness of death.

У становление давности наступления смерти (ДНС) входит в число актуальных проблем судебной медицины [1-5]. Это связано с тем, что судебно-следственные органы во время расследования дел, связанных с раскрытием преступлений, интересуется время наступления смерти. В настоящее время не существует универсальных ме-

тодов определения срока ДНС, так как судебные эксперты руководствуются лишь «визуально-описательными, субъективно оцениваемыми» признаками, характеризующими ранние и поздние трупные явления. Для установления ДНС необходимо учитывать ряд факторов: характер одежды на трупе, конституцию тела, различные климатические условия (влажность среды, температуру, скорость движения воздуха и т.д.), а также их изменения в различные интервалы времени. Данная проблема и

Адрес для корреспонденции: 210027, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 11, кор. 10, кв. 91, р.тел. 43-22-97, моб. 811-18-92 (МТС). – Денисенко А.Г.

привела нас к изучению изменения иммунологических показателей крови трупов в разные промежутки после смерти, так как они в меньшей мере зависят от вышеперечисленных факторов.

В период агонии и после смерти организма нарушается гомеостаз, изменяются концентрации газов, химических элементов, а также ряда биологически активных веществ. В этих условиях лимфоциты крови, легко активирующиеся различными изменениями внутренней среды, реагируют на возникающие стимулы изменением функциональной активности [6, 8].

После наступления биологической смерти в иммунной системе происходят существенные изменения, динамика которой находится в зависимости от ДНС. В частности, ряд работ посвящен изучению аутолитических процессов, протекающих в лимфоцитах трупной крови [6-9].

Исследованиями [10] установлено, что лимфоциты крови человека в первые 20 часов после смерти от механической гипоксии или заболеваний сердца и сосудов сохраняют тинкториальные (при окраске трипановым синим – более 2/3 живых клеток в 70% суспензии) и иммунные свойства (в реакции с гетерогенной антилимфоцитарной сывороткой). Наряду с этим иммунная реактивность лимфоцитов консервированной крови сохраняется в течение 17 дней после смерти. Так Montaldo S. [11] установил, что при действии ионизирующей радиации и фитогемагглютина (ФГА) на лимфоциты трупной крови в течение 12 дней после смерти они не отличаются от лимфоцитов живых людей. Интенсивность ответа лимфоцитов на антиген, в том числе на ФГА, определялось митотической (репродуктивной) активностью.

Данные об активности репродукции лимфоцитов трупной крови подтверждают высокую устойчивость хроматина клетки и сохранение его способности к репродукции даже после действия экстремальных факторов [12].

Установлено, что в раннем посмертном периоде (до 3-х суток включительно) лимфоциты трупной крови отличаются от других клеточных ее элементов высокой устойчиво-

стью к аутолитическому процессу и сохраняют способность участвовать в реакции бластотрансформации и розеткообразования. Это позволяет использовать их для установления сроков давности смерти [13, 14, 15].

В литературе не изучалось определение количества Т-лимфоцитов в трупной крови, экспрессирующих рецепторы CD3, CD4, CD8, CD25 фенотипированием с помощью анти-CD диагностикумов и методом Е-Рок. Преимущество использования данных диагностикумов заключается в проведении реакции в стандартных условиях [17], а для постановки реакции розеткообразования необходимы свежеприготовленные эритроциты барана, нуждающиеся в стандартизации.

Цель исследования – изучить показатели Т-клеточного иммунитета с помощью анти-CD диагностикумов, с моноклональными антителами, экспрессирующих молекулы-маркеры (CD3, CD4, CD8, CD25), а также применение данных показателей в качестве критерия установления ДНС.

Методы

Исследовали кровь, взятую из правой половины сердца и бедренной артерии (вены) от 31 трупа людей, умерших от ишемической болезни сердца (ИБС) – 11, от отравления этиловым алкоголем – 7 и от прочих причин смерти – 13 (механическая асфиксия, падение с высоты, множественные политравмы). Из них мужчин – 23, женщин – 8. Возраст умерших варьировал от 27 до 76 лет. Трупы находились в морге при температуре от 15 до 20°C (осенне-зимний период) и 20 до 25° (весенне-летний период). На момент забора крови ДНС умерших была известна по данным материалов проверки, выездов экспертов на места происшествий, результатам вскрытия трупов (ранние трупные явления, термометрия и т.д.) и констатаций смерти бригадой скорой медицинской помощи.

Забор крови осуществляли стерильными шприцами из правой половины сердца и бедренной артерии (вены) в объеме по 10 мл. Кровь от трупа брали в динамике с интервалами времени, начиная с момента забора, за-

тем в промежутке времени от 7 до 16; 17-36; 27-36; 37-50; 51-64; 65-78 часов.

Для определения общего количества Т-лимфоцитов кровь обрабатывали методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана. К забранной крови (в количестве 10 мл) добавляли 0,1 мл гепарина, который был предварительно разведен в 0,9% растворе хлорида натрия (10 ЕД в 1 мл). Кровь центрифугировали 10 минут при 1000 об/мин., затем собирали образовавшуюся пленку, обогащенную нейтрофильными лейкоцитами, в пластиковую пробирку. К осадку лейкоцитов добавляли 1-1,5 мл 0,84% раствора хлористого аммония, предварительного прогретого в термостате до 37°C, лизировали эритроциты 1-2 минуты, затем центрифугировали 2-3 минуты при 1000 об/мин. Надосадочную жидкость удаляли и к осадку добавляли 3-4 мл 0,9% р-ра хлорида натрия и потом центрифугировали при 1000 об/мин 5 минут. Процедуру отмывания повторяли с раствором Хенкса, после чего осадок клеток ресуспензировали в 0,5 мл р-ра Хенкса. Проверляли суспензию клеток в камере Горяева на их жизнеспособность, для этого к капле суспензии клеток добавляли 1-2 капли краски 0,1% раствора трипанового синего с эозином, смешивали и переносили часть смеси в камеру Горяева. Подсчитывали не менее 100 клеток, среди них определяли процент окрашенных (жизнеспособных клеток). Затем проверяли суспензию клеток в камере Горяева, где довели концентрацию лимфоцитов раствором Хенкса до $2-2,5 \times 10^9$ кл/л (8-10 клеток в 1 квадрате камеры Горяева). Смешивали в равных объемах 0,1 мл 0,1% суспензии эритроцитов барана и взвесь лейкоцитов. Смесь инкубировали в термостате при 37°C 15 минут, затем центрифугировали при 1000 об/мин 1-2 минуты. После центрифугирования клетки инкубировали в холодильнике при 4°C в течение 1 часа. К осадку клеток добавляли 0,1 мл 0,06% глютарового альдегида. После ресуспензирования оставляли на 1 минуту при комнатной температуре. Затем готовили мазки на предметных стеклах. После высыхания на воздухе мазки фиксировали 96° этанолом, которые окрашивали азур-эозином 10-15 минут. Подсчитывали количество

розеткообразующих клеток на 200 лимфоцитов, считая за розетку лимфоцит, прикрепивший 3 и более эритроцитов барана [16].

Определение количества так называемых «активных» Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана проводили аналогичным образом, как и общего количества Т-лимфоцитов, с той лишь разницей, что полученные клетки инкубировали только в термостате при 37°C и затем центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1-2 мин. [16].

Количество же Т-лимфоцитов экспрессирующих рецепторы CD3, CD4, CD8, CD25, в крови от 10 трупов, умерших от механических травм и асфиксий, определяли по вышеописанной методике. Отличия заключались в том, что взвесь лейкоцитов смешивали в таких же объемах 0,1 мл 0,1% с анти-CD диагностикумами, любезно предоставленными профессором Д.К. Новиковым [17]. Подсчитывали процент розеткообразующих лимфоцитов при обычной световой микроскопии, явно имевших не менее 3-х прикрепившихся эритроцитов к диагностикумам с анти-CD моноклональными антителами [17].

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц Excel 7.4. (Microsoft), Statgraphics 2.1. (Statistical graphics Corp.) и BIOSTAT.EXE. Так как распределение изучаемых величин отличалось от нормального, для описательного статистического анализа применяли показатель медианы, 25 и 75 процентиль [18]. При сравнении достоверности отличий между группами был использован U-критерий Манна-Уитни [18]. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенных исследований было выявлено, что после наступления смерти от ИБС происходило статистически значимое снижение показателей общего количества розеткообразующих Т-лимфоцитов с эритроцитами барана (таблица 1), которое отмечалась в интервалах времени от 17-26 часов 51,5% до 37-50 часов 41% [48,54;42,49;39,43] ($p < 0,001$)

Таблица 1

**Показатели Т-клеточного иммунитета у лиц, умерших от прочих причин смерти
(механических травм и асфиксий)**

Показатель процентили 25-75	Время, прошедшее с момента наступления смерти (часы)					
% (n=10)	7-16	17-26	27-36	37-50	51-64	65-78
CD3 медиана	52(48-55)	46(43-50)***	42(35-43)***	36(31-39)***	29(24-33)***	23(21-28)*
CD4	36(31-38)	30,5(25-35)***	28(22-30)*	23,5(20-27)**	18(17-20)***	14(12-16)***
CD8	18(17-19)	15(12-17)***	12(11-14)***	11(8-12)**	7,5(5-9)***	4,5(2-5)**
CD25	15,5(13-17)	13(10-14)***	10(9-12)**	8(6-11)**	5(3-7)***	3(2-5)*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, отсутствие звездочки $p > 0,05$ – различие недостоверно.

и спустя 51-64 часов 34% [26,38] ($p < 0,05$) после наступления смерти. Статистически значимое снижение «активных» Т-лимфоцитов происходило в интервалах времени: от 17-26 часов 21% до 37-50 часов 15% [17,22;15,21;13,16] ($p < 0,001$) и спустя 51-64 часов после наступления смерти 12% [11,13] ($p < 0,05$).

У лиц, погибших от отравления этиловым алкоголем, статистически значимое снижение показателей розеткообразования активных Т-лимфоцитов с эритроцитами барана отмечалось в промежутках времени после наступления смерти: 27-36 часов 16% [14,17] ($p < 0,001$) и через 37-50 часов 14% [14,15] ($p < 0,05$). Статистически значимое снижение показателей розеткообразования общих Т-лимфоцитов с эритроцитами барана отмечалось после наступления смерти в интервалах времени: 27-36 часов 43% [36,45] ($p < 0,01$) и через 51-64 часов 28% [29,43] ($p < 0,01$).

При прочих причинах смерти также отмечались статистически значимые снижения показателей розеткообразования активных Т-лимфоцитов с эритроцитами барана в интервалах времени: от 17-26 часов 19% до 27-36 часов 15,5% [15,22;13,20] ($p < 0,001$), через 37-50 часов 13,5% [10,16] ($p < 0,05$), 51-64 часов 9,5% [4,11] ($p < 0,001$) и спустя 65-78 часов после наступления смерти 5% [1,8] ($p < 0,01$). Статистически значимое снижение показателей общих розеткообразующих Т-лим-

фоцитов после наступления смерти отмечено в интервалах времени: 17-26 часов 45% [38,50] ($p < 0,001$), от 27-36 часов 40,5% до 37-50 часов 35,5% [33,45;28,40] ($p < 0,01$) и через 51-64 часов 25% [22,30] ($p < 0,001$).

В группе умерших от прочих причин смерти (n=10) при определении количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD3, CD4, CD8, CD25, отмечалось статистически значимое снижение во всех интервалах времени (до 65-78 часов).

Снижения показателей Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD3 (таблица 2), отмечались в интервалах времени от 17-26 часов 46% до 51-64 часов 29% [43,50; 35,43; 31,39; 24,33] ($p < 0,001$) и спустя 65-78 часов после наступления смерти 23% [21,28] ($p < 0,05$).

Количество CD4 (Т-хелперов) так же достоверно снижалось в интервалах времени: 17-26 часов 30,5% [25,35] ($p < 0,001$), 27-36 часов 28% [22,30] ($p < 0,05$), 37-50 часов 23,5% [20,27] ($p < 0,01$), 51-64 часов 18% [17,20] ($p < 0,001$) и через 65-78 часов после наступления смерти 14% [12,16] ($p < 0,001$);

Статистически значимое снижение CD8 (маркера цитотоксических лимфоцитов) определялось в интервалах времени от 17-26 часов 15% до 27-36 часов 12%, через 51-64 часов 7,5% [12,17;11,14;5,9] ($p < 0,001$), через 37-50 часов 11% и 65-78 часов 4,5% [8,12;2,5] ($p < 0,01$) после наступления смерти.

Таблица 2

Показатели розеткообразования активных и общих Т-лимфоцитов с эритроцитами барана

Показатель процентили 25-75	Время, прошедшее с момента наступления смерти (часы)					
	7-16	17-26	27-36	37-50	51-64	65-78
ИБС розетки активные, % (n=11) медиана	24(23-26)	21(17-22)***	17(15-21)***	15(13-16)***	12(11-13)*	8(6-9)
ИБС розетки общие, % (n=11)	57(55-60)	51,5(48-54)***	46(42-49)***	41(39-43)***	34(26-38)*	23(19-28)
ОЭА розетки активные, % (n=7)		20(18-21)	16(14-17)***	14(14-15)*	12(11-13)	
ОЭА розетки общие (n=7)		50(42-53)	43(36-45)**	39,5(29-43)	28(24-29)**	
ППС розетки активные, % (n=13)	23(20-25)	19(15-22)***	15,5(13-20)***	13,5(10-16)*	9,5(4-11)***	5(1-8)**
ППС розетки общие, % (n=13)	53(46-58)	45(38-50)***	40,5(33-45)**	35,5(28-40)**	25(22-30)***	20***

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$, отсутствие звездочки $p > 0,05$ – различие недостоверно, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ОЭА – отравление этиловым алкоголем, ППС – прочие причины смерти.

Снижение экспрессии рецептора на Т-лимфоцитах к ИЛ-2 (CD25) отмечалось в интервалах времени: 17-26 часов 13%, 51-64 часов 5% [10,14;3,7] ($p < 0,001$), спустя 27-36 часов 10%, 37-50 часов 8% [9,12;6,11] ($p < 0,01$), и через 65-78 часов после наступления смерти 3% [2,5] ($p < 0,05$).

При анализе полученных результатов изменения Т-клеточного иммунитета в группе с ППС (механических травм и асфиксий в результате повешения) отмечена общая статистически значимая тенденция к снижению всех показателей, что привело нас к созданию регрессионной зависимости, отражающей взаимосвязь ДНС и указанных иммунологических параметров.

Для исследования показателя строились графики и рассчитывались уравнения регрессии, которые приводятся ниже. В каждом случае, методом подбора осуществляли выбор графика с наилучшими показателями: коэффициентами корреляции и силой влияния (таблица 3).

Для CD3 и CD8 график имел линейную зависимость, а для CD4 и CD25 использовали регрессионную зависимость общего вида $y = \sqrt{x}$.

Из полученных данных видно, что характер изменений показателей незначительно отличается друг от друга (по наибольшему коэффициенту корреляции и силе влияния), что позволяет применять их в судебно-медицинской

Таблица 3

Наиболее статистически значимые показатели Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD3, CD4, CD8, CD25

Наиболее значимые показатели	CD-диагностикумы			
	CD3	CD4	CD8	CD25
r	-0,99	-0,99	-0,99	-0,99
p	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Сила влияния	99,87%	99,40%	99,57%	99,84%
Уравнения регрессии	$t = 192,1 - 25,167*?a$	$t = 106,9 - 2,7*a$	$t = 86 - 4,23*a$	$t = 120,15 - 27,74*?a$

Примечание: где t (часы) – ДНС; а – процент CD3 положительных клеток.

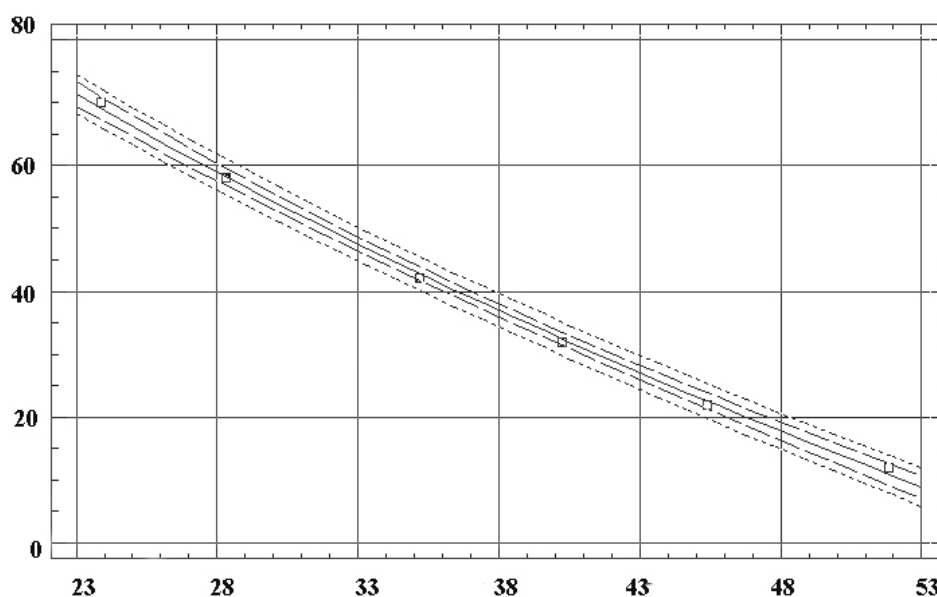


Рис. 1. Содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD3.

Примечание: по оси X – среднее время наступления смерти,
по оси Y – процент содержащих CD3 лимфоцитов.

практике. В результате анализа совокупности данных, нами для установления ДНС предложена реакция с анти CD3-диагностиком. В качестве примера приводится график (рис. 1) регрессионной зависимости времени наступления смерти (лиц, умерших насильственной смертью) от показателей функциональной активности Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD3, методом розеткообразования.

Пример использования предложенного нами метода. Женщина, 29 лет, умершая от множественных повреждений. Исследуется кровь в промежутке времени от 27 часов до 32 часов после наступления смерти. Исследованием определяют содержание общих Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD3 (43%). Используя формулу, находим, что с момента наступления смерти прошло 27 часов.

Применение данной методики позволяет определять ДНС в более ранние промежутки времени – до 3-х суток, что имеет большое прикладное значение для судебно-медицинской практики.

Заключение

1. В ходе проведенных исследований крови, взятой в динамике от трупов, людей

умерших от механических травм и асфиксий в результате повешения, отмечено достоверное снижение показателей Т-клеточного иммунитета с уменьшением их общего количества (CD3, CD4, CD8, CD25) в сроки до трех суток.

2. При определении наиболее значимых показателей для установления давности наступления смерти существенных различий, характеризующих изменение фенотипа клеток иммунной системы (CD3, CD4, CD8 и CD25), выявлено не было, что позволяет использовать любой из этих критериев. Оптимальным является оценка содержания CD3(+)-Т-лимфоцитов.

Литература

- 1 The estimation of the death en early postmortem period / C. Henssge [et al.] –London: Edward Arnold, 2002. – 271 p.
2. Swift, B.. Methods of time since death estimation within the early post-mortem interval / B. Swift // The journal of Homicide and waior incident investigation.–2010. – Vol.6. – iss. 1 – P. 97-112.
3. Mann, B. Time of death dependent criteria in vitreus humor, accuracy of estimating the time since death / B. Mann, A. Rüdig // Forensic Science International. – 2006. – Vol. 164, N (2-3). – P. 87-92.
4. Пашинян, Г.А. Анализ ошибок при установлении давности наступления смерти по трупным изменениям в ходе проведения первоначальных следственных

- действий / Г.А. Пашина, Е.С. Тучик // Судебно – медицинская экспертиза. – М. 1997. – №1. – С. 28-30.
5. Ботезату, Г. А. Судебно-медицинская диагностика давности наступления смерти / Г. А. Ботезату. – Кишинев: Штиинца, 1975. – С. 130-132.
6. Казарновская, М.Л. Лимфоциты крови в условиях посмертного аутолиза / М.Л. Казарновская // Репродукция лимфоцитов трупной крови. – Кишинев: Штиинца. – 1983. – С. 22-37.
7. Widmar, M.B., Roopenian D.C., Bach F.H. Cytolytic T-lymphocyte clones with helper cell characteristics / M.B. Widmar, D.C. Roopenian, F.H. Bach // Transpl. Proc. – 1983. – Vol. 15, N1. – P. 393-395.
8. Comparison of morphological changes in white blood cells after death and in vitro storage of blood for the estimation of post-mortem interval / H. Dokgoz. [et al.] // Forensic Science International – 2001. – Vol.124, N.1. – P. 25-51.
9. Самойлина, Н.Л. Культивирование смешанных лейкоцитов от большого числа доноров / Н.Л. Самойлина, Н.Н. Чернышова // Проблемы гематологии и переливания крови. – 1971. – Т. 16, №4. – С. 43-47.
10. Говалло, В.И. Этот многоликий иммунитет / В.И. Говалло. Сер. Биология. Ч. I. – М.: Знание, 1980. – С. 63.
11. Montaldo, S. Studio comparativo degli effetti da radiazione, misurati come morte interfase tra limfociti periferici ottenuti dal vivente e dal cadavere / S. Montaldo, G. Rombi, F. Cossu // Minerva Medicolegal. – 1978. – Vol.98, N1. – P.145-149.
12. Прокофьева-Бельговская, А.А. Репродукция хромосом / А.А. Прокофьева-Бельговская // Успехи современной генетики. – Вып.3. – М., 1971. – С. 80-89.
13. Костылев, В.И. Реакция лимфоцитов к бласттрансформации в ранние сроки после смерти / В.И. Костылев // Материалы II Всесоюз. съезда судебных медиков. – Иркутск. – М., 1987. – С. 236-237.
14. Себастьяо, А.М. Посмертна динаміка вмісту імунних показників розеткоутворення крові осіб, що загинули від странгуляційної асфіксії / А.М. Себастьяо // Укр. судово-мед. вісн. – 2000. – №2. – С. 26-27.
15. Костылев, В.И. Влияние алкоголя на состояние иммунных показателей при установлении давности наступления смерти / В.И. Костылев, Д.В. Костылев, О.В. Дунаев // Вісн. МВС України. Спец. вип. – Луганськ, 1999. – №2. – С.43-45.
16. Новиков, Д.К. Клеточные методы иммунодиагностики / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – Минск: Беларусь, 1979. – 169 с.
17. Новиков, Д.К. Стабильные иммунодиагностикумы на основе моноклональных антител для оценки иммунного статуса / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, А.В. Фролова // Иммунодиагностика и иммунотерапия: труды I Междунар. конф. – Витебск; ВГМУ, 1995 – С. 116-118.
18. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – С. 9-312.

Поступила 22.11.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА КАНДИДОЗА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ЛИЦ С ХРОНИЧЕСКИМИ КОЖНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

САХАРУК Н.А.

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

Резюме. Определена частота выявления грибов рода *Candida* spp. у лиц с хроническими кожными заболеваниями (псориаз, экзема) в сравнении с контрольной группой, распространённость кандидоза ротовой полости среди данных групп лиц. Дана оценка состоянию ротовой полости у исследуемых групп пациентов. Установлена корреляция между показателями основных стоматологических индексов (OHIS, GI, КПИ, КПУ) и степенью тяжести кожных заболеваний, выраженной индексами PASI для псориаза и EASI для экземы, а также между тяжестью кандидоза ротовой полости и выраженностью кожных заболеваний. Предложена схема обследования, терапии и профилактики кандидоза ротовой полости у пациентов, страдающих хроническими кожными заболеваниями, позволившая повысить эффективность проводимого лечения и снизить количество рецидивов кандидоза ротовой полости у данных групп лиц, что было подтверждено наблюдениями через 6, 12 месяцев.

Ключевые слова: кандидоз, ротовая полость, псориаз, экзема, антимикотические препараты, антисептики.

Abstract. Detection frequency of the genus *Candida* spp. fungi in persons with chronic skin diseases (psoriasis, eczema) in comparison with the control group as well as prevalence of candidiasis of mouth in the given groups of persons were determined. The evaluation of the oral cavity condition in the investigated groups of patients was made. The correlation between main stomatological indices (OHIS, GI, PI, CFR) and the severity degree of skin diseases, expressed by indices PASI for psoriasis and EASI for eczema, and also between the severity of oral cavity candidiasis and that of skin diseases was found. The scheme of examination, treatment and prevention of oral cavity candidiasis in patients, suffering from chronic skin diseases was proposed. It enables the increase of the efficacy of the provided treatment and the decrease in the number of relapses of oral cavity candidiasis in the given group of persons that was confirmed by observations in 6, 12 months.

Кандидоз ротовой полости – состояние, часто диагностируемое врачами различных специальностей: стоматологами, терапевтами, хирургами, акушерами [4]. Кандидоз ротовой полости может возникнуть как при приёме системных препаратов (антибиотиков, иммуносупрессоров), так и вследствие снижения иммунитета (у ВИЧ – инфицированных, а также у лиц с длительно и тяжело текущими общесоматическими заболе-

ваниями) [2, 3]. Роль грибов *Candida* spp. и особенности течения кандидоза ротовой полости у пациентов с хроническими кожными заболеваниями практически не изучались. Некоторые зарубежные авторы отмечали, что у лиц с псориазом и атопическим дерматитом грибы данного рода более часто выделялись с поверхности кожи, ротовой полости, фекалий по сравнению со здоровыми лицами [6]. Есть работы, свидетельствующие о более высоком уровне специфического IgE к грибам рода *Candida* spp. среди лиц, страдающих атопическим дерматитом [1, 5]. На сегодняшний день

неизвестно, влияют ли грибы на патогенез хронических дерматозов или же являются неотъемлемым признаком хронического процесса и сопутствующей иммуносупрессии. Неизвестно также, существует ли связь между степенью тяжести кожного процесса и изменениями в ротовой полости. Известно, что некоторые виды *Candida spp.* устойчивы к противогрибковым препаратам. Вследствие этого проводится изучение их видового состава при различной патологии. Данная проблема в отношении кандидоза ротовой полости у пациентов с хроническими дерматозами не изучена.

Несмотря на разнообразие применяемых в лечении кандидоза ротовой полости методик, исследований об особенностях терапии данного заболевания у пациентов с кожной патологией проведено не было. Псориаз и экзема являются одними из самых распространенных заболеваний в структуре кожной патологии. Нарушения иммунитета при этих заболеваниях, как и иммуносупрессивная терапия, несомненно приводят к изменениям в ротовой полости у данных пациентов. Кандидоз ротовой полости у лиц с кожной патологией имеет особенности клинической картины и течения, что требует использования дополнительных лечебных мероприятий.

Целью данной работы явилось изучение частоты выявления грибов рода *Candida* у лиц с псориазом и хронической экземой в сравнении с контрольной группой, распространённости кандидоза ротовой полости; оценка уровня гигиены ротовой полости, состояния дёсен и периодонта у данных групп пациентов.

На основании полученных данных была разработана схема обследования, терапии и профилактики кандидоза ротовой полости у лиц, страдающих кожными заболеваниями.

Методы

Нами обследовано 322 пациента с хроническими кожными заболеваниями, из них 222 пациента с псориазом (L40) и 110 – с хронической экземой (L30), а также 93 практически здоровых человека (таблица 1).

Всем пациентам проводился опрос, осмотр ротовой полости с использованием стоматологических индексов: OHIS, GI, КПИ, КПУ. Оценка тяжести кожного заболевания (псориаз, хроническая экзема) проводилась с помощью дерматологических индексов: PASI, EASI соответственно. Из лабораторных методов нами были использованы: микроскопическое исследование мазков-соскобов из ротовой полости, микробиологический (посевы на среду Сабуро) с последующей идентификацией выделенных культур и определением их чувствительности к антимикотическим средствам, антисептикам, препаратам растительного происхождения, метод ПЦР диагностики.

Диагноз «кандидоз ротовой полости» выставлялся пациентам с наличием жалоб, клинической картины, характерной для данной формы заболевания, количеством колоний грибов рода *Candida spp.* при посеве >103 КОЕ/мл смыва с тампона, наличием почкующихся клеток, псевдомицелия грибов рода *Candida spp.* в эпителиальных клетках и слизи между ними в количестве более 1/3. Оценка степени

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых групп

	Контрольная группа	Группа больных псориазом	Группа больных экземой
Количество обследованных	93	222	110
Мужчины	71 (76,3%)	159 (71,6%)	71 (64,5%)
Женщины	22 (23,7%)	63 (28,4%)	39 (35,5%)
Средний возраст (годы)	50,0±13,1	46,9±13,9	46,5±15,9
Средняя продолжительность заболевания (годы)	—	17,3±10,6	2,6±1,6

тяжести кандидоза ротовой полости осуществлялась в баллах по шкале (В.П. Адашкевич, В.В.Козловская, Н.А.Сахарук, 2008).

Пациентам с кандидозом ротовой полости и сопутствующими кожными заболеваниями рандомизированным методом назначалась либо «традиционная», либо разработанная автором комплексная схема терапии кандидоза ротовой полости.

«Традиционная» терапия была основана на рекомендациях клинических протоколов диагностики и лечения стоматологических больных, утверждённых МЗ РБ 25.02. 2008. Метод «традиционной» терапии включал мотивацию гигиене ротовой полости, коррекцию методов и средств гигиены ротовой полости, профессиональную гигиену и санацию ротовой полости, а также назначение антисептической обработки полости рта 0,05% раствором хлоргексидина двумя циклами по 10 дней с перерывом в 10 дней, аппликации нистатиновой мастью 10000 ЕД/г на очаги поражения двумя циклами по 7 дней с перерывом на 7 дней. Назначение флуконазола осуществлялось в тяжёлых случаях течения заболевания.

При использовании предлагаемой нами схемы терапии у пациентов с псориазом и экземой проводился сбор жалоб и анамнеза, осмотр ротовой полости, кожных покровов тела.

У лиц с тяжелым течением псориаза и экземы (значения PASI и EASI более 50 баллов) вне зависимости от наличия клинических проявлений и жалоб проводилось повторное микроскопическое и микробиологическое исследования с интервалом в 4 дня. Лица с легкой и средней степенью тяжести псориаза и экземы (значения PASI и EASI менее 50 баллов) при отсутствии жалоб и клинической картины кандидоза ротовой полости, однократных отрицательных данных микроскопического и микробиологического исследований на грибы рода *Candida* снимались с учёта. Им рекомендовалось повторное обследование у стоматолога в случае появления жалоб или ухудшении кожного заболевания.

У пациентов с клиническими проявлениями кандидоза ротовой полости и количеством колоний *Candida* более 10^3 КОЕ/мл при микробиологическом исследовании проводи-

лась оценка тяжести кандидоза ротовой полости по описанной выше шкале.

При кандидоносительстве (значения индекса от 0 до 1 баллов) микробиологическое исследование проводилось повторно. При отсутствии нарастания количества колоний пациенты снимались с учёта.

При лёгкой степени тяжести (индекс тяжести от 2 до 4 баллов) проводилась местная терапия – 1,4% раствор фенола в виде спрея 3 раза в день на протяжении двух циклов по 10 дней с перерывом в 10 дней.

При средней степени тяжести кандидоза (индекс тяжести от 5 до 8 баллов) проводили аналогичное местное лечение. При отсутствии эффекта от лечения через 10-14 дней (сохранение жалоб, клинической картины, отсутствие снижения количества колоний) в терапию добавлялся флуконазол в дозе 50-100 мг в сутки, внутрь после еды, на протяжении 10 дней.

При тяжёлой степени кандидоза ротовой полости (индекс тяжести от 9 до 12 баллов) системная терапия флуконазолом в аналогичной дозировке назначалась в обязательном порядке.

Всем пациентам вне зависимости от степени тяжести назначалась дополнительная терапия, что было обусловлено наличием сопутствующего кожного заболевания. В дополнительную терапию включали:

- Полифепан внутрь по 1 ст.л. 2 раза в день за 30 минут до приёма пищи, начиная с 1-ого дня терапии, в течение 5-7 дней;

- Витамин В2 – 0,005-0,01 г в день 3 раза в день начиная с 1-ого дня терапии, в течение 1 месяца;

- Витамин В6 – 0,05-0,1 г в день 3 раза в день, начиная с 1-ого дня терапии, в течение 1 месяца;

- Витамин С – 0,005-0,1 г 3 раза в день начиная с 1-ого дня терапии в течение 1 месяца;

- Витамин РР – 0,1 г 3 раза в день начиная с 1-ого дня терапии в течение 1 месяца;

- Витамин А (масляный раствор 3,44%) местно по 5-10 капель в виде аппликаций на очаги поражения на 20 минут 3 раза в день, начиная с 4-5-ого дня терапии в течение 7-10 дней;

- Ванночки с бифидум-бактерином 2 дозы 2 раза в день с последующим проглатыванием, начиная с 1-ого дня терапии, в течение 1 месяца.

При отсутствии эффекта от комплексной (местной, системной и дополнительной терапии) проводилась замена системного антимикотического средства на основании данных чувствительности выделенной культуры.

Промежуточный контроль проводимой терапии осуществляли на 14 день. Производился осмотр ротовой полости и микробиологическое исследование. При положительной динамике заболевания (снижении выраженности клинических проявлений и количества колоний грибов при микробиологическом исследовании) терапия продолжалась до 30 дней. При отсутствии эффекта от проводимого лечения при лёгких и средних формах тяжести кандидоза ротовой полости добавляли флуконазол, а при тяжёлых - на основании полученных данных по чувствительности – проводили замену системного антимикотика.

Окончательный контроль исследования проводили на 30 день с аналогичными методами исследования.

Оценка эффективности терапии

Полным излечением кандидоза ротовой полости считали отсутствие у пациента жалоб, клинической картины заболевания, грибов при микроскопическом и микробиологическом исследовании (0 баллов по шкале оценки тяжести кандидоза ротовой полости).

Клинико-лабораторным излечением кандидоза ротовой полости считали отсутствие жалоб, клинической картины заболевания, а также наличие единичных клеток грибов при микроскопическом исследовании, единичных колоний при микробиологическом исследовании (1 балл по шкале оценки тяжести кандидоза ротовой полости).

Отсутствием эффекта от проводимой терапии кандидоза ротовой полости считали сохранение жалоб, клинических признаков заболевания, множественные клетки грибов при микроскопическом исследовании, множественные колонии при микробиологическом исследовании (более 2 баллов по шкале оценки тяжести кандидоза ротовой полости).

Профилактика рецидивов кандидоза ротовой полости

Для профилактики рецидивов кандидоза ротовой полости в группе, получавшей «традиционную» терапию, рекомендовали:

- При лёгкой и средней степенях тяжести кандидоза ротовой полости – зубную пасту с хлоргексидином для индивидуальной гигиены ротовой полости; ротовые ванночки с хлоргексидином 0,05% 2 раза в день в течение 2-х недель после полного излечения.

- При тяжёлой степени тяжести кандидоза ротовой полости – зубную пасту с хлоргексидином; ротовые ванночки с хлоргексидином 0,05% 2 раза в день в течение 2-х недель после полного излечения; флуконазол по 150 мг 1 раз в день в течение 3-4 недель.

Для профилактики рецидивов кандидоза ротовой полости в группе, получавшей исследуемый комплексный метод, рекомендовали:

- При лёгкой и средней степенях тяжести кандидоза ротовой полости – зубную пасту с триклозаном для индивидуальной гигиены ротовой полости; обработку ротовой полости 1,4% раствором фенола 2 раза в день в течение 2-х недель после полного излечения.

- При тяжёлой степени тяжести кандидоза ротовой полости – зубную пасту с триклозаном для индивидуальной гигиены полости рта; обработку ротовой полости 1,4% раствором фенола 2 раза в день в течение 2-х недель после полного излечения; флуконазол по 150 мг 1 раз в день в течение 3-4 недель.

Оценка отдалённых результатов лечения

Оценка отдалённых результатов лечения проводилась через 6 и 12 месяцев после проведённой терапии. Пациентам осуществлялся осмотр ротовой полости, микроскопическое и микробиологическое исследования.

Обработку полученных результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0».

Результаты и обсуждение

У пациентов с псориазом и экземой отмечаются достоверно более низкие показатели уровня гигиены ротовой полости (индекс ОНІ-S), высокие показатели, характеризую-

щие состояние тканей периодонта (индексы GI и КПИ) и интенсивности кариеса (индекс КПУ) (таблица 2).

Отмечается положительная корреляция стоматологических индексов и степени тяжести псориаза и экземы (таблица 3-4).

При сравнении индекса ОНIS и индекса PASI (степень тяжести) у пациентов с псориазом выявлена слабая корреляция ($r = 0,19$), индекса КПИ и PASI – слабая корреляция ($r = 0,17$), GI и PASI – слабая корреляция ($r = 0,20$), КПУ и PASI – слабая корреляция ($r = 0,20$).

При сравнении индекса ОНIS и индекса EASI (степень тяжести) у пациентов с экземой выявлена слабая корреляция ($r = 0,19$), КПИ и индекса EASI – умеренная корреляция ($r = 0,30$), GI и EASI – слабая корреляция ($r = 0,20$), КПУ и EASI – также слабая корреляция ($r = 0,20$).

Выделение дрожжеподобных грибов рода *Candida* из ротовой полости микроскопическим методом

У пациентов с псориазом дрожжеподобные грибы рода *Candida* микроскопическим методом определили у 72 человек (32,7%), из них у 36 человек грибы выявлялись преимущественно в дрожжеподобной форме (50,0%) и у 36 человек определялся преимущественно псевдомицелий (50,0%).

У пациентов с экземой дрожжеподобные грибы рода *Candida* микроскопическим методом определили у 38 человек (34,5%): у 23 человек преимущественно в виде дрожжевых клеток (60,5%) и у 15 человек преимущественно в форме псевдомицелия (39,5%).

У лиц контрольной группы грибы рода *Candida* выявлены у 14 человек (15,0%): у 12 (85,7%) – в дрожжеподобной форме – и у 2 (14,3%) – в виде псевдомицелия.

У пациентов с псориазом и экземой при исследовании с применением микроскопического метода дрожжеподобные грибы рода *Candida* определялись достоверно чаще, чем у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Таблица 2

Значения индексов гигиены ротовой полости у пациентов с псориазом и экземой по сравнению с контрольной группой

Индекс	Контрольная группа	Псориаз	Экзема
ОНИ-S	0,5 (0,3; 0,7)	1,2 (0,6; 1,8) *	1,4 (1,2; 1,8) *
КПИ	0,6 (0,3; 0,8)	1,3 (0,7; 1,9) *	1,6 (1,3; 2) *
GI	0,3 (0,2; 0,5)	1,3 (0,4; 1,8) *	1,5 (1,3; 1,9) *
КПУ	9 (5; 12,5)	15 (10; 20) *	17 (13; 20) *

Примечание: * – $P < 0,0001$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3

Корреляция стоматологических индексов и степени тяжести псориаза

Индекс	Коэффициент Спирмена	P
ОНИ-S	0,19	$< 0,05$
КПИ	0,17	$< 0,05$
GI	0,20	$< 0,05$
КПУ	0,20	$< 0,05$

Таблица 4

Корреляция стоматологических индексов и степени тяжести экземы

Индекс	Коэффициент Спирмена	P
ОНИ-S	0,19	$< 0,05$
КПИ	0,30	$< 0,05$
GI	0,20	$< 0,05$
КПУ	0,20	$< 0,05$

Таблица 5

Результаты терапии пациентов с кандидозом ротовой полости и сопутствующим псориазом, хронической экземой

	«Традиционная» терапия		Исследуемая схема	
	14 дней	30 дней	14 дней	30 дней
Количество пациентов, абс. (%)	42 (100)		44 (100)	
Полное излечение, абс. (%)	0	18 (42,9)	0	29 (66,0)*
Клинико-лабораторное излечение, абс. (%)	27 (64,3)	16 (38,0)	39 (88,6)*	13 (29,5)*
Отсутствие эффекта, абс. (%)	15 (35,7)	8 (19,1)	5 (11,4)*	2 (4,5)*

Примечание: * – $P < 0,05$.

Выделение дрожжеподобных грибов рода *Candida* из ротовой полости бактериологическим методом

При посеве грибы рода *Candida* выявлены у 72 человек с псориазом (32,7%). У 59 человек количество колоний было равным или превышало 10^3 (81,9% от всех лиц с выявленным ростом грибов рода *Candida*).

У пациентов с экземой при посеве грибы рода *Candida* выявлены у 38 лиц (34,5%). У 33 человек количество колоний было равным или превышало 10^3 (86,8%).

У здоровых лиц при посеве грибы рода *Candida* были выявлены у 18 лиц (19,3%), при этом у 9 человек количество колоний было равным или превышало 10^3 (50%). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* достоверно чаще выявляются микробиологическим методом у пациентов, страдающих псориазом и экземой, чем у здоровых лиц ($P < 0,05$).

Выявление дрожжеподобных грибов рода *Candida* в ротовой полости методом ПЦР

ПЦР исследование проведено 39 пациентам с псориазом, 39 пациентам с экземой и 41 человеку из контрольной группы. Среди пациентов с псориазом грибы вида *C. albicans* выявлены у 4 человек (10,2%), среди пациентов с экземой – у 4 человек (10,2%) и среди лиц контрольной группы – у 9 человек (22,0%). Среди этих лиц клиническая картина кандидоза и число колоний более 10^3 были зафиксированы у 1 пациента с псориазом, у 3 – с экземой и у 2 лиц контрольной группы.

Определение степени тяжести кандидоза ротовой полости у пациентов с псориазом и экземой и их взаимосвязь со степенью тяжести кожных заболеваний

Среднее значение индекса тяжести кандидоза ротовой полости у пациентов с псориазом на момент первичного осмотра составило 6 (3;7) баллов, а у пациентов с хронической экземой – 7 (3;8) баллов.

Среднее значение индекса PASI у больных псориазом на момент осмотра составило 30 (26;39) баллов, а среднее значение индекса EASI – 44 (40;46) балла.

Корреляция индекса степени тяжести кандидоза ротовой полости со степенью тяжести псориаза составила $r=0,36$ ($p < 0,05$), а корреляция индекса степени тяжести кандидоза ротовой полости со степенью тяжести экземы составила $r=0,41$ ($p < 0,05$).

«Традиционная» терапия была назначена 42 лицам с хроническими дерматозами, а предлагаемый метод – 44. В результате терапии в группе с «традиционным» лечением полное излечение было достигнуто у 18 человек (42,9%), клинико-лабораторное излечение – у 16 (38%), а отсутствие эффекта у 8 (19,1%). В группе пациентов, которые получали исследуемую схему, полное излечение было достигнуто у 29 человек (66%; $p < 0,05$), клинико-лабораторное излечение – у 13 (29,5%; $p > 0,05$). Отсутствие эффекта – у 2 (4,5%; $p < 0,05$) (таблица 5).

В группе пациентов, получавших исследуемую схему терапии, индексы тяжести

Таблица 6

Средние значения индекса тяжести кандидоза ротовой полости до начала терапии, через 14 дней и после окончания лечения (через 30 дней)

	«Традиционная» терапия	Исследуемая схема
До начала терапии	6 (3;8)	7 (3;8)
Через 14 дней	1(1;3)	1 (1;1)*
Через 30 дней	1 (0;1)	0 (0;1)*

Таблица 7

Отдалённые результаты лечения и профилактики больных кандидозом ротовой полости и сопутствующей кожной патологией

	«Традиционная» терапия и профилактика		Предложенная схема терапии и профилактики	
	6 месяцев	12 месяцев	6 месяцев	12 месяцев
Здоровые лица, абс., %	21 (50)	17 (40,5)	30 (68,2)*	28 (63,6)*
Кандидоносительство, абс., %	18 (42,8)	17 (40,5)	13 (29,5)*	14 (31,8)*
Рецидив, абс., %	3 (7,2)	8 (19,0)	1 (2,3)*	2 (4,6)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

кандидоза ротовой полости достоверно ниже как на 14-й день, так и после окончания терапии (на 30-й день) по сравнению с группой, получавшей традиционную терапию ($p < 0,05$) (таблица 6).

У 10-и больных с отрицательными результатами терапии были изменены терапия в соответствии с разработанной и описанной выше схемой. Шести из них (пациентам с лёгкой и средней степенью тяжести) в комплексное лечение был добавлен флуконазол в дозировке 100 мг ежедневно на протяжении 10 дней. Ещё 4-м пациентам (с тяжёлой степенью течения болезни) понадобилось назначение итраконазола в дозе 200 мг в течение 10 дней. У всех пациентов отмечалось полное клиническое выздоровление.

Лицам контрольной группы с кандидозом ротовой полости (8 человек) назначена «традиционная» терапия, после окончания которой, через 30 дней, у всех лиц зафиксировано полное выздоровление (100%). Длительное наблюдение за этой группой лиц не проводилось.

В течение срока наблюдения (12 месяцев) отмечено снижение рецидивов в 4 раза в группе пациентов, получавших предложен-

ную нами схему лечения и профилактики ($p < 0,05$) (таблица 7).

Заключение

1. Частота выявления грибов рода *Candida* достоверно выше у лиц с псориазом и экземой по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

При микроскопии грибы рода *Candida* определяются у 72 (37,2%) пациентов с псориазом, у 38 (34,5%) с экземой и у 14 (15%) здоровых лиц ($p < 0,05$). При микробиологическом исследовании грибы рода *Candida* определяются у 72 (32,7%) пациентов с псориазом, у 38 (34,5%) с экземой и у 18 (19,3%) здоровых лиц ($p < 0,05$).

Метод ПЦР позволяет выделить грибы рода *Candida* у 4 (10,2%) пациентов с псориазом, у 4 (10,2%) с экземой и у 9 (22%) лиц контрольной группы. Метод является наиболее чувствительным по сравнению с микроскопией и микробиологическим исследованием.

2. У пациентов с псориазом и хронической экземой отмечаются достоверно более низкие показатели уровня гигиены ротовой полости, выраженные с помощью индекса ОНІ-S (1,2 (0,6; 1,8), 1,4 (1,2; 1,8) соответ-

ственно) по сравнению с контрольной группой (0,5 (0,3; 0,7), $p < 0,05$); более высокие показатели состояния тканей периодонта, выраженные с помощью индекса КПИ (1,3 (0,7; 1,9), 1,6 (1,3; 2) соответственно) по сравнению с контрольной группой (0,6 (0,3; 0,8), $p < 0,05$); состояния дёсен, выраженные с помощью индекса GI (1,3 (0,4; 1,8), 1,5 (1,3; 1,9) соответственно) по сравнению с контрольной группой (0,3 (0,2; 0,5) $p < 0,05$) и интенсивности кариозного процесса, выраженные с помощью индекса КПУ (15 (10; 20) и 17 (13; 20) соответственно) по сравнению с контрольной группой (9 (5; 12,5), $p < 0,05$).

Показатели уровня гигиены ротовой полости, состояния тканей периодонта, состояния дёсен, интенсивности кариозного процесса коррелируют со степенью тяжести псориаза и хронической экземы, выраженной индексами PASI и EASI. Для псориаза коэффициент корреляции составил (с показателями индекса ОНI-S – $r = 0,19$; КПИ – $r = 0,17$; GI – $r = 0,20$; КПУ – $r = 0,20$). Для экземы коэффициент корреляции составил (с показателями индекса ОНI-S – $r = 0,19$; КПИ – $r = 0,30$; GI – $r = 0,20$; КПУ – $r = 0,20$).

3. Корреляция индекса степени тяжести кандидоза ротовой полости в баллах по шкале тяжести кандидоза ротовой полости со степенью тяжести псориаза, выраженного с помощью индекса PASI, составила $r = 0,36$ ($p < 0,05$), а корреляция индекса степени тяжести кандидоза ротовой полости со степенью тяжести экземы, выраженной с помощью индекса EASI, составила $r = 0,41$ ($p < 0,05$).

4. На основании определения чувствительности культур грибов *Candida* и степени тяжести кандидоза ротовой полости разработан комплексная схема терапии кандидоза ротовой полости у пациентов с псориазом и хронической экземой, включившая средства для местного применения: 1,4% раствор фенола в виде спрея с использованием 3 раза в день двумя циклами по 10 дней с перерывом в 10 дней; ванночек с бифидум-бактерином по 2 дозы 2 раза в день в течение месяца; аппликаций 3,44% масляного раствора витамина А

по 5-10 капель на 20 минут 3 раза в день, начиная с четвёртого дня терапии. Схема включила назначение адсорбентов (полифепан по 1 ст.л. внутрь 2 раза в день в течение 10 дней); витаминотерапии (витамины В2, В6, С, РР в суточных дозах 3 раза в день в течение месяца). При тяжелой степени кандидоза ротовой полости – флуконазол по 100 мг в день в течение 10 дней.

Данная схема позволяет достигнуть полного излечения кандидоза ротовой полости через 30 дней у лиц с псориазом и экземой в 66% случаев, что достоверно выше, чем при лечении традиционным методом (42,9%; и 19,1% $p < 0,05$).

5. Данный метод терапии наряду с разработанной схемой профилактики рецидивов, включившей применение зубной пасты с триклозаном для индивидуальной гигиены, обработку ротовой полости 1,4% раствором фенола в виде спрея 2 раза в день в течение 2 недель, а при тяжелых формах кандидоза ротовой полости назначение 150 мг флуконазола 1 раз в неделю в течение 3-4 недель после проведенного лечения, позволил снизить количество рецидивов в 4 раза в течение года наблюдения ($p < 0,05$).

Литература

1. Выхристенко, Л.Р. Клиническое значение дефицитов иммуноглобулинов у взрослых / Л.Р. Выхристенко, В.В. Янченко, Д.К. Новиков // Медицинские новости. – 2009. – № 5. – С. 28–32
2. Латышева, С.В. Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / С.В. Латышева // Современная стоматология. – 2007. – № 11. – С. 57–61.
3. Левончук, Е.А. Кандидозы слизистых оболочек полости рта / Е.А. Левончук // Современная стоматология. – 2006. – № 3. – С. 27–31.
4. Маев, И.В. Кандидоз пищевода / И.В. Маев, Г.А. Бусарова // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 44–50.
5. Characterization of specific anti-*Candida* IgM, IgA and IgE: diagnostic value in deep-seated infections / D. Aubert [et al.] // Mycoses. – 1996. – № 39 (5–6). – P. 169–76.
6. Hanel, H. High phospholipase-A activity of *Candida albicans* isolated from the intestine of psoriatic patients / H. Hanel, I. Menzel, H. Holzman // Mycoses. – 1988. – Vol. 131. – P. 451–453.

Поступила 03.12.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ *S. AUREUS* К ТРАДИЦИОННО ПРИМЕНЯЕМЫМ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ АНТИСЕПТИКАМ

КОСИНЕЦ А.Н., ФРОЛОВА А.В., ОКУЛИЧ В.К.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Ретроспективный анализ чувствительности / устойчивости к применяемым за период 1997-2009 гг. в хирургических отделениях лечебно-профилактических учреждений Витебской области синтетическим антисептикам проведен на штаммах *S. aureus*, изолированных из раневого содержимого пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями. Все выделенные штаммы обладали полирезистентностью к назначаемым антибиотикам. Полученные данные продемонстрировали нарастающую резистентность представителя грамположительных возбудителей хирургической инфекции *S. aureus* к синтетическим антисептикам и в тоже время сохранение высокой эффективности диоксида, перекиси водорода, хлоргексидина биглюконата, йодсодержащих антисептиков, что предполагает необходимость дальнейшей разработки средств на их основе и активное их включение в комплексную антимикробную терапию пациентов гнойной хирургии.

Ключевые слова: антисептики, антимикробная активность, раневая инфекция, *S. aureus*.

Abstract. The retrospective analysis of sensitivity / resistance to synthetic antiseptics used during the period from 1997 to 2009 at the surgical departments of treatment-and-prophylactic establishments of Vitebsk region was made on the strains of *S. aureus*, isolated from wound contents of the patients with pyo-inflammatory diseases and complications. All isolated strains possessed polyresistance to the administered antibiotics. The obtained data have shown the increasing resistance of the representative of Gram-positive causative agents of wound infections *S. aureus* to synthetic antiseptics and at the same time preservation of high efficacy of dioxidinum, hydrogen peroxide, chlorhexidin bigluconate, iodo-containing antiseptics, that presupposes the necessity of further development of medicinal preparations on their basis and their active use in complex antimicrobial therapy of purulent surgery patients.

Лечение хирургической инфекции с каждым годом не только не теряет своей актуальности, но и приобретает все новые и новые сложности. Совершенствование техники хирурга и рост числа хирургических вмешательств, повсеместное применение аппаратуры и инструментальных методов диагностики способствуют увеличению количества резервуаров и путей распространения возбудителей раневой инфекции [1-6].

Рациональная антибактериальная терапия занимает первоначальное место в лече-

нии любого инфекционного процесса. Но еще в 1958 г. участники IX Лондонского симпозиума микробиологов пришли к выводу, что возникновение устойчивых форм микробов является основным препятствием на пути эффективной химиотерапии [7]. Спустя десятки лет, несмотря на разработку новых, все более активных химиопрепаратов, прежде всего, антибиотиков, роль этого препятствия стала еще более значимой. Авторами отмечается, что 61,80% [8] и более 80% стафилококков [9] устойчивы к пенициллину, полусинтетическим пенициллинам, ампициллину, хлорамфениколу, некоторым цефалоспорином I-II поколения. Особую опасность представляет появление большого количества метициллин-резистен-

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

тного стафилококка у больных в стационарах различного профиля.

На сегодняшний день существует множество фактов как подтверждающих, так и опровергающих мнение о том, что антибиотикам присуща большая антимикробная активность, чем антисептикам. Последние, являясь факторами с узкой амплитудой активности, обладают более выраженной способностью к полному подавлению или элиминации бактериальной популяции в отличие от антибиотиков [10]. Поэтому значительная роль антисептических средств местного применения в комплексном ведении пациентов с гнойными ранами является вполне оправданной [4, 9, 11, 12]. А проблема возникновения госпитальных инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов, диктует необходимость поиска новых высокоэффективных антисептиков.

В настоящее время значительное место отводится изучению резистентности микроорганизмов к антибиотикам. Однако, по мнению многих ученых и практикующих хирургов, необходимо не меньше внимания уделять исследованию чувствительности / резистентности возбудителей раневой инфекции к антисептикам, традиционно используемым для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений. Для обоснования схем рациональной эмпирической антисептикотерапии в хирургии главными критериями выступают изучение видового состава возбудителей раневой инфекции, частоты их встречаемости, чувствительности к антисептическим средствам.

Цель настоящей работы – проанализировать данные многолетнего изучения антимикробной активности антисептических средств, применяемых в хирургических отделениях клиник Витебской области, для выявления наиболее перспективных из них в борьбе со стафилококковой раневой инфекцией на современном этапе.

Методы

Ретроспективный анализ чувствительности / устойчивости к применяемым за пе-

риод 1997-2009 гг. в хирургических отделениях клиник Витебской области синтетическим антисептикам проведен на 829 штаммах *Staphylococcus aureus*, изолированных из раневого содержимого пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, находившихся на лечении в РНПЦ «Инфекция в хирургии» и УЗ «2-я Витебская областная клиническая больница». Все штаммы проявляли множественную антибиотикорезистентность, что обуславливало сложность лечения и затягивало сроки пребывания пациентов в стационарах.

Для сравнительного изучения взяты следующие используемые антисептики: «Бетадин», «Раствор бриллиантовой зелени спиртовой 1%», «Диоксидин», «Инол», «Раствор йода спиртовой 5%», «Йодиол», «Йодонат», «Йодопирон», «Мирамистин», «Перекись водорода 3%», «Септомирин», «Септоцид Р плюс», «Септоцид синерджи», «Хлоргексидина биглюконат 0,02%», а также разработанные сотрудниками УО ВГМУ совместно с РУП «Бобруйский гидролизный завод» спиртосодержащие антисептики «Витасепт СКЗ», «Витасепт СКИ».

В качестве контролей использован стерильный физиологический раствор.

Оценка эффективности антисептиков проведена качественным и количественным методом. Так, *in vitro* выраженность антимикробной и антимикотической активности образцов в отношении музейных штаммов *S. aureus* ATCC 25923 и референс-штаммов, изолированных из патологического материала пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями и осложнениями, определена методом диффузии в агар [13]. На чашку Петри с мясопептонным агаром (МПА) вносилась взвесь 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл суточной культуры исследуемого штамма микроорганизма. Испытуемый образец (опыт) и стерильный физиологический раствор (контроль) в объеме 20 мкл вносились в лунки и после суточной инкубации в термостате при $t=37^\circ\text{C}$ измерялись зоны ингибирования роста микроорганизма. При отсутствии зоны подавления роста считалось, что антимикробная активность отсутствует.

Количественную оценку выраженности антимикробного эффекта антисептиков проводили с помощью разработанного метода количественного определения дозо- и времязависимого киллинга (антимикробной активности средства) [рационализаторские предложения А.В. Фроловой, В.К. Окулича, В.П. Булавкина № 9 от 11.01.10 г. и № 33 от 19.03.10 г.]. При визуальном и инструментальном осмотрах через 24 часа концентрация антисептика в лунках, в которых среда оставалась прозрачной, считалась эффективной или достаточной для подавления роста микроорганизма. За минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) принимали концентрацию средства в последней лунке, в которой отсутствовал рост микроорганизма.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных в хирургии данных показал, что наиболее часто стафилококки высеивались у пациентов с гнойными ранами травматического характера (80,65%), с послеоперационными осложнениями (72,54%), при фурункулезе (76%). У пациентов с флегмонами и абсцессами отмечалась их достоверно более частая встречаемость (50,53%) по сравнению с пациентами с бурситом (18,75%) ($p < 0,001$) и больными сахарным диабетом (44,11%) ($p < 0,001$). У пациентов с язвами стафилококки составили 32,91%, что достоверно превышает их количество при абсцессе брюшной полости и таза (11,67%), но достоверно ниже, чем при хроническом остеомиелите (58,69%) ($p < 0,001$).

При этом *S. aureus* наиболее часто изолирован у пациентов с хроническим остеомиелитом – 20,16% от всех изолятов данного возбудителя, с послеоперационными осложнениями – 14,92%, с фурункулами – 14,11%. У пациентов с флегмонами и абсцессами отмечалась его более частая встречаемость – 13,31% по сравнению с больными сахарным диабетом – 12,5% ($p > 0,05$), с лицами с гнойными ранами травматического характера – 11,29% ($p < 0,05$), с трофическими язвами – 9,68% ($p < 0,001$), с абсцессом брюшной полости и таза – 2,82% ($p < 0,001$), с бурситом – 1,21% ($p < 0,001$).

Известен тот факт, что рациональное назначение антибиотиков больным, как в период подготовки к операции, так и в послеоперационном периоде, предопределяет успех лечения. Однако выделенные в хирургии штаммы стафилококков проявили 100% резистентность к назначаемым ампициллину, гентамицину, цефтазидиму, цефалексину и были высоко устойчивы к пенициллину (97,5%), тетрациклину (66,1%), оксациллину (53,4%). Мало эффективными в отношении их оказались канамицин (50,6% устойчивых штаммов) и ампициллин+сульбактам (46,30%).

Проведенный *in vitro* скрининг показал, что в отношении изученных клинических изолятов *S. aureus* антисептики оказались достоверно более эффективными, чем антибиотики ($p < 0,001$), но они отличались между собой по выраженности антимикробной активности.

Методом диффузии в агар установлено, что, например, в 2009 г. достоверно наименьшей антимикробной активностью в отношении *S. aureus* обладали фурацилин, йодинол, септомирин, септоцид Р плюс (рисунок 1).

В таблице 1 приведен сравнительный анализ чувствительности основного возбудителя хирургической инфекции к исследуемым антисептикам.

Как видно из таблицы 1, диоксидин, перекись водорода, хлоргексидина биглюконат, йодсодержащие антисептики сохраняют высокую эффективность в отношении *S. aureus*, что предполагает необходимость дальнейшей разработки средств на их основе.

Входящие в состав современных антисептиков пропанол и изопропанол при их высокой антимикробной активности в низких концентрациях обладают раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки. В то же время спирт этиловый является малотоксичным антисептиком, который вызывает аллергические реакции крайне редко.

Микробиологические исследования показали, что выделенные штаммы возбудителей хирургической инфекции проявили 100% чувствительность к разработанным сотрудниками УО ВГМУ совместно с РУП «Бобруйский гидролизный завод» спиртосодержащим

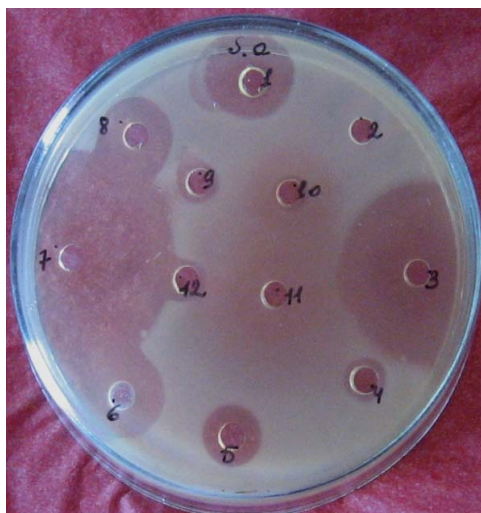


Рис. 1. Антимикробная активность антисептиков в отношении *S. aureus* (2009 г.):
1 – «Витасепт СКИ»; 2 – «Септомирин»; 3 – «Раствор йода спиртовой 5%»; 4 – «Инол»;
5 – «Бетадин»; 7 – «Йодонат»; 8 – «Диоксидин»; 9 – «Септоцид Р плюс»; 10 – «Йодинол».

Таблица 1

**Чувствительность *S. aureus* к традиционным синтетическим антисептикам
в период с 1997 по 2009 гг.**

Объект исследования	годы исследования			
	1997	2000	2005	2009
	% чувствительных штаммов			
Бетадин	100	100	98,68	91,40
Борная кислота	71,43	64,29	23,68	11,83
Бриллиантового зеленого спирт. р-р 1%	100	100	100	100
Гипохлорит натрия	85,71	77,14	43,42	40,86
Диоксидин	100	100	100	100
Инол	не использ.	не использ.	не использ.	70
Йода спирт. р-р 5%	100	100	100	100
Йодинол	76,79	72,86	40,79	16,13
Йодонат	100	100	100	100
Йодопирон	87,50	84,29	52,63	48,39
Мирамистин	100	100	100	97
Перекись водорода	100	100	100	100
Септомирин	не использ.	не использ.	не использ.	36,56
Септоцид Синерджи	100	100	94,74	90,32
Септоцид Р плюс	не использ.	не использ.	не использ.	87,10
Фурацилин	60,72	55,71	5,26	4,31
Фурагин	75,00	68,57	26,32	21,51
Хлоргексидин	85,71	78,58	51,32	46,24

антисептическим средствам «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» на основе бриллиантового зеленого и йода. Уровень выраженности антимикробной активности «Витасепт-СКЗ», «Витасепт-СКИ» в отношении исследованных тест-культур и клинических изолятов возбу-

телей хирургической инфекции приведен в таблице 2.

Приведенные в таблице 2 данные отражают эффективность антисептиков «Витасепт СКЗ» и «Витасепт СКИ» в отношении всех изученных возбудителей раневой инфекции,

Таблица 2

Антимикробная активность спиртосодержащих антисептических средств «Витасепт СКЗ» и «Витасепт СКИ» в отношении возбудителей хирургической инфекции

Объект исследования		1 Диаметр зоны ингибирования роста возбудителя, М±σ							
		2 эффективное разведение антисептиков							
		<i>Staphyl. aureus</i> (n=45)	<i>Bacil. subtilis</i> (n=20)	<i>E. coli</i> (n=30)	<i>Pseudomon. aeruginosa</i> (n=30)	<i>Acinetob. baumannii</i> (n=20)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=20)	<i>Proteus vulgaris</i> (n=20)	<i>C. albi-cans</i> (n=30)
«Витас.СКЗ»	1	13,29±0,3	13,7±0,38	13,17±0,32	10,53±0,28	18,1±0,3	10,7±0,47	10,4±0,11	23,07±0,38
	2	1:12	1:12	1:3	1:3	1:6	1:6	1:3	1:6
«Витас.СКИ»	1	18,13±0,31	18,77±0,51	17,13±0,77	16,53±0,42	17,95±0,27	18,45±0,38	10,4±0,11	17,13±0,75
	2	1:12	1:12	1:3	1:3	1:6	1:6	1:3	1:6

что позволяет их рекомендовать для обработки кожи вокруг трофических язв или спиц аппарата Илизарова, для туалета ран.

Заключение

Опираясь на полученные данные и на установленную ранее превалирующую роль грамположительной микрофлоры в развитии гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений, можно сделать следующие выводы:

1. Полученные данные продемонстрировали нарастающую резистентность грамположительного возбудителя хирургической инфекции *S. aureus* к синтетическим антисептикам, но эти средства оказались достоверно более эффективными, чем антибиотики ($p<0,001$).

2. В качестве наиболее перспективных для борьбы со стафилококковой хирургической инфекцией среди изученных антисептических препаратов выбраны диоксидин, перекись водорода, хлоргексидина биглюконат, йодсодержащие антисептики, что предполагает необходимость дальнейшей разработки средств на их основе.

3. Микробиологическими исследованиями подтверждено, что разработанные спиртосодержащие антисептики «Витасепт СКЗ» и «Витасепт СКИ» на основе бриллиантового зеленого и йода характеризуются высоким уровнем антимикробной активности в отношении не только *S. aureus*, но и других возбудителей раневой инфекции, и их использование с профилактической и лечебной целью позволит снизить частоту возникновения гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений в отделениях хирургического профиля.

тосодержащие антисептики «Витасепт СКЗ» и «Витасепт СКИ» на основе бриллиантового зеленого и йода характеризуются высоким уровнем антимикробной активности в отношении не только *S. aureus*, но и других возбудителей раневой инфекции, и их использование с профилактической и лечебной целью позволит снизить частоту возникновения гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных осложнений в отделениях хирургического профиля.

Литература

- Абаев, Ю.К. Современные особенности хирургической инфекции / Ю.К. Абаев // Вестн. хирургии. – 2005. – Т. 164, № 3. – С. 107–111.
- Блатун, Л.А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции / Л.А. Блатун // Врач. – 2005. – №1. – С. 3-5.
- Ерүхин, И.А. Инфекция в хирургии. Старая проблема накануне нового тысячелетия / И.А. Ерүхин // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 1998. – № 1. – С. 85-91.
- Ерүхин, И.А. Хирургические инфекции: руководство / И.А. Ерүхин, Б.Р. Гельфанд, С.А. Шляпников; под ред. И.А. Ерүхина. – СПб: Питер, 2003. – 864 с.
- Косинец, А.Н. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии: руководство / А.Н. Косинец, Ю.В. Стручков; под ред. А.Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.
- Козлов, Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р.С. Козлов.

- лов // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 16-30.
6. Нокс, Р. // Стратегия химиотерапии: Перев. с англ. – М., 1960. – С. 300-353.
7. Абаев, Ю.К. Устойчивость к антибиотикам и антисептикам возбудителей хирургической инфекции у детей / Ю.К. Абаев [и др.] // БМЖ. – 2005. – № 3. – С. 65-69.
8. Блатун, Л.А. Современные йодоформы в лечении и профилактике гнойно-воспалительных процессов / Л.А. Блатун [и др.] // Врач. – 2000. – № 12. – С. 22-25.
9. Красильников, А.П. Некоторые аспекты применения современных антисептиков / А.П. Красильников, Е.И. Гудкова, Н.Л. Рябцева // Стратегия и тактика применения антисептиков в медицине: материалы Междунар. конф., Винница, 2000. – 2-4 февраля 2001 г. – НИИ микробиологии; редкол.: А.П. Красильников. – Винница, 2001. – С. 315-316.
10. Даценко, Б.М. Теория и тактика местного лечения гнойных ран / Б.М. Даценко. – Киев: Здоров'я, 1995. – 380 с.
11. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блатун // Инфекц. и антимикроб. терап. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 25-29.
12. Скала, Л.З. Практические аспекты современной клинической микробиологии / Л.З. Скала. – Москва: Медицина, 1997. – 184 с.
-
-

Поступила 27.10.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.

ОСОБЕННОСТИ СУБЪЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Статья посвящена исследованию субъективного контроля студентов-медиков. У 432 студентов лечебного факультета были изучены следующие шкалы субъективного контроля: общей интернальности, интернальности в области достижений и интернальности в области неудач. Уровень субъективного контроля является одним из показателей социальной зрелости студента. Снижение уровня субъективного контроля ведет к эмоциональной неустойчивости, плохому самоконтролю, высокой напряженности, что может вызвать социальную дезадаптацию студентов. Анализ полученных результатов позволяет использовать методику диагностики уровня субъективного контроля Дж. Роттера в работе психологической службы, а также включить в комплекс психодиагностических методик, используемых на практических занятиях по курсу «Основы психологии и педагогики».

Ключевые слова: субъективный контроль, интернальность, ответственность, социально-психологическая адаптация, гендер.

Abstract. This article is devoted to the research of the subjective control of medical students. In 432 students of the medical faculty the following scales of the subjective control have been studied: the general internal control, internal control in the field of achievements and internal control in the field of failures. The level of the subjective control is one of the indices of social maturity of a student. The decrease of the level of the subjective control leads to emotional instability, poor self-control, high tension that may cause socioenvironmental deadadaptation of the students. The analysis of the received results allows to use the diagnosing technique of the subjective control level of J. Rotter in the work of psychological service and also to include it in psychodiagnostic techniques complex used at practical classes on the subject «The fundamentals of psychology and pedagogics».

Значимой личностной характеристикой, отражающей социальную зрелость личности и оказывающей существенное влияние на успешность учебной деятельности, является локус контроля. Локус контроля – важнейшая интегральная характеристика самосознания, связывающая чувство ответственности, готовность к активности и переживание «Я» [8].

Люди локализуют контроль над значимыми для себя событиями либо во внутреннем пространстве «Я» (интерналы), либо во

внешнем по отношению к себе пространстве (экстерналы). В первом случае человек полагает, что происходящее с ним зависит, прежде всего, от его психологических качеств и усилий, во втором – от стечения обстоятельств, влияния других людей и т.п.

Существует взаимосвязь разнообразных форм поведения и параметров личности с экстернальностью-интернальностью.

1. Конформное и уступчивое поведение в большей степени присуще людям с экстернальным локусом. Интерналы, в отличие от экстерналов, менее склонны подчиняться давлению других, сопротивляются, когда чувствуют, что ими манипулируют. Они реагируют

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Церковский А.Л.

сильнее, чем экстерналы, на утрату личной свободы.

2. Люди с интернальными локусами контроля лучше работают в одиночестве, чем под наблюдением. Для экстерналов характерно обратное.

3. Интерналы и экстерналы различаются по способам интерпретации разных социальных ситуаций, в частности по способам получения информации и по механизмам их каузального объяснения. Интерналы более активно ищут информацию и обычно более осведомлены о ситуации, чем экстерналы.

4. Исследования, связывающие интернальность-экстернальность с межличностными отношениями, показали, что интерналы более популярны, более благожелательны, более уверены в себе, проявляют большую терпимость.

5. Существует связь высокой интернальности с большей согласованностью образов реального и идеального «Я» [3].

Исследование самооценок людей с разными типами субъективного контроля показало, что люди с низкой интернальностью характеризуют себя как зависимых, нерешительных, неуверенных, несамостоятельных, суевливых, эгоистичных, несправедливых, враждебных, неискренних, раздражительных.

Люди с высоким уровнем субъективного контроля считают себя добрыми, независимыми, решительными, справедливыми, способными, дружелюбными, честными, самостоятельными, сдержанными.

Можно сказать, что уровень субъективного контроля связан с самооценкой, с ощущением человеком своей силы, достоинства, самостоятельности, ответственности за происходящее, с социальной зрелостью личности.

У интерналов обнаружена более активная, чем у экстерналов, позиция по отношению к своему здоровью: они лучше информированы о своем состоянии, больше заботятся о своем здоровье, чаще обращаются за профилактической помощью»[2].

Уровень субъективного контроля является одним из показателей социальной зрелости студента. Снижение уровня субъективного контроля ведет к эмоциональной неустой-

чивости, плохому самоконтролю, высокой напряженности, что может вызвать социальную дезадаптацию студентов [5].

Целью исследования является изучение особенностей субъективного контроля студентов 1, 3 и 5 курсов лечебного факультета.

Методы

Нами было обследовано 432 студента ВГМУ, из них 106 юношей (24,5%) и 326 девушек (75,5 %); средний возраст на момент исследования составил $21,81 \pm 1,3$ года.

В данном исследовании использована методика диагностики уровня субъективного контроля Дж. Роттера (УСК). Студентам предлагается 44 утверждения, касающиеся различных сторон жизни и отношения к ним. Им необходимо оценить каждое утверждение по бинарной системе «согласен – не согласен» [4].

Результаты

При исследовании особенностей субъективного контроля студентов изучались три основных его показателя (шкалы): общая интернальность, интернальность в области достижений и интернальность в области неудач.

Прежде всего, необходимо отметить, что данные общей интернальности соответствуют среднему уровню выраженности (согласно методике: 0-14 = низкий уровень, 15-29 = средний, 30-44 = высокий). При этом отмечается тенденция к увеличению общей интернальности от 1 курса к 5. На 1 курсе она составила $26,2 \pm 6,4$; на 3 курсе – $26,5 \pm 4,7$; на 5 курсе – $26,9 \pm 6,2$.

Интернальность в области достижений и интернальность в области неудач также соответствует среднему уровню выраженности (согласно методике: 0-4 = низкий уровень, 5-8 = средний, 9-12 = высокий). При этом также отмечается тенденция к росту этих показателей в процессе обучения в вузе. Интернальность в области достижений составляет: на 1 курсе $7,2 \pm 2,4$; на 3 курсе – $7,4 \pm 1,9$; на 5 курсе – $7,4 \pm 2,3$. Интернальность в области неудач соответственно: на 1 курсе $6,5 \pm 2,0$; на 3 курсе – $7,0 \pm 2,0$; на 5 курсе – $7,3 \pm 2,2$.

При изучении гендерных (половых) показателей интернальности юношей и девушек выявлены значимые различия в динамике общей интернальности в процессе обучения. Так, у юношей этот показатель составляет: на 1 курсе $25,6 \pm 8,6$; на 3 курсе – $28,2 \pm 4,6$; на 5 курсе – $28,2 \pm 6,8$. У девушек общая интернальность соответственно: на 1 курсе $26,8 \pm 4,4$; на 3 курсе – $24,8 \pm 4,9$; на 5 курсе – $25,6 \pm 5,6$. Данные общей интернальности свидетельствуют о повышении в процессе обучения этого показателя у юношей и колебании – у девушек.

Интернальность в области достижения у юношей составляет: на 1 курсе $7,2 \pm 2,7$; на 3 курсе – $8,0 \pm 1,8$; на 5 курсе – $7,7 \pm 2,7$. У девушек – на 1 курсе $7,2 \pm 2,0$; на 3 курсе – $6,7 \pm 2,0$; на 5 курсе – $7,7 \pm 2,7$. Данные интернальности в области достижений свидетельствуют о его колебании как у юношей, так и у девушек. При этом выявляются значимые различия его на 3 курсе.

Интернальность в области неудач у юношей составляет: на 1 курсе $5,8 \pm 2,6$; на 3 курсе – $7,3 \pm 2,0$; на 5 курсе – $7,4 \pm 2,1$. У девушек: на 1 курсе $7,1 \pm 1,4$; на 3 курсе – $6,6 \pm 1,9$; на 5 курсе – $7,2 \pm 2,3$. Данные интернальности в области

неудач свидетельствуют о его повышении в процессе обучения у юношей и колебании – у девушек. При этом выявляются значимые различия этого показателя на 1 курсе.

Данные исследования субъективного контроля представлены в таблице 1 и 2.

Обсуждение

Анализ полученных данных по отдельным шкалам субъективного контроля студентов необходимо проводить с учетом их психологической сущности.

1. Шкала общей интернальности. Высокий показатель по этой шкале соответствует высокому уровню субъективного контроля над любыми значимыми ситуациями. Такие люди считают, что большинство важных событий в их жизни было результатом их собственных действий, что они могут ими управлять и, следовательно, чувствуют свою собственную ответственность за эти события и за то, как складывается их жизнь в целом. Низкий показатель по этой шкале соответствует низкому уровню субъективного контроля. Такие люди не видят связи между своими действиями и значимыми для них событиями их жизни, не

Таблица 1

Показатели интернальности студентов

Шкалы	Курсы		
	1 курс	3 курс	5 курс
Общая интернальность	$26,2 \pm 6,4$	$26,5 \pm 4,7$	$26,9 \pm 6,2$
Интернальность в области достижений	$7,2 \pm 2,4$	$7,4 \pm 1,9$	$7,4 \pm 2,3$
Интернальность в области неудач	$6,5 \pm 2,0$	$7,0 \pm 2,0$	$7,3 \pm 2,2$

Таблица 2

Гендерные показатели интернальности студентов

Шкалы	Пол	Курсы		
		1 курс	3 курс	5 курс
Общая интернальность	Юноши	$25,6 \pm 8,6$	$28,2 \pm 4,6$	$28,2 \pm 6,8$
	Девушки	$26,8 \pm 4,4$	$24,8 \pm 4,9^*$	$25,6 \pm 5,6^*$
Интернальность в области достижений	Юноши	$7,2 \pm 2,7$	$8,0 \pm 1,8$	$7,7 \pm 2,7$
	Девушки	$7,2 \pm 2,0$	$6,7 \pm 2,0^*$	$6,9 \pm 2,2$
Интернальность в области неудач	Юноши	$5,8 \pm 2,6$	$7,3 \pm 2,0$	$7,4 \pm 2,1$
	Девушки	$7,1 \pm 1,4^*$	$6,6 \pm 1,9$	$7,2 \pm 2,3$

Приложение: * – $p < 0,05$.

считают себя способными контролировать их развитие и полагают, что большинство их является результатом случая или действий других людей.

2. Шкала интернальности в области достижений. Высокие показатели по этой шкале соответствуют высокому уровню субъективного контроля над эмоционально положительными событиями и ситуациями. Такие люди считают, что они добились сами всего хорошего, что было и есть в их жизни, и что они способны с успехом преследовать свои цели и в будущем. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что человек приписывает свои успехи, достижения и радости внешним обстоятельствам – везению, счастливой судьбе или помощи других людей.

3. Шкала интернальности в области неудач. Высокие показатели по этой шкале говорят о развитом чувстве субъективного контроля по отношению к отрицательным событиям и ситуациям, что проявляется в склонности обвинять самого себя в разнообразных неудачах, неприятностях и страданиях. Низкие показатели свидетельствуют о том, что испытуемый склонен приписывать ответственность за подобные события другим людям или считать их результатом невезения.

Полученные результаты исследования интернальности студентов можно объяснить тем, что поступление в вуз и сам процесс обучения требуют от студента настойчивости, упорства, хорошей работоспособности, самостоятельности, уверенности в своих силах. Молодые люди начинают сознавать, что события в их жизни явились результатом их собственной деятельности, они чувствуют свою ответственность за эти события и за то, как складывается их жизнь в целом. Однако у студентов разных курсов показатели по шкале интернальности неодинаковы. Уровень субъективного контроля не является величиной постоянной: он может изменяться в зависимости от ситуации.

Из многочисленных факторов, влияющих на уровень субъективного контроля, на первый план следует поставить уровень социально-психологической адаптации студента [7].

Качество социально-психологической адаптации студента-медика определяется принятием себя как носителя новой социальной роли – студента медицинского вуза, как члена студенческой группы и как будущего специалиста-медика с глубоким осмыслением социальной ответственности за результаты не только собственного интеллектуального труда, но и качество учебы своих товарищей.

Проблемы, возникающие в процессе адаптации, ведут к тому, что уровень субъективного контроля у студентов изменяется. Можно выявить ряд закономерностей изменения показателей интернальности.

На первом курсе молодой человек сталкивается с новыми для него системой обучения и социальной средой, изменяется сам образ жизни. Это вносит изменения в психологическую структуру личности, вызывает повышенную напряженность, затрудняет процесс адаптации и обуславливает низкую относительно более старших курсов общую интернальность студентов.

На третьем и пятом курсах отмечается тенденция к повышению как общей интернальности, так и интернальности в области достижений и неудач. Эти изменения взаимосвязаны как успешным процессом социально-психологической адаптации студентов, так и их успешным личностным развитием.

Гендерный анализ полученных данных свидетельствует о преобладании интернального локуса контроля у юношей практически по всем изучаемым шкалам. Исключение составляет общая интернальность и интернальность в области неудач у юношей 1 курса. Это согласуется с имеющимися в литературе данными [1].

Это может быть обусловлено сложностью социально-психологической адаптации юношей при переходе из одной образовательной системы (школы, гимназии) в другую (университет).

Учитывая нацеленность юношей на результат учебной деятельности, по которой о них судят как о мужчинах, можно объяснить и преобладающую тенденцию к повышению интернальности у юношей в процессе обучения.

Рост интернальности у юношей подтверждается ранее выявленными гендерными особенностями копинг-поведения (поведения, способствующего совладанию с трудными жизненными ситуациями) студентов-медиков [6].

Юношам для достижения успеха в учебе необходима мобилизация собственных ресурсов при постоянной нацеленности на результат. Девушки-студентки при обучении используют более широкий набор стратегий и стилей совладания. При этом они активно используют социальную поддержку.

Заключение

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1) процесс социально-психологической адаптации оказывает психокоррекционное воздействие на личность студентов-медиков через повышение интернальности;

2) обнаружены более высокие показатели интернальности у юношей, а также выявлена тенденция к повышению интернальности у них в процессе обучения;

3) методику диагностики уровня субъективного контроля Дж. Роттера (УСК) можно

использовать в работе психологической службы для мониторинга процесса социально-психологической адаптации студентов-медиков, а также на практических занятиях по курсу «Основы психологии и педагогики».

Литература

1. Бендас, Т. В. Гендерная психология / Т. В. Бендас. – СПб.: Питер, 2006. – 431 с.
2. Бернс, Р. Развитие Я-концепции и воспитание / Р. Бернс. – М.: Прогресс, 1986. – 422 с.
3. Муздыбаев, К. Лocus контроля личности / К. Муздыбаев // Психология ответственности. – Л.: Наука, 1988. – С. 43-89.
4. Реан, А. А. Психология изучения личности / А. А. Реан. – СПб.: Изд-во Михайлова В. А., 1999. – 288 с.
5. Секун, В. М. Психологическая активность / В. М. Секун. – Мн.: Адукацыя і выхаванне, 1996. – 279 с.
6. Церковский, А. Л. Копинг-поведение студентов медицинского вуза / А. Л. Церковский // Вестник ВГМУ. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 118-127.
7. Церковский, А. Л. Социально-психологическая адаптация студента-медика и копинг-стратегии / А. Л. Церковский // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. мат. 60 науч. сессии сотрудников ун-та, посвящ. 60-летию Победы в Великой Отечественной войне. – Витебск: ВГМУ, 2005. – С. 697-699.
8. Rotter, J. Social problems and misconception related to the construct of internal versus external control of reinforcement / J. Rotter // Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1981. – Vol. 43. – P. 56-67.

Поступила 05.03.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.

СЛУЧАЙ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА У РЕБЕНКА

КУРЯКОВА Л.Ю.*, ПЕТРОВА Н.Н.*, КЛИШО В.Е.**

УЗ «Витебская детская областная клиническая больница»*,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра педиатрии**

Резюме. Гиперинсулинизм представляет собой состояние, обусловленное неадекватной секрецией инсулина β -клетками поджелудочной железы новорожденного. Его причинами могут быть как компенсаторная гиперплазия этих клеток вследствие гипергликемии у матери, так и инсулинома, незидиобластоз и некоторые другие врожденные заболевания. Под нашим наблюдением находился новорожденный ребенок, у которого наблюдалась устойчивая гипогликемия, резистентная к проводимой терапии. В ходе обследования ему был выставлен диагноз «врожденный гиперинсулинизм». Диагноз подтвержден молекулярно-генетическим методом. В последующем была подобрана специфическая терапия, в результате чего состояние ребенка было компенсировано.

Ключевые слова: гиперинсулинемия, гипогликемия, соматотропный гормон.

Abstract. Hyperinsulinism is a condition caused by inadequate secretion of insulin by β -cells of the newborn's pancreas. The causes of it can be both compensatory hyperplasia of these cells due to mother's hyperglycemia and insulinoma, nesidioblastosis and some other congenital diseases. Under our observation there was a newborn child in whom steady hypoglycemia, resistant to the employed therapy was noted. During the examination the diagnosis «congenital hyperinsulinism» was made. The diagnosis was proved by means of molecular-genetic method. Thereafter specific therapy was chosen, as a result of which the condition of this child was compensated.

Гиперинсулинемия и дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, соматотропного гормона, глюкагона) – наиболее вероятные причины стойкой гипогликемии у новорожденных. Наиболее частые причины гиперинсулинемии у новорожденных – гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или незидиобластоз [1]. Тип дисплазии может быть установлен только гистологическим исследованием ткани поджелудочной железы (биопсия во время панкреатэктомии или аутопсия). Вашему вниманию предоставляется клинический случай диагностики редкой патологии – врожденного гиперинсулинизма [2].

Ребенок М. (муж.), дата рождения 11.11.08, переведен из родильного дома на восьмые сутки в УЗ «ВДОКБ» в тяжелом состоянии с резко сниженным мышечным тонусом и двигательной активностью, с отсутствием физиологических рефлексов, со склонностью к брадикардии (ЧСС 120 в мин).

Ребенок от 2-й беременности (1-ая беременность – дочь, 6 лет, здорова) на фоне ОРВИ во втором и третьем триместрах без повышения температуры, в 36 недель анемия. Роды в сроке 40 недель гестации (преждевременное излитие околоплодных вод). Чрезмерная прибавка массы тела. Вес при рождении 3900, длина 55 см., окружность головы 36 см., окружность груди 34 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. В первые сутки у ребенка

наблюдался приступ апноэ с цианозом, через несколько часов приступ повторился. Ребенок взят на ИВЛ. При обследовании обнаружено снижения сахара в крови, для дальнейшего обследования ребенок переведен в РАО ВДОКБ.

Общий анализ крови, мочи, рентген легких, УЗИ органов брюшной полости и головного мозга, ЭКГ без особенностей. После проведенной коррекции гипогликемии состояние ребенка стабилизировалось, но сохранялась тенденция к гипогликемии на фоне постоянной инфузии высококонцентрированной глюкозы (гликемия 1,92 – 2,19).

Выставлен диагноз: незидиобластоз? Энцефалопатия новорожденного, острый период, синдром угнетения центральной нервной системы. Ребенок направлен в г. Минск для обследования в условиях РНПЦ «Мать и дитя» и УЗ «2-я городская детская клиническая больница г. Минска»

Сделано МРТ головного мозга (5.12.08): без патологии

Выполнено КТ органов брюшной полости (28.11.08): поджелудочная железа увеличена в размерах: головка 13 мм, тело 12 мм, хвост 11 мм. При внутривенном контрастном усилении в области головки определяется зона накопления контраста до 6 мм с плотностью 89-90Е (инсулинома?)

Осмотрен генетиком 15.01.09. Заключение: Врожденные особенности развития в пределах физиологической вариабельности. Наследственные болезни обмена? (Гликогеноз?) Селективный скрининг на наследственные болезни обмена – норма, MASS-спектрометрия – норма.

Кровь на гормоны натошак 12.01.09: С-пептид – 2712,86 пмоль/л (сахар крови 0,46 ммоль/л). От 4.02.09 С-пептид – 2198,12 пмоль/л.

Ребенок неоднократно обследован в условиях эндокринологического научного центра НИИ детской эндокринологии г. Москвы, где ему установлен диагноз: врожденный гиперинсулинизм. Диагноз подтвержден молекулярно-генетически: выявлена гетерозиготная мутация R74L (de novo) в гене ABCC8.

Гормональный профиль (25.02.09) (на фоне гипогликемии 2,4 ммоль/л): Инсулин 34,8 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 7,5 нг/мл (1,1-4,4).

В настоящий момент по основному заболеванию ребенок компенсирован (гликемия 4,5-5,5 ммоль/л). Получает сандостатин (аналог соматостатина, подавляющего секрецию инсулина) с 25.02.09 в дозе 0,4 мг/сутки, в настоящее время доза снижена до 0,325 мг/сутки учитывая стабильную нормогликемию с тенденцией к гипергликемии (4,7-6,8 ммоль/л). В связи с высоким риском развития ЖКБ на фоне приема сандостатина, а также лабораторными показателями, свидетельствующими о подавлении секреции гормона роста, рекомендована замена сандостатина на прогликен (диазоксид) под контролем гликемии.

Литература

1. Козлова, С.И. Наследственные синдромы и МГК / С.И. Козлова, Н.С. Демикова, Е.Е. Семанова. – М.: Приктика, 1996. – 416 с.
2. Lipson, M.H. Common neonatal syndromes / M.H. Lipson // Seminars in fetal and neonatal medicine. – 2005. – Vol. 10. – P. 1283

Поступила 14.08.2010 г.
Принята в печать 06.12.2010 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:
аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;

список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна содержать: вводную часть, краткое описание методов, результатов исследования 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 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Уважаемые коллеги!

*Редакция журнала «Вестник ВГМУ» поздравляет Вас
с Новым 2011 годом*

и благодарит за сотрудничество и поддержку подпиской.

*Наш индекс: • для индивидуальных подписчиков - 00021;
• для организаций - 00040.*



Подписано в печать 30.12.2010

Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 20.34

Тираж 100 экз. Заказ № 995 .

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.