

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 10

№ 1

2011



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 10

№1

2011

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 (Минск),
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:

И.А. Бебешко, Л.М. Родкина

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

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

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

ISSN 1607-9906

© Витебский государственный медицинский университет, 2011

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Церковский А.Л.

Современные взгляды на проблему стрессоустойчивости

Физиология

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

Влияние композиции «Талерин» на фонд свободных аминокислот сердца при субхронической алкогольной интоксикации

Денисенко В.Л., Гаин Ю.М., Шахрай С.В., Веремей Э.И., Журба В.А., Рукаль В.М., Гаин М.Ю.

Моделирование обтурационной толстокишечной непроходимости у лабораторных животных

Биохимия

Куликов В.А.

Обратный транспорт холестерина из макрофагов

Гистология, цитология, эмбриология

Соболевская И.С., Грушин В.Н., Мяделец О.Д., Кичигина Т.Н.

Морфология липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека в зависимости от топографии

Кардиология

Сиваков В.П.

Вариабельность ритма сердца – периоды формирования представлений о модуляции сердечного ритма и перспективные направления дальнейших исследований

Внутренние болезни

Козловский В.И., Дубас И.О.

Агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и деформируемость эритроцитов у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенной внегоспитальной пневмонии

Лагутчев В.В.

Прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

CONTENTS

Review

6

Tserkovsky A.L.

Modern views on the problem of stress resistance

Physiology

20

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

«Talerin» preparation effect on free amino acids pool in subchronic alcohol intoxication

25

Denisenko V.L., Gain Y.M., Shakhrai S.V., Veremey E.I., Zhurba V.A., Rukal V.M., Gain M.Y.

Modeling of occlusive large-bowel obstruction in laboratory animals

Biochemistry

33

Kulikov V.A.

Reverse transport of cholesterol from macrophages

Histology, cytology, embryology

41

Sobolevskaya I.S., Grushin V.N., Myadelets O.D., Kichigina T.N.

Morphology of lipid-containing and lipid-synthesizing structures of the human skin depending on topography

Cardiology

47

Sivakov V.P.

Cardiac rhythm variability - the periods of forming conceptions about modulation of heart rate and promising directions of further investigations

Internal medicine

54

Kozlovsky V.I., Dubas I.O.

Aggregation of the suspension of leukocytes and platelets and erythrocyte deformability in patients with arterial hypertension after survived community-acquired pneumonia

62

Lagutchev V.V.

The prognosis of cardiovascular complications development in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries

Щупакова А.Н., Лагутчев В.В.

Оценка взаимосвязи иммунного статуса и холестерина профиля у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Педиатрия**Струповец И.Н.**

Минимальные повреждения ЦНС в раннем неонатальном периоде и их роль в развитии ДЦП у недоношенных детей

Семёнова О.В.

Группа риска детей по патологии билиарного тракта

Хирургия**Хрыщанович В.Я., Третяк С.И.**

Проблемы заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза

Окулич В.К., Федянин С.Д., Плотников Ф.В., Булавкин В.П., Коваленко А.А., Зубарева И.В., Мацкевич Е.Л.

Рациональное использование антибиотиков в лечении гнойно-некротических форм диабетической стопы

Онкология**Крылов А.Ю.**

Иммуногистохимический анализ синхронного первично-множественного рака желудка

Гигиена и экология**Крылов А.Ю., Малашенко С.В., Давыдов В.Н.**

Мониторинг содержания ^{137}Cs в печени умерших жителей Витебской и Гомельской областей Республики Беларусь

Черкасова О.А., Иванов В.С.

Промышленные предприятия г. Витебска как источник загрязнения почв тяжелыми металлами

Судебная медицина**Денисенко А.Г.**

Определение количества В-лимфоцитов методом фенотипирования с анти-CD22 диагностикумом в различные промежутки после наступления смерти

Стоматология**Бутвиловский А.В., Барковский Е.В., Кармалькова И.С.**

Химические основы деминерализации и реминерализации эмали зубов

69

Shchupakova A.N., Lagutchev V.V.

The assessment of interrelation between immune status and cholesterol profile in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries

Pediatrics

77

Strupovets I.N.

Minimum CNS damages in the early neonatal period and their role in the development of infantile cerebral paralysis in premature babies

81

Semyonova O.V.

Biliary tract pathology risk group of children

Surgery

89

Khryshchanovich V.Y., Tretyak S.I.

The problems of replacement therapy in postsurgical hypothyroidism

99

Okulich V.K., Fedyanin S.D., Plotnikov F.V., Bulavkin V.P., Kovalenko A.A., Zubareva I.V., Matskevich E.L.

Rational use of antibiotics in the treatment of pyonecrotic forms of diabetic foot

Oncology

112

Krylov A.Y.

Immunohistochemical analysis of synchronous multifocal carcinoma of the stomach

Hygiene and ecology

117

Krylov A.Y., Malashenko S.V., Davydov V.N.

Monitoring of ^{137}Cs content in the liver of the deceased residents of Vitebsk and Gomel regions of the Republic of Belarus

122

Cherkasova O.A., Ivanov V.S.

Industrial enterprises of the town of Vitebsk as a source of soil pollution with heavy metals

Forensic medicine

132

Denisenko A.G.

The determination of B-lymphocytes by the method of rosetting with anti-CD22 diagnosticum at different intervals after death

Stomatology

138

Butvilovsky A.V., Barkovsky E.V., Karmalkova I.S.

Chemical foundations of teeth enamel demineralization and remineralization

Чернявский Ю.П., Кавецкий В.П.
Современные подходы к устранению малых
дефектов зубного ряда

Кабанова А.А., Окулич В.К., Богдан Н.Ю.
Миелопероксидаза ротовой жидкости у пациентов с
одонтогенными флегмонами

Правила для авторов

145 Chernyavsky Y.P., Kavetsky V.P.
Modern approaches to correction of minor dentition
defects

149 Kabanova A.A., Okulich V.K., Bogdan N.Y.
Myeloperoxidase of the oral fluid in patients with
odontogenic phlegmons

154 Instructions for authors

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ

ЦЕРКОВСКИЙ А.Л.

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

Резюме. Целью обзорной статьи является актуализация проблемы стрессоустойчивости в системе высшего образования через рассмотрение наиболее актуальных ее аспектов.

Социально—психологическая и медицинская значимость стрессоустойчивости определяется непосредственной связью ее с благополучием, психическим и физическим здоровьем человека, эффективностью его деятельности и поведения.

В статье рассматриваются основные аспекты проблемы стрессоустойчивости: феноменология, индивидуально-личностные (личности типа А; сила, инертность-подвижность, уравновешенность нервных процессов; темперамент; тревожность; гендер, мотивация и установки; самооценка) и субъектные (индивидуальный стиль деятельности и стили копинг-поведения) детерминирующие факторы стрессоустойчивости.

В статье также отражены такие актуальные аспекты проблемы, как влияние стрессоустойчивости на здоровье человека, на процесс обучения в вузе и на педагогическую деятельность.

Ключевые слова: стресс, психическая устойчивость к стрессу, стрессоустойчивость, индивидуально-личностные и субъектные факторы стрессоустойчивости.

Abstract. The aim of this review article is to focus on the problem of stress resistance in the system of higher education by dint of its most urgent aspects consideration.

Sociopsychological and medical significance of stress resistance is determined by its direct connection with the well-being, individual's mental and physical health, the effectiveness of his or her activity and behaviour.

The article deals with the main aspects of stress tolerance problem: phenomenology, individuality, personality (type A personality; power, inactivity-lability, steadiness of nerve processes; temperament; anxiety; gender; motivation and purposes; self-appraisal) and subjective (personal style and the styles of coping behaviour) determinative factors of stress resistance.

The article also concerns such important aspects as the influence of stress resistance on human health, educational process at the university, as well as the teaching activity.

На современном этапе развития отечественной системы высшего образования главной задачей является обеспечение его качества, формирование активной, здоровой, конкурентоспособной личности профессионала и гражданина. Однако полно-

ценное решение данной задачи представляется затруднительным без организации целенаправленных усилий по развитию ряда индивидуальных психологических особенностей человека, среди которых особое место занимает стрессоустойчивость.

Несмотря на то, что проблеме стресса посвящено большое количество работ [1, 9, 13, 17, 24, 25, 39, 47, 60, 66, 67, 68, 69], публика-

ций, содержащих исследование стрессоустойчивости, относительно немного. Современные исследователи обращают особое внимание на выявление детерминант устойчивости к психическому стрессу, ее проявлений в учебной деятельности, а также роли в профессиональном становлении молодого специалиста [6, 9, 25, 49, 64, 66].

Вместе с тем особый интерес представляет феномен стрессоустойчивости личности студентов из-за своей связи с успешностью учебной деятельности и недостаточной изученностью.

Актуализирует рассмотрение устойчивости студентов к стрессу появление дисгармоничных и деформирующих компонентов, негативно влияющих на качество жизни студента и становление его как профессионала, что не способствует развитию стрессоустойчивости.

В современной научной литературе проблему стрессоустойчивости разрабатывали такие ученые, как Л.М. Аболин, А.Ю. Маленова, А.А. Баранов, Б.Х. Варданян, В.А. Бодров, М.Ю. Денисов, Л.В. Куликов, А.В. Либина, А.В. Либин, Л.А. Китаев-Смык, А.А. Реан, С.В. Субботин и др. [1, 8, 9, 11, 18, 25, 28, 29, 32, 43, 49].

В работах Л.И. Анцыферовой, Л.Г. Дикой устойчивость, зрелость личности связывается с умением человека ориентироваться на определенные цели, с характером временной перспективы, организацией своей деятельности [6, 19].

Проблеме влияния личностного фактора в преодолении стресса посвящены работы В.И. Медведева, В.Э. Мильмана, В.Д. Небылицына, Г.С. Никифорова и др. [35, 37, 39, 40].

Особый интерес уделяется проблеме поведения личности по отношению к трудным жизненным обстоятельствам, возникающим в процессе копинг-жизнедеятельности, называемой копинг-стратегиями поведения.

Основные подходы отражены исследователями R. Lazarus, P. Thoits [65, 66, 71]. Специфика развития стрессоустойчивости студентов раскрывается в работах А.А. Реана, Т.В. Середы, М.Л. Тышковой, А.Ю. Маленовой, О.В. Лозгачевой [30, 32, 43, 48, 53].

Данные подходы могут позволить оптимизировать исследование стрессоустойчивости у студентов медицинского вуза.

Целью обзорной статьи является актуализация проблемы стрессоустойчивости в системе высшего образования через рассмотрение наиболее актуальных ее аспектов.

Феноменологический аспект стрессоустойчивости

На данный момент в психологической науке сложилось большое многообразие определений понятия «стрессоустойчивость».

Так, под термином «стрессоустойчивость» С.В. Субботин (1992) понимает такие частные его составляющие, как эмоциональная устойчивость, психологическая устойчивость к стрессу, стресс-резистентность, фрустрационная толерантность. Этот взгляд на феномен стрессоустойчивости является довольно распространенным [49].

В инженерной психологии проблема стрессоустойчивости рассматривается как устойчивость деятельности человека–оператора в экстремальных (особых) условиях, где она анализируется в единстве трех ее аспектов: предметно-действенного, физиологического и психологического.

И если, как заявляет В.А. Бодров (1998), предметно-действенный анализ устойчивости отражает результирующие параметры деятельности, характеризующие изменения предмета труда, его эффективность и качество, то физиологический и психологический подходы определяют процессуальные поддержания и обеспечения устойчивой деятельности [9].

Б.Х. Варданян (1983) определяет стрессоустойчивость как особое взаимодействие всех компонентов психической деятельности, в том числе эмоциональных: «Стрессоустойчивость можно более конкретно определить как свойство личности, обеспечивающее гармоничное отношение между всеми компонентами психической деятельности в эмоциогенной ситуации и тем самым содействующее успешному выполнению деятельности» [11].

На одну из существенных сторон стрессоустойчивости обращает свое внимание П.Б. Зильберман (1984), говоря о том, что устойчивость может быть нецелесообразным явлением, характеризующим отсутствие адекват-

ного отражения изменившейся ситуации, свидетельствующим о недостаточной гибкости, приспособляемости. Он же предлагает свою трактовку стрессоустойчивости, понимая под ней «...интегративное свойство личности, характеризующееся таким взаимодействием эмоциональных, волевых, интеллектуальных и мотивационных компонентов психической деятельности индивидуума, которое обеспечивает оптимально успешное достижение цели деятельности в сложной эмотивной обстановке» [21].

Близкое по сути определение стрессоустойчивости с позиций теории интегральной индивидуальности В.С. Мерлина (1986) предлагает в своем диссертационном исследовании С.В. Субботин:

«Стрессоустойчивость — это индивидуальная психологическая особенность, заключающаяся в специфической взаимосвязи разнородных свойств интегральной индивидуальности, что обеспечивает биологический, физиологический и психологический гомеостаз системы и ведет к оптимальному взаимодействию субъекта с окружающей средой в различных условиях жизнедеятельности и деятельности» [49].

Как следует из всех приведенных определений стрессоустойчивости, данный феномен (качество, черта, свойство) рассматривается в основном с функциональных позиций, как характеристика, влияющая на продуктивность (успешность) деятельности.

И только в определениях Б.Х. Варданяна и С.В. Субботина прослеживается идея о двойственной природе стрессоустойчивости [11, 49].

Эта особенность проявляется в рассмотрении стрессоустойчивости как свойства, влияющего на результат деятельности (успешность—неуспешность), и как характеристики, обеспечивающей гомеостаз личности как системы. А с этих позиций можно рассматривать стрессоустойчивость как показатель деятельности (внешний) и личностный (внутренний).

«Внутренний» личностный компонент стрессоустойчивости проявляет свою активность при несоответствии потенций субъекта условиям, требованиям конкретной дея-

тельности. Роль этого компонента заключается в выработке такой системы защиты личности от стресс-факторов, которая обеспечила бы устойчивость (защищенность) человека от развития дистрессового состояния.

Индивидуально-личностные факторы стрессоустойчивости

Личности типа А

Большое количество работ посвящено анализу устойчивости к стрессу индивидов типа А. Многие исследователи констатируют большую подверженность стрессу людей типа А (коронарный тип).

Так, А.Г. Маклаков, С.Д. Положенцев, Д.А. Руднев (1993) приводят данные, свидетельствующие о высокой вероятности развития ишемической болезни сердца у молодых людей типа А в условиях длительных психоэмоциональных нагрузок [31].

Те же выводы, но уже относительно представителей всех возрастных групп, содержатся в работах В.Н. Васильева [12].

К.В. Судаков подчеркивает зависимость обеспечения индивидуальной устойчивости к эмоциональному стрессу от сформированности соответствующих механизмов симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой функциональных систем [50].

Подчеркивая большую подверженность стрессу представителей типа А, зарубежные авторы отмечают их склонность к неадекватной оценке стоящих перед ними задач, поспешность в принятии решений [63].

Сила нервной системы

Если рассмотреть в связи с детерминацией стрессоустойчивости нейродинамическую группу индивидуальных характеристик человека, которая, по определению Б.Г. Ананьева, входит в класс первичных индивидуально-типических свойств, то мы увидим, что имеющиеся результаты здесь не вполне однозначны [3].

Так, Е.П. Ильин отмечает, что при небольшой и средней степени психоэмоционального напряжения эффективность деятельности возрастает у всех людей, независимо от

того, какие типологические особенности проявления свойств нервной системы им присущи [22]. Однако при большом напряжении раньше ухудшается эффективность деятельности у лиц со слабой нервной системой. Представители с высокой выраженностью силы нервных процессов проявляют большую устойчивость к значительному психоэмоциональному напряжению, тогда как при средней стрессогенности субъекты со слабой нервной системой демонстрируют высокую эффективность деятельности, иногда даже опережая лиц с сильной нервной системой. При дальнейшем увеличении интенсивности деятельности, повышении значимости результата труда происходит снижение эффективности деятельности у лиц со слабой нервной системой. В то же время у представителей сильного типа в подобных условиях происходит мобилизация ресурсов и, как ее следствие, – рост результативности деятельности.

Исследования А.А. Коротаева подтверждают тот факт, что лица со слабой нервной системой значительно более неустойчивы к любым видам стресса по сравнению с представителями сильного типа нервной системы [27].

В целом, отмечая большую подверженность лиц со слабой нервной системой дистрессу, Е.П. Ильин (2008) объясняет данное явление тем, что у «слабых» субъектов в покое энерготраты выше и это свидетельствует о меньших энергетических ресурсах, которые могут быть мобилизованы в условиях стресса [22].

Инертность и подвижность

Анализируя другое свойство нейродинамики инертность–подвижность, Е.М. Борисова доказала, что субъекты с подвижностью нервных процессов отличаются высокой работоспособностью в напряженных условиях [10]. Лица с инертностью характеризуются пониженной активностью, высокой тревожностью, замкнутостью, срывами в деятельности. Эти качества, в целом, являются индикаторами низкой стрессоустойчивости.

Г.С. Никифоров с соавторами показали, что большая успешность у выпускников летных училищ – летная деятельность, безусловно, является стрессогенной (хотя исследова-

ние и проводилось при работе на тренажерах) – свойственна лицам с подвижностью нервных процессов [40].

О пользе высокой подвижности нервных процессов в труде операторов химических производств свидетельствует работа З.Г. Туровской, Е.Л. Бережковской и Э.М. Александровской [52].

Также экстремальность ситуации является постоянным фоном и в широко распространенной профессии водителя городского транспорта, где высокая надежность деятельности и низкая аварийность связывается В.А. Трошихиным и его соавторами с высокой подвижностью нервных процессов [51]. Хотя ими оговаривается, что водители с инертностью нервных процессов сравнительно редко нарушают правила дорожного движения, но подвержены большей аварийности. Отмечается, что самая высокая надежность в вождении наблюдается у лиц со средней степенью подвижности нервных процессов и сильной нервной системой.

Уравновешенность нервных процессов

В работах Я. Рейковского и Л.М. Митиной показано, что нарушение баланса (уравновешенности) нервных процессов сопровождается понижением резистентности к стрессу [38, 44].

Можно утверждать, что в большинстве экстремальных видов деятельности, насыщенных неожиданными, сверхсложными, низкостереотипными задачами, большие шансы на успех сопутствуют лицам с сильной, подвижной и уравновешенной нервной системой, обеспечивающей высокую помехоустойчивость и стрессоустойчивость.

Но это положение не переносимо на все виды профессиональной активности, имеющие стрессогены, в которых продуктивность деятельности и противодействие профессиональным стресс-факторам опосредуется личностными и операциональными характеристиками субъекта деятельности.

Темперамент

Совокупность важнейших свойств индивида и их сложных образований выступает

в наиболее интегративной форме в виде темперамента [3, 46].

В истории учения о личности исследователи выдвигали разные теории темперамента в зависимости от рассмотрения ими факторов, которые обуславливают проявления темперамента.

По мнению Айзенка (1960), темперамент характеризуется двумя линейно-ортодоксальными симптомокомплексами: экстравертированностью, интровертированностью и нейротизмом, которые имеют непрерывный и нормальный характер распределения [62].

Р. Кеттелл выделил ряд факторов, относящихся как к темпераменту, так и к характеру, которые по отношению друг к другу независимы и автономны в общей структуре личности [61].

Другая группа ученых (К.Г. Юнг, 1995; G.W. Allport, 1937) признает существование типов темперамента и рассматривает его как прерывистую, качественную характеристику индивидуальных различий.

Одно время широкое распространение получили так называемые морфологические теории темперамента (Э. Кречмер; У. Шелдон), усматривавшие основу индивидуальных различий в особенностях конституциональной организации.

Теоретически значительно более обоснованно учение И.П. Павлова (1951) о том, что именно нервная система представляет собой тот субстрат, который детерминирует психофизиологические характеристики поведения.

Развивая учения И.П. Павлова, В.Д. Небылицын выделяет три основных компонента в структуре темперамента: общую психическую активность человека; двигательный компонент; «эмоциональность» (впечатлительность, импульсивность, эмоциональную лабильность) [39].

В.С. Мерлин под типом темперамента понимает закономерность связей определенных свойств темперамента, к которым он относит следующие психические свойства: сензитивность; эмоциональную возбудимость; активность; реактивность; соотношение активности и реактивности; темп реакций; ри-

гидность—пластичность; экстравертированность—интровертированность [36].

Польский психолог Я. Рейковский приводит данные о зависимости эмоциональной устойчивости от реактивности [44].

А.В. Махнач и Ю.В. Бушов (1988) определяют целый ряд темпераментных свойств, обуславливающих протекание стресса: экстраверсия, ригидность, импульсивность, тип направленности реакций во фрустрирующих ситуациях [34].

Тревожность

Большинство исследователей (А.А. Баранов, 1995; В.Э. Мильман, 1983; Л.М. Митина, 1992) отмечают прямую однонаправленную зависимость степени выраженности тревожности и меры подверженности стрессу [8, 37, 38].

Они склонны считать тревожность более природно обусловленным свойством человека, нежели характерологической особенностью личности.

Оно детерминирует всю систему отношений человека и очень тесно связано с такими нейродинамическими и темпераментными свойствами, как слабая нервная система, неуравновешенность нервных процессов [22], сензитивность и эмоциональная возбудимость [36].

Исследование И.Н. Ярушиной (1993) показало, что между уровнем тревожности и уровнем надежности принятия решения субъектом существует отрицательная зависимость, то есть тревожность является субъективным фактором, негативно влияющим на надежность деятельности [59].

И.М. Фейнгерберг (1986) отмечает, что у высокотревожных людей выполнение деятельности в стрессогенных условиях вызывает значительное нервно-психическое напряжение, обусловленное их чрезмерной требовательностью к себе [54]. Вследствие этого происходит смещение мотива деятельности, при котором индивид вместо активного поиска способов решения задачи акцентирует внимание на качестве успешности своей деятельности, завышая значимость совершенных ошибок и ответственность за них.

В основе развивающегося по этой причине нервно–психического напряжения лежат непроизводительные энергетические расходы, чрезмерно повышающие «себестоимость» или «цену интеллектуального напряжения» [3].

На высокую обусловленность эмоциональности от индивидуальной составляющей индивидуальности человека указывает и С.Л. Рубинштейн [45].

Так, он пишет: «... темперамент сказывается в эмоциональной возбудимости – в силе эмоционального возбуждения, быстроте, с которой оно охватывает личность, и в устойчивости, с которой оно сохраняется...».

Гендер

Подавляющее число исследователей, изучающих подверженность человека стрессу в ракурсе гендерного подхода, отмечают большую устойчивость к эмоциогенным факторам средней интенсивности и длительно действующим представителей женской половины человечества.

При этом подчеркивается, что их лучшая переносимость стресса обеспечивается за счет биохимической и физиологической специфики женского начала, призванного в биологической эволюции играть основную роль в обеспечении процесса наследственности, тогда как биологическое предназначение мужчин заключается в привнесении изменчивости в фенотипическую составляющую рода человеческого, а поэтому он более приспособлен к особым, экстремальным условиям деятельности [16].

Некоторые типичные мужские или женские черты имеют свои эволюционно-генетические и физиологические основания, предпосылки.

Например, уровень агрессивности и доминантности (рассматриваемые как типично мужские черты), как оказалось, коррелирует с уровнем концентрации у индивидов мужских половых гормонов – андрогенов.

Другие черты формируются в процессе социализации, воспитания и развития личности. Не случайно же существуют социальные стереотипы маскулинности и фемининности.

Хотя дело, по преимуществу, обстоит

все-таки так, что приобретение тех или иных типично мужских или типично женских психологических черт происходит в результате совместного влияния обеих групп факторов – биологического и социального порядка.

В этом контексте психологический пол радикально отличается от пола биологического, но, несмотря на это, можно с достаточной долей вероятности предположить, что уровень стрессоустойчивости лиц с превалированием того или иного психологического гендерного начала будет определяться: а) условиями разворачивающейся стрессогенной ситуации; б) требованиями деятельности (в том числе профессиональной, статусно-ролевой и др.); в) ресурсами личности как субъекта деятельности.

Мотивация, установки личности

Большинство исследователей проблемы влияния мотивационного фактора на эффективность деятельности подчеркивают ее обусловленность законом Йеркса-Додсона. Названный закон гласит, что чем выше сила мотивации (напряжения, активации), тем выше результативность деятельности, но эта связь сохраняется до определенного, оптимального уровня, за которым дальнейшее мотивационно-эмоциональное напряжение приводит к ухудшению эффективности деятельности.

Стоит еще отметить, что закономерность Йеркса-Додсона и временная развертка стадий развития стресса по Г. Селье представляют, в общем, одинаковую по конфигурации зависимость.

К социально-психологическим установкам личности, определяющим ее отношение к другим людям, а соответственно и выступающим регулятором взаимодействия с ними, можно отнести локализацию контроля над происходящими событиями (J.B. Rotter, 1966), иначе трактуемую как экстернальность-интернальность [70].

Многие исследователи данной характеристики подчеркивают большую стрессоустойчивость лиц с внутренним локусом контроля [49, 70].

Экстернальность же затрудняет процесс преодоления трудностей в профессиональной

деятельности, чаще способствует развитию заболеваний психогенного характера и уменьшает вероятность достижения успехов в избранной профессии.

Самооценка

Отношения к самому себе, по утверждению Б.Г. Ананьева, завершают структуру характера, обеспечивают целостность личности, «выполняют функции саморегулирования и контроля развития, способствуют образованию и стабилизации единства личности» [3].

Свою конкретизацию отношение к себе находит в таком понятии, как самооценка. Самооценка относится к центральным образованиям личности, к ее ядру. Само формирование самооценки происходит в процессе деятельности и межличностного взаимодействия.

Социум в значительной степени влияет на формирование самооценки личности. Отношение человека к самому себе является наиболее поздним образованием в системе отношений человека к миру. Но, несмотря на это (а может быть, именно благодаря этому), в структуре отношений личности самооценке принадлежит особо важное место.

Самооценка прямо связана с процессом социальной адаптации и дезадаптации личности. В качестве значимой личностной особенности, повышающей стресс-толерантность при напряженных условиях деятельности, выступает адекватная высокая самооценка.

Субъектные факторы стрессоустойчивости

Б.Г. Ананьев настаивал на необходимости рассмотрения психической сущности человека не только на личностном и индивидуальном уровнях, но и как субъекта основных социальных деятельностей — «труда, познания, общения», посредством которых осуществляется как интериоризация внешних действий, так и формирование внутренней жизни личности [3].

И если личность, по Б.Г. Ананьеву, характеризует вершину всей структуры человеческих свойств, то индивидуальность — ее глубину, и один из каналов, через которые инди-

видуальность имеет связь с внешним миром, наряду с индивидом и личностью, — это субъектность человека.

Именно через разные виды деятельности, в процессе субъект-субъектных (общение) и субъект-объектных (труд, познание) отношений, в основном формируются и проявляются индивидуальность и личность. Наиболее точно отражается этот процесс в стилях деятельности человека.

Индивидуальный стиль деятельности

Он является, по выражению Е.А. Климова (1969), «интегральным эффектом взаимодействия субъекта и объекта» [26]. Это ведущее психическое образование, детерминруемое как свойствами личности, так и условиями среды. Причем наличие такого стиля обеспечивает человеку наиболее эффективную адаптацию вообще и способность противостоять стрессовым воздействиям в частности.

Успешность противодействия агентам профессионального стресса зависит от сформированности индивидуального стиля деятельности, хотя эффективность самой деятельности при этом может быть и невысокой.

Так, Е.П. Ильин (2004) приводит следующее возможное сочетание индивидуального стиля и эффективности деятельности [23].

1. Стиль деятельности выбирается по склонности, но вопреки требованиям деятельности (вариант приспособления деятельности к человеку). Эффективность деятельности может быть низкой.

2. Стиль деятельности выбирается исходя из целесообразности, то есть с учетом требований деятельности и ситуации (вариант приспособления человека к деятельности). Эффективность деятельности может возрастать, но человек на первых порах испытывает напряжение, дискомфорт, что сказывается на замедлении темпов овладения профессией.

3. Стиль выбирается по склонности и не противоречит условиям деятельности и требованиям ситуации.

Степень эффективности деятельности высокая, у личности преобладают положительные эмоции и чувство удовлетворения

(оптимальный вариант соотношения стиля и требований деятельности).

При изучении деятельности учащихся и рабочих в различных ситуациях и при выполнении разных заданий М.Р. Щукин (1995) обнаружил более высокие скоростные возможности у лиц с подвижной и лабильной нервной системой по сравнению с лицами с инертной нервной системой [57].

В одних случаях эти различия имеют ярко выраженный характер, тогда как в других ситуациях они слабо выражены и незначимы (статистически).

Степень выраженности отмеченных нейродинамических свойств связана с быстротой овладения трудовыми действиями, ускоренной вработываемостью, легкостью переключения на новое задание, темпом деятельности.

Различия между подвижными и инертными испытуемыми выявлены во время выполнения заданий в процессе овладения начальными трудовыми умениями и навыками и во время выполнения стандартных рабочих операций.

Кроме того, отмечается, что у лиц с подвижной и лабильной нервной системой высокие скоростные возможности сочетаются с точной реакцией.

В то же время при выполнении медленных и равномерных движений выявляются преимущества лиц с инертной нервной системой. Это обнаружено в специальном эксперименте и в предпочтениях в отношении заданий, требующих медленных и однообразных действий [57].

В качестве существенной особенности индивидуального стиля выступает соотношение ориентировочных (в том числе контрольных) и исполнительных действий.

Е.А. Климовым и его последователями показано, что у одних людей ориентировочная деятельность более развернута и сильнее обособлена от исполнительных действий (у лиц с инертной и слабой нервной системой), а у других эта деятельность менее развернута и в большей степени осуществляется в связи с исполнительными действиями (у лиц с подвижной и сильной нервной системой) [26].

Отмеченные соотношения прослеживаются не только в сложившейся профессиональной деятельности, но и в учебном процессе [15].

Для описания процессуальной стороны индивидуального стиля необходимо рассмотреть не только внутренние характеристики субъекта, но и внешнюю сторону – ситуацию осуществления деятельности (создание условий, подготовка, выбор заданий).

Б.А. Вяткиным описаны данные, показывающие связь между предпочтениями учащихся в отношении тех или иных заданий и степенью выраженности подвижности и лабильности нервной системы [15].

Подвижные предпочитают задания, требующие выполнения разнообразных операций и частых переключений, а инертные – задания, связанные с однообразными и медленными действиями. Кроме того, у подвижных наблюдается стремление разнообразить свою деятельность. Отдельно необходимо коснуться результативной стороны индивидуального стиля.

Традиционные представления о ней построены на однозначности и жесткости трактовки успешности как обязательного признака стиля.

Но, во-первых, успешность может иметь достаточно большой диапазон, во-вторых, высокая успешность в одной из сторон деятельности (производительной или качественной) может сочетаться с невысокими показателями в другой, и, в-третьих, индивидуальные различия результата не должны трактоваться как различия в успешности.

Например, в русле индивидуальных различий в результатах деятельности следует рассматривать проявления скоростного и точностного типов деятельности (импульсивный и рефлексивный когнитивные стили): в первом типе преобладает успешность в количественной, а во втором – в качественной стороне деятельности.

Необходимо обратить внимание и на связь результативной и процессуальной сторон деятельности. В индивидуальном стиле она не является однозначной.

Определенные особенности процессуальной стороны могут различным образом

отражаться на результатах деятельности. То есть индивидуальные различия результата – это не показатель неуспешности, а проявления разных уровней развития индивидуального стиля, поэтому нужно признать, что наряду с рациональным стилем существует нерациональный и что рациональный стиль может иметь разные уровни развития.

Таким образом, можно заключить, что «...успешность работы, производительность труда не зависят напрямую от психодинамических характеристик поведения, а проявляются в стиле выполнения деятельности» [15].

При этом стилевые характеристики зависят от многих факторов, которые осмысливаются и оцениваются субъектом, приобретая конкретное личностное значение и определяя его выбор.

Иными словами, личность владеет своими индивидуальными свойствами, подбирая в зависимости от их оценки, «означения» те или иные способы достижения целей [7].

Таким образом, стратегии выбора способствуют формированию не только стиля конкретной профессиональной деятельности, но и индивидуального стиля личности в целом.

Стили совладающего (coping) поведения

Предметом психологии совладания как специальной области исследования является изучение механизмов эмоциональной и рациональной регуляции человеком своего поведения с целью оптимального взаимодействия с жизненными обстоятельствами или их преобразования в соответствии со своими намерениями.

Для выделения специфики реагирования в зависимости от особенностей отношения человека к ситуации и от его способности понять ее в поведенческом подходе возникла необходимость выделения стилей реагирования.

В наиболее обобщенном виде эти стили разделяются на защитные (человек реагирует в форме психологической защиты) и на конструктивные (активность личности, направленная на разрешение проблемы).

В ряде исследований и та и другая формы поведения названы coping («справляться» с чем-либо, например с проблемной ситуацией), однако в более поздних работах эти сти-

ли стали различаться и термин «coping» стал относиться только к конструктивным формам, а для защитного стиля стало использоваться слово «defence» («защита» от чего-либо, например от неприятных переживаний).

В основном исследователи выделяют уже названных два полюса – собственно совладающее поведение, подчеркивая его конструктивный характер, и защитное поведение, крайняя точка которого отличается дезадаптивностью.

То есть, несмотря на значительное индивидуальное разнообразие поведения в стрессе, существует, по мнению ведущего специалиста в области изучения coping styles Рихарда Лазаруса, два глобальных типа стиля реагирования [65, 66].

При этом некоторыми исследователями предлагается разнести эти полюса в виде шкалы или построить иерархию, фактически представляющую собой ту же шкалу, только повернутую вертикально.

Между полюсами (уровнями этой иерархии) располагаются стилевые характеристики, отражающие специфику реагирования. Их выявил и описал Ганс Томэ [72]. Это иерархия типичных реакций, или техник жизни.

К «верхним» техникам относятся такие способы, как «поведение, направленное на достижение успеха», «размышление над ситуацией», «поощрение себя» и др., а к «нижним», наряду с пассивными действиями, относятся также «уклончивое поведение», «обесценивание значимости других», «жалобы на состояние здоровья».

Предложенная Г. Томэ схема представляется весьма удобной для анализа поведения личности в реальных жизненных ситуациях и для прогнозирования степени эффективности поведенческой реакции, причем применение тактики обусловлено общим отношением к жизненным ситуациям [72].

Стрессоустойчивость и здоровье

В исследовании Б.Б. Величковского (2009) выявлены закономерные связи между уровнем индивидуальной устойчивости к

стрессу и различными аспектами благополучия человека [14].

В частности, было обнаружено, что высокая индивидуальная устойчивость к стрессу приводит к снижению вероятности развития острых заболеваний в течение шестимесячного периода, предшествовавшего обследованию, а также что высокая индивидуальная устойчивость к стрессу связана с меньшим риском развития хронических заболеваний.

На поведенческом уровне высокая индивидуальная устойчивость к стрессу проявляется в менее частом использовании неадекватных форм совладания со стрессом, таких, как курение и употребление алкоголя.

Особая опасность данных «вредных привычек» заключается в том, что, принося известное краткосрочное облегчение, в долгосрочной перспективе они могут приводить к существенным нарушениям соматического здоровья и в значительной степени снижать возможности человека по противостоянию стрессорам.

Были прослежены тенденции, позволяющие предположить, что лица с высокой индивидуальной устойчивостью к стрессу значительно реже и менее интенсивно курят и употребляют алкоголь, чем лица с низкой индивидуальной устойчивостью к стрессу.

В целом для лиц с высокой индивидуальной устойчивостью к стрессу характерен более здоровый образ жизни, что проявляется в соблюдении режима труда и отдыха и регулярности физических упражнений.

Также была выявлена достоверная связь уровня индивидуальной устойчивости к стрессу и выраженности одного из наиболее опасных последствий хронического психологического стресса – синдрома психологического выгорания.

Таким образом, высокая индивидуальная устойчивость к стрессу играет большую – если не центральную – роль в предупреждении этого комплексного психологического расстройства, которое не только приводит к резкому снижению качества жизни человека, но и достоверно снижает добросовестность его отношения к профессиональным межличностным взаимодействиям. Последнее может приводить к

повышению риска развития опасных ситуаций, угрожающих благополучию общества.

В целом была выявлена роль индивидуальной устойчивости к стрессу в предупреждении развития негативных последствий психологического стресса.

Индивидуальная устойчивость к стрессу выполняет «буферную функцию», нейтрализуя действие объективных имеющихся стрессоров, что позволяет сохранять высокое психическое и соматическое здоровье даже в случае долговременных жизненных затруднений.

В современных условиях, когда интенсивность стрессовой нагрузки объективно неуклонно возрастает, задача поддержания и формирования высокого уровня индивидуальной устойчивости населения к стрессу приобретает особое значение.

Стрессоустойчивость и обучение в ВУЗе

У современных студентов, испытывающих высокие интеллектуальные и эмоциональные нагрузки в процессе обучения в вузе, сегодня часто наблюдается отрицательная динамика отношения к учебной деятельности.

Одной из причин такого положения является снижение уровня их стрессоустойчивости в учебной деятельности, что выражается в нарушении когнитивной, эмоциональной, мотивационной и поведенческой сфер деятельности личности студента [9, 30, 43, 56].

В современной научной литературе проблеме отношения к учебной деятельности рассматривали такие ученые, как А.М. Акбаева, И.Г. Антипова, А. Захарова и др. [2, 5, 20].

Отдельные исследования посвящены стрессоустойчивости в рамках проблем педагогической психологии, но они в основном направлены на изучение и развитие устойчивости к стрессу у педагогов [8, 43, 49].

Формирование стрессоустойчивости в учебной деятельности студентов является малоизученной проблемой, хотя некоторые ее аспекты отражены в работах ряда авторов [4, 30, 48, 55].

Вышеизложенное свидетельствует о недостаточной разработанности проблемы взаимосвязи стрессоустойчивости и учебной де-

тельности у студентов в педагогической психологии. Пока еще остаются не полностью решенными следующие противоречия: между теоретико–методологическим осмыслением данной проблемы и степенью ее недостаточной изученности в педагогической психологии; между теоретической разработанностью проблем стрессоустойчивости в различных аспектах и неактивным внедрением их относительно развития позитивного отношения к учебной деятельности у студентов; между практической необходимостью развития позитивного отношения к учебной деятельности у студентов и отсутствием психолого–педагогических технологий по развитию позитивного отношения к учебной деятельности у студентов.

В одной из немногочисленных научных работ (А.А. Андреева, 2009) рассматривается стрессоустойчивость студентов в учебной деятельности как комплексное свойство личности, включающее в себя такие личностные компоненты, как низкая личностная и ситуативная тревожность, низкий уровень нервно–психического напряжения, адекватная самооценка, высокая работоспособность, эмоциональная устойчивость, которое обеспечивает успешное достижение цели деятельности и реализуется в когнитивной, эмоциональной, мотивационной и поведенческой сферах деятельности личности [4].

По мнению А.А. Андреевой, позитивное отношение студентов к учебной деятельности представляет собой сознательную, избирательную, активную позицию студента, характеризующуюся с эмоциональной стороны ее принятием, с содержательной стороны – гармонией мотивов в процессе развития стрессоустойчивости через положительные результаты учебной деятельности.

Ею были выделены факторы, влияющие на развитие стрессоустойчивости и позитивного отношения к учебной деятельности. К ним она отнесла: внешние факторы – педагогическое воздействие, межличностное взаимодействие, система деятельности в вузе, стимулирование; и внутренние – психофизиологические, социально–психологические, психолого–педагогические особенности личности.

А.А. Андреевой также была предложена психолого–педагогическая технология повышения уровня стрессоустойчивости студентов, представляющая собой совокупность психолого–педагогических методов, техник, приемов, средств и являющаяся эффективной формой развития позитивного отношения студентов к учебной деятельности [4].

В своей диссертации М.Л. Хуторная (2007) описала структуру личностного компонента стрессоустойчивости студента в ситуации интеллектуальных испытаний, включающую адекватную самооценку, интернальный локус контроля, мотивацию достижения успеха, эмоциональную устойчивость. Она выявила группу психологических факторов, тормозящих процесс развития стрессоустойчивости. К ним она отнесла переживание дистресса, антиципацию неудач, проблемы здоровья, сниженную самооценку, дефицит времени [55].

Стрессоустойчивость и педагогическая деятельность

Многие исследователи отмечают, что профессиональная деятельность педагогов является одним из наиболее напряженных (в психологическом плане) видов социальной деятельности и входит в группу профессий с большим присутствием стресс–факторов, что, в свою очередь, предъявляет повышенные требования к такой интегральной характеристике, как стрессоустойчивость [1, 38, 49].

Интерес к изучению стрессоустойчивости приобретает особую значимость в связи со все возрастающим стрессогенным характером педагогической деятельности, обусловленным ломкой социальных стереотипов, социальным заказом на воспитание молодого поколения с учетом новых стратегий развития общества, возрастающей конкуренцией и т.п. [33, 38]. Между тем на сегодняшний день насчитывается ограниченное количество работ, посвященных изучению стрессоустойчивости педагога.

В своем диссертационном исследовании А.А. Баранов (1995) изучал взаимосвязи различных составляющих стрессоустойчивости у педагогов с высоким (ВПМ) и низким (НПМ)

уровнем педагогического мастерства. В результате он установил, что педагогов ВПМ отличает большая степень устойчивости к психическому стрессу. Данный факт подтверждается наличием у низкоуспешных педагогов более высокой выраженности таких стресс-индикаторов, как депрессивность, раздражительность, застенчивость и эмоциональная лабильность [8].

Кроме этого, для педагогов ВПМ характерно повышение стрессоустойчивости с увеличением интровертированности, силы и уравновешенности нервной системы, а снижение стресс-проявлений в группе педагогов НПМ связано с возрастом экстравертированности и уравновешенности.

В этом исследовании выявлены существенные отличия в структуре мотивационной сферы. Педагоги ВПМ имеют меньшую выраженность внешней отрицательной мотивации и большую степень оптимальности мотивационного комплекса. Кроме того, мотивы, отражающие потребность в самореализации (составляющие внутреннюю мотивацию) у педагогов ВПМ имеют большую выраженность в сравнении с педагогами НПМ.

По мнению А.А. Баранова, свойства характера, входящие в структуру личности педагогов ВПМ и НПМ и участвующие в процессе противодействия стрессорам педагогического труда, имеют некоторые особенности. Так, если повышение удовлетворенности трудом (интегративное свойство, отражающее отношение к деятельности) способствует уменьшению стресс-проявлений в обеих группах педагогов, то рост самооценки (характеристика, выражающая отношение педагога к себе) в группе педагогов ВПМ положительно связано со стрессоустойчивостью, тогда как у педагогов НПМ он отражает повышение степени подверженности стрессу. А.А. Барановым экспериментально доказано преимущество педагогов ВПМ по уровню развития социально-психологической терпимости (на основе показателей раздражительности и реактивной агрессивности) над педагогами НПМ, что существенно влияет на степень их стрессоустойчивости [8].

Заключение

Обзор литературы по проблеме стрессоустойчивости позволяет сделать несколько выводов.

1. Значительное количество структурных компонентов личности может выступать в роли факторов, оказывающих влияние на устойчивость человека к психическому стрессу.

2. Определенный вклад в изучение стрессоустойчивости вносят стилевые характеристики человека (индивидуальный стиль, стили совладающего поведения), позволяющие расширить наши представления о субъектных аспектах личности.

3. Из всех рассмотренных случаев прикладного использования стрессоустойчивости важное значение для ВГМУ имеют исследования, касающиеся учебной и педагогической деятельности. С этой точки зрения данное направление исследований необходимо рассматривать как наиболее приоритетное в научно-исследовательской работе кафедры психологии и педагогики на ближайшие годы.

Литература

1. Аболин, Л.М. Психологические механизмы эмоциональной устойчивости человека. Монография / Л.М. Аболин. – Казань: КазГУ, 1987. – 262 с.
2. Акбаева, А.М. Развитие позитивного отношения к профессии у студентов педагогического вуза: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / А.М. Акбаева. – Казань, 2004. – 194 с.
3. Ананьев, Б.Г. Избранные психологические труды / Б.Г. Ананьев. – Т. 1. – М.: Педагогика, 1980. – С. 58–62.
4. Андреева, А.А. Стрессоустойчивость как фактор развития позитивного отношения к учебной деятельности у студентов: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / А.А. Андреева. – Тамбов, 2009. – 219 с.
5. Антипова, И.Г. Отношение к учебной деятельности старшеклассников и студентов как субъективная реальность: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / И.Г. Антипова. – Ростов н/Д, 2000. – 171 с.
6. Анцыферова, Л.И. Личность в трудных жизненных условиях: переосмысление, преобразование ситуаций и психологическая защита / Л.И. Анцыферова. // Психол. журн. – 1994. – № 1. – С. 3–18.
7. Асмолов, А.Г. Личность как предмет психологического исследования / А.Г. Асмолов. – М.: МГУ, 1984. – 105 с.
8. Баранов, А.А. Стрессоустойчивость в структуре личности и деятельности учителей высокого и низкого

- профессионального мастерства: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / А.А. Баранов. – Ижевск, 1995. – 185 с.
9. Бодров, В.А. Психологический стресс: развитие и преодоление / В.А. Бодров. – М.: ПЕР СЭ, 2006. – 528 с.
 10. Борисова, Е.М. Индивидуальность и профессия / Е.М. Борисова, Г.П. Логинова. – М.: Знание, 1991. – 191 с.
 11. Варданян, Б.Х. Механизмы регуляции эмоциональной устойчивости / Б.Х. Варданян // Категории, принципы и методы психологии. Психические процессы. – М., 1983. – С. 542–543.
 12. Васильев, В. Н. Здоровье и стресс / В.Н. Васильев. – М.: Знание, 1991. – 160 с.
 13. Василук, Ф.Е. Психология переживания (анализ преодоления критических ситуаций) / Ф.Е. Василук. – М.: МГУ, 1984. – 200 с.
 14. Величковский, Б.Б. Индивидуальная устойчивость к стрессу как фактор психического и соматического здоровья / Б.Б. Величковский // Здоровье нации и образование: материалы Всероссийского науч.-практ. конгр. – М., 2009. – С. 23–25.
 15. Вяткин, Б.А. О системном анализе психических состояний / Б.А. Вяткин, Л.Я. Дорфман // Новые исследования в психологии. – М., 1987. – № 1–2.
 16. Геодакян, В. Не соперничество – содружество / В. Геодакян // Диалоги продолжаются: Полемика статьи о возможных последствиях развития современной науки. – М.: Политиздат, 1989. – С. 257–264.
 17. Гринберг, Д. Управление стрессом / Д. Гринберг. – М., С.-Петербург, Н.-Новгород, Воронеж: ПИТЕР, 2002. – 480 с.
 18. Денисов, М.Ю. Зависимость опыта переживания психических состояний от личностных особенностей: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.01 / М.Ю. Денисов. – СПб., 1992. – 161 с.
 19. Дикая, Л.Г. Психическая саморегуляция функционального состояния человека (системно-деятельный подход) / Л.Г. Дикая. – М.: Ин-т психологии РАН, 2003. – 318 с.
 20. Захарова, А. Личностные компоненты отношения к учебной деятельности учащихся вечерней (сменной) средней школы: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / А. Захарова. – Владимир, 2000. – 150 с.
 21. Зильберман, П.Б. Эмоциональная устойчивость оператора / П.Б. Зильберман // Очерки психологии труда оператора. – М.: Наука, 1974. – С. 138–172.
 22. Ильин, Е.П. Дифференциальная психология профессиональной деятельности / Е.П. Ильин. – СПб.: Питер, 2008. – 432 с.
 23. Ильин, Е.П. Психология индивидуальных различий / Е.П. Ильин – СПб.: Питер, 2004 – 701 с.
 24. Исаев, Д.Н. Эмоциональный стресс. Психосоматические и соматопсихические расстройства у детей / Д.Н. Исаев. – СПб.: Речь, 2005. – 400 с.
 25. Китаев-Смык, Л.А. Психология стресса / Л.А. Китаев-Смык. – М.: Наука 1983. – 367 с.
 26. Климов, Е.А. Индивидуальный стиль деятельности в зависимости от типологических свойств нервной системы / Е.А. Климов. – Казань, 1969. – 278 с.
 27. Коротаев, А.А. Влияние эмоционального стресса на трудовую деятельность в зависимости от типологических свойств нервной системы / А.А. Коротаев // Проблемы эксперим. психологии личности. – Вып. 5. – Пермь, 1986. – С. 211–233.
 28. Куликов, Л.В. Стресс и стрессоустойчивость / Л.В. Куликов // Теоретические и прикладные вопросы психологии. – СПб.: Изд.-во СПбГУ, 1995. – Ч. 1. – 123–132.
 29. Либина, А.В. Стили реагирования на стресс: психологическая защита или совладание со сложными ситуациями / А.В. Либина, А.В. Либин // Стиль человека: психологический анализ / под ред. А.В. Либины. – М.: Смысл, 1998. – С. 190–204.
 30. Лозгачева, О.В. Формирование стрессоустойчивости на этапе профессионализации: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.03. – Екатеринбург, 2004. – 189 с.
 31. Маклаков, А.Г. Психологические механизмы поведения типа А у молодых людей в период адаптации к длительным психоэмоциональным нагрузкам / А.Г. Маклаков, С.Д. Положенцев, Д.А. Руднев // Психол. журн. – 1993. – № 6. – С. 86–94.
 32. Маленова, А.Ю. Выбор формы проведения экзамена студентами как способ профилактики экзаменационного стресса / А.Ю. Маленова // Вестн. Омского ун-та. Сер. Психология. – 2005. – № 1. – С. 30–42.
 33. Маркова, А.К. Психология профессионализма / А.К. Маркова. – М.: Моск. гуманит. фонд «Знание», 1996. – 308 с.
 34. Махнач, А. В. Зависимость динамики эмоциональной напряженности от индивидуальных свойств личности / А.В. Махнач, Ю.В. Бушов // Вопросы психологии. – 1988. – № 6. – 130–133.
 35. Медведев, В.И. Устойчивость физиологических и психофизиологических функций человека при действии экстремальных факторов / В.И. Медведев. – М., 1982. – 104 с.
 36. Мерлин, В.С. Темперамент как фактор трудовой деятельности / В.С. Мерлин // Очерк теории темперамента. – Пермь, 1973. – С. 148–167.
 37. Мильман, В.Э. Стресс и личностные факторы регуляции деятельности / В.Э. Мильман. // Стресс и тревога в спорте. – М.: ФИС, 1983. – 24–46.
 38. Митина, Л.М. Психологическая диагностика эмоциональной устойчивости учителя: учебное пособие для практических психологов / Л.М. Митина. – Кемерово: Кемеров. обл. ИУУ, 1992. – 72 с.
 39. Небылицын, В.Д. Психофизиологические исследования индивидуальных различий / В.Д. Небылицын. – М.: Наука, 1976. – 336 с.
 40. Никифоров, Г.С. Влияние индивидуально-психологических особенностей на успешность тренажерной подготовки пилотов / Г.С. Никифоров, Л.И. Филимонов, С.В. Никишева // Психол. обеспечение трудовой деятельности. – Л., 1987. – С. 69–73.
 41. Психология здоровья: учебник для вузов / Г.С. Никифоров [и др.]; под ред. Г.С. Никифорова. – СПб.: Питер, 2006. – 607 с.

42. Реан, А.А. Факторы стрессоустойчивости учителей / А.А. Реан, А.А. Баранов // Вопросы психологии. – 1997. – № 1. – С. 45–55.
43. Реан, А.А. Психология адаптации личности / А.А. Реан, А.Р. Кудашев, А.А. Баранов. – СПб.: «ПРАЙМ-ЕВРОЗНАК», 2006. – 480 с.
44. Рейковский, Я. Экспериментальная психология эмоций / Я. Рейковский. – М.: Прогресс, 1979. – 392 с.
45. Рубинштейн, С.Л. Проблемы общей психологии / С.Л. Рубинштейн. – М., 1973. – 432 с.
46. Рыбалко, Е.Ф. Возрастная и дифференциальная психология: учебное пособие / Е.Ф. Рыбалко. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1990. – 256 с.
47. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М.: Прогресс, 1979. – 125 с.
48. Середа, Т.В. Особенности характеристик общения в процессе адаптации к стресс-факторам учебного процесса: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07. / Т.В. Середа. – М., 1987. – 195 с.
49. Субботин, С.В. Устойчивость к психическому стрессу как характеристики метаиндивидуальности учителя: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.07 / С.В. Субботин. – Пермь, 1992. – 152 с.
50. Судаков, К.В. Индивидуальная устойчивость к эмоциональному стрессу / К.В. Судаков. – М., Горизонт, 1998. – 267 с.
51. Трошихин, В.А. Функциональная подвижность нервных процессов и профессиональный отбор / В.А. Трошихин, С.И. Молдавская, Н.В. Кольченко. – Киев, 1978.
52. Туровская, З.Г. Индивидуальный стиль работы и психофизиологические особенности операторов химического производства / З.Г. Туровская, Е.Л. Бережковская, Э.М. Александровская // Вопросы психологии. – 1972. – № 5.
53. Тышкова, М.Л. Исследование устойчивости личности детей / М.Л. Тышкова // Вопросы подростков в трудных ситуациях психологии, 1987. – № 1. – С. 27–33.
54. Фейнгерберг, И.М. Видеть - предвидеть - действовать. Психологические этюды / И.М. Фейнгерберг. – М.: Знание. – 1986. – 160 с.
55. Хуторная, М.Л. Развитие стрессоустойчивости студентов в условиях интеллектуальных испытаний: дис. ... канд. психол. наук: 19.00.13 / М.Л. Хуторная. – Тамбов, 2007. – 182 с.
56. Щербатых, Ю.В. Психология стресса и методы коррекции / Ю.В. Щербатых. – СПб.: Питер, 2006. – 256 с.
57. Щукин, М.Р. Индивидуальный стиль и интегральная индивидуальность: проблемы и подходы / М.Р. Щукин // Психологический журнал. – 1995. – № 2. – С. 103–112.
58. Юнг, К. Психологические типы (Лекция) / К. Юнг. – СПб., М., 1995. – С. 608–624.
59. Ярушина, И.Н. О влиянии тревожности на надежность принятого решения / И.Н. Ярушина // Категории, принципы, методы психологии: тезисы науч. сообщений. – М., 1993. – С. 535–536.
60. Arnold, M. Stress and emotion / M. Arnold // J. of Psychological stress. – 1967. – N 4. – P. 123–140.
61. Cattell, R. B. Handbook for the sixteen personality factor Questionnaire (16 PF) / R.B. Cattell, H.W. Eber, M.M. Tatsuoka. – Champaign, Illinois, 1970.
62. Eysenk, H.J. Biological aspects of personality / H.J. Eysenk. – London, 1965.
63. Friedman, M.I. The physiological psychology of hunger: a physiological perspective / M. I. Friedman, E. M Stricker // Psychological Review. – 1976. – Vol. 83. – P. 401–431.
64. Kobasa, S. Commitment and coping in stress resistance among lawyers / S. Kobasa // J. of Personality and Social Psychology. – 1982. – Vol. 42. – P. 707–717.
65. Lazarus, R.S. Psychological stress and the coping in aging / R.S. Lazarus, A. DeLongis // American Psychologist. – 1983. – Vol. 38. – P. 245–254.
66. Lazarus, R.S. Psychological stress and the coping process / R.S. Lazarus. – N.Y., 1966. – 466 p.
67. Lehtonen, A. Stress reaction connected with characteristics of work in electronic industry / A. Lehtonen // Mental load and stress in activity – European approaches. – Berlin, 1982. – 68 p.
68. Rizvi, N.H. A critique of the models to study stress / N.H Rizvi // J. of Social Science and Humn. – 1985. – Vol. 1–2. – P. 103–123.
69. Rosenstock, J.M. Social learning theory and the health belief model / J.M. Rosenstock, V.J. Strecher, M.H. Becker // Health Education Quarterly. – 1988. – Vol. 15. – P. 175–183.
70. Rotter, J.B. Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement / J.B. Rotter // Psychol. Monogr. – 1966. – Vol. 80. – P. 128.
71. Thoits, P. Social support as coping assistance / P. Thoits // J. of Consulting and Clinical Psychology. – 1986. – Vol. 54. – P. 416–423.
72. Thomae, H. Theory of aging and cognitive theory of personality / H. Thomae // Human development. – 1970. – Vol. 12. – P. 1–16.

Поступила 15.12.2010 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ «ТАЛЕРИН» НА ФОНД СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ СЕРДЦА ПРИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

СМИРНОВ В.Ю., РАЗВODOВСКИЙ Ю.Е., ДОРОШЕНКО Е.М., ШЕЙБАК В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. Исследовано влияние внутрижелудочного введения препарата «Талерин» на пул свободных аминокислот сердца крыс при субхронической алкогольной интоксикации (СХАИ). Установлено, что СХАИ сопровождается снижением концентраций цистатионина и фосфоэтаноламина, и повышением уровня аланина, метионина, аргинина и триптофана. Показано, что препарат «Талерин» повышает в сердце соотношение АРУЦ/ААК, предотвращает в сердце рост уровней триптофана, аргинина и аланина, а также усиливает катаболизм серосодержащих аминокислот.

Ключевые слова: аминокислоты, хроническая алкогольная интоксикация, таурин, лейцин, АРУЦ, цинк, магний, рибофлавин.

Abstract. We investigated the effect of intragastric administration of preparation «Talerin» on the pool of free amino acids of the heart of rats in subchronic alcohol intoxication (SChAI). It was found that SChAI decreases the levels of cystathionine and phosphoethanolamine, elevates the levels of alanine, methionine, arginine and tryptophan. The administration of the preparation tested was shown to raise BCAA/AAA ratio, to prevent the increase of the levels of tryptophan, alanine and arginine, and to promote catabolism of sulfurcontaining amino acids in the heart.

Чрезмерное потребление алкоголя приводит к поражению практически всех органов, в том числе сердца. Для описания поражения сердца при хронической алкогольной интоксикации используется термин «алкогольная кардиомиопатия» (АКМП) [12]. Патогенез АКМП до конца не исследован. При алкогольном поражении сердца «включаются» следующие механизмы: прямое токсическое

действие алкоголя и его метаболитов на сердечную мышцу, вызывающее апоптоз мышечных клеток, аноксия, воспаление и фиброз, влияние токсических примесей (кобальт, арсениты), дефицит нутриентов, активация аутоиммунных процессов (образование антител к миозину и аддуктам белков с ацетальдегидом), активация пероксисомального окисления в миокарде как адаптивный ответ на замещение ацетатом жирных кислот в качестве источника питания, накопление эстерифицированных жирных кислот, ингибирование окислительного фосфорилирования в митохондриях, на-

Адрес для корреспонденции: 230009, г. Гродно, ул. Горького, д. 80. Гродненский государственный медицинский университет - Смирнов В.Ю.

рушение синтеза сократительных белков в саркоплазматическом ретикулуме, ингибирование взаимодействия кальций-микрофиламенты, активация перекисного окисления липидов, угнетение активности миофибриллярной АТФ-азы, нарушение структуры клеточных мембран и повреждение находящихся на них рецепторов, кардиодепрессивные эффекты эндотоксинов, цитокинов, оксида азота [5, 6, 9-11, 13].

Имеются основания предполагать, что аминокислотный дисбаланс, вызванный хронической алкогольной интоксикацией, является одним из патогенетических механизмов развития алкогольной кардиомиопатии. В частности, было показано, что синдром отмены этанола сопровождается выраженным аминокислотным дисбалансом, проявляющимся в снижении уровней ряда незаменимых аминокислот (треонина, изолейцина, лейцина), а также концентраций серина и аспартата.

Одним из актуальных направлений в области разработки новых антиалкогольных препаратов является их поиск среди субстанций природного происхождения [4]. Перспективными в этом смысле являются аминокислоты и их производные, поскольку они обладают минимальными побочными эффектами и высоким терапевтическим индексом. Ранее нами были предложены композиции на основе таурина, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ) и микроэлементов, имеющих широкий спектр биологической активности и обладающих как иммуномодулирующими, так и гепатопротекторными свойствами [1-3]. В настоящей работе нами исследуется действие препарата «Талерин», основными компонентами которого являются таурин, лейцин, рибофлавин и катионы цинка и магния (Tau, Leu, B₂, ZnSO₄, MgSO₄). Включение в композицию таурина, обладающего гепатопротективными и антиоксидантными свойствами, обусловлено тем, что, несмотря на принципиальную возможность синтеза таурина из поступающих с пищей метионина и цистеина, его внутриклеточная концентрация в значительной степени зависит от транспорта таурина из плазмы крови [7]. Цинк является необходимым элементом для жизне-

деятельности организма, так как он выступает в качестве кофактора у более чем 300 ферментов. Он играет важную роль в репликации ДНК, транскрипции и синтезе белка, влияет на процессы деления и дифференцировки клеток [8]. Обедненная цинком диета замедляет рост организма [14]. Недостаток цинка влияет на гомеостаз цинка в мозгу и вызывает изменение поведения, задержку умственного развития [14]. Включение лейцина в композицию обусловлено его ролью в энергопродукции и биосинтезе белка, активизации им процессов детоксикации на фоне печеночной недостаточности и энцефалопатии. Очевидно, что действие данной композиции будет проявляться в первую очередь влиянием на аминокислотный пул плазмы крови и тканей, анализ изменений в котором способен оценить перспективность данной композиции в условиях действия гепатотоксичных веществ, включая алкоголь.

Целью настоящего исследования было изучение влияния препарата «Талерин» на аминокислотный пул сердца при субхронической алкогольной интоксикации.

Методы

В эксперименте использовано 19 белых беспородных крыс-самцов массой 180-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Субхроническую алкогольную интоксикацию моделировали внутрижелудочным введением раствора этанола (25% об/об) равными объемами в дозе 14 мл/кг два раза в сутки на протяжении 28 суток. Препарат «Талерин» вводили животным в виде водного раствора (1:40) внутрижелудочно в дозе 5 мл/кг через 30 мин после каждого введения этанола на протяжении последних 10 дней алкоголизации. Суммарная суточная доза препарата составляла 250 мг/кг, этанола – 7 мл/кг массы животных. Контрольные животные получали внутрижелудочно воду в эквивалентных количествах. Последнее введение препарата – за 12 ч до забоя животных.

После забоя животных путем декапитации выделяли сердце, тщательно освобождали его от крови путем промокания бумажным

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

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

Статистическая обработка данных (описательная статистика, дисперсионный, корреляционный и дискриминантный анализ) реализована при помощи программы Statistica 7.0. Межгрупповые различия оценивались с применением параметрических (НЗР-тест Фишера) или ранговых (тест Ньюмана-Кеулса) методов, в зависимости от того, имеются ли откло-

нения от нормальности групповых выборок (что определялось при помощи теста Шапиро-Вилка). При анализе показателей, выборочные дисперсии которых имели выраженную гетерогенность, использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллеса.

Результаты и обсуждение

Субхроническая алкогольная интоксикация (СХАИ), вызываемая внутрижелудочным введением раствора этанола на протяжении 28 сут, сопровождалась снижением уровней цистатинина и фосфоэтаноламина ($P < 0,05$), а также тенденцией к снижению содержания цитруллина ($P = 0,063$) в сердце. Наряду с этим происходило повышение уровня аланина, метионина, аргинина и триптофана в сердце ($P < 0,05$), а также тенденция к повышению концентрации серина ($P = 0,056$) (табл.). Несмотря на то, что концентрации остальных определяемых показателей не изменялась, корреляционный анализ свидетельствует о возникновении изменений в метаболизме серосодержащих аминокислот (нарушение нормальных отрицательных корреляций таурин–цистатинин и цистеат–серин). Тем не менее, обеднения пула незаменимых аминокислот сердца (в том числе АРУЦ) при субхронической алкогольной интоксикации не наблюдалось (табл.).

Введение препарата «Талерин» на фоне СХАИ вызвало изменения в пуле свободных аминокислот сердца (табл.). Среди наиболее значимых стоит отметить снижение уровней ароматических аминокислот, что обусловило предотвращение роста уровня триптофана при СХАИ. Другим важным эффектом явился дисбаланс уровней АРУЦ и серосодержащих аминокислот. Так, рост концентрации лейцина сопровождался снижением уровней валина и, менее выраженным, изолейцина, а снижению концентраций метионина и цистатинина сопутствовал рост уровней цистеата и таурина. Наряду с этим происходило снижение концентраций этаноламина, ГАМК, α -аминобутирата, а также рост уровня глутамата. Ряд эффектов СХАИ в отношении аминокислотного пула предотвращался введением препарата «Талерин», в том числе рост уровней триптофана, аргинина и аланина.

Таблица

**Содержание свободных аминокислот и их производных в сердце крыс
после внутрижелудочного введения композиции «Талерин»
на фоне субхронической алкогольной интоксикации, нмоль/г**

Показатель	Контроль n = 6	СХАИ n = 7	СХАИ + Талерин n = 6
Цистеат	8,27 ± 0,65	9,27 ± 0,58	12,8 ± 0,79*†
Аспаргат	1852 ± 168	1733 ± 143	2143 ± 224
Глутамат	6925 ± 411	7840 ± 374	9502 ± 514*†
Аспарагин	209,0 ± 16,5	234,4 ± 10,6	212,9 ± 12,0
Серин	573,2 ± 50,3	736,3 ± 51,9*	684,8 ± 67,3
α-аминоадипинат	10,5 ± 0,59	11,7 ± 1,26	10,2 ± 0,44
Глутамин	5003 ± 177	4846 ± 306	4930 ± 227
Гистидин	249,7 ± 19,1	244,8 ± 23,8	195,4 ± 12,7
Глицин	708,2 ± 41,0	677,4 ± 33,4	661,7 ± 34,6
Фосфоэтаноламин	629,0 ± 25,1	559,7 ± 6,29*	514,1 ± 23,2*
Треонин	295,3 ± 27,3	261,9 ± 23,2	269,5 ± 34,0
1-метилгистидин	3,20 ± 0,20	3,08 ± 0,30	2,77 ± 0,15
Цитруллин	227,2 ± 17,4	190,7 ± 10,9	188,9 ± 10,3
Аргинин	222,6 ± 8,99	263,5 ± 13,3*	212,6 ± 11,8†
β-аланин	23,2 ± 1,7	22,9 ± 1,8	18,7 ± 1,6
Аланин	1133 ± 78	1534 ± 102*	1383 ± 80
Таурин	23728 ± 961	24527 ± 752	26867 ± 1446*
β-аминобутират	14,0 ± 1,07	14,5 ± 1,28	16,6 ± 1,25
ГАМК	8,52 ± 1,75	6,40 ± 0,82	3,53 ± 1,05*
Тирозин	73,2 ± 3,9	75,9 ± 3,6	62,1 ± 6,5
α-аминобутират	58,2 ± 5,55	46,6 ± 7,5	25,5 ± 3,2*†
Этаноламин	49,6 ± 2,60	49,9 ± 3,68	35,4 ± 2,65*†
Валин	131,0 ± 9,95	148,6 ± 3,30	89,4 ± 4,51*†
Метионин	32,9 ± 1,29	38,8 ± 2,28*	25,7 ± 1,86*†
Цистатионин	40,1 ± 3,64	29,0 ± 2,48*	21,9 ± 1,47*†
Триптофан	16,6 ± 0,99	23,3 ± 1,4*	18,9 ± 1,6†
Фенилаланин	69,2 ± 4,30	76,3 ± 2,1	48,0 ± 2,6*†
Изолейцин	57,7 ± 3,4	72,4 ± 6,28	46,6 ± 5,5†
Лейцин	108 ± 19	130 ± 12	192 ± 17,5*†
Оксипролин	52,9 ± 4,70	45,7 ± 3,1	44,3 ± 3,7
Орнитин	76,0 ± 8,8	79,8 ± 11,4	95,0 ± 6,2
Лизин	347 ± 57	308 ± 19	306 ± 46
Пролин	184 ± 25,2	270 ± 82,3	124 ± 10,7
АРУЦ/ААК	1,85 ± 0,127	1,97 ± 0,099	2,59 ± 0,177*†
Сумма протеиноген. АК	18191 ± 764	19504 ± 720	21107 ± 936*
замен./незам. АК	13,2 ± 1,03	13,9 ± 0,54	16,6 ± 0,35*†
Phe/Тур	0,953 ± 0,056	1,01 ± 0,035	0,795 ± 0,047*†

Примечание: p<0,05 при сравнении с группами: * — контроль; † — ХАИ.

Введение исследуемого препарата изменило и ряд интегральных показателей пула свободных аминокислот (табл.). Повысилось общее содержание протеиногенных аминокислот,

причем рост соотношения заменимых и незаменимых аминокислот свидетельствует об преимущественном вкладе заменимых аминокислот в обогащении аминокислотного фонда сер-

дца. Достоверно как по отношению к контролю, так и по отношению к СХАИ повысилось соотношение АРУЦ и ААК. Анализ изменений уровней этих соединений позволяет предположить активацию транспорта ароматических аминокислот из тканей миокарда. Кроме того, снижение соотношения фенилаланин/тирозин говорит об преимущественно фенилаланильном вкладе в процесс выведения, так как превращение его в тирозин происходит при избытке фенилаланина (вследствие токсичности больших концентраций последнего).

Особого внимания заслуживает влияние введения препарата на формирование фонда серосодержащих аминокислот (ССА). Снижение уровней метионина и цистатинина при одновременном повышении уровня цистеата и таурина свидетельствует об усилении катаболизма ССА. Это подтверждается также появлением положительных корреляций между уровнями цистеата, метионина и серина.

По данным линейного дискриминантного анализа, наиболее значимыми (т.е. имеющими наибольшую вариабельность) соединениями являлись фенилаланин, глутамат, аланин и оксипролин (значения F вкл./искл. > 5). Значение критерия Лямбда Уилкса и соответствующее ему значение критерия Фишера (0,00002 и 43,83 соответственно) доказывают высокую степень дискриминации групп.

Заключение

Таким образом, композиция «Талерин» при введении на фоне субхронической алкогольной интоксикации предотвращает в сердце рост уровней триптофана, аргинина и аланина, влияет на уровни АРУЦ, повышая соотношение их уровней к содержанию ароматических аминокислот, а также усиливает катаболизм серосодержащих аминокислот. Полученные данные, проясняющие некоторые механизмы действия препарата, позволяют определить направление для оптимизации состава композиции с целью усиления ее кардиопротекторного действия и минимизации побочных эффектов.

Литература

1. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма / В.Ю. Смирнов [и др.] // Укр. биохим. журн. – 2003. – Т. 75, № 4. – С. 101-107.
2. Композиция для коррекции нарушений метаболической функции печени: пат. Респ. Беларусь, от 2008.05.16 № 2005.0673; заявл. 05.07.2005 / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, В.Ю. Смирнов, Р.Е. Лис.
3. Композиция, обладающая иммуномодулирующей активностью: пат. Респ. Беларусь, от 2008.08.15 № 20061309; заявл. 21.12.2006. / В.М. Шейбак, М.В. Горецкая, А.И. Жмакин.
4. Средство для снижения уровня гомоцистеина при гипергомоцистеинемии: пат. Респ. Беларусь, от 2009.08.25 № 12608; заявл. 07.07.2007. / А.А. Наумов, Е.М. Дорошенко, В.М. Шейбак, Ю.Е. Разводовский, А.А. Чиркин.
5. Circulating antibodies to cardiac protein-acetaldehyde adducts in alcoholic heart muscle disease / A.A. Harcombe [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 1995. – Vol. 88, N 3. – P. 263-268.
6. Effect of chronic alcohol consumption on total plasma homocysteine level in rats / F. Stickel [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2000. – Vol. 24, N 3. – P. 259-264.
7. Expression of taurine transporter is regulated through the TonE (tonicity-responsive element)/TonEBP (TonE-binding protein) pathway and contributes to cytoprotection in HepG2 cells / T Ito [et al.] // Biochem. J. – 2004. – Vol. 382. – P. 177-182.
8. Frederickson, C.J. Neurobiology of zinc and zinc containing neurons / C.J. Frederickson // Int. Rev. Neurobiol. – 1989. – Vol. 31. – P. 145-238.
9. Frisch, S.M. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis / S.M. Frisch, H. Francis // J. Cell Biol. – 1994. – Vol. 124, N 4. – P. 619-626.
10. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart / J.E. Naschitz [et al.] // Am. Heart. J. – 2000. – Vol. 140, N 1. – P. 111-120.
11. Ji, C. Role of TNF-alpha in ethanol-induced hyperhomocysteinemia and murine alcoholic liver injury / C. Ji, Q. Deng, N. Kaplowitz // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, N 2. – P. 442-451.
12. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage / V.R. Preedy [et al.] // Br. Heart J. – 1993. – Vol. 69, N 3. – P. 197-200.
13. Plasma levels of antioxidant vitamins and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction / R.B. Singh [et al.] // Acta Cardiol. – 1994. – Vol. 49, N 5. – P. 441-452.
14. Takeda, A. Movement of zinc and its functional significance in the brain / A. Takeda // Brain Res. Bull. – 2000. – Vol. 34. – P. 137-148.

Поступила 03.12.2010 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

ДЕНИСЕНКО В.Л.*, ГАИН Ю.М.**¹, ШАХРАЙ С.В.**², ВЕРЕМЕЙ Э.И.**³,
ЖУРБА В.А.**³, РУКАЛЬ В.М.**³, ГАИН М.Ю.**¹

¹УЗ «Вторая Витебская областная клиническая больница»*;

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»**;

³УО «Витебская ордена Знак Почёта государственная академия ветеринарной медицины»***

Резюме. В последнее время в мире отмечается рост заболеваемости колоректальным раком, приносящий значимые материальные потери странам с развитой экономикой. Так, в США стоимость комплексного лечения больных с этой локализацией рака занимает второе место, составляя 6,5 миллиардов долларов в год (после рака молочной железы, на лечение которого ежегодно затрачивается 6,6 миллиарда долларов). Неуклонно растёт число больных, оперирующихся в экстренном порядке по поводу разнообразных осложнений рака толстой кишки, наиболее частым из которых остаётся обтурационная толстокишечная непроходимость. Для отработки эффективных способов лечения осложнений общепризнанным подходом является экспериментальная оценка эффективности тех или иных лечебных технологий на конкретной модели патологического состояния. К настоящему времени предложено большое количество способов моделирования патологических состояний. В экспериментальной хирургии известны способы моделирования обтурационной толстокишечной непроходимости путём лапаротомии и сужения просвета толстой кишки в её дистальных отделах (нисходящая ободочная или сигмовидная кишка, ректосигмоидный отдел толстой кишки) с использованием специальных колец, полосок материи, лигатур. Недостатками этих способов являются: сложность выполнения; длительность общей анестезии (наркоза); необходимость выполнения для создания модели травматичной операции – лапаротомии, существенно утяжеляющей состояние животного, с дальнейшей манипуляцией на толстой кишке; невозможность формирования препятствия на уровне прямой кишки (у человека опухолевая обтурация прямой кишки – один из вероятных и частых источников низкой обтурационной непроходимости кишечника); невозможность без релапаротомии и манипуляции на толстой кишке оборвать патологический каскад развития болезни. В настоящее время отсутствует способ, лишённый всех перечисленных недостатков.

Ключевые слова: моделирование, обтурационная толстокишечная непроходимость, перитонит, абдоминальный сепсис.

Abstract. Recently in the world the rise in colorectal cancer incidence has been observed, that causes significant financial losses in the countries with advanced economy. In the USA the cost of complex treatment of patients with this localization of cancer ranks second, making up 6,5 milliards of dollars per year (after breast cancer, for the treatment of which 6,6 milliards of dollars are spent annually). The number of patients being urgently operated on for different complications of large bowel cancer is growing steadily, among these complications occlusive large-bowel obstruction occurring most frequently. To work out effective methods of treatment for complications generally recognized approach is experimental efficacy assessment of these or those therapy techniques on concrete model of pathological condition. In experimental surgery the following methods of occlusive large-bowel obstruction modeling are known: laparotomy and narrowing of large bowel lumen in its distal parts (descending colon or sigmoid colon, rectosigmoid part of large bowel) with the use of special rings, material strips, ligatures. Disadvantages of these methods are execution difficulties; general anesthesia duration; the necessity to perform with the purpose of modeling traumatic operation – laparotomy, significantly worsening the condition of an animal, with further manipulation on large bowel; the impossibility to form an obstruction at the level of rectum (in human beings tumoral obturation of rectum is one of the most probable and frequent causes of low occlusive ileus); the impossibility without relaparotomy and manipulation on large bowel to stop pathological cascade of the disease development. At present there is no method devoid of all specified above shortcomings.

Актуальность проблемы. По данным различных авторов, за последние десятилетия отмечается увеличение числа пациентов с раком ободочной и прямой кишки. В соответствии с этими данными и оценкой ВОЗ рак толстой кишки занимает 3-4 место в структуре онкологической заболеваемости, а количество больных с запущенными формами достигает 70% [1, 3, 9]. В мире ежегодно регистрируется 600 тысяч новых случаев колоректального рака, половина из которых умирает [12]. Эта локализация рака составляет 15% от всех первично диагностированных опухолей всех локализаций (30% из их числа представлено раком прямой кишки). От колоректального рака ежегодно умирает около 100 000 человек [13, 16]. Развитые страны мира несут огромные экономические потери в связи с заболеваемостью колоректальным раком и его осложнениями [4].

Весьма тревожным является тот факт, что на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из которых на 1-м году с момента установления диагноза умирает около 40% больных. Эта закономерность обусловлена тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III-IV стадия) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки [10].

Для изучения патологических механизмов наиболее частого осложнения колоректального рака - острой толстокишечной непроходимости – и для отработки эффективных способов лечения осложнений общепризнанным подходом являются исследование изменений в организме лабораторных животных и экспериментальная оценка эффективности тех или иных лечебных технологий на конкретной модели патологического состояния. К настоящему времени предложено большое количество способов моделирования указанных патологических состояний. В экспериментальной хирургии известны способы моделирова-

ния обтурационной толстокишечной непроходимости путём лапаротомии и сужения просвета толстой кишки в её дистальных отделах (на уровне нисходящей ободочной или сигмовидной кишки, ректосигмоидного отдела толстой кишки) с использованием специальных колец, полосок материи, лигатур. Недостатками этих способов являются: сложность выполнения; длительность общей анестезии (наркоза); необходимость выполнения травматичной операции для создания модели – лапаротомии, существенно утяжеляющей состояние животного, с дальнейшей манипуляцией на толстой кишке; невозможность формирования препятствия на уровне прямой кишки (у человека опухолевая обтурация прямой кишки – один из вероятных и частых источников низкой обтурационной непроходимости кишечника); невозможность без релапаротомии и манипуляции на толстой кишке обрывать патологический каскад развития болезни. В настоящее время отсутствует способ, лишённый всех перечисленных недостатков [5, 6, 7, 11].

До настоящего времени хирургическая тактика при возникновении осложнений со стороны опухолей толстой кишки продолжает оставаться предметом дискуссий. Одним из наиболее частых осложнений колоректального рака является острая толстокишечная непроходимость [11, 14, 15]. Отсутствует единый подход хирургов и онкологов на вопросы хирургической тактики при различных формах осложнений колоректального рака, нет общепринятой тактики к выбору методов хирургического лечения и завершения операции, что требует дальнейшего научного поиска. Создание модели острой толстокишечной непроходимости, максимально приближенной к реальным клиническим условиям, будет способствовать созданию технологий, повышающих эффективность комплексного лечения осложнений колоректального рака.

Цель данной работы – моделирование обтурационной толстокишечной непроходимости у лабораторных животных.

Методы

Экспериментальные исследования проведены с использованием 40 белых рандомизированных крыс (20 самцов и 20 самок) в возрасте от 1 до 2 лет, с массой от 300 до 320 г (в среднем $309,3 \pm 12,1$ г).

В первой группе крыс (первая опытная серия, 10 животных – 5 самцов и 5 самок) под ингаляционным изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали кисетный шов на сфинктер прямой кишки и фиксировали через пуговицу (путём завязывания) для предупреждения самостоятельного удаления лигатуры и облегчения устранения обтурации в определённые сроки (рис. 1).

В послеоперационном периоде за животными осуществляли динамическое наблюдение с фиксацией изменений двигательной активности, пищевого режима, других внешних проявлений патологического процесса. На 4-е сутки животных выводили из эксперимента под наркозом путём эвтаназии, проводили морфологическое исследование внутренних органов и забор материала для гистологического и микробиологического исследования

(всего взято 150 проб для исследования микрофлоры и оценки её чувствительности к антибиотикам из различных отделов брюшной полости, просвета тонкой и толстой кишки, а также из воротной вены).

Во второй группе крыс (вторая опытная серия, 10 животных – 5 самцов и 5 самок) под ингаляционным изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали компрессирующее устройство на дистальный отдел прямой кишки аналогично животным первой группы. Животным этой группы устраняли явления обтурации прямой кишки на 4-е сутки послеоперационного периода путём снятия кисетного шва и лёгкой дивульсии ануса. Срок выведения из эксперимента в первой и второй группах (4-е сутки) был определён на основании данных, полученных в третьей экспериментальной группе. При этом было установлено, что на 4-е сутки после моделирования илеуса выживает абсолютное большинство животных. К указанному сроку у всех животных имеют место клинико-морфологические и лабораторные признаки обтурационной толстокишечной непроходимости, перитонита и абдоминального сепсиса.

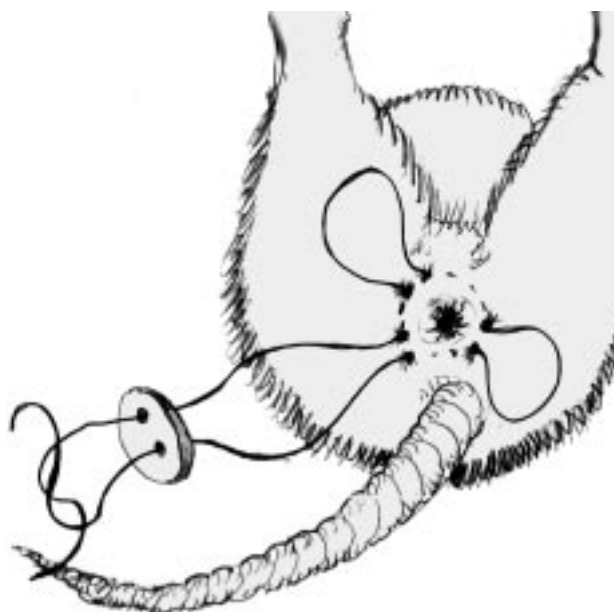


Рис. 1. Схема наложения компрессирующего устройства на конечный отдел прямой кишки крысы.

Устранение обтурации в этом сроке приводит к постепенному выздоровлению большинства животных данной группы с разрешением явлений кишечной непроходимости.

В третьей группе крыс (контрольная серия, 10 животных – 5 самцов и 5 самок) под ингаляционными изофлюрановым наркозом при помощи аппарата Vet Quip накладывали компрессирующее устройство на дистальный отдел прямой кишки аналогично животным первой и второй группы. В послеоперационном периоде за животными осуществляли динамическое наблюдение с фиксацией изменений двигательной активности, пищевого режима, других внешних проявлений патологического процесса, отмечали сроки гибели с изучением во время аутопсии морфологических изменений со стороны внутренних органов (при этом проведена множительная оценка функции выживания по Каплан-Мейеру) [8].

Крысы четвёртой группы (фоновая серия, 10 животных – 5 самцов и 5 самок) никакому вмешательству не подвергались, содержались в обычных условиях вивария (гематологические показатели и их поведенческая реакция служили контролем для сравнительной оценки с лабораторными данными животных других групп).

До операции из хвостовой вены всех животных брали кровь на гемограмму, а при снятии животных кровь на исследование брали из венозных сосудов шеи.

При проведении экспериментов всех животных содержали на стандартном рационе вивария. Все исследования проводили в полном соответствии с современными принципами биоэтики, в том числе «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных» (принятой в г. Страсбурге 18 марта 1986 г.) и «Всемирной декларацией прав животных» («Universal Declaration of Animal Rights», принятой Международной Лигой Прав Животных в 23 сентября 1977 года в Лондоне и объявленной 15 октября 1978 года в штабе ЮНЕСКО в г. Париже).

Статистическую обработку полученных результатов исследований проводили с применением пакета прикладных программ «Statistica» (Version 6-Index, StatSoft Inc., США). Для выяв-

ления достоверных различий использовали непараметрический U критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). Для сравнения достоверности изменения частот бинарного признака в двух независимых группах использовали χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность [8].

Результаты и обсуждение

Начиная с первых суток наблюдения за животными, поведенческая реакция их прогрессивно изменялась. В первые двое суток в основных и контрольной группах крысы выпивали $98,6 \pm 9,16$ мл воды в сутки с нарастанием объёма выпиваемой жидкости на 3-е сутки до $152,3 \pm 13,4$ мл (к этому сроку они съедали только $15,3 \pm 3,22$ г зерна). В первые трое суток постепенно отмечалось снижение их физической активности. В группе фоновых животных крысы выпивали $82,3 \pm 6,13$ мл воды ежедневно. На третьи сутки в первых трёх группах крысы стали менее активными, шерсть приобрела взъерошенный характер, употребление воды увеличилось. На четвёртые сутки в первых трёх группах животы крыс заметно увеличились в размерах, животные стали малоподвижные, агрессивные, употребление воды уменьшилось до $30,0 \pm 5,47$ мл ($p < 0,05$). До этого срока (через 74 часа после моделирования патологического процесса) пала одна крыса (из II группы). На аутопсии у неё выявлен распространённый фибринозный перитонит, признаки сепсиса и полиорганной недостаточности.

Все животные третьей группы погибли на 5-6-е сутки послеоперационного периода от тяжёлого распространённого перитонита на фоне выраженной обтурационной толстокишечной непроходимости с явлениями сепсиса и полиорганной недостаточности. У 5 животных (50%) при этом отмечались множественные перфорации тонкой и толстой кишки с поступлением содержимого в свободную брюшную полость (рис. 2). Микроскопически во внутренних органах отмечались выраженные дистрофические, некротические и воспалительные изменения, а также изменения со стороны сосудов, характерные для септического шока.



Рис. 2. Изменения со стороны тонкой и толстой кишки, а также брюшной полости крысы, павшей на 5-е сутки после моделирования низкой обтурационной толстокишечной непроходимости. Отмечаются резкая дилатация тонкой и толстой кишки, признаки распространённого фибринозного перитонита, множественные перфорации толстой кишки с наличием её содержимого в брюшной полости.

У животных третьей группы после устранения у них явлений обтурации путём снятия кисетного шва отмечено постепенное восстановление общего состояния: через 1-1,5 сут. отмечено уменьшение живота в размерах, животные имели обильный стул, зарегистрировано восстановление физической и пищевой активности. В этой группе зарегистрирована гибель одной крысы (на 5-е сутки), при вскрытии которой отмечены явления неразрешившегося распространённого перитонита.

Таким образом, наиболее оптимальным сроком принятия решения при разработанном варианте моделирования непроходимости толстой кишки (в том числе и для выполнения планируемых лечебных мероприятий) являются 4-е сутки после наложения обтурирующего устройства на прямую кишку. Именно в этом сроке у животных отмечаются все клинико-морфологические признаки тяжёлой непроходимости кишечника с признаками развивающегося (развившегося) абдоминального сепсиса. Данное

положение подтвердили морфологические исследования внутренних органов животных I группы, выведенных из эксперимента через 4 суток после моделирования патологического процесса.

При этом печень всех животных была резко увеличена в размерах (мускатной окраски), а в брюшной полости содержался серозный, серозно-геморрагический или серозно-фибринозный экссудат. По результатам патогистологического исследования органов во внутренних органах крыс выявлены следующие изменения. В кишечнике определялась выраженная воспалительная инфильтрация в собственном слое слизистой, представленная преимущественно мононуклеарными (с примесью сегментоядерных нейтрофилов) лейкоцитами (рис. 3).

В печени при гистологическом исследовании отмечены выраженные дистрофические изменения со стороны гепатоцитов, с десквамацией, некробиотическими изменениями слизистой протоковой системы и воспалительной инфильтрацией паренхимы, что соответствует острому гепатиту (рис. 4).

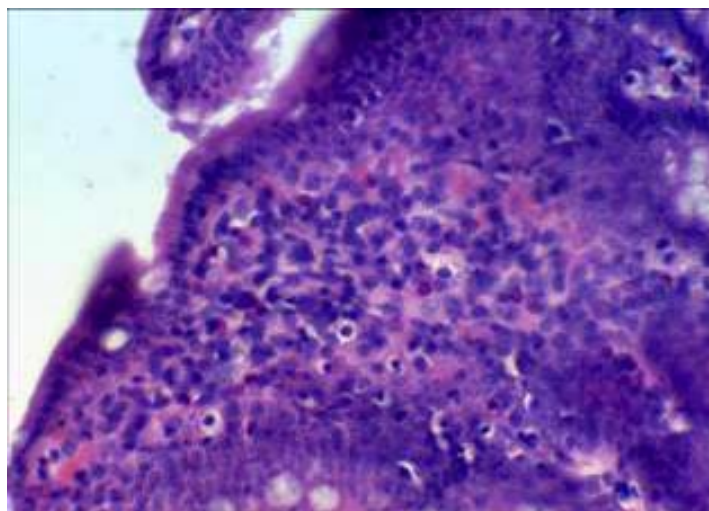


Рис. 3. Полиморфноядерноклеточная инфильтрация собственного слоя слизистой толстой кишки лабораторного животного на 4-е сутки после моделирования толстокишечной непроходимости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 200.

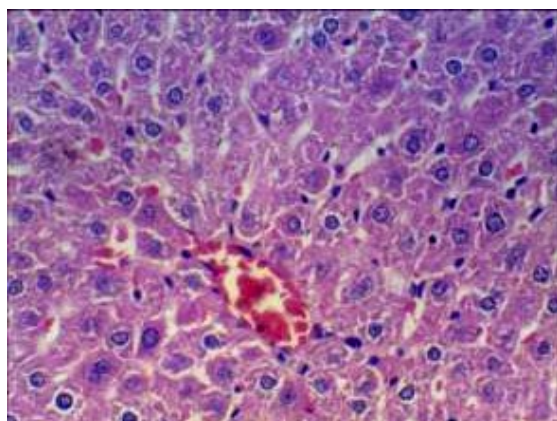


Рис. 4. Дистрофические изменения и некроз гепатоцитов лабораторного животного на 4-е сутки после моделирования толстокишечной непроходимости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

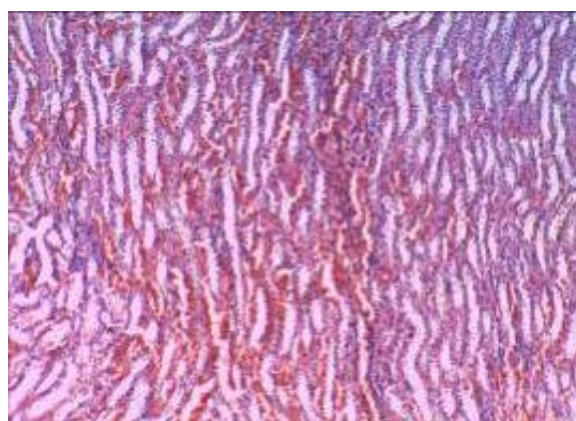


Рис. 5. Полнокровие мозгового вещества лабораторного животного на 4-е сутки после моделирования толстокишечной непроходимости. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.× 400.

В почках определили выраженное полнокровие мозгового вещества, дистрофию, некроз эпителия канальцев (рис. 5).

Животным второй группы на 4-е сутки снимали кисетные швы. Из второй группы одна крыса погибла на 5-е сутки и одна крыса погибла на 7-е сутки от острой толстокишечной непроходимости, являющейся причиной развития сепсиса и перитонита.

За время эксперимента было исследова-

но 150 биопроб из брюшной полости, тонкой, толстой кишки и воротной вены крыс, у 90% которых визуальным образом зарегистрированы признаки распространённого перитонита. Определение видового состава микрофлоры проводили по общепринятым бактериологическим методикам.

При микроскопии в посевах из брюшной полости обнаружены грамположительные кокки (диаметр 0,5-1,5 мкм), располагающиеся

небольшими гроздьевидными скоплениями. Некоторые располагались в цитоплазме лейкоцитов. Часть микроорганизмов имела капсулу (*S. aureus*), а часть - нет (*S. epidermidis*). При микроскопии экссудата брюшной полости идентифицированы грамположительные стрептококки, которые в мазках из гноя располагались в форме длинных или коротких цепочек (*S. pyogenes*). Также обнаружены полиморфные грамотрицательные палочки с закругленными концами (длиной 1-3, шириной 0,3-0,6 мкм), располагающиеся одиночно и реже попарно, спор не образующие, подвижных и неподвижных сероваров (некоторые выделенные микроорганизмы образовывали капсулу). Мазки из экссудата и полых органов также содержали мелкие грамотрицательные палочки длиной 1,0-3,0 мкм, шириной 0,4-0,6 мкм, не образующие капсул и спор (*Proteus* spp.). При микроскопии мазков из исходного патологического материала, окрашенных по Граму и метиленовой синью по Лёффлеру, обнаруживали короткие с закругленными концами овоидные палочки-биполяры (отмечалось преимущественное окрашивание бактерий по полюсам) и мелкие грамотрицательные коккобактерии размером от 0,3 до 5,0 мкм, шириной от 0,15 до 1,2 мкм. Идентичные микроорганизмы (в значительно большей концентрации) выявлены в просвете кишечника и получены при посевах из воротной вены, подтверждая феномен бактериальной транслокации при развитии абдоминального сепсиса. Из всех указанных зон выделены патогенные микроорганизмы из рода *Staphylococcus* - золотистый (*S. aureus*) и эпидермальный (*S. epidermidis*), *S. pyogenes*, *Proteus* spp, *Pseudomonas* spp. Последние были чувствительны к амикацину, зивоксу, левофлоксацину, ванкомицину, гентамицину, тивомеру, цефотаксиму и цефтриаксону. *E. coli* была чувствительна к амикацину, зивоксу и левофлоксацину. Выделенная во всех посевах из воротной вены *E. coli* была чувствительна к амикацину, зивоксу и левофлоксацину.

На четвертые сутки у подопытных крыс на фоне острой толстокишечной непроходимости выявлены следующие достоверные изменения со стороны «белой крови»: отмечено

увеличение числа лейкоцитов периферической крови с $4,52 \times 10^9/\text{л} \pm 1,01 \times 10^9/\text{л}$ до $17,9 \times 10^9/\text{л} \pm 0,926 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), со сдвигом «влево» со стороны палочкоядерных лейкоцитов - с $0,32 \times 10^9/\text{л} \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ до $2,2 \times 10^9/\text{л} \pm 1,28 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Заключение

1. Для экспериментальной и клинической хирургии предлагается простая модель низкой обтурационной толстокишечной непроходимости, создаваемая без вскрытия брюшной полости с высокой степенью воспроизводимости патологического процесса.

2. Созданная модель максимально приближена к реальным условиям, с которыми сталкиваются клиницисты, оказывающие помощь больным с низкой обтурационной толстокишечной непроходимостью раковой этиологии. Она позволяет максимально воспроизвести не только непроходимость кишечника, но и моделировать тяжёлый абдоминальный сепсис с признаками бактериальной кишечной транслокации, перитонита и bacterиeмии.

3. Способ относительно прост для выполнения, гуманен, исключает подготовительные манипуляции и предварительные хирургические вмешательства, достоверно воспроизводит на мелких лабораторных животных.

4. Малоинвазивные манипуляции по снятию компрессирующего устройства и восстановлению проходимости прямой кишки позволяют моделировать используемые в клинических условиях эндоскопические способы реканализации опухолевого сужения с малоинвазивными внутрикишечными манипуляциями и применением лазерных, ультразвуковых, плазменных систем и электрорезекционной техники.

Литература

1. Аксель, Е.М. Колоректальный рак (заболеваемость, смертность, социально-экономический ущерб) / Е.М. Аксель, Н.М. Барулина // Рос. онкологический журнал. - 1999. - № 6. - С.40-46.
2. Бетшарт-Вольфенсбергер, Р. Ветеринарная анестезиология: учебное пособие / Р. Бетшарт-Вольфенсбергер, А.А. Стекольников, А.Ю. Нечаев. - Спб.:

- СпецЛит, 2010. – 270 с.
3. Колоректальный рак. Выбор хирургического лечения при толстокишечной непроходимости / М.Д. Ханевич [и др.]. – СПб.: Аграф+, 2008. – 136 с.
 4. Кохнюк, В.Т. Колоректальный рак / В.Т. Кохнюк. – Минск: Харвест, 2005. – 384 с.
 5. Мустафина, А.Р. Морфофункциональное состояние ободочной кишки и толстокишечных анастомозов при обтурационной кишечной непроходимости и её коррекции (анатомо-экспериментальное исследование) / А.Р. Мустафина: 14.00.02; дис. ... д-ра мед. наук. – Алматы: Казахск. нац. мед. ун-т им. С.Д. Асфендиярова, 2010. – 289 с.
 6. Сурлевич, И.Е. Выбор метода хирургического лечения при острой толстокишечной непроходимости / И.Е. Сурлевич: 14.00.27; дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек: Рос. Слав. ун-т им. Б.Н. Ельцина на базе науч. Центра реконструкт.-восстан. хирургии МЗ КР, 2008. – 160 с.;
 7. Уголев, А.М. Энтеринная (кишечная гормональная) система / А.М. Уголев. – Л.: Наука, 1978. – С.315.
 8. Боровиков, В.П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде WINDOWS / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М., 1998. – 592 с.
 9. Adenocarcinoma of the colon and rectum / B.T. Motwani [et al.] // In «Cancer Medicine»; Eds. Holland J.F. et al. – 1997. – P.2029-2072.
 10. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed. / S.B. Edge [et al.]. (Eds). – New York: Springer, 2010. – 143 p.
 11. Cancer of the rectum – palliative endoscopic treatment / K.D. Rupp [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 1995. – Vol. 21. – P.644-647.
 12. Dunlop, M. Colorectal cancer / M. Dunlop // Br. Med. J. – 1997. – Vol. 314. – P.1882-1885.
 13. Follow-up in colorectal cancer patients: a cost-benefit analysis / R.A. Audisio [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 1996. – № 3. – P.349.
 14. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: clinical features and survival / T. Myrhyo [et al.] // Progr. Colorect. Cane. – 1998. – Vol. 2. – P.1-12.
 15. Related Prospective evaluation of laparoscopic surgery for rectosigmoidal and rectal carcinoma / S. Yamamoto [et al.] // Dis. - Colon Rectum. – 2002. – Vol. 45< № 12. – P.1648-1654.
 16. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer / W.E. Longo [et al.] // Dis. Colon. Rectum. – 2000. – Vol.43. – P.83-91.

*Поступила 14.02.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.*



ОБРАТНЫЙ ТРАНСПОРТ ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ МАКРОФАГОВ

КУЛИКОВ В.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической биохимии*

Резюме. В обзоре литературы освещается современная концепция обратного транспорта холестерина из макрофагов. Описаны основные этапы этого многоступенчатого процесса: 1) отток холестерина из макрофагов; 2) этерификация холестерина; 3) перенос холестерина и его эфиров в печень; 4) билиарная экскреция холестерина. Рассматриваются основные механизмы регуляции обратного транспорта холестерина из макрофагов. Представлены главные направления лекарственного воздействия на этот процесс.

Ключевые слова: обратный транспорт холестерина, макрофаги.

Abstract. In this literature review modern conception of reverse transport of cholesterol from macrophages is elucidated. The basic phases of this multi-stage process have been described: 1) efflux of cholesterol from macrophages; 2) etherification of cholesterol; 3) transfer of cholesterol and its ethers to the liver; 4) biliary excretion of cholesterol. The basic regulation mechanisms of reverse transport of cholesterol from macrophages are considered. The main routes of medicinal influence on this process have been presented.

Обратный транспорт холестерина, впервые описанный J. Glomset в 1968 году, рассматривается как физиологический процесс транспорта холестерина (ХС) в составе липопротеинов высокой плотности от периферических тканей в печень для его экскреции в желчь. Процесс обратного транспорта ХС происходит от всех периферических тканей и часто обсуждается как общий периферический процесс. Вместе с тем, в атеросклеротических очагах клетками, перегруженными ХС, являются профессиональные фагоциты – макрофаги. Следовательно, имеет смысл сфокусировать внимание на обратном транспорте ХС из макрофагов как специфическом процессе, который имеет самое прямое отно-

шение к развитию атеросклероза – главной причине смертности во многих странах.

Перегруженные ХС макрофаги, или пенные клетки, – патогномоничные элементы атеросклеротических очагов. Отток ХС из этих клеток препятствует прогрессированию атеросклеротического процесса, а содействие обратному транспорту ХС из макрофагов может быть эффективной стратегией в борьбе с атеросклерозом [1]. Более того, в 2003 году разработан и получил развитие интегральный метод оценки обратного транспорта ХС из макрофагов, который измеряет поток H^3 -холестерина от макрофагов, введенных в брюшную полость мышей, в плазму крови, печень и фекалии [2]. Скорость обратного транспорта ХС из макрофагов хорошо коррелирует с развитием атеросклероза в опытах на генетически модифицированных мышах, подтверждая наличие тесной взаимосвязи между этими процессами (табл.1).

Адрес для корреспонденции: 210023, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей и клинической биохимии, тел. 8 (0212) 37-24-52. – Куликов В.А.

Таблица 1

Генные манипуляции на мышах и уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, обратного транспорта холестерина из макрофагов и развитие атеросклероза [адаптировано из 3]

Генные манипуляции	Клетки	Уровень ХС ЛПВП	Обратный транспорт ХС	Развитие атеросклероза
ABCA1-нокаут	Макрофаги	Без изменений	Снижение	Усиление
ABCG1-нокаут	Макрофаги	Без изменений	Снижение	Замедление
ABCA1 + ABCG1-нокаут	Макрофаги	Без изменений	Снижение	Усиление
SR-BI-нокаут	Макрофаги	Без изменений	Без изменений	Зависит от стадии
Сверхэкспрессия SR-BI	Печень	Снижение	Повышение	Замедление
Сверхэкспрессия ЛХАТ	Печень	Повышение	Не влияет	Не влияет / Усиление
ЛХАТ-нокаут	Печень	Снижение	Снижение	Замедление / Усиление
Сверхэкспрессия ХЭПБ	Печень	Снижение	Повышение	Замедление

В данном обзоре проанализированы научные данные последних лет о процессе обратного транспорта ХС из макрофагов.

Пути оттока холестерина из макрофагов и его внеклеточные акцепторы

Главным акцептором ХС, удаляемого из макрофагов, в том числе и пенистых клеток атеросклеротических очагов, являются липопротеины высокой плотности (ЛПВП) [4]. ЛПВП – это гетерогенная группа частиц, различающихся по плотности, размерам, электрофоретической подвижности и белково-липидному составу [3]. Традиционно ЛПВП, изолируемые ультрацентрифугированием, определяются как липопротеины с плотностью выше 1,063 г/мл. ЛПВП могут быть разделены и на две главные подфракции: ЛПВП₂ (1,063–1,125 г/мл) и ЛПВП₃ (1,125–1,21 г/мл). По подвижности в электрическом поле ЛПВП разделяют на главную фракцию – β -ЛПВП (липидонасыщенные, сферические, зрелые) и минорную – β -ЛПВП (липид-обедненные, насцентные). Среди β -ЛПВП особо выделяют аполипопротеин-А1-фосфолипидный комплекс, обозначаемый как пре- β_1 -ЛПВП или липид-обедненный аполипопротеин-А1 (апо-

А1). Именно пре- β_1 -ЛПВП являются наиболее эффективными акцепторами ХС [4]. Основную часть α -ЛПВП составляют ЛПВП₂ и ЛПВП₃.

Сегодня известно несколько путей оттока ХС из макрофагов (рис. 1): 1) отток ХС к липид-обедненным пре- β_1 -ЛПВП или свободному (безлипидному) апо-А1, опосредованный мембранным транспортером ABCA1; 2) отток ХС к α -ЛПВП, опосредованный мембранным транспортером ABCG1; 3) отток ХС к α -ЛПВП другими путями, включая сквенджер рецептор класса BI (SR-BI) и пассивную диффузию.

Пассивная диффузия

Молекулы ХС достаточно водорастворимы для переноса их от искусственных или клеточных мембран к акцепторам посредством пассивной диффузии, обозначенной как водно-диффузионный механизм [5]. Этот процесс включает в себя десорбцию молекул ХС от поверхности мембран, диффузию этих молекул через водную фазу и абсорбцию их внеклеточным акцептором. Подобный перенос ХС – пассивный, двунаправленный и определяется только градиентом концентрации ХС.

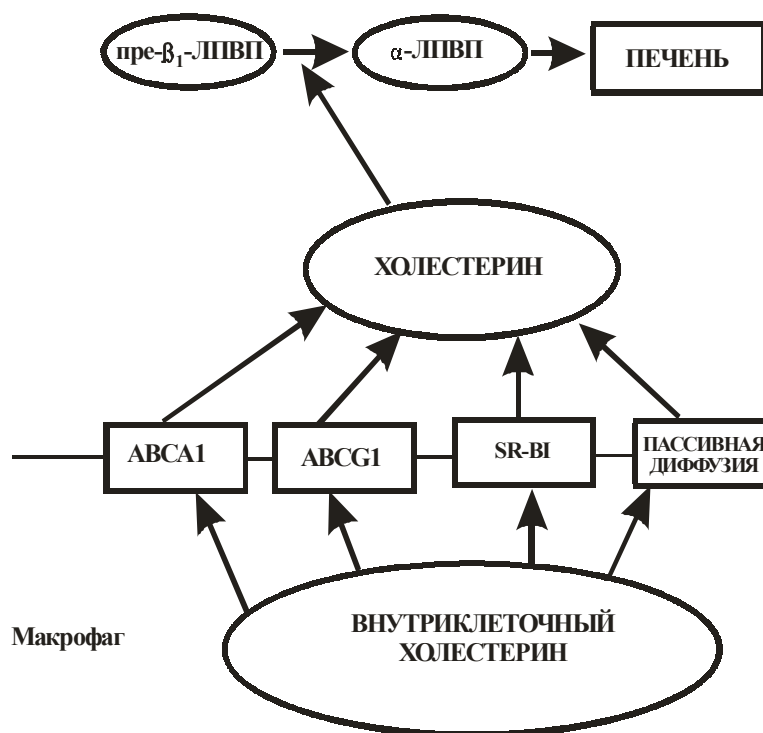


Рис. 1. Пути оттока холестерина из макрофагов.

Опытами *in vitro* на мышинных макрофагах (без нагрузки их холестерином) показано, что водная диффузия обуславливает от 70% до 90% общего оттока ХС [6].

АТФ-связывающие кассетные транспортеры

АТФ-связывающие кассетные транспортеры – АВС – представлены большим семейством трансмембранных белков [7]. Эти белки способствуют транспорту через мембрану различных субстратов, включая фосфолипиды, холестерин и желчные кислоты. Геном человека содержит 48 различных АВС-транспортеров, которые сгруппированы в 7 подклассов – от ABCA до ABCG. Для транспорта веществ через мембрану все АВС-транспортеры используют энергию гидролиза АТФ. По строению они делятся на две группы: полные транспортеры, имеющие две одинаковые структурные единицы, соединенные ковалентной связью, и полутранспортеры с одной структурной единицей. Каждая структурная единица АВС-транспортеров включает трансмембранный домен, состоящий из шести α -

спиралей и АТФ-связывающий домен, называемый АТФ-связывающей кассетой. Отсюда и их общее название – АВС (АТР-binding cassette). Холестерин, в качестве переносимого субстрата, используют семь АВС-транспортеров, из которых четыре играют особую важную роль в метаболизме липопротеинов и ХС: ABCA1, ABCG1, ABCG5 и ABCG8.

ABCA1 – полный мембранный транспортер, состоит из 2261 аминокислотного остатка, с молекулярной массой 240 кДа. ABCA1 обуславливает однонаправленный экспорт клеточного ХС и фосфолипидов к пре- β_1 -ЛПВП или свободному апо-А1. Значение ABCA1 для оттока холестерина установлено в 1999 году, когда было обнаружено, что пациенты с Танжерской болезнью имеют мутации обеих копий гена ABCA1 [8]. Заболевание характеризуется крайне низким уровнем ЛПВП, накоплением эфиров холестерина (ЭХС) в тканевых макрофагах и ранним развитием атеросклероза.

ABCA1 присутствует на многих клетках и тканях, но наиболее выражена его экспрессия на макрофагах, перегруженных холестерином. Опытами на нокаутированных мышах

показано, что утрата экспрессии ABCA1 макрофагами ускоряет развитие атеросклероза [9]. Холестерин-зависимая транскрипция гена ABCA1 регулируется посредством активации ядерного печеночного рецептора X (LXR) [10].

Для объяснения механизма действия ABCA1-транспортера предложены две модели. Первая модель предполагает, что ABCA1 образует липидные домены в плазматической мембране, которые и удаляются акцепторами после их связывания с ABCA1 [11]. Вторая модель, модель «ретроэндоцитоза», включает эндоцитоз комплекса ABCA1–апо-А1, внутриклеточное насыщение апо-А1 липидами и его ресекрецию из клетки [12]. Ретроэндоцитоз апо-А1 играет только минорную роль в оттоке ХС из макрофагов с нормальным содержанием холестерина, но важен для оттока ХС из холестерин-нагруженных макрофагов [13].

ABCG1 – мембранный полутранспортер, но функционирует как гомодимер (ABCG1₂). ABCG1 способствует однонаправленному оттоку ХС к α -ЛПВП, но в отличие от ABCA1 не переносит фосфолипиды. Искусственное разрушение (нокаут) гена ABCG1 вызывает массивное отложение нейтральных липидов в макрофагах многих органов у мышей, находящихся на холестериновой диете [14]. Нокаут ABCG1-гена мышинных макрофагов снижает скорость обратного транспорта ХС *in vivo*. Парадоксально, но утрата ABCG1 макрофагами ассоциируется с замедленным развитием атеросклероза, возможно, из-за компенсаторного повышения экспрессии ABCA1 и апоЕ [15].

ABCA1 и ABCG1-транспортеры могут работать кооперативно. ABCA1 выполняет начальное насыщение липидами липид-обедненного или свободного апо-А1 с образованием насцентных частичек, которые затем могут служить субстратом для ABCG1-зависимого оттока ХС [16]. Макрофаги, нокаутированные по обоим ABCA1 и ABCG1-генам, имеют сниженный отток ХС *ex vivo*, а обратный транспорт ХС *in vivo* больше замедлен, чем при утрате гена только одного транспортера. К тому же отмечено более быстрое развитие атеросклероза у мышей, нокаутированных по

обоим ABCA1 и ABCG1-генам, нежели по одному [17].

Дополнительным доказательством кооперативного взаимодействия ABCA1 и ABCG1 является факт одновременной их экспрессии при холестериновой нагрузке через активацию ядерного печеночного рецептора X [18].

Скевенджер рецептор SR-BI

Скевенджер рецептор SR-BI/CLA1 (его человеческий аналог) относится к суперсемейству CD-36-рецепторов. SR-BI представлен одной полипептидной цепью, длиной в 509 аминокислотных остатков [19]. SR-BI экспрессируется на многих клетках и тканях, однако наибольшая экспрессия отмечается в печени и стероидогенных органах (надпочечники, яичники, семенники). Одной из функций SR-BI является стимулирование двунаправленного потока ХС между клетками и α -ЛПВП по градиенту концентрации [20]. Эффективность SR-BI-зависимого оттока ХС связана со способностью рецептора насыщать мембрану холестерином для его последующего оттока. Кроме того, описан SR-BI-зависимый ретроэндоцитоз ЛПВП, при котором происходит захват ЛПВП, насыщение их холестерином и ресекреция из клетки [21]. SR-BI не обнаружен на моноцитах, но его экспрессия увеличивается при их дифференцировке в макрофаги. Экспрессия SR-BI в макрофагах контролируется α - и γ -рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом [22].

Относительный вклад каждого пути оттока холестерина из макрофагов

Относительный вклад каждого пути оттока ХС изучен *in vitro* с использованием макрофагов, изолированных от мышей, нокаутированных по ABCA1, ABCG1 и SR-BI-генам [6, 23]. Первостепенное значение в оттоке ХС от мышинных макрофагов, с нормальным содержанием холестерина, принадлежит водно-диффузионному механизму (70-90%) и много меньше - ABCA1. SR-BI играет минорную роль, а ABCG1 вообще не играет роли в общем оттоке ХС из этих клеток. Картина рез-

ко меняется в случае холестерин-нагруженных макрофагов. Показано, что ABCA1, ABCG1 и SR-BI отвечают за 35%, 21% и 9%, соответственно, общего оттока ХС из этих клеток. Интересно, что 35% от общего оттока ХС приходится на водно-диффузионный механизм. Однако общий отток ХС из макрофагов не просто сумма количества ХС, удаляемого каждым путем оттока. Конкурентные и синергичные взаимодействия различных путей оттока могут увеличивать или уменьшать поток ХС из клеток. Так, у мышей, нокаутированных одновременно по ABCA1 и ABCG1-генам, отмечается массивное накопление макрофагов, перегруженных холестерином, в разных органах и тканях [24]. Напротив, у мышей, нокаутированных по одному из этих генов, отмечается относительно малое количество макрофагов, перегруженных холестерином, и только в легких. Нокаут SR-BI-гена у мышинных макрофагов не влияет на скорость обратного транспорта ХС *in vivo* [23]. Пересадка костного мозга от мышей, нокаутированных по SR-BI-гену, уменьшает развитие выраженных атеросклеротических очагов у мышей, нокаутированных по гену рецептора липопротеинов низкой плотности, но в то же время ускоряет развитие липидных полосок в начальных стадиях развития атеросклероза [25]. Важно отметить, что, в отличие от мышинных макрофагов, отток ХС от макрофагов человека, нагруженных холестерином, не зависит от экспрессии ABCG1, но требует экспрессии ABCA1 и, в меньшей степени, CLA1 [26].

Этерификация и доставка холестерина в печень

Фермент ЛПВП, лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), превращает поступившие в ЛПВП молекулы холестерина в его эфиры. Избыточная экспрессия ЛХАТ у трансгенных мышей повышает уровень ХС-ЛПВП, но не влияет или даже ускоряет развитие атеросклероза [27, 28]. У ЛХАТ-нокаутированных мышей отмечается как замедление, так и ускорение развития атеросклероза [29, 30]. Недавними исследованиями на генетически модифицированных мышах показано, что ни

сверхэкспрессия ЛХАТ, ни гетерозиготный ее дефицит (ЛХАТ^{+/-}) не изменяют скорости обратного транспорта ХС из макрофагов. Полный дефицит ЛХАТ (ЛХАТ^{-/-}), несмотря на резкое (на 93%) снижение уровня ХС ЛПВП, имеет результатом только 50%-ное уменьшение скорости обратного транспорта ХС [31]. К тому же исследования на здоровых людях показали, что неэтерифицированный ХС ЛПВП может быстро и прямо захватываться печенью, предполагая способность поддерживать обратный транспорт ХС независимо от образования эфиров холестерина [32]. Таким образом, в то время как ЛХАТ бесспорно служит важным фактором метаболизма ЛПВП, возможно, она не является ключевым элементом для поддержания нормальной скорости обратного транспорта ХС, по крайней мере, из макрофагов.

Наиболее прямой маршрут ХС ЛПВП в печень – это его селективный захват через печеночные SR-BI. Селективный означает, что холестерин захватывается клетками печени, а белки ЛПВП, такие, как апо-А1, нет. Повышение экспрессии SR-BI в печени заметно снижает уровень ХС ЛПВП и существенно замедляет развитие атеросклероза [33]. Напротив, SR-BI-нокаутированные мыши имеют повышенный уровень ХС ЛПВП и ускоренное развитие атеросклероза [34]. Экспрессия печеночного SR-BI у мышей – позитивный регулятор оттока холестерина из макрофагов. Так, избыточная экспрессия SR-BI в печени увеличивает, а SR-BI-дефицит снижает отток холестерина из макрофагов [35]. Таким образом, обратная зависимость между экспрессией SR-BI в печени и развитием атеросклероза может быть связана с их эффектом на отток холестерина из макрофагов. Очевидно, что печеночные SR-BI – критически важный элемент обратного транспорта холестерина у грызунов. Однако физиологическая важность его у человека пока мало изучена. Тем не менее, исследования на здоровых людях показали, что относительно малое количество эфиров ХС из ЛПВП прямо захватывается печенью [32].

У человека существует альтернативный путь поступления холестерина из ЛПВП в печень, а именно через эфирохолестерин-пере-

носящие белки (ЭХПБ), отсутствующие у грызунов. Наследственный дефицит ЭХПБ у людей сопровождается значительным повышением уровня ХС ЛПВП [36], а экспрессия ЭХПБ у трансгенных мышей сопровождается падением ХС ЛПВП и значительным усилением скорости обратного транспорта холестерина из макрофагов [37]. Исследования на людях показали, что после введения ЛПВП, содержащих радиоактивные эфиры ХС, большинство метки оказалось в печени после переноса эфиров ХС на апо-В-содержащие липопротеины [32]. Напротив, когда в ЛПВП были введены молекулы свободного ХС, большая часть их оказалась в желчи без переноса на апо-В-содержащие липопротеины, предполагая прямой захват свободного холестерина ЛПВП через SR-BI или другим путем.

Билиарная экскреция холестерина

Классический путь транспорта холестерина включает захват ХС ЛПВП печенью и его билиарную экскрецию. Поступивший в печень ХС ЛПВП прямо экскретируется в желчь либо превращается в желчные кислоты. ABCG5 и ABCG8 – мембранные полутранспортеры гепатоцитов – способствуют транспорту ХС в желчь [38]. Избыточная экспрессия ABCG5 и ABCG8 у мышей способствует билиарной экскреции холестерина [39]. Генетически обусловленный дефицит этих транспортеров является причиной ситостеролемии, которая характеризуется сниженной билиарной экскрецией стеролов и накоплением в тканях и плазме крови холестерина и растительных стеролов [40]. Сверхэкспрессия ABCG5 и ABCG8 у мышей, нокаутированных по гену рецептора липопротеинов низкой плотности, препятствует развитию гиперхолестеринемии и атеросклеротических очагов [41]. Таким образом, эти печеночные транспортеры могут рассматриваться как часть обратного транспорта ХС. Вместе с тем, их влияние на скорость обратного транспорта ХС не изучена.

Кишечник также играет определенную роль в обратном транспорте холестерина как место поступления экскретируемого из печени холестерина. От 50 до 80% билиарного хо-

лестерина может реабсорбироваться в кишечнике. Ингибирование кишечной абсорбции ХС специфическим ингибитором эзетимибом значительно повышает обратный транспорт ХС из макрофагов [42]. Трансмембранные переносчики ABCG5 и ABCG8 также экспрессируются кишечным эпителием и способствуют транспорту ХС из энтероцитов в просвет кишечника. Сверхэкспрессия ABCG5 и ABCG8 у трансгенных мышей на 50% снижает кишечную абсорбцию холестерина [39]. Экспрессия обоих переносчиков согласованно повышается при активации LXR. Следовательно, трансмембранные переносчики ABCG5 и ABCG8 являются участниками обратного транспорта ХС не только в печени, но и в кишечнике.

Терапевтические возможности влияния на отток холестерина из макрофагов

Терапевтические воздействия на обратный транспорт ХС являются большой ареной научных исследований в борьбе с атеросклерозом.

Одно направление этих исследований касается повышения концентрации акцепторов холестерина путем введения апо-А1 или пептидов, основанных на апо-А1-структуре (апо-А1-миметики) [43].

Второе направление касается усиления путей оттока ХС из макрофагов. В этом отношении наиболее привлекательны агонисты печеночного рецептора X, который регулирует экспрессию ABCA1 и ABCG1, тем самым увеличивая отток ХС из макрофагов *in vitro* и *in vivo* и снижая проявления атеросклероза у мышей [44]. В дополнение, синтетические агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом способствуют обратному транспорту ХС из макрофагов *in vivo* и замедляют развитие атеросклероза у мышей [45]. Ингибитор ЭХПБ, торцетрапиб повышает уровень ХС ЛПВП. ЛПВП, полученные от пациентов, леченых торцетрапибом повышают отток ХС из макрофагов через ABCA1-путь [46]. Однако большое клиническое исследование торцетрапиба, ILLUMINATE, было преждевременно прекращено в декабре 2006 года из-за заметного увеличения смертности испы-

туемых, несмотря на эффективное увеличение уровня ХС ЛПВП [47]. Возможно, применение других ингибиторов ХЭПБ, таких, как анацетрапиб и далцетрапиб, позволит решить вопрос о целесообразности ингибирования ХЭПБ у людей.

Третьим направлением является использование средств, нарушающих абсорбцию холестерина. Селективный ингибитор абсорбции холестерина – эзетимиб – связывает ХС в просвете кишечника, препятствуя его абсорбции/реабсорбции, тем самым значительно усиливая обратный транспорт ХС из макрофагов [42].

Заключение

Обратный транспорт холестерина из макрофагов является главным механизмом антиатерогенного действия липопротеинов высокой плотности. Понимание молекулярных механизмов обратного транспорта холестерина из макрофагов способствует разработке новых лекарственных средств для борьбы с атеросклерозом.

Литература

1. Rader, D.J. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies / D.J. Rader // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3090-3100.
2. Overexpression of apoA-I promotes reverse cholesterol transport of cholesterol from macrophages to feces / Y. Zhang [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 661-663.
3. Rothblat, G.H. High-density lipoprotein heterogeneity and function in reverse cholesterol transport / G.H. Rothblat, M.C. Phillips // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2010. – Vol. 21. – P. 229-238.
4. Lewis, G.F. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport / G.F. Lewis, D.J. Rader // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 96. – P. 1221-1232.
5. Cholesterol transport between cells and high density lipoproteins / W.J. Johnson [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1991. – Vol. 1085. – P. 273-298.
6. The roles of different pathways in the release of cholesterol from macrophages / M.P. Adorni [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2007. – Vol. 48. – P. 2453-2462.
7. Dean, M. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily / M. Dean, Y. Hamon, G. Chimini // *J. Lipid Res.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1007-1017.
8. Tangier disease is caused by mutations in the gene encoding ATP-binding cassette transporter 1 / S. Rust [et al.] // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 22. – P. 352-355.
9. Aiello, R.J. ABCA1-deficient mice: insights into the role of monocyte lipid efflux in HDL formation and inflammation / R.J. Aiello, D. Brees, O.L. Francone // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 972-980.
10. Stimulation of cholesterol efflux by LXR agonists in cholesterol-loaded human macrophages is ABCA1-dependent but ABCG1-independent / S. Larrede [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1930-1936.
11. Mechanism of ATP-binding cassette transporter A1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein A-I and formation of high density lipoprotein particles / C. Vedhachalam [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 25123-25130.
12. Retroendocytosis pathway of ABCA1/apoA-I contributes to HDL formation / Y. Azuma [et al.] // *Genes Cells.* – 2009. – Vol. 14. – P. 191-204.
13. Emerging New Paradigms for ABCG Transporters / P.T. Tarra [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1791, N 7. – P. 584-593.
14. ABCG1 has a critical role in mediating cholesterol efflux to HDL and preventing cellular lipid accumulation / M.A. Kennedy [et al.] // *Cell Metab.* – 2005. – Vol. 1. – P. 121-131.
15. Decreased atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice transplanted with Abcg12/2 bone marrow / M. Ranalletta [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 2308-2315.
16. ABCA1 and ABCG1 synergize to mediate cholesterol export to apoA-I / I.C. Gelissen [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol. 26. – P. 534-540.
17. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice / L. Yvan-Charvet [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 3900-3908.
18. ATP-binding cassette transporter G1 and lipid homeostasis / A. Baldan [et al.] // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 227-232.
19. Calvo, D. Identification, primary structure, and distribution of CLA-1, a novel member of the CD36/LIMPII gene family / D. Calvo, M.A. Vega // *J. Biol. Chem.* – 1993. – Vol. 268. – P. 18929-18935.
20. High density lipoprotein phospholipid composition is a major determinant of the bi-directional flux and net movement of cellular free cholesterol mediated by scavenger receptor BI / P.G. Yancey [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 36596-36604.
21. SR-BI-mediated high density lipoprotein (HDL) endocytosis leads to HDL resecretion facilitating cholesterol efflux / T.A. Pagler [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 11193-11204.
22. CLA-1/SR-BI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors /

- G. Chinetti [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 2411-2417.
23. Macrophage ABCA1 and ABCG1, but not SR-BI, promote macrophage reverse cholesterol transport in vivo / X. Wang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2216-2224.
24. Coexistence of foam cells and hypocholesterolemia in mice lacking the ABC transporters A1 and G1 / R. Out [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 113-120.
25. Dual role for scavenger receptor class B, type I on bone marrow-derived cells in atherosclerotic lesion development / M. Van Eck [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 785-794.
26. Stimulation of cholesterol efflux by LXR agonists in cholesterol-loaded human macrophages is ABCA1-dependent but ABCG1-independent / S. Larrede [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1930-1936.
27. Furbee, J.W. Transgenic overexpression of human lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) in mice does not increase aortic cholesterol deposition / J.W. Furbee, J.S. Parks // *Atherosclerosis*. 2002. – Vol. 165. – P. 89-100.
28. High plasma HDL concentration associated with enhanced atherosclerosis in transgenic mice overexpressing lecithin-cholesterol acyltransferase / A.M. Berard [et al.] // *Nat. Med.* – 1997. – Vol. 3. – P. 744-749.
29. Analysis of glomerulosclerosis and atherosclerosis in lecithin cholesterol acyltransferase-deficient mice / G. Lambert [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 15090-15098.
30. Furbee, J.W. Lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency increases atherosclerosis in the low density lipoprotein receptor and apolipoprotein E knockout mice / J.W. Furbee, J.K. Sawyer, J.S. Parks // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 3511-3519.
31. LCAT expression has minimal effects on macrophage reverse cholesterol transport in vivo / H. Tanigawa [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 160-169.
32. Schwartz, C. C. Lipoprotein cholesterol ester production, transfer, and output in vivo in humans / C.C. Schwartz, J.M. VandenBroek, P. S. Cooper // *J. Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1594-1607.
33. Gene transfer and hepatic overexpression of the HDL receptor SR-BI reduces atherosclerosis in the cholesterol-fed LDL receptor-deficient mouse / K. Kozarsky [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20. – P. 721-727.
34. Scavenger receptor class B type I-mediated protection against atherosclerosis in LDL receptor-negative mice involves its expression in bone marrow-derived cells / S. Covey [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1589-1594.
35. Hepatic expression of scavenger receptor class B type I (SR-BI) is a positive regulator of macrophage reverse cholesterol transport in vivo / Y. Zhang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115. – P. 2870-2874.
36. Prediman, K. The yin and yang of cholesteryl ester transfer protein in cardiovascular disease / K. Prediman // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. 2408-2410.
37. Expression of cholesteryl ester transfer protein in mice promotes macrophage reverse cholesterol transport / Tanigawa H. [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 1267-1273.
38. Disruption of Abcg5 and Abcg8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion / L. Yu [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2002. – Vol. 99. – P. 16237-16242.
39. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol / L. Yu [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110. – P. 671-680.
40. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters / K. E. Berge [et al.] // *Science*. – 2000. – Vol. 290. – P. 1771-1775.
41. High-level expression of ABCG5 and ABCG8 attenuates diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} mice / K. R. Wilund [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2004. – Vol. 45. – P. 1429-1436.
42. Sehayek, E. Cholesterol absorption from the intestine is a major determinant of reverse cholesterol transport from peripheral tissue macrophages / E. Sehayek, S.L. Hazen // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 1296-1297.
43. Structure and function of HDL mimetics / M. Navab [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 164-168.
44. Zhang, Y. Liver X receptors as therapeutic targets for managing cholesterol: implications for inflammatory conditions / Yuan Zhang, J. F. Chan, C. L. Cummins // *Clin. Lipidol.* – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. 29-40.
45. PPAR agonist promotes reverse cholesterol transport in a macrophage PPAR and liver X receptor dependent manner / T. Junichiro [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120. – P. S529.
46. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein by torcetrapib modestly increases macrophage cholesterol efflux to HDL / L. Yvan-Charvet [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1132-1138.
47. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events / P.J. Barter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 2109-2122.

Поступила 14.12.2010 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.

МОРФОЛОГИЯ ЛИПИДСОДЕРЖАЩИХ И ЛИПИДСИНТЕЗИРУЮЩИХ СТРУКТУР КОЖИ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТОПОГРАФИИ

СОБОЛЕВСКАЯ И.С., ГРУШИН В.Н., МЯДЕЛЕЦ О.Д., КИЧИГИНА Т.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии*

Резюме. В данной работе главным объектом изучения являются липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры системы кожного покрова человека, особенности их распределения и строения в зависимости от топографии и функционирования. Толщина липидного слоя и распределение липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи напрямую зависит от региона. Продуцентами липидов кожи являются, во-первых, адипоциты жировой ткани; во-вторых, кератиноциты, производящие жиры в ходе терминальной дифференцировки; в-третьих, себоциты сальных желез, которые в ходе голокриновой секреции вырабатывают кожное сало. Липидсодержащими структурами кожи являются роговой слой и поверхностная жировая пленка, образуемая из секрета сальных желез – кожного сала.

Ключевые слова: кожа, липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры, сальные железы, эпидермис, гиподерма.

Abstract. The main object of the investigation presented in this article is lipid-containing and lipid-synthesizing structures of the human integumentary system, peculiarities of their allocation and structure depending on topography and functioning.

Lipid layer thickness and the spread of lipid-containing and lipid-synthesizing skin structures depend on the region. Lipid producers of the skin are, firstly, adipocytes of fat tissue; secondly, keratinocytes, which produce fats in terminal differentiation; and thirdly, sebocytes of oil glands, which produce sebum through holocrine secretion.

Lipid-containing structures of the skin are horny layer and interfacial fatty film produced out of oil glands secretion – sebum.

Липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры системы кожного покрова человека представляют огромный интерес для изучения. Благодаря деятельности этих структур обеспечиваются физиологические функции и косметические свойства кожи.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел. раб.: 8(0212) 24-96-19 - Соболевская И.С.

Липиды, содержащиеся в структурах кожи, по функции и локализации можно подразделить на 3 группы. Поверхностные липиды в виде пленки покрывают поверхность эпидермиса и имеют двойное происхождение. Одна часть активно синтезируется в ходе терминальной дифференцировки кератиноцитов и входит в состав рогового слоя эпидермиса [1-3]. Они формируют в нем так называемый барьер проницаемости эпидермиса. Объем липидов эпидермиса зависит от наличия в данном участке кожи сальных желез. При на-

личии их доля липидов, продуцируемых эпидермисом, снижена, но может быть существенной при отсутствии. Согласно У. Ноблу [2, 4], на коже лба количество эпидермальных липидов варьирует от 5 до 10 мкг. По данным К.А. Калантаевской [5], кожа лба содержит большое количество сальных желез (до 162 на 1 см²). Следовательно, доля липидов, образующихся при терминальной дифференцировке кератиноцитов, здесь должна быть небольшой. В то же время, в коже спины, груди и живота плотность указанных желез ниже около 40-60 на 1 кв. см. Таким образом, здесь можно ожидать наличие большей фракции эпидермальных липидов, чем в коже лба. Они входят в состав рогового слоя эпидермиса, тогда как липиды, находящиеся на поверхности, являются продуктом сальных желез. Надо полагать, что две составляющие поверхностных липидов кожи связаны друг с другом, формируя единую термоизоляционную жировую пленку.

Поверхностные липиды второй фракции являются секретом сальных желез. Выделяясь через волосяные воронки, они в силу своей высокой текучести распределяются на поверхности эпидермиса, взаимодействуя с липидами рогового слоя, однако о характере этих взаимодействий неизвестно. Себум может удаляться при трении об одежду и впитываться в нее. Поэтому для его восполнения необходима постоянная секреция сальных желез. Поверхностные липиды не могут служить источником энергии, так как недоступны действию ферментов. Они выполняют термоизоляционную функцию.

Липиды второй и третьей групп содержатся в адипоцитах жировой ткани дермы и гиподермы. Они играют не только термоизоляционную, но и метаболическую роль, то есть участвуют в теплопродукции. В связи с этим компоненты жировой ткани локализованы, прежде всего, вокруг важнейших структур: концевых отделов желез, сосудистых сетей, волосяных фолликулов и фолликулярно-железистых комплексов, участвующих не только в росте и регенерации волос, но и в посттравматической регенерации эпидермиса.

В литературе широко обсуждается участие липидов в возникновении и развитии

акне, дерматозов, экзем, псориаза, ихтиоза и в жизнедеятельности волосяного фолликула. Активно рассматривается функционирование липидсодержащих и липидсинтезирующих структур применительно к использованию косметических средств в косметологической медицине, в хирургии и судебно-медицинской экспертизе при холодовой смерти [6].

Целью исследования является изучение морфологии, локализации липидсодержащих и липидсинтезирующих структур системы кожного покрова человека разных топографических областей.

Методы

Материалом исследования явилась кожа 15 трупов людей в возрасте от 35 до 60 лет, обоего пола, без видимых заболеваний системы кожного покрова. Вскрытие проводилось в течение 1-2 суток после смерти в морге Управления по Витебской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз. Все условия получения биопсийного материала соблюдены. Для исследования использовали участки кожи из пяти топографических областей: волосистая часть головы, грудь, живот, межлопаточная область спины, внутренняя поверхность бедра. Гистологические срезы изготавливали на замораживающем микротоме и окрашивали гистохимическими методами для выявления липидов: суданом III и IV, Oil Red в изопропанолe с последующей докраской гематоксилином, а также суданом черным В с докраской квасцовым кармином. Оценку морфологических признаков проводили на световом оптическом уровне при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 630$ и $\times 1000$.

Оценка гистологической информации осуществлялась с учетом следующих показателей:

1. Толщина липидов поверхности кожи и эпидермиса.
2. Количество, степень разветвленности, глубина залегания, размеры сальных желез, длина их выводного протока.
3. Размеры долек подкожно-жировой клетчатки, объемы и количество адипоцитов, выраженность прослоек соединительной ткани.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований показали, что все липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры кожного покрова человека можно было разделить на 3 функциональные группы. Первая группа образована липидами поверхности кожи и эпидермиса, вторая – липидами сальных желез, связанными с волосными фолликулами, в третью группу входили адипоциты подкожно-жировой клетчатки.

В роговом слое эпидермиса кожи различных топографических областей выделяли две разновидности липидов. Во-первых, это липиды, входящие в состав кожного сала, продуцируемого сальными железами. Они выявлялись суданом III и Oil Red в виде однородного, хорошо окрашенного слоя на поверхности эпидермиса. Во-вторых, это эпидермальные липиды, обнаруживаемые в клетках зернистого слоя, а также в пространствах между клетками рогового слоя. В этих слоях липиды включались в процессы кератинизации и образования межклеточного цементирующего вещества между корнеоцитами. Данные две разновидности поверхностных липидов были

тесно связаны друг с другом и образовывали эпидермальный защитный барьер кожи.

Толщина эпидермального липидного слоя и интенсивность его окраски в разных топографических областях существенно отличались. Так, наибольшей толщины эпидермальные липиды достигали в коже области живота и внутренней поверхности бедра. В этих областях липиды рогового слоя давали самое интенсивное и однородное окрашивание жировыми красителями. Наиболее слабо и неоднородно окрашивался эпидермис волосистой части головы и межлопаточной области спины, где липиды выявлялись преимущественно в нижних границах рогового и зернистого слоев эпидермиса (рис. 1а, 1б).

Хорошо прокрашивались жировыми красителями сальные железы дермы кожи. Количество, степень разветвленности, глубина залегания, размеры себоцитов и некоторые другие морфологические показатели сальных желез имели свои особенности в различных областях тела [2].

В зависимости от размера и количества долек концевой отдела выделяли сальные

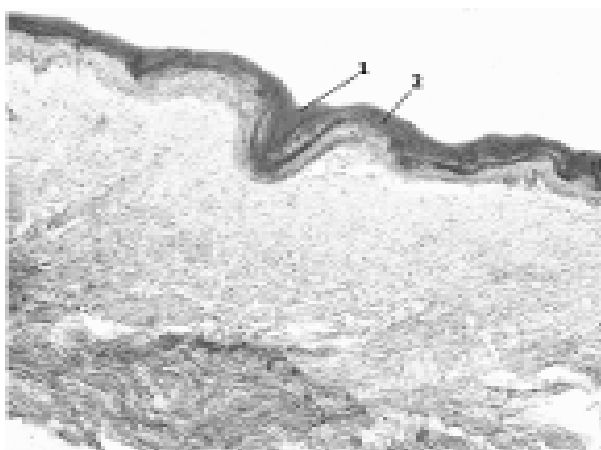


Рис. 1а. Поверхностные липиды кожи живота.
1 - поверхностные липиды кожи;
2 - липиды рогового слоя эпидермиса.
Окраска Oil Red. Увеличение × 200.

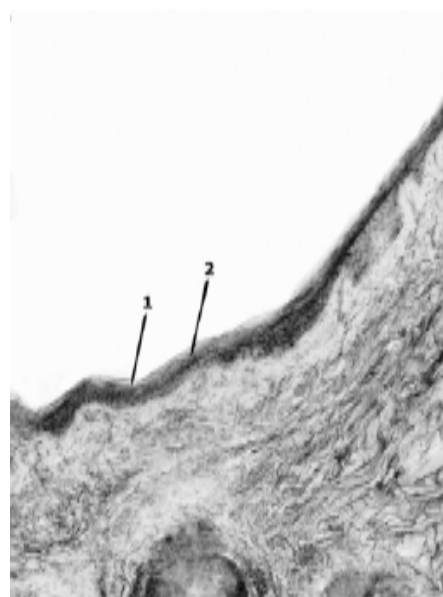


Рис. 1б. Поверхностные липиды кожи волосистой части головы. 1 - поверхностные липиды кожи; 2 - липиды рогового слоя эпидермиса. Окраска Oil Red. Увеличение × 200.

железы: первого, второго и третьего порядков. Самыми крупными являлись сальные железы первого порядка, которые имели 3-5 секреторных концевых отдела. Они чаще встречались на волосистой части головы, где были связаны посредством выводных протоков с фолликулами длинных волос (рис. 2). Железы первого по-

рядка в коже головы и спины располагались глубоко в дерме. В некоторых регионах волосистой части головы их концевые отделы достигали подкожно-жировой клетчатки. Крупные железы первого порядка встречались и в других регионах тела, однако с меньшим количеством секреторных долей (от 2 до 3 единиц).

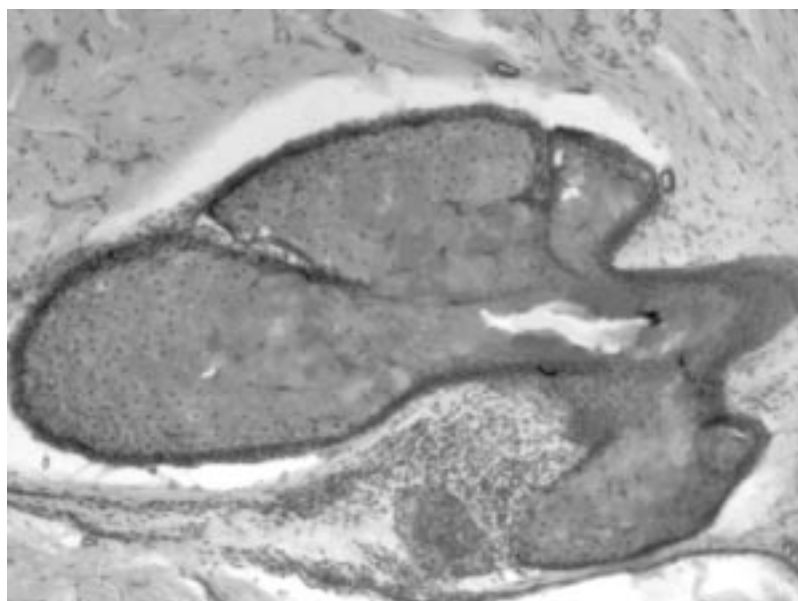


Рис. 2. Сальная железа волосистой части головы (железа первого порядка).
Окраска Oil Red. Увеличение $\times 400$.

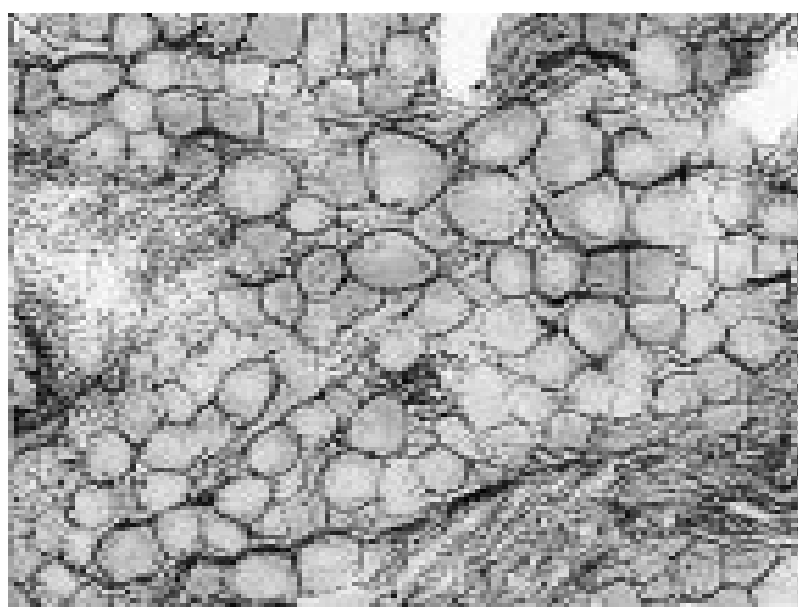


Рис. 3. Адипоциты подкожно-жировой клетчатки волосистой части головы.
Окраска Oil Red. Увеличение $\times 400$.

Средние сальные железы второго порядка состояли чаще всего из 2 секреторных долей, с преимущественной локализацией в дерме кожного покрова. Наибольшее их количество наблюдали на голове и груди, а в области живота, спины и бедра железы второго порядка встречались очень редко. Наиболее крупных размеров концевые отделы желез второго порядка достигали в коже головы, груди и спины, самые мелкие встречались на животе (рис. 3).

Железы третьего порядка были однодольчатыми и не имели выводного протока. В редких случаях данный тип желез встречался в верхней части дермы кожи спины и груди.

Жировой секрет сальных желез определялся также в каналах волосяных фолликулов, откуда он поступал на поверхность эпидермиса. Длина выводного протока сильно варьировала и чаще всего зависела от глубины погружения сальной железы.

Наши исследования также показали, что подкожно-жировая клетчатка формировала дольки, разделенные соединительной тканью. Выраженность прослоек соединительной ткани была разной в зависимости от участка кожи. Так, самые тонкие прослойки соединительной ткани выявлялись в гиподерме кожи головы, что свидетельствует о высокой подвижности в области этого региона, а самые широкие прослойки - в коже живота и бедра, что объясняется развитием в этой области соматических мышц. Адипоциты в дольках имели округлую перстневидную форму, небольшие размеры. При окраске специальными красителями на жиры цитоплазма клеток просматривалась в виде узкого ободка; в центре ее располагалась большая хорошо прокрашиваемая жировая вакуоль. Липоциты в дольках плотно прилегали друг к другу. Размеры долек, объемы клеток в них и количество себоцитов существенно изменялись в зависимости от топографических, половых и возрастных особенностей. Наиболее крупные дольки обнаруживались в области живота, груди и бедра, самые мелкие - в коже спины; дольки волосистой части головы занимали промежуточное положение (рис. 3). В некоторых случаях, например в коже головы и бедра, адипоциты

располагались в 2-3 ряда вокруг стратегически важных для функционирования кожного покрова структур, а именно: рядом с волосными фолликулами, сосудистыми и нервными сплетениями, сальными и потовыми железами.

Таким образом, анализируя полученные данные, необходимо отметить следующие закономерности распределения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур в различных топографических областях кожи. В коже волосистой части головы происходило уменьшение поверхностных липидов эпидермиса, однако количество крупных и средних сальных желез, приходившихся на единицу площади, было большим. Это объясняется тем, что на коже волосистой части головы механическую защиту выполняет волосной покров и в меньшей степени поверхностные липиды. Тем не менее, наличие большого числа сальных желез в этом регионе свидетельствует об их важной роли в процессах нормального функционирования волосяного фолликула. Вместе с тем, увеличивались размеры долек подкожно-жировой ткани и количество адипоцитов в них. Это, по-видимому, свидетельствует о компенсаторных реакциях со стороны жировой ткани, связанных с терморегуляцией.

Вместе с этим, отмечалось увеличение поверхностных липидов в коже живота и бедра, что обусловлено высоким уровнем обмена липидов в эпидермисе и, по нашему мнению, компенсирует недостаток суммарных липидов кожного сала.

Следует отметить, что уменьшение толщины липидов в поверхностных границах рогового слоя в коже межлопаточной области спины и груди может быть связано с плотным контактом этих участков тела с одеждой или действием других факторов внешней среды и что должно вести к постоянному стиранию поверхностной липидной пленки.

Заключение

1. В зависимости от топографии и функциональной роли все липидсодержащие и липидсинтезирующие структуры подразделя-

лись на 3 морфологические и функциональные группы.

2. Толщина липидного слоя и распределение липид-структур кожи напрямую зависят от региона. В неоволосенных участках кожи эпидермальные липиды более выражены по сравнению с волосистой частью кожи. Это связано с участием эпидермальных липидов в формировании защитного барьера. Механическую защиту в этом участке кожи выполняет преимущественно волосистой покров. На волосистой части кожи увеличивалось количество сальных желез, необходимых для функционирования волосистого фолликула, при этом толщина эпидермального липидного слоя снижалась.

3. На некоторых участках кожи, например на груди и спине, выраженность поверхностных липидов эпидермиса была минимальной, что может свидетельствовать об усиленном контакте этих участков с внешними механическими факторами.

4. В коже головы и бедра адипоциты под-

кожно-жировой клетчатки сопровождали стратегически важные для функционирования кожного покрова структуры, такие, как волосистые фолликулы, сосудистые и нервные сплетения, сальные и потовые железы.

Литература

1. Беликова, И.С. Особенности распределения липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожи человека / И.С. Беликова, О.Д. Мяделец, В.Н. Грушин // Достижения фундамент., клин. медицины и фармации: материалы 65 науч. сессии сотрудников ун-та. - Витебск: ВГМУ, 2010. - С. 457-459.
2. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адашкевич. - М.: Медлит, 2006. - 752 с.
3. Кожа / под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. - М.: Медицина, 1982. - 236 с.
4. Нобл, У.К. Микробиология кожи человека / У.К. Нобл. - М.: Медицина, 1986. - 356 с.
5. Калантаевская, К.А. Морфология и физиология кожи человека / К.А. Калантаевская. - Киев: Здоров'я, 1972. - 267 с.
6. Мяделец, О.Д. Морфологическая характеристика липидсодержащих и липидсинтезирующих структур кожного покрова человека в норме и при холодовой смерти / Е.В. Стефаненко, И.А. Кухновец // Морфология. - 2009. - Т. 3, № 2. - С. 62-65.

*Поступила 02.02.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.*

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА: ПЕРИОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МОДУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДАЛЬНЕЙШИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

СИВАКОВ В.П.

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

Резюме. В статье рассматриваются вопросы формирования представлений о вариабельности ритма сердца. Приведены исторические данные по пульсовой диагностике как отправной точке в становлении взглядов на рассматриваемую проблему.

Выделен период первых упоминаний о феномене вариабельности ритма сердца (XVIII век), начиная от открытия факта «дыхательной аритмии» до выявления «волн Траубе-Геринга» и «волн Майера».

В хронологическом порядке проанализированы этапы изучения волновой структуры колебаний артериального давления и сердечного ритма. Выделены четыре основных исторических периода в изучении вариабельности ритма сердца. Приведены перспективные направления в исследовании вариабельности ритма сердца.

Ключевые слова: *вариабельность ритма сердца, формирование представлений, перспективы.*

Abstract. In this article questions concerning the formation of conceptions about heart rate variability are considered. Historical data on pulse diagnosis as a starting point in the formation of views about the considered problem are presented.

The period of the first references to the phenomenon of heart rate variability (XVIII century) has been distinguished, beginning from the discovery of the fact of «respiratory arrhythmia» to the revealing of «Traube-Hering waves» and «Mayer's waves».

In the chronological order the stages of studying wave structure fluctuations of blood pressure and heart rate have been analysed. Four basic historical periods in the studying of heart rate variability have been distinguished. Promising directions in the study of cardiac rhythm variability have also been shown.

Большое внимание исследованию пульса, частоты и регулярности сердечного ритма уделяется у различных народов с древних времён. Это получило своё отражение в дошедших до нас литературных памятниках по искусству врачевания.

Современная медицина, в сравнении с представлениями древних врачей, располага-

ет гораздо большим багажом знаний, но, несмотря на отличия от современной терминологии, различия в подходах и философии медицины, древние и современные врачеватели едины в том, что сердечно-сосудистая система является системой интегральной и реагирует на всё происходящее в организме как в норме, так и при развитии патологических процессов.

В подтверждение вышесказанному наиболее точно подойдёт изречение известного врачевателя XV века Уильяма Гарвея: «Волею природы животное является творением сердца».

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра поликлинической терапии, тел. 8 (0212) 25-68-59, e-mail: VPS2007@rambler.ru — Сиваков В.П.

Целью настоящего исследования является исторический анализ формирования взглядов на модуляцию сердечного ритма и определение перспективных направлений дальнейших исследований в данном направлении.

Становление и развитие субъективной пульсовой диагностики

Пульсовая диагностика начала свое развитие в древней Индии и Китае, откуда распространилась в другие страны. Со своих истоков и до сегодняшнего дня пульсовая диагностика не ограничивается исследованием только сердечно-сосудистой системы: по характеру пульса древние врачеватели составляли представление об организме как целостной системе (литературный памятник Древнего Китая «Канон о пульсе», датируется III в. н.э.).

По свойствам пульса проводили диагностику различных заболеваний и состояний, так как, согласно древним трактатам, опытный врач был способен различать 380 типов пульса, которые в сочетании с другими признаками имели определённое диагностическое значение.

Основателем пульсовой диагностики в Древнем Китае является философ и врач Бянь Цяо (VI век до н.э.), который применял данный метод в комплексном обследовании пациентов. В более поздний период (VI-VII вв. н.э.) необходимо отметить китайского алхимика и врача Сун Сымяо, автора тридцатитомного руководства по медицине, в том числе и по пульсовой диагностике. Долгое время труды Сун Сымяо были эталонными наставлениями по врачебному искусству для китайских врачей и врачевателей стран данного региона.

В одном из древних китайских трактатов по пульсовой диагностике, который имеет название «Ней-цзин» («Трактат о внутреннем», датируемый III веком до н.э.), указывается на важное значение исследования пульса: «Высшее искусство врача — познание причины болезни по внешнему виду больного. Ремесленник выяснит её, расспросив больного. А мастерской определит её по пульсу.» (цитируется по [13]).

Пульсовой диагностике заболеваний посвящены более поздние трактаты древних врачевателей, например китайские трактаты

«Наньцзин» [10], «Су Вэнь» [22], «Сома-раджа» [21], а также индийский трактат «Аштанга-хридая-самхита» [8].

Одним из важнейших наблюдений древних китайских врачей является определение «кругового движения крови», о котором врачеватели могут иметь представление при исследовании пульса. Время для исследования пульса приблизительно равнялось десяти минутам, нередко характеристики пульса «привязывали» к частоте дыхания пациента или лица, которое проводит исследование пульса.

Под влиянием индийской и китайской школ пульсовой диагностики формировалось и развивалось данное направление в Тибете. Наиболее значительным литературным памятником тибетской медицинской школы является четырёхтомный трактат «Чжуд-ши» (Четыре тантры) XII века, автором которого является врач Ютонг Йондан Гонпо-младший (1112-1203 гг.) [26]. Этот труд является ключевым медицинским трактатом тибетской школы, который представляет собой синтез индийской (аюрведической) и китайской медицинской традиции, где пульсовая диагностика заняла важное место. Это классический трактат тибетской медицинской традиции, полное название которого: «Сердце амриты — восьмичленная тантра тайных устных наставлений». Четыре тома «Чжуд-ши» имеют следующие названия: «Тантра основ», «Тантра объяснений», «Тантра наставлений» и «Последняя тантра».

Кроме того, необходимо отметить более поздние работы: в XVII веке «Вайдурья-онбо» (Лазурит синий) тибетского ученого-богослова Дэсрида Санчжайя-Чжамцо (1653-1705 гг.) [6] и тибетский медицинский трактат начала XX века (1921-1922 гг.) «Онцар гадон дэр дзод» (автор - врач Чойжамц) [7], которые сохранили и развили классические традиции «Чжуд-ши» в дальнейшем.

Ряд авторов после детального изучения концепции тибетской пульсовой диагностики отметили тот факт, что по многим специфическим терминам можно провести достаточно чёткую аналогию с современными представлениями, а именно: с центральной нервной системой, симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной

системы и их влиянием на организм [1, 25].

В Древней Греции представителем александрийской школы Герофилом, который являлся учеником известного анатома Проксатора из Коса, было развито учение о пульсе и его свойствах: частоте, ритмичности, силе и наполнении [9, 14].

Данное учение получило дальнейшее развитие в Древнем Риме в работах Галена. Ибн Сина (Авиценна) в своих трудах соединил традиции античной пульсовой диагностики с традициями китайских врачей и пропагандировал данный метод в странах Ближнего и Среднего Востока, а также в Европе [11].

Для точного подсчёта частоты пульса и оценки его регулярности английский врач Джон Флойер (1649-1734 гг.) решил использовать часы с секундной стрелкой (которые заказал часовому мастеру), что гораздо упростило его работу с пациентами. Свои практические рекомендации и результаты исследования пульса он изложил в научной книге «The Physician's Pulse Watch» (Врачебные часы для исследования пульса), которая была опубликована в 1707 году [14].

В настоящее время многие врачи начинают осмотр пациента с пальпации пульса и определения его частоты и регулярности, что является традиционным и важным с клинической точки зрения. Однако в бытность Джона Флойера (начало XVIII века) разработанная им методика не получила должного внимания со стороны врачей. Лишь в середине XIX века исследование пульса закрепилось во врачебной практике и стало рутинной медицинской манипуляцией.

Открытие и осмысление феномена периодических колебаний артериального давления и вариабельности ритма сердца

Традиционно считается, что первое упоминание о вариабельности сердечного ритма относится к XVIII веку. Открытие данного феномена принадлежит английскому физиологу S. Hales, который в 1733 году опубликовал книгу, посвящённую изучению кровообращения лошади [33, 49]. В одном из разделов своей научной работы он описал влияние дыхания

на частоту пульса и кровяное давление.

В 1760 году вышло научное издание в восьми томах, автором которого являлся физиолог из Швейцарии А. Haller. Во втором томе данного труда указывалось на тот факт, что сердечный ритм здорового человека непостоянен и в норме подвержен некоторой вариабельности [34].

Почти через девяносто лет, в 1846 году, немецкий физиолог С. Ludwig выявил феномен возрастания частоты сердечных сокращений при вдохе и её снижения при выдохе, данная зависимость позднее получила название «дыхательная синусовая аритмия» [38]. Кроме того, он выявил зависимость давления крови от фаз дыхания и назвал эту закономерность «волнами кровяного давления». Вопросам изучения дыхательной аритмии были посвящены работы немецкого физиолога Е. Hering (1871), который изучал возрастную зависимость данного феномена [35].

Недыхательные волны колебаний артериального давления с периодикой около 10 секунд открыл немецкий врач L. Traube в 1865 году [46], данные волны были названы «волнами Траубе», а периодика колебания артериального давления, синхронная с дыханием, получила название «волны Геринга»; волны колебания артериального давления с периодикой, превышающей дыхательную, получили название по фамилии немецкого физиолога S. Mayer, который их обнаружил и описал, «волны Майера» (1876) [40]. Вышеперечисленная периодика волн не только прослеживается при изучении артериального давления, но и выявляется при анализе сердечного ритма.

Физиологом Н.Е. Hering в 1910 году было доказано, что «дыхательный феномен сердечного ритма», а именно: увеличение частоты сердечных сокращений во время вдоха и её замедление при выдохе (дыхательная аритмия) являются отражением деятельности блуждающего нерва [36]. Далее, в 1927 году, Н.Е. Hering предположил ассоциацию учащённого сердечного ритма на вдохе с рефлекторным снижением тонуса блуждающего нерва при механическом раздражении его нервных окончаний в лёгочной ткани [37].

При исследовании кардиоинтервалограмм физиологи A. Fleisen и R. Backman в 1932 году наблюдали «недыхательные» колебательные процессы, которые превышают дыхательные колебания (30 с и более) [32]. Кроме того, эти авторы с целью математического описания общей вариабельности сердечного ритма предложили вычислять показатель математического ожидания (стандартное отклонение интервалов R-R всего исследуемого участка записи электрокардиограммы).

Считается, что наличие «недыхательных» волн обусловлено функционированием вазомоторных центров, а также колебаниями артериального давления [30, 41]. Данные периодические составляющие сердечного ритма всесторонне изучались [42], однако до настоящего времени их физиологическая интерпретация уточняется.

В дальнейшем различными исследователями проводилась работа по объяснению происхождения периодических составляющих сердечного ритма и их «привязке» к конкретным анатомическим структурам организма, уточнялась роль блуждающего нерва [17, 28, 29].

Американские физиологи A. Rosenblueth и A.F. Simeone в 1934 году выдвинули предположение, что медленные колебания сердечного ритма являются проявлением модулирующего влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы, а быстрые дыхательные волны – проявлением модулирующего влияния на сердечный ритм парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [44], что было подтверждено дальнейшими исследованиями в данном направлении [27, 43].

При дальнейшем изучении волновой структуры по данным плетизмографии была создана рабочая классификация, которая применима и при исследовании сердечного ритма [15, 12]:

1. Волны I порядка.
2. Волны II порядка – дыхательные.
3. Волны III порядка, или α -волны (частота 3-6 в минуту).
4. Волны IV порядка, или β -волны (частота 1-2 в минуту).
5. Волны V порядка, или γ -волны (частота 1-8 в час).

Данная классификация для практического применения несколько упрощена, и в ней выделяют три периодические составляющие, по которым определяются модулирующие влияния на деятельность сердца.

Рядом авторов предлагались математические модели деятельности сердечно-сосудистой системы, которые помогли пониманию процессов её регуляции. Так, B. Sayers в 1973 году предложил модель регуляции артериального давления [45], Van der Pol, B. и Van der Mark, J. в 1927 году представили электрическую модель сердечных сокращений [47], Warner, H.R. и Cox, A. в 1962 году создали математическую модель управления сердечным ритмом посредством эфферентной информации симпатических и парасимпатических нервов [48].

Кибернетическую компьютерную модель функционирования синусового узла (опираясь на феномен дыхательной аритмии) предложил M. Clynes в 1960 году. Данная модель была разработана на основе расчёта комплекса «дыхание - вагусное торможение» [31].

На территории стран СНГ метод исследования вариабельности ритма сердца развивается достаточно давно, а с 60-х годов прошлого века данный метод начал интенсивно развиваться в области космической медицины [19, 18]. Приобретён огромный теоретический и практический опыт, который с успехом применяется в клинической практике.

В работах Р.М. Баевского разрабатывалась модель регуляции сердечного ритма, основанная на двух контурах регуляции: центральном (подкорковые и высшие вегетативные центры, корковые механизмы регуляции) и автономном (синусовый узел, блуждающие нервы, ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге) [4, 5]. Данная теория в дальнейшем разрабатывалась и дополнялась различными авторами.

В 1999 году А.Н. Флейшман, опираясь на теорию Р.М. Баевского, предложил модель нервной регуляции ритма сердца, которая основана на четырёх уровнях регуляции: сегментарном (автономный), стволовом, гипоталамическом, полушарном [23, 24].

Основным математическим направлением изучения вариабельности ритма сердца

был анализ статистических и графических характеристик отрезка кардиоинтервалограммы, а именно: частота сердечных сокращений, среднее значение интервала R-R, стандартное отклонение интервалов R-R (математическое ожидание), вариационный размах, коэффициент вариации, показатель моды, показатель амплитуда моды, коэффициент асимметрии, коэффициент эксцесса. По вышеперечисленным характеристикам рядом авторов были предложены интегральные показатели, на основании которых можно судить о модулирующем влиянии на сердечный ритм [4, 20]. Использовались следующие интегральные показатели: индекс вегетативного равновесия, вегетативный показатель ритма, показатель адекватности процессов регуляции и индекс напряжения регуляторных систем.

В Советском Союзе в одной из работ И.Г. Нидеккера в 1968 году был предложен для анализа variability ритма сердца спектральный метод оценки ритмограммы, что дало новый толчок исследованиям в данном направлении [16]. Этот метод получил дальнейшее развитие и клиническое применение при оценке variability ритма сердца как в норме, так и при патологии различных органов и систем.

У зарубежных ученых также наблюдается интерес к проблеме variability ритма сердца, особенно после выхода статьи S. Akselrod [27]. Данная работа была посвящена применению спектрального анализа сердечного ритма, однако это произошло только в 1981 году.

Постепенно развивались методики, анализирующие нелинейные компоненты колебаний сердечного ритма, которые являются дополнительными к традиционным методам исследования variability ритма сердца во временной и частотной областях.

В 1996 году в ряде зарубежных медицинских журналов вышли международные стандарты по исследованию variability ритма сердца [39], которые, к сожалению, не учитывают огромный опыт, приобретённый в данном научном направлении в странах СНГ.

В 2001 году из печати вышло несколько важных обобщающих работ Р.М. Баевского и

соавт., которые посвящены проблемам исследования variability ритма сердца в плане методологической стандартизации и интерпретации полученных данных. В журнале «Ультразвуковая и функциональная диагностика» вышла статья «Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения» [3], а в журнале «Вестник аритмологии» вышли методические рекомендации «Анализ variability ритма при использовании различных электрокардиологических систем», которые обобщают опыт отечественных исследователей и опыт зарубежных коллег [2].

Перспективные направления исследования variability ритма сердца

До настоящего времени методы исследования variability ритма сердца совершенствуются, и появляются всё новые предложения по применению различных математических способов анализа модуляции сердечного ритма, а именно:

- экспонента Херста,
- анализ $1/f$ наклона масштабированного спектра Фурье,
- корреляционная размерность,
- график Пуанкаре-Лоренца,
- энтропия Колмогорова-Смирнова,
- гистограмма числа событий и фактор Фано,
- приближённая энтропия $ApEn$,
- фрактальная размерность,
- кластерный спектральный анализ,
- экспонента Ляпунова,
- вэйвлет Хаара,
- стандартное отклонение вэйвлет-преобразования $\sigma_{wav}(m)$, связь вэйвлет-измерений $\sigma_{wav}(m)$ и спектральных измерений $S_i(f)$,
- фактор Аллана $A(T)$,
- анализ отклонений с исключённым трендом $DFA(m)$,
- показатель степени (α_p) анализа отклонений с исключённым спектром, показатель степени (α_w) вэйвлет-преобразования,
- критерий перенормированной энтропии,
- метод масштабного индекса,

- детрендный анализ флуктуаций,
- тонально-энтропийный анализ,
- информационная энтропия,
- критерий бинарной энтропии,
- анализ информационных областей и другие математические методы.

Перечисленные новые математические методы чаще применяются для описания непериодических составляющих сердечного ритма, что представляет собой важную, но сложную задачу. Результаты использования вышеприведённых методов являются неоднозначными и требуют дальнейшего изучения.

Заключение

На протяжении долгого времени анализ variability ритма сердца являлся актуальной проблемой кардиологии. Интерес к данной проблеме остаётся, а методы, позволяющие более глубоко изучить различные модуляции сердечного ритма, совершенствуются.

Таким образом, при анализе формирования представлений о variability ритма сердца, на наш взгляд, можно выделить четыре основных периода:

I. Период становления и развития методов субъективной пульсовой диагностики.

II. Период открытия и осмысления феномена периодических колебаний артериального давления и variability ритма.

III. Период анатомо-физиологической «привязки» выявленного феномена.

IV. Разработка методологических стандартов исследования variability ритма сердца, клиническое применение данного метода при норме и при патологии. Данный этап продолжается до настоящего времени.

Литература

1. Бадмаев, П.А. Главное руководство по врачебной науке Тибета «Чжуд-ши» / П.А. Бадмаев. – СПб., 1903.
2. Анализ variability ритма сердца при использовании различных электрокардиологических систем: методические рекомендации / Р.М. Баевский [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. - № 24. – С. 65-87.
3. Баевский, Р.М. Variability ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. - № 3. – С. 108-127.
4. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клёцкин. – М.: Наука, 1984. – 221 с.
5. Баевский, Р.М. Синусовая аритмия с точки зрения кибернетики // «Математические методы анализа сердечного ритма» / Тезисы Всесоюз. симпозиума / Р.М. Баевский. – М., 1968. – С. 9-23.
6. Базарон, Э.Г. «Вайдурья-онбо» - трактат индо-тибетской медицины / Э.Г. Базарон, Т.А. Асеева. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1984. – 116 с.
7. Базарон, Э.Г. «Онцар гадон дэр дзод» - тибетский медицинский трактат: Пер. с тибетского / Предисл. Э.Г. Базарона, В.Н. Пупышева. – Новосибирск: Наука. Сиб. отделение, 1989. – 161 с.
8. Вабхата. Аштанга-хридая-самхита (yan-lag brgyad-ra'i snying-po bsdu-s-pa). – Т. 118 нартанского «Данчжура». – Л. 156-337а. – Ксилограф.
9. Гиляровский, С.А. Пропедевтика внутренних болезней / С.А. Гиляровский. – М., 1965. – С. 9.
10. Дубровин, Д.А. Трудные вопросы классической китайской медицины (Трактат Наньцзин) / Д.А. Дубровин. – Л.: Акта-пресс, 1991. – 227 с.
11. Ибн Сина (Авиценна). Канон врачебной науки / Ибн Сина (Авиценна). – Ташкент, 1954. – Кн. 1. – С. 240-262.
12. Карпенко, А.В. Выделение катехоламинов с мочой и структура сердечного ритма при умственном труде различной напряжённости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.В. Карпенко. – Киев: Ин-т физиологии АН УССР, 1976. – 18 с.
13. Линде, В.А. Пульсовая диагностика / В.А. Линде. – СПб: Центр гомеопатии, 2006. – 40 с.
14. Марчукова, С. Медицина в зеркале истории / С. Марчукова. – М.: Европейский дом, 2003. – 272 с.
15. Навакатилян, А.О. Возрастная работоспособность лиц умственного труда / А.О. Навакатилян, В.В. Крыжановская. – Киев: Здоровье, 1979. – 206 с.
16. Нидеккер, И.Г. Некоторые проблемы спектрального анализа ритмов сердца // «Применение математических методов для анализа ритма сердечных сокращений». «Математические методы анализа сердечного ритма» / В сб. докладов Симпозиума / И.Г. Нидеккер. – М.: Наука, 1968. – 169 с.
17. Овсяников, Ф.В. Избранные произведения / Ф.В. Овсяников. – М.: Медгиз, 1955. – 400 с.
18. Парин, В.В. Космическая кардиология / В.В. Парин, Р.М. Баевский, Ю.Н. Волков, О.Г. Газенко. – Л.: Медицина, 1967. – 206 с.
19. Парин, В.В. Достижения и проблемы современной космической кардиологии / В.В. Парин, Р.М. Баевский, О.Г. Газенко // Кардиология. – 1965. – Т. 5., № 3. – С. 3-12.
20. Сидоренко, Г.И. Ранняя инструментальная диагностика гипертонической болезни и атеросклероза / Г.И. Сидоренко. – Минск: Беларусь, 1973. – 232 с.
21. Сома-раджа (Sman-dpyad zla-ba'i rgyal-po). – Выходные данные и датировка не определены.

22. Су Вэнь. Ней цзин: трактаты по традиционной китайской медицине на основе древних и современных текстов: пер. с кит. – Кемерово: Серсон, 1994. – 448 с.
23. Флейшман, А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике / А.Н. Флейшман. – Новосибирск: Из-во СО РАН, 2009. – 264 с.
24. Флейшман, А.Н. Концептуальные модели анализа медленных колебаний гемодинамики // «Медленные колебательные процессы в организме человека: теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике» / Сб. материалов II Симпозиума / А.Н. Флейшман. – Изд. НИИ КПП ПП СО РАМН: Новокузнецк, 1999. – С. 18-23.
25. Хунданов, Л.Л. Слово о тибетской медицине / Л.Л. Хунданов, Л.Л. Хунданова, Э.Г. Базарон. – Улан-Удэ: Бурят. кн. изд-во, 1979.
26. Чжуд-ши (bdud-rtsi snying-po yan-lag brgyad-pa'i gsanpa man-ngag-gi gnyud) / Ксилограф на тибетском языке. – Изд.: Агинского дацана (конец XIX века). – 401 л.
27. Akselroad, S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control / S. Akselroad, D. Gordon, F.A. Ubel, D.C. Shannon, A.C. Barger, R.J. Cohen // Science. – 1981. – Vol. 213. – P. 220-222.
28. Bainbridge, F.A. The relation between respiration and the pulse rate / F.A. Bainbridge // J. Physiol. Lond. – 1920. – № 54. – P. 192-202.
29. Brown, G.L. The action of a single vagal volley on the rhythm of the heart beat / G.L. Brown, J.C. Eccles // J. Physiol. – 1934. – № 82. – P. 211-241.
30. Burinek, P. Relation des oscillation non-respiratoires du rythme cardiaque avec les endes de la pressian du sany ches la Lapin / P. Burinek, J. Penaz // Arch. Intern. Physiol. et biochim. – 1957. – Vol. 65, № 2. – P. 315-323.
31. Clynes, M. Respiratory sinus arrhythmia: laws derived from computer simulation / M. Clynes // J. Appl. Physiol. – 1960. – № 5. – P. 863-874.
32. Fleisen, A. Die raschen Schwankungen der Pulsfrequenzregistrier mit dem Pulsfettsschreiber / A. Fleisen, R. Beckman // Ztschr. Gesamte exp. Med. – 1932. – Bd. 80, № 364. – S487-S510.
33. Hales, S. Statical essays: Containing haemastatics. An account of some hydraulick and hydrostatical experiments made on the blood and blood-vessels of animals / S. Hales. – London: W. Innys, R. Manby, and T. Woodward, 1733. – 361 p.
34. Haller, A. Elementa physiologiae corporis humani / A. Haller. – In 8t. – Lausame: S. D'Arnay, 1760, T. 2. – Lib. 6. – P. 330-332.
35. Hering, E. Über eine reflectorische Beziehung zwischen Lunge und Herz / E. Hering // Sitzber. Akad. Wiss. Wien. – 1871. – № 64. – S. 333-353.
36. Hering, H.E. A functional test of heart vagi in man / H.E. Hering // Menschen Munchen Medizinische Wochenschrift. – 1910. – № 57. – P. 1931-1933.
37. Hering, H.E. Die Karotisclonusreflexe auf Herz und Gefases / H.E. Hering. – Leipzig, 1927.
38. Ludwig, C. Beitrage zur Kenntnis des Einflusses der Respiration-sbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme / C. Ludwig // Muller's Archiv fur anatomie. Physiologie und Wissenschaftliche Medicin. – 1847. – № 13. – S. 242-302.
39. Malik, M. Guidelines for heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing electrophysiology / M. Malik, J.T. Bigge, A.J. Camm, R.E. Kleiger, A. Malliani, A.J. Moss, P.J. Schwartz // European Heart Journal. – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 354-381.
40. Mayer, S. Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutgefasse: 5. Abhandlung: uber spontane Blutdruckschwankungen. Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akademie der Wissenschaften in Wien. Mathematisch-naturwissenschaftliche Classe / S. Mayer // Anatomie. – 1876. – Vol. 3, № 74. – P. 281-307.
41. Penaz, J. Dynamics of the mechanisms controlling the blood pressure and heart rate / J. Penaz // In. Proc. 5th Nat. Congr. Czechosl. Phys. Soc., 1963. – P. 147-149.
42. Penaz, J. Mayer waves: History and methodology / J. Penaz // Automedica. – 1978. – Vol. 2. – P. 135-141.
43. Pomeranz, B. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis / B. Pomeranz, R.B. MacAulay // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 258. – P. H151-H153.
44. Rosenblueth, A. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate / A. Rosenblueth, F.A. Simeone // Am. J. Physiol. – 1934. – № 110. – P. 42-55.
45. Sayers, B.M. Analysis of heart rate variability / B.M. Sayers // Ergonomics. – 1973. – Vol. 16, № 1. – P. 17-32.
46. Traube, L. Über periodische Thatigkeits-Aeusserungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervencentrums / L. Traube // Centralblatt fur die medicinischen Wissenschaften, Berlin. – 1865. – Lg. 3, № 56. – S. 881-885.
47. Van der Pol, B. The heartbeat considered as a relaxation oscillator and an electrical model of the heart / B. Van der Pol, J. Van der Mark // Phil. Mag. – 1928. – № 6. – P. 763-775.
48. Warner, H.R. A. Mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information / H.R. Warner, A. Cox // J. Appl. Physiol. – 1962. – № 17. – P. 349-355.
49. West, J.B. Stephen Hales: neglected respiratory physiologist / J.B. West // J. Appl. Physiol. – 1984. – Vol. 57, № 3. – P. 635-639.

© КОЗЛОВСКИЙ В.И., ДУБАС И.О., 2011

АГРЕГАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОЙ СУСПЕНЗИИ И ДЕФОРМИРУЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., ДУБАС И.О.

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

Резюме. Статья посвящена актуальной проблеме расстройств микроциркуляции (РМ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при развитии внегоспитальной пневмонии (ВП) и оценке ассоциации изучаемых показателей микроциркуляции с особенностями течения АГ, осложнениями, летальными исходами от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что у больных АГ отмечаются значительные РМ, которые могут существенно усугубиться при ВП и способствовать развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС). Установлено, что у больных АГ II степени возникновение ВП сопровождалось выраженным повышением агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) и снижением деформируемости эритроцитов (ДЭ), которые сохранялись во время стационарного лечения и в постпневмонический период. Суммарное число неблагоприятных СССР в течение 1 года после ВП достоверно коррелировало с ДЭ, агрегацией ЛТС и было достоверно больше, чем у пациентов с АГ II степени без ВП. У больных АГ II степени в постпневмонический период рационально применение лекарственных средств, снижающих агрегацию ЛТС и улучшающих ДЭ.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, артериальная гипертензия, деформируемость эритроцитов, агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии, сердечно-сосудистые события.

Abstract. This article is devoted to an urgent problem of microcirculatory disorders (MD) in patients with arterial hypertension (AH) in case of the development of community-acquired pneumonia (CAP) and evaluation of association of the studied microcirculatory indices with peculiarities of AH course, complications, lethal outcomes of cardiovascular diseases. Considerable MD are known to be noticed in patients with AH, which can essentially be aggravated in case of CAP occurrence and promote the development of unfavourable cardiovascular events (CVE). It has been established that CAP occurrence was accompanied by significant increase in aggregation of the suspension of leukocytes and platelets (SLP) and decrease in erythrocyte deformability (ED) which remained during hospital treatment also in the postpneumonic period in patients with the 2nd degree of AH. The total number of unfavourable CVE within 1 year after CAP reliably correlated with ED, aggregation of the SLP and was reliably larger than that in patients with the 2nd degree of AH without CAP. It is rational to administer medicines reducing aggregation of the SLP and improving ED in patients with the 2nd degree of AH in the postpneumonic period.

У больных артериальной гипертензией (АГ) отмечаются значительные расстройства микроциркуляции (РМ), ко-

торые занимают важное место в патогенезе поражений органов-мишеней. Сопутствующие заболевания могут существенно усугубить нарушения в системе микроциркуляции. Так, возникновение внегоспитальной пневмонии (ВП) сопровождается развитием расстройств микроциркуляции (РМ), которые носят не

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра факультетской терапии – Козловский В.И.

только локальный, но и системный характер [1-4]. В разгар ВП установлено развитие периваскулярного отека, мелкоочаговых кровоизлияний, расширение венул, неравномерность их калибра и извитость, увеличение сосудистой проницаемости, нарушение функционального состояния сосудистого эндотелия, торможение эндотелийзависимой вазодилатации, повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, сладж-феномен, гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза и др [5].

Перечисленные процессы происходят вследствие гипоксии, повышения гиалуронидазной активности крови (в основном вырабатываемой возбудителем пневмонии и отчасти тканями организма), воздействия избыточного количества гистамина, брадикинина, лейкотриенов, субстанции Р, ИЛ-1, ФНО, ИФ- γ , реактивных форм кислорода, некоторых бактериальных токсинов, активированных лейкоцитов [6-8].

При нетяжелых пневмониях у лиц без сопутствующей патологии со стороны других систем органов выраженных изменений микроциркуляторного русла обычно не выявляют, но у больных с артериальной гипертензией развитие пневмонии может приводить к осложнениям, усугублению уже имеющих РМ.

Однако до настоящего момента неясно:

1) насколько выражены и длительны изменения микроциркуляции у больных с артериальной гипертензией при развитии внегоспитальной пневмонии; 2) каковы ассоциации изменений микроциркуляции с особенностями течения артериальной гипертензии, осложнениями, летальными исходами от сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – определить изменения деформируемости эритроцитов, агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии и адгезии лейкоцитов у пациентов с артериальной гипертензией II степени при развитии ВП и оценить ассоциации этих показателей с особенностями течения артериальной гипертензии, осложнениями, летальными исходами от сердечно-сосудистых заболеваний, обосновать рациональную тактику обследования и лечения.

Методы

Обследовано 207 пациентов с внегоспитальной пневмонией, 100 пациентов с АГ II степени, 100 практически здоровых лиц. Больные с ВП были распределены на 2 сопоставимые группы. 1 группа состояла из 98 пациентов, перенесших ВП. Мужчин было 55 (56,1%), женщин – 43 (43,9%), средний возраст – $57 \pm 9,4$ лет. 2 группа включала 109 пациентов с артериальной гипертензией II степени, перенесших ВП. Средний возраст был равен $58,6 \pm 11,5$ лет, мужчин – 61 (55,9%), женщин – 48 (44,1%).

3 группа насчитывала 100 пациентов с АГ II степени (без внегоспитальной пневмонии), из них мужчин было 55 (55%), женщин – 45 (45%). Средний возраст составлял $57,9 \pm 10,2$ лет.

4 группа состояла из 100 практически здоровых лиц (53 мужчины (53%) и 47 женщин (47%)). Средний возраст был $58,1 \pm 10,7$ лет.

Обследование включало общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, регистрацию ЭКГ по стандартной методике, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, измерение АД. Пациентам 1 и 2 групп дополнительно проводили исследование мокроты и спирографию.

Больные первой группы получали этиотропную антибактериальную терапию из группы пенициллинов (амоксиклав 1,9-3,6 г/сут), цефалоспоринов (цефотаксим 3,0-6,0 г/сут, цефтриаксон 1-2 г/сут), макролидов (азитромицин 0,5 г/сут, кларитромицин 1 г/сут), фторхинолонов (ципрофлоксацин 0,4-1,0 г/сут, левофлоксацин 1 г/сут).

Пациенты второй группы получали антигипертензивную (ингибиторы АПФ (эналаприл 20-40 мг/сут, лизиноприл 10-20 мг/сут), блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем 180 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут), диуретики (гидрохлортиазид 25-100 мг/сут), β -адреноблокаторы (метопролол 50-100 мг/сут)) и антибактериальную терапию. Дозы и кратность приема антибактериальных препаратов в 1-ой и 2-ой группах не отличались.

Пациенты третьей группы получали только антигипертензивную терапию (эналап-

рил 20-40 мг/сут, лизиноприл 10-20 мг/сут, дилтиазем 180 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут, гидрохлортиазид 25-100 мг/сут, метопролол 50-100 мг/сут).

Лица, включенные в контрольную группу, в период обследования (6 месяцев) медикаментозной терапии не получали.

Агрегацию лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии изучали методом Born G. (1962) [9]. В качестве индуктора агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии использовали 0,1% раствор адреналина (конечная концентрация 1,0 мг/л). Адгезию лейкоцитов исследовали, регистрируя изменения светопропускания суспензии лейкоцитов до и после инкубации вместе с волокнистым субстратом с помощью агрегометра AP 2110 «СОЛАР». Деформируемость эритроцитов в бестромбоцитарной плазме и деформируемость отмытых эритроцитов оценивали по времени прохождения их суспензии стандартного расстояния по пористому фильтру [10]. Исследование ДЭ, агрегации ЛТС, адгезии лейкоцитов проводили в 1-2, 10-15 сутки лечения в стационаре (1 и 2 группы) и 1, 10-15 сутки включения в обследование (3 и 4 группы), повторно – через 1, 3 и 6 месяцев (1-4 группы).

У больных 2 и 3 групп в течение 6, 12 месяцев до и 6, 12 месяцев после включения в обследование оценивали наличие событий: смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда и мозговой инсульт, гипертонические кризы (ГК), вызовы скорой медицинской помощи, госпитализации, связанные с повышением АД; количество пациентов, вынужденных увеличить дозу антигипертензивных препаратов (АГП) или добавить в схему лечения АГ новые АГП. Регистрация событий производилась путем анализа амбулаторных карт, историй болезни, журналов умерших, опроса пациентов. Причины смерти указаны на основании результатов вскрытий. Диагноз нарушений церебрального и коронарного кровообращения устанавливался на основании клинико-инструментального и лабораторного обследования в специализированных неврологических и кардиологических отделениях.

Материал обработан с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2007 и пакета статистических программ Statistica 6.0 с представлением данных в виде средней величины и ее стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Для определения связи сердечно-сосудистых событий с выраженностью расстройств агрегации ЛТС, ДЭ, адгезии лейкоцитов использован непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), γ -корреляции [11]. Проверку независимости табулированных переменных проводили с использованием хи-квадрат Пирсона, а в таблицах кросс-табуляции 2x2 при малых частотах использовали хи-квадрат с поправкой Йетса [11].

Результаты и обсуждение

При поступлении в пульмонологическое отделение в 1 группе 93,9% пациентов жаловались на кашель (из них у 53,3% кашель был с отделением слизисто-гнойной мокроты), 29,6% - на боли в грудной клетке, 21,4% - на одышку, 9,2% - на головную боль, 96,9% - на общую слабость. Во 2 группе 92,7% пациентов жаловались на кашель (у 63,4% – кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты), 30,3% - на боли в грудной клетке, 31,2% - на одышку, 5,5% - на головную боль, 88,1% - на общую слабость.

Уровень АД у пациентов 1 группы при поступлении составлял $124,6 \pm 10,3$ мм.рт.ст. и $79,0 \pm 7,9$ мм.рт.ст., в конце лечения – $120,4 \pm 7,7$ мм.рт.ст. и $77,5 \pm 4,6$ мм.рт.ст. У больных 2 группы в первые сутки пребывания в стационаре уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления были $151,2 \pm 21,3$ мм.рт.ст. и $90,7 \pm 12,3$ мм.рт.ст. соответственно. Ежедневный прием антигипертензивных препаратов сопровождался снижением у них САД до $129,1 \pm 10,2$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$) и ДАД до $79,7 \pm 5,9$ мм.рт.ст. ($p < 0,001$).

У больных 3 группы в начале обследования уровни САД и ДАД были $150,1 \pm 15,9$ мм.рт.ст. и $91,3 \pm 13,5$ мм.рт.ст., у лиц 4 группы – $122,5 \pm 7,3$ мм.рт.ст. и $78,1 \pm 4,1$ мм.рт.ст.

Таблица 1

Число больных с сегментарной и полисегментарной пневмонией тяжелого и нетяжелого течения у больных 1 и 2 групп

Обширность инфильтрации и тяжесть течения пневмонии	1 группа (n=98)	%	2 группа (n=109)	%
сегментарная (1-2 сегмента)	86	87,7	96	88,1
полисегментарная (3 и более сегментов)	12	12,2	13	11,9
нетяжелое течение	91	92,9	101	92,7
тяжелое течение	7	7,1	8	7,3

Число больных с сегментарной и полисегментарной пневмонией тяжелого и нетяжелого течения (по данным клинико-инструментального обследования) у больных 1 и 2 групп представлено в таблице 1 и в обеих группах достоверно не отличалось.

10 человек перенесли инфаркт миокарда (5 из 1-ой группы, 5 – из 2-ой), 2 пациента из 2 группы – ОНМК за период более чем 1 год до возникновения ВП. ИБС как сопутствующее заболевание встречалось у 13 пациентов 1 группы, при этом недостаточность кровообращения I ФК (по NYHA) была выявлена у 9, II ФК – у 4. Во 2 группе ИБС была у 18 пациентов, из них у 14 – I ФК, у 4 – II ФК.

В 3 группе 6 человек перенесли инфаркт миокарда, 2 пациента – ОНМК за период более чем 1 год до первичного обследования. ИБС как сопутствующее заболевание встречалось у 14 пациентов, из них у 9 была выявлена недостаточность кровообращения I ФК (по NYHA), у 5 – II ФК.

При поступлении в стационар деформируемость эритроцитов в бестромбоцитарной плазме составила $37,7 \pm 4,6$ с, деформируемость отмытых эритроцитов – $15,4 \pm 1,8$ с, степень и скорость агрегации ЛТС составили соответственно $29,1 \pm 15,1\%$ и $15,5 \pm 7,3\%$ /мин, адгезия лейкоцитов – $7,1 \pm 7,5$ ед. (табл. 2). На 10-15 сутки стационарного лечения ДЭ в плазме крови была $36,6 \pm 4,6$ с, в физиологическом растворе – $14,9 \pm 1,9$ с, степень и скорость агрегации ЛТС – $30,1 \pm 16,9\%$ и $15,0 \pm 8,4\%$ /мин,

адгезия лейкоцитов – $6,8 \pm 6,6$ ед. Следует отметить, что достоверного улучшения исследуемых показателей к концу стационарного лечения не произошло ($p > 0,05$).

Во 2 группе в начале стационарного лечения деформируемость эритроцитов в бестромбоцитарной плазме составила $45,9 \pm 5,6$ с, деформируемость эритроцитов в физиологическом растворе – $17,3 \pm 2,2$ с, степень и скорость агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии составили соответственно $34,3 \pm 15,2\%$ и $18,2 \pm 8,8\%$ /мин, адгезия лейкоцитов – $8,1 \pm 6,3$ ед. (табл. 2). На 10-15 сутки стационарного лечения деформируемость эритроцитов в плазме крови была $44,5 \pm 6,6$ с, в физиологическом растворе – $16,9 \pm 2,4$ с. Степень и скорость агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии составили соответственно $35,1 \pm 14,1\%$ и $19,2 \pm 8,0\%$ /мин, адгезия лейкоцитов – $8,9 \pm 9,1$ ед. Достоверного улучшения исследуемых показателей у пациентов с внегоспитальной пневмонией и артериальной гипертензией II степени не произошло, деформируемость эритроцитов в бестромбоцитарной плазме и в физиологическом растворе имела лишь тенденцию к снижению ($p > 0,05$).

В 3 группе ДЭ в бестромбоцитарной плазме составила $41,2 \pm 6,3$ с, ДЭ в физиологическом растворе – $16,7 \pm 2,6$ с, степень и скорость агрегации ЛТС – $28,3 \pm 13,6\%$ и $14,8 \pm 9,1\%$ /мин, адгезия лейкоцитов – $4,8 \pm 5,4$ ед. (табл. 2).

Таблица 2

Степень и скорость агрегации ЛТС, ДЭ у пациентов 4-х групп

Показатели агрегации ЛТС, ДЭ	1 группа (ВП) n=98		2 группа (ВП+АГ) n=109		3 группа (АГ) n=100	4 группа (здоровые) n=100
	1-2 сут.	10-15 сут.	1-2 сут.	10-15 сут.		
Степень агрегации ЛТС, %	<u>29,1±15,1*</u>	<u>30,1±16,9*</u>	<u>34,3±15,2</u>	<u>35,1±14,1</u>	<u>26,8±13,6*</u>	12,5±3,9
Скорость агрегации ЛТС, %/мин	<u>15,5±7,3*</u>	<u>15,0±8,4*</u>	<u>18,2±8,8</u>	<u>19,2±8,0</u>	<u>14,8±9,1*</u>	6,9±4,2
ДЭ в бестромбоцитарной плазме, с	<u>37,7±4,6*</u>	<u>36,6±4,6*</u>	<u>45,9±5,6</u>	<u>44,5±6,6</u>	<u>41,2±6,3*</u>	33,6±4,8
ДЭ в физиологическом растворе, с	<u>15,4±1,8*</u>	<u>14,9±1,9*</u>	<u>17,3±2,2</u>	<u>16,9±2,4</u>	<u>16,7±2,6</u>	13,5±1,9
Адгезия лейкоцитов, ед.	<u>7,1±7,5</u>	<u>6,8±6,6</u>	<u>8,1±6,3</u>	<u>8,9±9,1</u>	<u>4,8±5,4*</u>	3,5±1,9

В 4 группе ДЭ в бестромбоцитарной плазме составила 33,6±4,8 с, ДЭ в физиологическом растворе – 13,5±1,9 с, степень агрегации ЛТС – 12,5±3,9 %, скорость – 6,9±4,2 %/мин, адгезия лейкоцитов – 3,5±1,9 ед. (табл. 2).

Установлено, что у пациентов 1, 2 и 3 групп была достоверно более высокая агрегация ЛТС и более низкая ДЭ по сравнению с группой здоровых ($p<0,05$). Кроме того, патологические изменения ДЭ и агрегации ЛТС у пациентов 2 группы (ВП и АГ II степени) были достоверно более выражены ($p<0,05$) по сравнению с 1 группой (ВП).

При исследовании агрегации ЛТС, ДЭ через 1, 3 и 6 месяцев после перенесенной пневмонии (рис. 1) установлено, что у больных ВП сохранялось достоверное повышение показателей агрегации ЛТС в первый месяц после пневмонии (по сравнению со здоровыми ($p<0,05$)). У пациентов с АГ II степени повышенная агрегация ЛТС после ВП отмечалась на протяжении 3 месяцев ($p<0,05$) по сравнению с группой здоровых и группой больных с АГ II степени без ВП.

ДЭ у пациентов с ВП достоверно улучшалась ($p<0,05$) по сравнению со здоровыми лишь к 3 месяцу наблюдения (рис. 2), у больных из группы ВП и АГ (по сравнению с группой АГ) – к 6 месяцу ($p<0,05$).

В период 1-6 месяцев после ВП во 2 группе умерло 2 человека из 2 группы, причинами смерти были инфаркт миокарда и инсульт. В 3 группе случаев летальных исходов от ССЗ за указанный период не было. В период 7-12 месяцев после ВП у пациентов 2 группы зарегистрирован 1 случай смерти, причиной которого была хроническая ишемическая болезнь сердца, в 3 группе случаев летальных исходов от ССЗ за период наблюдения 7-12 месяцев после включения в обследование также не было выявлено.

У пациентов 2 группы в течение 1 года до и после ВП число гипертонических кризов составило 44 и 66 соответственно, вызовов СМП 8 и 10, госпитализаций по поводу повышения АД – 2 и 6. Число пациентов, нуждающихся в изменении тактики антигипертензивной терапии, в течение 1 года до и после ВП

было 24 и 71 соответственно, суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (вызов СМП + госпитализация по поводу повышения АД + инсульт + инфаркт + летальный исход от ССЗ) – 10 и 22. Кроме того, в течение 1 года после ВП было зарегистрировано 2 мозговых инсульта и 1 инфаркт миокарда.

У пациентов 3 группы в течение 1 года до и после включения в обследование число гипертонических кризов составило 41 и 40 соответственно, вызовов СМП – 6 и 3, госпитализаций по поводу повышения АД – 3 и 4. Число пациентов, нуждающихся в изменении тактики антигипертензивной терапии, в течение 1 года до и после включения в обследо-

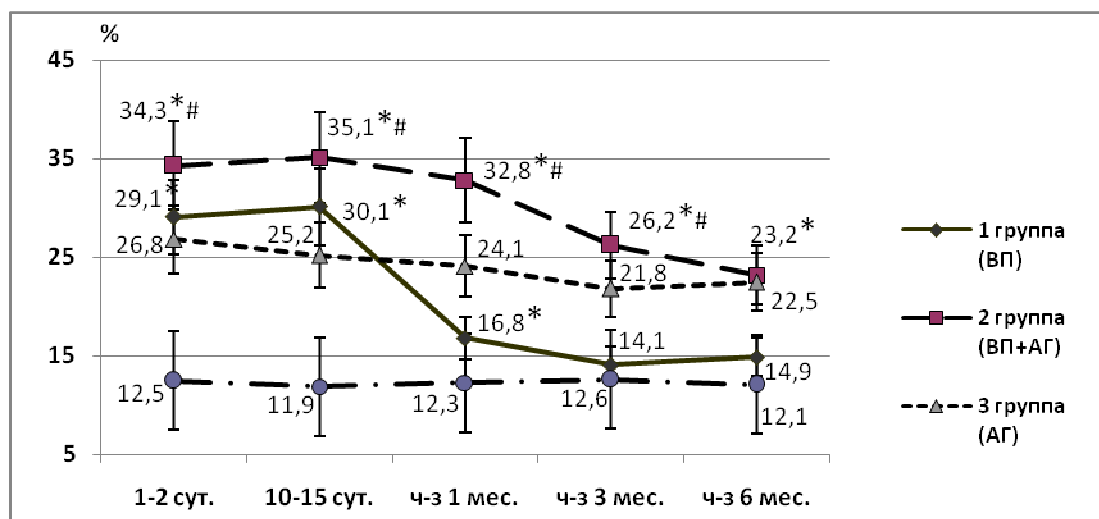


Рис. 1. Динамика степени агрегации ЛТС у пациентов 4-х групп в течение 6 месяцев после ВП (1 и 2 группы) или после включения в обследование (3 и 4 группы).

Примечание: * - достоверные отличия с данными у здоровых ($p < 0,05$);
- достоверные отличия между показателями во 2 и 3 группах ($p < 0,05$).

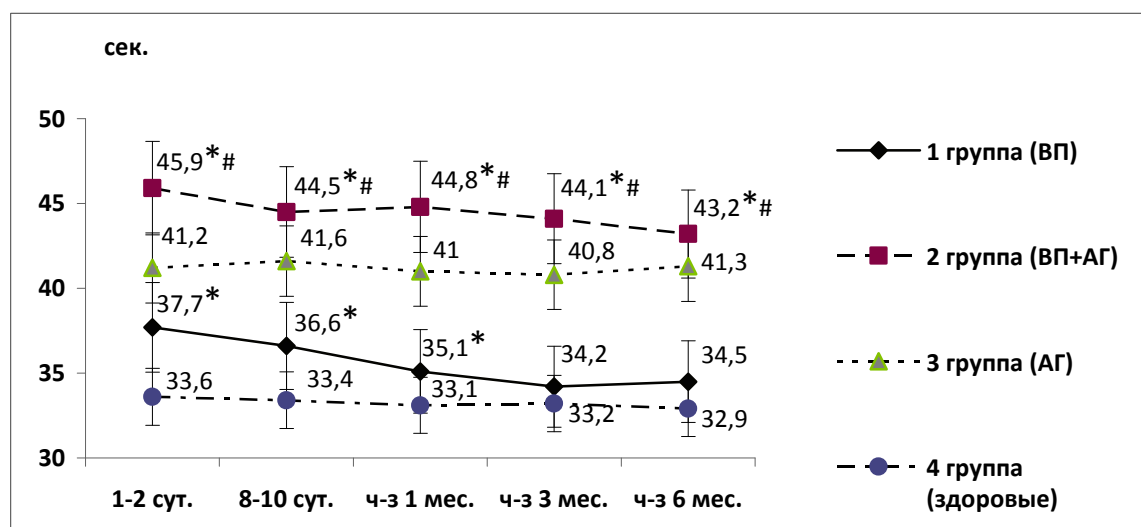


Рис. 2. Динамика деформируемости эритроцитов у пациентов 4-х групп в течение 6 месяцев после ВП (1 и 2 группы) или после включения в обследование (3 и 4 группы).

Примечание: * - достоверные отличия с данными у здоровых ($p < 0,05$);
- достоверные отличия между показателями во 2 и 3 группах ($p < 0,05$).

вание было 29 и 31 соответственно, суммарное число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – 9 и 7. Инсультов и инфарктов выявлено не было.

Суммарное число событий (вызов СМП+ госпитализация по поводу повышения АД+ инсульт+ инфаркт+ летальный исход от ССЗ) у пациентов 2 группы за 1 год наблюдения после ВП было достоверно больше ($p<0,05$) по сравнению с аналогичным периодом до ВП. У пациентов 2 группы после ВП достоверно чаще ($p<0,05$) возникала необходимость увеличения дозы антигипертензивных препаратов за период 1-6 месяцев и добавления новых АГП в течение 1 года, чем в такие же периоды до включения в обследование.

У больных 2 группы за 1 год наблюдения после ВП число неблагоприятных сердечно-сосудистых событий было достоверно больше ($p<0,05$), чем у больных 3 группы. Число гипертонических кризов также было достоверно больше ($p<0,05$) у больных АГ II степени, которые перенесли ВП, чем у больных с АГ II степени без ВП в период 7-12 месяцев после включения в обследование. Кроме того, у пациентов 2 группы достоверно чаще ($p<0,05$) возникала необходимость изменения тактики антигипертензивной терапии в период 1-6 ($p=0,018$) и 7-12 ($p=0,034$) месяцев после ВП по сравнению с пациентами 3 группы.

Во 2 группе суммарное число событий достоверно коррелировало с агрегацией ЛТС при поступлении ($r=0,39$; $p<0,05$), деформируемостью эритроцитов в бестромбоцитарной плазме ($r=0,42$; $p<0,05$), деформируемостью эритроцитов в физиологическом растворе ($r=0,48$; $p<0,01$) на 10-15 сутки стационарного лечения и через 1 месяц. Кроме того, у пациентов 2 группы выявлены достоверные корреляции между числом гипертонических кризов и степенью агрегации ЛТС ($r=0,57$; $p<0,05$), числом пациентов, нуждающихся в увеличении дозы АГП, и ДЭ в бестромбоцитарной плазме ($r=0,45$; $p<0,05$), ДЭ в физиологическом растворе ($r=0,52$; $p<0,05$), степенью агрегации ЛТС ($r=0,68$; $p<0,05$), числом пациентов, нуждающихся в добавлении другого АГП, и ДЭ в бестромбоцитарной плазме ($r=0,61$;

$p<0,05$), ДЭ в физиологическом растворе ($r=0,59$; $p<0,05$), степенью агрегации ЛТС ($r=0,5$; $p<0,05$), скоростью агрегации ЛТС ($r=0,52$; $p<0,05$).

Обсуждение. Таким образом, у больных АГ II степени возникновение пневмонии сопровождалось выраженным повышением агрегации ЛТС и снижением ДЭ, которые сохранялись не только во время стационарного лечения, но и в постпневмонический период. Кроме того, обнаружены высокие коэффициенты корреляции ($p<0,05$) между агрегацией ЛТС, ДЭ и суммарным числом последующих неблагоприятных событий в течение 1 года наблюдения. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость применения лекарственных средств, снижающих агрегацию ЛТС и улучшающих деформируемость эритроцитов, у больных с АГ II степени после перенесенной ВП с целью предупреждения развития у них неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

1. У пациентов с АГ II степени отмечалось выраженное ухудшение ДЭ и агрегации ЛТС как в период стационарного лечения по поводу ВП, так и в течение 6 и 3 месяцев после ВП соответственно ($p<0,05$).

2. Агрегация ЛТС, ДЭ достоверно коррелировали с суммарным числом неблагоприятных событий у больных с АГ II степени в течение 1 года после ВП ($p<0,05$).

3. У пациентов с АГ II степени в постпневмонический период рационально применение лекарственных средств, снижающих агрегацию ЛТС и улучшающих деформируемость эритроцитов, с целью предупреждения развития у них неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Литература

1. Амиров, Н.Б. Показатели мембранной проницаемости, микроциркуляции, функции внешнего дыхания и содержание микроэлементов при медикаментозно-лазерной терапии пневмонии / Н.Б. Амиров // Тер. архив. – 2002. – № 3. – С. 40-43.
2. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания / Бродская Т.А. [и др.] // Тер. архив. – 2007. – № 3. –

- С. 76-84.
3. Фирсов, Я.Н. Современные проблемы агрегатометрии цельной крови / Я.Н. Фирсов, В.В. Сирко, Л.В. Приезжаев // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2000. – № 2. – С. 9-10.
 4. Богомолов, Б.П. Состояние микроциркуляции и гемостаза при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях, осложненных пневмонией / Б.П. Богомолов, А.В. Девяткин // Тер. архив. – 2002. – №3. – С. 44-48.
 5. Нагоев, Б.С. Функционально-метаболическая активность лейкоцитов при острых пневмониях бактериальной и вирусной этиологии / Б.С. Нагоев, Е.Б. Губжокова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 2. – С. 32-35.
 6. Иванов, К.П. Роль лейкоцитов в динамике микроциркуляции в норме и при патологии / К.П. Иванов, Н.Н. Мельникова // Вестн. Росс. акад. мед. наук. – 2004. – № 4. – С. 3-9.
 7. Великая, О.В. Особенности состояния микроциркуляции у больных затяжной пневмонией / О.В. Великая, В.М. Провоторов, М.В. Перфильева // Тер. архив. – 1997. – № 5. – С. 23-25.
 8. Затейщикова, А.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса, методы исследования, клиническое значение / А.А. Затейщикова, Д.А. Затейщиков // Кардиология. – 1998. – № 9. – С. 68-76.
 9. Born, G. V. R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born / Nature. – 1962. – Vol. 194. – P. 927-929.
 10. Козловский, В.И. Фильтрационные методы исследования деформируемости эритроцитов: методические рекомендации / В.И. Козловский, Е.С. Атрощенко, И.В. Петухов. – Витебск, 1996. – 15 с.
 11. Боровиков, В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов // В.П. Боровиков – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.

Поступила 07.02.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ЛАГУТЧЕВ В.В.

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

Резюме. С целью прогнозирования индивидуального риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) проведено пятилетнее динамическое наблюдение за 48 пациентами (все мужчины), страдающими ОАНК, в возрасте $53,11 \pm 5,47$ лет, и 20 практически здоровыми мужчинами (средний возраст $47,70 \pm 7,33$ года).

У пациентов с ОАНК в 50% случаев за пятилетний период развиваются клинические манифестации атеросклероза других локализаций. Для предсказания вероятности развития сосудистой катастрофы у больных ОАНК наибольшее значение имеет уровень ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, С-РБ и инфицированность *Chlamydia pneumoniae* и *Virus herpes simplex II*.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, холестериновый профиль, *Chlamydia pneumoniae*, *Virus herpes simplex II*.

Abstract. With the purpose of prognosing individual risk of cardiovascular events development in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries (OALL) five-year dynamic observation of 48 patients (all males) at the age of $53,11 \pm 5,47$ years, suffering from OALL and 20 practically healthy men (mean age $47,70 \pm 7,33$ years) was made.

In patients with OALL in 50% of cases during five years' period clinical manifestations of atherosclerosis of other localizations develop. To prognose the probability of vascular accident development in patients with OALL, the level of HDL-C, VLDL-C, C-rp and the presence of *Chlamydia pneumoniae* and *Virus herpes simplex II* are of the greatest value.

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей находится на первом месте среди заболеваний периферических артерий атеросклеротического генеза [1]. Известно, что у больных с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей преобладает доброкачественный характер течения перемежающейся хромоты и прогноз для большинства из них в отношении сохранения нижних конечностей благоприятен [2, 3].

Прогноз жизни и состояния данной категории больных определяется возникновением или прогрессированием клинической манифестации распространенного атеросклеротического поражения коронарных, мезентеральных и мозговых артерий [4-7]. По данным [8], у 60-70% пациентов с ОАНК зарегистрировано поражение коронарных артерий и сосудов головного мозга [9, 10]. Все эти заболевания обладают общностью факторов риска, патогенеза и клинических проявлений.

Ранняя диагностика этиологических факторов, стадии развития, патогенетических

Адрес для корреспонденции: 2210032, г. Витебск, ул. Чкалова, 32-6-192. Тел.: 8 (0212) 22-77-93 - Лагутчев В.В.

механизмов, ответственных за формирование атеросклеротического поражения и его клинической манифестации любой другой локализации у пациентов с ОАНК может способствовать снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время недостаточно изучена ассоциация каждого из вышеуказанных факторов с сочетанным атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и коронарных, мозговых артерий, артерий брюшной полости.

Цель – оценить индивидуальный риск развития неблагоприятного прогноза у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с учетом изменений функционирования липидтранспортной системы и инфицированности *Chlamydia pneumoniae* и *Virus herpes simplex II* типа.

Методы

Проведено пятилетнее динамическое наблюдение за 48 пациентами (все мужчины) с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст $53,11 \pm 5,47$ лет, длительность заболевания – $5,82 \pm 2,65$ года. Из них 7 человек с I степенью хронической артериальной недостаточности (ХАН), 24 – со II степенью, 17 – с III степенью. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст $47,70 \pm 7,33$ лет. Кратность обследования 1 раз в год. При динамическом наблюдении оценивали “конечные точки” или неблагоприятные исходы за пять лет наблюдения. За неблагоприятный исход принимались следующие клинические проявления: документированный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или стенокардия напряжения (ФК II-III), подтвержденный ишемический инсульт и/или транзиторная ишемическая атака, тромбоз мезентериальных сосудов и тромбоз и/или полная окклюзия артерии нижней конечности с последующей ампутацией ноги. Данные сопоставлялись с контрольной группой. Специализированного лечения, кроме того, что получали пациенты по месту основного обслуживания, пациентам не назначалось.

Ни у одного обследуемого на момент включения в исследование не зарегистрировано нарушение мозгового кровообращения в виде ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки, ишемической болезни сердца, хронической абдоминальной ишемии, тромбоза мезентериальных сосудов и ампутации нижних конечностей.

Всем больным выполнено исследование липидного состава сыворотки крови, определение уровня С-реактивного белка (С-РБ) и молекул адгезии эндотелиальных клеток (sVCAM-1). Материалом для исследования явилась сыворотка крови, полученная после 12-часового голодания. Для определения содержания уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Cormay». В присутствии ионов марганца методом преципитации гепарином получали липопротеины высокой плотности и определяли содержание холестерина в них. Стандартными расчетными методами определяли количество холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП).

Уровень С-РБ, sVCAM-1 определяли иммуноферментным методом. Для определения уровня С-РБ использовался количественный набор Cormay CRP (Польша), для определения количества молекул адгезии sVCAM-1 в сыворотке крови – набор sVCAM-1 (Bender MedSystems, Австрия).

Всем пациентам выполнено определение антител (АТ) к *Chlamydia pneumoniae* (С.pn), *Virus herpes simplex II* (HSV-II) с использованием иммуноферментных методов: АТ класса IgM и IgG к антигенам С.pn (тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), суммарных АТ к HSV-II («Герпес-скрин», «Биосервис», Россия).

Математическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ «Statistica 6.0». Расчетные показатели представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Использовались пошаговый дискриминантный анализ и логистическая регрессия, коэффициент несогласия или отно-

шение шансов (odds ratio — OR) с 95% ДИ, рассчитываемый по четырехпольной таблице сопряженности для анализа связи качественных изменений. Относительный риск (ОР) вычисляли по формуле:

$$OR = \{ЛП / (ИП + ЛП)\} / \{ИО / (ИО + ЛО)\};$$

где ЛП – число ложноположительных прогнозов;

ИП – число истинно положительных прогнозов;

ИО – число истинно отрицательных прогнозов;

ЛО – число ложноотрицательных прогнозов.

Для оценки статистической достоверности ОР рассчитывали характеризующие его показатели: «разность рисков» (РР), чем выше, тем выше прогностическая ценность данного конкретного показателя, и коэффициент асимметрии (если связь полностью отсутствует, коэффициент асимметрии равен единице, если имеется – значительно отличается от единицы).

$$РР = 100 * \{ (ИП / (ИП + ЛП) - ЛО / (ИО + ЛО)) \};$$

$$\text{Коэффициент асимметрии} = (ИП * ИО) / (ЛП * ЛО)$$

Для прогностического фактора (ОР) рассчитывались следующие характеристики: специфичность, чувствительность и процент пра-

вильного прогноза, данные показатели рассчитывались по формулам:

$$\text{Специфичность} = 100 * ИО / (ИО + ЛП);$$

$$\text{Чувствительность} = 100 * ИП / (ИП + ЛО);$$

$$\text{Доля правильного прогноза} = 100 * (ИО + ЛП) / (ИО + ИП + ЛО + ЛП)$$

Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента для независимых выборок и двустороннему коэффициенту Фишера.

Результаты и обсуждение

При исследовании сыворотки крови обнаружено, что показатели холестерина профиля и уровень sVCAM-1 и С-РБ достоверно значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей контрольной группы (табл. 1).

На момент окончания наблюдения серопозитивная реакция на АТ к HSV-II была выявлена у 33 (68,75%) пациентов ОАНК и у 9 (45%) обследованных контрольной группы ($p < 0,05$) (табл. 2). Серопозитивная реакция на антихламидийные АТ класса IgM была у 1 (2,08%) человека, в контрольной группе ($n=20$) зарегистрирована не была. Антихламидийные АТ класса IgG были зарегистрированы у 29 (60,42%) больных ОАНК, что может отражать серологический ответ на перенесенную в прошлом инфекцию, в контрольной группе – у 4

Таблица 1

Показатели холестерина профиля и содержание sVCAM-1, С-РБ у обследованных, $m \pm \delta$

Показатель	Контрольная группа, $n=20$		Пациенты с ОАНК, $n=48$	
	начало исследования	окончание исследования	начало исследования	окончание исследования
ОХС, ммоль/л, $m \pm \delta$	4,63±0,48	4,74±0,46	6,62±0,91*	6,73±0,86#
ХС ЛПНП, ммоль/л, $m \pm \delta$	2,71±0,47	2,81±0,42	4,69±0,86*	4,88±0,83#
ХС ЛПВП, ммоль/л, $m \pm \delta$	1,33±0,19	1,34±0,18	1,14±0,24*	1,15±0,22#
ТГ, ммоль/л, $m \pm \delta$	1,24±0,36	1,29±0,38	1,72±0,41*	1,52±0,38#
sVCAM-1, нг/мл, $m \pm \delta$	812,24±253,4	854,14±241,5	1379,2±427,1*	1356,2±439,4#
С-РБ, мг/л, $m \pm \delta$	4,98±1,87	5,03±1,92	10,19±3,72*	9,3±3,51#

Примечание: * – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент начала исследования); # – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент окончания исследования).

Таблица 2

Инфицированность HSV-II и С.рп у обследованных, n (%)

Показатель	Контрольная группа, n=20		Больные ОАНК, n=48	
	начало исследования	окончание исследования	начало исследования	окончание исследования
АТ к HSV-II, n (%)	8 (40%)	9 (45%)	31 (64,6%)*	33 (68,8%)#
АТ класса IgM к С.рп, n (%)	–	–	–	1 (2,1%)
АТ класса IgG к С.рп, n (%)	3 (15%)	4 (20%)	25 (52,1%)*	29 (60,4%)#

Примечание: * – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент начала исследования); # – разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$ (на момент окончания исследования).

(20%), разница достоверна ($p < 0,05$). Титр антихламидийных АТ класса IgG 1:5 обнаружен у 8 больных ОАНК, 1:10 – у 7, 1:20 – у 8 и 1:40 – у 6 человек.

По истечении пяти лет наблюдения были получены следующие результаты. В контрольной группе из 20 человек у 2 (10%) пациентов возник неосложненный инфаркт миокарда, не приведший к гибели пациентов. В группе больных ОАНК возникли следующие заболевания (табл. 3).

У 7 пациентов сердечно-сосудистые осложнения привели к летальному исходу, у 2 больных инфаркт миокарда стал причиной смерти, у 1 – ишемический инсульт и у 1 – тромбоз мезентериальных артерий, после ампутации нижней конечности – 3 смертельных случая.

Таким образом, в 50% случаев у больных ОАНК за пятилетний период развилась клиническая манифестация атеросклероза других локализаций, приводящая в 29,1% случаев к летальному исходу.

С целью установления показателей липидтранспортной системы и инфицированности, изменения которых наиболее значимы для клинической манифестации атеросклероза у пациентов ОАНК, был проведен пошаговый дискриминантный анализ, с помощью которого были определены классифицирующие признаки, по первой дискриминантной функции (df_1) в порядке значимости – инфицированность С.рп, уровень С-РБ, инфицированность HSV-II, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП; по второй (df_2) – инфицированность HSV-II, инфицированность

Таблица 3

Распространенность сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОАНК

Показатель	Смертельный исход	всего
Контрольная группа		
инфаркт миокарда	0	2
всего	0	2
Больные ОАНК		
инфаркт миокарда	2	6
стенокардия напряжения II-III ФК		7
ишемический инсульт	1	4
ТИА		3
тромбоз ХАИ	1	4
ампутация нижней конечности	3	9
всего	7	33

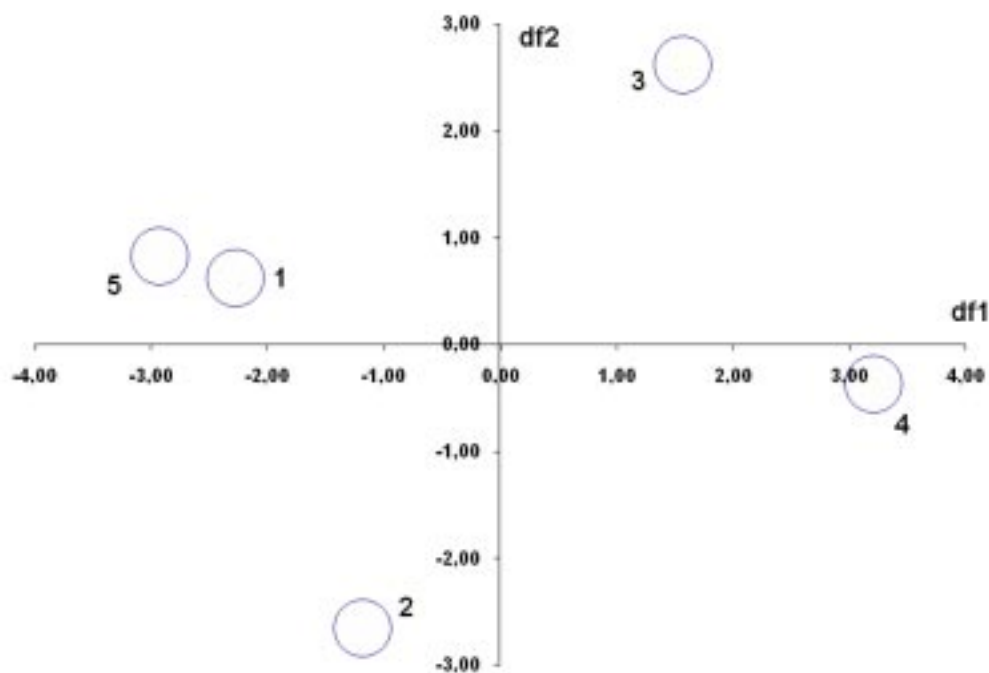


Рис. 1. Средние значения дискриминантных функций.

$$df_1 = -4,628 + 0,795 * (\text{титр С.рп}) + 0,466 * (\text{С-РБ}) + 0,361 * (\text{титр HSV2}) + 0,306 * (\text{ХС ЛПОНП}) - 0,29 (\text{ХС ЛПВП})$$

$$df_2 = 3,27 - 0,81 (\text{титр HSV2}) - 0,569 * (\text{титр С.рп}) + 0,298 * (\text{ХС ЛПВП}) - 0,166 * (\text{С-РБ}) - 0,093 * (\text{ХС ЛПОНП})$$

С.рп, уровень ХС ЛПВП, С-РБ и ХС ЛПОНП.

Полученные данные демонстрируют, что по df_1 можно было выделить четыре обособленные группы (рис. 1): 1) общая группа – здоровые лица (контрольная группа (1 группа, $n=20$)) и больные ОАНК с серонегативными результатами к обоим возбудителям (5 группа, $n=7$); 2) больные ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II (2 группа, $n=12$); 3) больные ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп (3 группа, $n=8$); 4) больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям (4 группа, $n=21$).

По наличию инфицированности С.рп и HSV-II, уровню С-РБ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП наибольшие отличия от здоровых лиц и пациентов 5 группы имели больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям, а также ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп. Менее выраженные разли-

чия имели больные ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II.

По второй дискриминантной функции (df_2), для которой в качестве классифицирующих признаков оказалась инфицированность HSV-II, инфицированность С.рп и уровень ХС ЛПВП, С-РБ и ХС ЛПОНП, можно было выделить четыре группы: 1) группа, состоящая из больных ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп (3 группа), 2) общая группа – здоровые лица (1 группа) и больные ОАНК с серонегативными результатами к обоим возбудителям (5 группа); 3) больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям (4 группа); 4) больные ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II (2 группа).

По df_2 наиболее близко к показателям здоровых лиц располагались показатели больных пятой и четвертой групп, больных с серонегативными результатами к обоим возбудите-

Таблица 4

Коэффициенты соответствия логистической регрессии у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей

Показатель	Коэффициент
Константа	- 4,628
ХС ЛПВП	- 2,390
ХС ЛПОНП	1,906
С-РБ	3,466
Титр антител к С.рп.	2,795
Титр антител к HSV-II	2,397

лям ОАНК и больные ОАНК с серопозитивной реакцией к обоим возбудителям. Максимальные отличия наблюдались у больных ОАНК с серопозитивными результатами к HSV-II и больных ОАНК с серопозитивными результатами к С.рп.

При значении дискриминантных функций по $df_1 < 2,06$ и по $df_2 > -0,03$ обследуемый относится к группе пациентов с ОАНК с риском развития сосудистой катастрофы.

С целью выявления предикторов развития сосудистой катастрофы у больных ОАНК мы применили логистическую регрессию.

Предикторы и константа для модели: $\lambda_2(4) = 19,437$, $p < 0,0016$ – модель значима.

На основании рассчитанных коэффициентов (табл. 4) производится расчет суммы (S) по формуле при выполнении условия (табл. 5) для каждого показателя:

$$S = - \text{Константа} + 2,795 * (\text{титр С.рп.}) + 3,466 * (\text{С-РБ}) + 2,397 * (\text{титр HSV}) + 1,906 * (\text{ХС ЛПОНП}) - 2,390 * (\text{ХС ЛПВП})$$

Риск развития сосудистой катастрофы у пациентов с ОАНК рассчитывали по формуле:

$$p = \exp(S) / (1 + \exp(S))$$

Подставляя полученные коэффициенты в модель, получаем различные величины p – предсказанной вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ОАНК (табл. 6).

При коэффициенте (p) более 0,5 индивидуальный риск развития сердечно-сосудистых осложнений атеросклеротического поражения других локализаций у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей считается высоким.

Специфичность модели 77,8%, чувствительность – 94,7%, процент правильного прогноза – 89,3%.

На основании полученных данных была предпринята попытка рассчитать относительный риск (ОР) [relative risk] прогнозируемого исхода в группе фактор-положительных пациентов.

Согласно полученным данным в ходе проведенного динамического наблюдения ОР неблагоприятного прогноза (развития сердечно-сосудистых осложнений у больного ОАНК) равен:

ОР = 0,47; РР = 50,36; коэффициент асимметрии = 23,56;

Таблица 5

Условия для расчета суммы (S)

	ХС ЛПВП	ХС ЛПОНП	С-РБ	АТ к HSV-II	АТ к С.рп
условие	$\leq 1,15$ ммоль/л	$\geq 0,70$ ммоль/л	$\geq 9,3$ мг/л	$\geq 1:10$ титр	$\geq 1:10$ титр

Таблица 6

Модель расчета индивидуального риска

ХС ЛПВП ≤1,15	ХС ЛПОНП ≥0,70	С-РБ ≥9,3	АТ к HSV-II ≥10	АТ к С.рп ≥10	сумма	р
1	1	1	1	1	3,546	0,972
1	1	1	0	1	1,149	0,759
1	1	1	1	0	0,751	0,679
1	0	1	0	1	-0,757	0,319
0	1	1	1	1	5,936	0,997
0	0	0	0	1	-1,833	0,138
0	0	0	1	1	0,564	0,637
0	1	1	1	1	5,936	0,997

Для данного рассчитанного показателя ОР: специфичность = 60,32%; чувствительность = 93,94%; доля правильного прогноза = 55,36%.

Заключение

1. У больных ОАНК в 50% случаев за пятилетний период развивается клиническая манифестация атеросклероза других локализаций.

2. Для предсказания вероятности развития сосудистой катастрофы у больных ОАНК наибольшее значение имеет уровень ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, С-РБ и инфицированность *Chlamydia pneumoniae* и *Virus herpes simplex II*.

3. У пациентов с ОАНК существует высокий относительный риск развития (ОР=0,47) сосудистой катастрофы, приводящей в 29% к летальному исходу.

Таким образом, пятилетняя выживаемость у пациентов с ОАНК при наличии изменений функционирования липидтранспортной системы, инфицированности *Chlamydia pneumoniae* и/или *Virus herpes simplex II* и высокого уровня С-РБ составляет 71%.

Литература

1. Клинические рекомендации. Кардиология / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 640 с.
2. Dormandy, J.A. // J. Cardiovasc. Surg. / J.A. Dormandy

- [et al.] – 1989. Vol. 30. – P. 50-57.
3. Regensteiner, J.G. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: A critical review. / J.G. Regensteiner, W.R. Hiatt // American Journal of Medicine. – 2002. – 112 (1): – P. 49-57.
4. Menke A. Relation of borderline peripheral arterial disease to cardiovascular disease risk. / A. Menke [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006; 98: 9: – С. 1226-1230.
5. Абалмасов, К.Г. Качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей / К.Г. Абалмасов [и др.]. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004; 10: 2: – С. 8-13.
6. Комаров, А.Л. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. Анализ результатов проспективного наблюдения / А.Л. Комаров [и др.]. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2000; 6: 2: – С. 9-18.
7. Савельев, В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – М: Медицина, 2002.
8. Кошкин, В.М. // Ангиол. и сосуд. хир. / В.М. Кошкин, Ю.М. Стойко. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 132-135.
9. Белов, Ю.В. Диагностика и хирургическое лечение ишемической болезни сердца у больных окклюзирующими поражениями артерий нижних конечностей / Ю.В. Белов, В.С. Горюнов, И.С. Аслибекян // Хирургия. – 1992. – С. 5-6; С. 52-56.
10. Белов, Ю.В. Хирургическое лечение больных с множественными поражениями артерий нижних конечностей / Ю.В. Белов, А.Б. Степаненко, А.П. Генс // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8. N 1. – С. 72.

Поступила 10.01.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

© ЩУПАКОВА А.Н., ЛАГУТЧЕВ В.В., 2011

ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ ИММУННОГО СТАТУСА И ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ЩУПАКОВА А.Н., ЛАГУТЧЕВ В.В.

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

Резюме. С целью установления взаимосвязи функционирования иммунного статуса и холестерина профиля у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) обследовано 56 пациентов (все мужчины), страдающих ОАНК, в возрасте $51,2 \pm 5,64$ лет, и 20 практически здоровых мужчин (средний возраст $49,4 \pm 6,8$ года).

Установлено, что у 93% пациентов с ОАНК преобладает гипербетакхолестеринемия и разнонаправленные изменения показателей системы иммунитета в виде повышения содержания в крови количества Т-лимфоцитов общих у 44% человек, Т-лимфоцитов активных – у 35%, Т-супрессоров / цитотоксических – у 39%, В-лимфоцитов (CD20) – у 67%, ЦИК – у 91% в сочетании с повышением поглотительной активности нейтрофилов и интенсивности лизиса поглощенных клеток на фоне неизменного фагоцитарного числа. Установлена взаимосвязь изменений системы иммунитета и активности прямого транспорта холестерина у пациентов с ОАНК.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, холестеринный профиль, иммунный статус.

Abstract. With the purpose of establishing interrelation of functioning of immune status and cholesterol profile in patients with obliterating atherosclerosis of the lower limbs arteries (OALL) 56 patients (all males) at the age of $51,2 \pm 5,64$ years, suffering from OALL and 20 practically healthy men (mean age $49,4 \pm 6,8$ years) were examined.

It has been determined, that in 93% of patients with OALL hyperbetacholesterinemia prevails as well as versatile changes of immune system indices in the form of increasing quantity of general T-lymphocytes in blood – in 44% of persons, active T-lymphocytes – in 35%, T-suppressors / cytotoxic – in 39%, B-lymphocytes (CD20) – in 67%, circulating immune complexes – in 91% in combination with rising absorption activity of neutrophils and lysis intensity of the absorbed cells, phagocytic index being invariable. The interrelation between changes of immune system and activity of direct cholesterol transport in patients with OALL has been established.

В настоящее время дислипидемия по-прежнему остается основным фактором риска развития атеросклероза. Наиболее ранние признаки атеросклеротических повреждений, так называемые жировые полос-

ки, которые появляются уже в детском возрасте, представляют собой слабо выраженные повреждения сосудов воспалительного характера, где нередко обнаруживаются моноциты-макрофаги и Т-лимфоциты [Ross R.; Stary H.C., Chandler A.B.]. У лиц с гиперхолестеринемией появление моноцитов-макрофагов и Т-лимфоцитов в местах повреждения предшествует внеклеточному накоплению аморфных и мембран-

Адрес для корреспонденции: 2210032, г. Витебск, ул. Чкалова, 32-6-192. Тел.: 8 (0212) 22-77-93 - Лагутчев В.В.

ных липидов [Napoli C., D'Armiento F.P.; Simionescu N., Vasile E.]. Ещё на стадии эндотелиальной дисфункции, которая провоцируется теми или иными повреждениями, возникают первые иммунологические компенсаторные реакции, которые в свою очередь нарушают гомеостатические свойства эндотелия. При этом происходит увеличение адгезивных свойств эндотелия по отношению к лейкоцитам и тромбоцитам. Существенно при этом возрастает и проницаемость эндотелия, усиливаются прокоагулянтные свойства эндотелия, что способствуют появлению вазоактивных молекул, цитокинов, факторов роста [Libby P., Ross R. 1996]. Если в результате развивающейся воспалительной реакции последствия повреждения не устраняются или не нейтрализуются, возникает ремоделирование сосудистой стенки.

Цель - установить взаимосвязи между функционированием липидтранспортной системы и иммунным статусом у пациентов с ОАНК.

Методы

Обследовано 76 человек. Из них 20 практически здоровых мужчин в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст $49,4 \pm 6,8$ лет (контрольная группа) и 56 пациентов мужского пола, страдающих облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, в возрасте от 35 до 60 лет, средний возраст $51,2 \pm 5,64$ лет, длительность заболевания – $5,40 \pm 3,74$ года (опытная группа).

Всем больным выполнено исследование липидного состава сыворотки крови. Материалом для исследования явилась сыворотка крови, полученная после 12-часового голодания. Для определения содержания уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) использовались ферментные наборы и полуавтоматический спектрофотометр фирмы «Corma». В присутствии ионов марганца методом преципитации гепарином получали липопротеины высокой плотности и определяли содержание холестерина в них [1]. Стандартными расчетными методами определяли количество холесте-

на липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [2].

С использованием моноклональных АТ серии ИКО (МедБиоСпектр) производилась количественная оценка популяций и субпопуляций лимфоцитов. С помощью метода спонтанного розеткообразования определяли общее количество Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и «активных» Т-лимфоцитов. Количество субпопуляций Т-лимфоцитов – Т-хелперы (Тх) и Т-супрессоры/цитотоксические (Тс) выявляли посредством экспрессии рецепторов к эритроцитам барана при различных температурных режимах [3-5]. Рассчитывали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) – отношение Тх/Тс. Оценка количественной и функциональной активности нейтрофилов крови производилась путем исследования поглотительной активности нейтрофилов по поглощению кандид [6] с вычислением: фагоцитарного числа (ФЧ) – среднее число поглощенных частиц; фагоцитарного индекса (ФИ) – процент нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе; фагоцитарного киллинга – оценка переваривающей активности фагоцитов. Методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини определяли концентрацию IgA, IgM, IgG в сыворотке крови. Методом преципитации с 3,5% раствором полиэтиленгликоля рассчитывали концентрацию ЦИК.

Математическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Функционирование системы иммунитета обследуемых представлена в таблице 1.

При анализе результатов установлено, что у пациентов с ОАНК выявлены разнонаправленные изменения показателей системы иммунитета в виде повышения в сравнении с контрольной группой содержания в крови количества Т-лимфоцитов общих у 44% человек ($63,33 \pm 6,93\%$, $\chi^2=3,59$, $p<0,05$), Т-лимфоцитов активных – у 35% ($29,07 \pm 4,43\%$, $\chi^2=3,36$, $p<0,05$), Т-супрессоров / цитотоксических – у 39% ($24,46 \pm 3,74\%$, $\chi^2=4,98$, $p<0,05$), В-лимфоцитов (CD20) – у 67% ($16,41 \pm 3,73\%$, $\chi^2=4,11$, $p<0,05$), ЦИК – у 91% ($82,46 \pm 28,24$ усл. ед.,

Таблица 1

Состояние клеточного иммунитета и показателей неспецифической резистентности у пациентов с ОАНК

Показатель	Здоровые лица	Пациенты с ОАНК	p
Т-лимфоциты общие (Е-РОК), %	59,20±1,82	63,33±6,93	0,0112
Т-лимфоциты.акт. , %	27,50±1,82	29,07±4,43	0,1334
Т-хелперы, %	37,60±1,76	38,87±4,87	0,2623
Т-супрессоры/цитотоксические, %.	21,60±1,85	24,46±3,74	0,0019
ИРИ, %	1,76±0,20	1,62±0,28	0,0554
В лимфоциты CD20, %	13,30±1,98	16,41±3,73	0,0008
IgG, г/л	13,13±2,61	14,56±3,80	0,1328
IgM, г/л	1,88±0,56	2,43±1,02	0,0278
IgA, г/л	1,53±0,27	1,79±0,81	0,1622
ЦИК, усл.ед.	48,65±15,24	82,46±28,24	0,0000
ФИ Cand 30, %	64,18±8,16	70,96±7,12	0,0020
ФИ Cand 60, %	63,59±7,53	69,09±6,19	0,0045
ФЧ 30, %	2,25±0,40	2,37±0,46	0,3598
ФЧ 60, %	2,35±0,43	2,40±0,67	0,7813
киллинг 30, %	26,50±5,26	35,60±12,05	0,0031
киллинг 60, %	27,89±3,91	38,11±7,63	0,0000

Примечание: p – критерий t Стьюдента, уровень значимости $p < 0,05$.

$\chi^2=5,24$, $p < 0,01$) в сочетании с повышением поглотительной активности нейтрофилов и интенсивности лизиса поглощенных клеток (повышение скорости фагоцитоза у 68% человек (ФИ через 30 минут инкубации $71,96 \pm 6,12\%$, через 60 минут – $67,09 \pm 6,19\%$, $p < 0,05$), усиления киллинга дрожжевых клеток фагоцитами у 72% (через 30 минут инкубации $35,60 \pm 12,05\%$, через 60 минут – $38,11 \pm 7,63\%$, $p < 0,01$)) на фоне неизменного фагоцитарного числа.

Функционирование липидтранспортной системы обследуемых групп представлено в таблице 2.

Анализ распространенности дислипидемии показал, что у 91,1% больных ОАНК с клинической манифестацией атеросклероза только артерий нижних конечностей (ОАНК)

нарушения холестерина профиля преимущественно проявлялись повышением уровня ОХС вследствие значительного увеличения содержания ХС ЛПНП, что соответствовало IIa типу дислипидемии по D.Fredrickson.

Учитывая полученные данные, была предпринята попытка установления взаимосвязи между функционированием системы иммунитета и липидтранспортной системы крови. Для этого больные ОАНК были распределены на 4 группы соответственно степени выраженности холестеринемии согласно Европейской классификации. В первую группу вошло 5 человек с нормальным содержанием ОХС – до $5,2$ ммоль/л (среднее значение $5,05 \pm 0,05$ ммоль/л). Во вторую группу были включены лица ($n=19$) с легкой степенью гиперхолестеринемии – ОХС $5,21-6,5$

Таблица 2

Распространенность гиперхолестеринемии у обследованных

	(n=20)	(n=56)
ОХС, ммоль/л, $m \pm \delta$	4,64 $\pm$ 0,9	6,68 $\pm$ 0,9*
Гипохолестеринемия (до 3,64)	5	0
Норма (3,65-5,2)	75	8,9
Гиперхолестеринемия легкая (5,21-6,5)	20	33,9
Гиперхолестеринемия умеренная (6,5-7,3)	0	35,7
Гиперхолестеринемия высокая (более 7,31)	0	21,4
ХС ЛПНП, ммоль/л, $m \pm \delta$	2,75 $\pm$ 0,8	4,80 $\pm$ 1,0*
Гипобетахолестеринемия (до 1,9)	20	0
Норма (1,91-2,6)	40	0
Гипербетахолестеринемия легкая (2,61-3,4)	25	7,1
Гипербетахолестеринемия умеренная (3,41-5,05)	15	53,6
Гипербетахолестеринемия высокая (более 5,05)	0	39,3
ХС ЛПВП, ммоль/л, $m \pm \delta$	1,34 $\pm$ 0,3	1,14 $\pm$ 0,3*
Гипоальфахолестеринемия, (до 1,0)	10	46,4
Норма (1,1-1,9)	85	53,6
Гиперальфахолестеринемия (более 1,91)	5	0
ТГ, ммоль/л, $m \pm \delta$	1,19 $\pm$ 0,4	1,61 $\pm$ 0,4*
До 0,5	5	0
Норма (0,51-1,80)	90	64,3
Гипертриглицеридемия легкая (1,81-2,25)	5	30,4
Гипертриглицеридемия умеренная (2,26-5,6)	0	5,4

Примечание: * - разница в сравнении с контрольной группой достоверна, $p < 0,05$.

ммоль/л ($5,99 \pm 0,22$ ммоль/л). Третья группа состояла из 20 больных с умеренной степенью гиперхолестеринемии – ОХС $6,5-7,3$ ммоль/л ($6,9 \pm 0,21$ ммоль/л). В четвертую группу вошли лица ($n=12$) с высокой степенью гиперхолестеринемии, ОХС более $7,31$ ммоль/л ($8,06 \pm 0,46$ ммоль/л). В таблице 3 представлены данные о состоянии клеточного иммунитета у больных ОАНК в зависимости от уровня ОХС.

Полученные данные свидетельствуют, что с ростом уровня ОХС в сыворотке крови отмечалось возрастание количества Т-лимфоцитов общих. В первой группе больных число Т-лимфоцитов составило $53 \pm 3,31\%$ и отлича-

лось от количества Т-лимфоцитов во второй ($60,14 \pm 3,97\%$, $\chi^2=4,25$, $p < 0,05$) и третьей ($59,8 \pm 3,47\%$, $\chi^2=4,25$, $p < 0,05$) группах, достигая максимального значения у пациентов четвертой группы ($70,6 \pm 2,11\%$), разница в сравнении с другими группами и с контрольной группой достоверна, $\chi^2=5,11$, $p < 0,002$. После проведения непараметрического корреляционного анализа Спирмента выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем ОХС и количеством Т-лимфоцитов общих: $SR=0,71$, $p < 0,00001$. При проведении корреляционного анализа не обнаружено корреляционной зависимости между количеством Т-лимфоцитов активных и уровнем ОХС

Таблица 3

**Состояние клеточного иммунитета у больных ОАНК в зависимости от уровня ОХС
(ммоль/л) в сыворотке крови**

Показатель, %	I группа (ОХС<5,2), n=5	II группа (ОХС 5,21-6,5), n=19	III группа (ОХС 6,5-7,3), n=20	IV группа (ОХС>7,3), n=12
Т-лимфоциты общие (Е-РОК)	53,0±3,31	60,14±3,97	59,8±3,47	70,6±2,11
Т-лимфоциты	26,6±3,04	28,7±4,78	28,4±5,74	30,5±3,85
Т-хелперы	34,2±3,03	37,7±3,30	35,6±2,88	43,5±2,97
Т-супрессоры /	18,8±3,27	22,4±1,61	24,18±3,48	27,1±2,12
В-лимфоциты CD20	15,6±3,20	15,3±5,53	16,7±3,82	16,8±3,12
ФИ	74,4±5,05	72,3±5,12	71,1±5,61	69,2±4,9
ФЧ	3,02±0,85	2,30±0,28	2,36±0,34	2,22±0,33

(SR=0,23, p=0,13). С увеличением концентрации ОХС число Т-хелперов увеличивалось с 34,2±3,03% в первой группе до 43,5±2,97% – в четвертой, разница достоверна $\chi^2=5,12$, p<0,01. Выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем ОХС и числом Т-хелперов (SR=0,7, p=0,00001). Число Т-супрессоров/цитотоксических с увеличением уровня ОХС увеличивалось и достигало максимальных значений (27,1±2,12%) при концентрации ОХС более 7,3 ммоль/л, разница в сравнении с первой группой (18,8±3,27%) достоверна, $\chi^2=5,16$, p<0,01. Выявлена положительная корреляционная зависимость между значением ОХС и числом Т-супрессоров / цитотоксических (SR=0,64, p=0,00001). При росте уровня ОХС количество В-лимфоцитов CD20 существенно не изменялось, достоверной корреляционной зависимости не выявлено (p>0,05).

Обратная тенденция наблюдалась в отношении ФИ и ФЧ. В первой группе больных значение ФИ (74,4±5,05%) оказалось выше, чем в четвертой группе (69,2±4,9%), $\chi^2=4,18$, p<0,05. С увеличением концентрации ОХС ФЧ также имело тенденцию к снижению. Так, в первой группе оно составило 3,02±0,85%, во второй – 2,3±0,28%, в третьей – 2,36±0,34%, в четвертой – 2,22±0,33%, разница достоверна между первой и четвертой группами,

$\chi^2>4,31$, p<0,05. Вместе с тем, достоверной корреляционной связи между значением ФИ и ФЧ и концентрацией ОХС сыворотки крови установлено не было (p>0,05).

Таким образом, по результатам проведенного анализа у больных ОАНК существует связь между уровнем ОХС и количеством Т-лимфоцитов общих, Т-хелперов, Т-супрессоров / цитотоксических.

Для оценки состояния системы иммунитета в зависимости от уровня ХС ЛПНП больные ОАНК были разделены на три группы. Первая группа состояла из больных (n=4) с уровнем ХС ЛПНП от 2,61 до 3,4 ммоль/л (среднее значение 2,89±0,41 ммоль/л), вторая группа (n=30) – с уровнем ХС ЛПНП 3,41-5,05 ммоль/л (4,52±0,48 ммоль/л), третья группа (n=22) – с уровнем ХС ЛПНП более 5,05 ммоль/л (5,89±0,62 ммоль/л) (табл. 4).

С ростом уровня ХС ЛПНП отмечалось достоверное ($\chi^2=5,94$, p<0,01) увеличение количества Т-лимфоцитов общих с 54,0±4,00% в первой группе, до 67,8±5,28% в третьей группе. Существовала положительная корреляционная зависимость между уровнем ХС ЛПНП и количеством Т-лимфоцитов общих SR=0,71, p=0,00001. С увеличением концентрации ХС ЛПНП также выявлено достоверное ($\chi^2=5,01$, p<0,01) увеличение количества Т-хелперов с

Таблица 4

**Состояние клеточного иммунитета у больных ОАНК в зависимости от уровня
ХС ЛПНП (ммоль/л) в сыворотке крови**

Показатель, %	I группа, (ХС ЛПНП 2,61-3,04), n=4	II группа, (ХС ЛПНП 3,41-5,05), n=30	III группа, (ХС ЛПНП >5,05), n=22
Т-лимфоциты общие (Е-РОК)	54,0±4,00	58,6±4,24	67,8±5,28
Т-лимфоциты активные	24,7±2,08	29,38±4,71	29,4±4,25
Т-хелперы	33,0±3,61	36,5±2,70	41,2±4,89
Т-супрессоры / цитотоксические	21,0±1,00	22,1±3,46	26,5±2,72
В-лимфоциты CD20	16,33±3,51	16,4±4,43	16,4±3,34
ФИ	76,6±5,77	72,5±5,78	69,2±7,70
ФЧ	3,20±0,86	2,35±0,35	2,28±0,32

33,0±3,61% в первой группе до 41,2±4,89% в четвертой и числа Т-супрессоров/цитотоксических с 21,0±1,00% в первой группе до 26,5±2,72% в четвертой ($\chi^2=4,16$, $p<0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная зависимость между уровнем Т-хелперов ($SR=0,69$, $p=0,00001$), Т-супрессоров/цитотоксических ($SR=0,66$, $p=0,00001$) и концентрацией ХС ЛПНП. Не выявлено выраженной корреляционной зависимости между ИРИ, количеством В-лимфоцитов CD20 и концентрацией ХС ЛПНП ($p>0,05$).

При анализе зависимости между значением ФЧ и уровнем ХС ЛПНП было выявлено достоверное снижение уровня ФЧ с ростом концентрации ХС ЛПНП в сыворотке крови. В первой группе ФЧ составило 3,20±0,86%, в третьей – 2,28±0,32%, разница достоверна ($\chi^2=3,98$, $p<0,05$). При анализе коэффициентов корреляции обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между концентрацией ХС ЛПНП и значением ФЧ ($SR=-0,30$, $p=0,04$). Достоверной зависимости значения ФИ и ХС ЛПНП обнаружено не было ($p>0,05$).

В некоторых научных публикациях также приводятся сведения, согласно которым увеличенное содержание ОХС и β -липопротеинов сопровождалось достоверным увеличением фагоцитарной активности нейтрофилов, количества ЦИК, Т- и В-лимфоцитов у лиц, имеющих факторы риска сердечно-со-

судистых заболеваний [7]. В других исследованиях также указывается на рост количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов с увеличением концентрации ОХС сыворотки крови у больных артериальной гипертензией, ИБС, ХАИ [8, 9].

Для анализа показателей клеточного иммунитета в зависимости от уровня триглицеридов было выделено две группы: первая группа ($n=36$) – уровень триглицеридов до 1,8 ммоль/л (среднее значение 1,35±0,28 ммоль/л); вторая группа ($n=20$) – более 1,8 ммоль/л (1,98±0,26 ммоль/л) (табл. 5).

Выявлено, что число общих Т-лимфоцитов возрастало с увеличением содержания ТГ, разница между первой (61,7±6,60%) и второй (68,4±5,55%) группами достоверна ($\chi^2=3,86$, $p<0,05$). Обнаружена положительная корреляционная зависимость между концентрацией ТГ и числом Т-лимфоцитов общих, коэффициент корреляции составил $SR=0,37$, $p=0,01$. С ростом уровня ТГ количество Т-лимфоцитов активных и Т-хелперов достоверно не отличалось ($\chi^2=1,42$, $p>0,05$). Обнаружена положительная корреляционная зависимость между количеством Т-супрессоров/цитотоксических и ТГ сыворотки крови. В первой группе число Т-супрессоров/цитотоксических составило 23,6±3,59%, во второй – 27,1±2,98%, коэффициент корреляции – $SR=0,4$, $p=0,005$. Согласно полученным данным достоверных разли-

Таблица 5

**Состояние клеточного иммунитета у больных ОАНК в зависимости от уровня
ТГ (ммоль/л) в сыворотке крови**

Показатель, %	I группа (ТГ < 1,8), n=36	II группа (ТГ > 1,8), n=20
Т-лимфоциты общие (Е-РОК)	61,7±6,60	68,4±5,55
Т-лимфоциты активные	29,22±4,38	28,5±4,74
Т-хелперы	38,1±4,56	41,3±5,21
Т-супрессоры/цитотоксические	23,6±3,59	27,1±2,98
В-лимфоциты CD 20	16,51±4,03	16,1±2,66
ФИ	71,65±6,70	68,7±8,24
ФЧ	2,37±0,48	2,34±0,38

Таблица 6

**Состояние клеточного иммунитета у больных ОАНК в зависимости от уровня
ХС ЛПВП (ммоль/л) в сыворотке крови**

Показатель, %	I группа (ХС ЛПВП < 1,0), n=26	II группа (ХС ЛПВП > 1,0), n=30
Т-лимфоциты общие	64,1±6,03	63,1±7,19
Т-лимфоциты активные	28,3±6,04	29,2±4,03
Т-хелперы	37,9±5,77	39,1±4,67
Т-супрессоры /	26,2±3,38	24,0±3,73
В-лимфоциты CD20	15,66±3,08	16,59±3,89
ФИ	71,0±6,61	70,9±7,32
ФЧ	2,23±0,33	2,40±0,42

Заключение

чий значения В-лимфоцитов CD20, ФИ и ФЧ в зависимости от концентрации ТГ обнаружено не было ($p > 0,05$).

Для анализа показателей клеточного иммунитета в зависимости от уровня ХС ЛПВП сыворотки крови было выделено 2 группы: первая группа (n=26) – уровень ХС ЛПВП до 1,0 ммоль/л (среднее значение $0,88 \pm 0,10$ ммоль/л), вторая группа (n=30) – более 1,0 ммоль/л ($1,23 \pm 0,22$ ммоль/л) (табл. 6).

Согласно полученным данным не оказалось достоверных различий между уровнем ХС ЛПВП и числом Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, ФИ и ФЧ в различных группах, ($p > 0,05$).

1. Установлено, что у 93% пациентов с ОАНК преобладает гипербетакхолестеринемия, проявляясь в виде повышения уровня содержания ОХС на 44%, ХС ЛПНП на 74,5%, ТГ на 35,3%, и снижения содержания ХС ЛПВП на 17,5% ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

2. У пациентов с ОАНК выявлены разнонаправленные изменения показателей системы иммунитета в виде повышения в сравнении с контрольной группой содержания в крови количества Т-лимфоцитов общих у 44% человек, Т-лимфоцитов активных – у 35%, Т-супрессоров/цитотоксических – у 39%, В-лим-

фоцитов (CD20) - у 67%, $p < 0,05$), ЦИК – у 91% в сочетании с повышением поглотительной активности нейтрофилов и интенсивности лизиса поглощенных клеток (повышение скорости фагоцитоза у 68% человек, усиления киллинга дрожжевых клеток фагоцитами у 72%) на фоне неизменного фагоцитарного числа.

3. Установлена взаимосвязь изменений системы иммунитета и активности прямого транспорта холестерина у пациентов с ОАНК:

– существует положительная корреляция между: уровнем ОХС и количеством Т-лимфоцитов общих ($SR=0,71$), Т-хелперов ($SR=0,7$), Т-супрессоров / цитотоксических ($SR=0,64$); концентрацией ХС ЛПНП и количеством Т-лимфоцитов общих ($SR=0,71$), Т-хелперов ($SR=0,69$), Т-супрессоров / цитотоксических ($SR=0,66$); уровнем ТГ и числом Т-лимфоцитов общих ($SR=0,37$), Т-супрессоров / цитотоксических ($SR=0,4$) и отрицательная корреляция между концентрацией ХС ЛПНП и значением ФЧ ($SR=-0,3$), при отсутствии различий количества Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов в зависимости от уровня ХС ЛПВП.

Литература

1. Rifting, B. Typing of lipoproteinemia / B. Rifting / Atherosclerosis. – 1970. – Vol. 11. – P. 545-546.
2. Современные методы исследования липопротеинов высокой плотности (методические рекомендации) / под. ред. Н.В.Петровой. – Москва, 1983. – С. 3-7; С. 21-23.
3. Новиков, Д.К. Клеточные методы иммунодиагностики / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – Минск: Беларусь, 1979. – 222 с.
4. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков. – Минск: Вышэйшая школа, 2005. – 301 с.
5. Новиков, Д.К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основании моноклональных антител / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, В.Я.Янченко // Иммунол. аллергол. инфектол. – № 2. – 2000. – С. 31-33.
6. Янченко, В.Я. Методы оценки фагоцитарной активности нейтрофилов: инструкция на метод / В.Я.Янченко, Л.Р. Выхристенко, Д.К. Новиков // – Витебск: ВГМУ, 2004. – 7 с.
7. Доценко, Э.А. Взаимосвязь системы иммунитета и системы транспорта липидов / Э.А. Доценко, Г.И. Юпатов // Достиж. мед. науки Беларуси. Вып. VIII. – Мн.: ГУ РНМБ, 2003. – С. 112.
8. Change in HDL Concentration predicts progression in coronary artery stenosis / B.F. Asztalos [et al.] // Arter. Thrombovasc. Biol. – 2003. – 13 p.;
9. Щупакова, А.Н. Особенности функционирования системы иммунитета у больных хронической абдоминальной ишемией, обусловленной атеросклерозом / А.Н. Щупакова // Иммунопатол., инфектол., аллергол. – 2006. – № 1. – С. 18-25.

Поступила 10.01.2011 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.

МИНИМАЛЬНЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЦНС В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДЦП У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

СТРУПОВЕЦ И.Н.

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Резюме. Целью настоящего исследования явилось изучение минимальных повреждений ЦНС недоношенных детей в неонатальном периоде с позиции катамнеза.

Показано, что структурные изменения головного мозга, такие как внутрижелудочковые кровоизлияния I степени и перивентрикулярная инфильтрация у недоношенных детей имеют опасность не только в остром периоде, но и в отдаленный период. Данные нашего исследования показывают возможность неврологических последствий, связанных с минимальными повреждениями ЦНС недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, минимальные повреждения, головной мозг, детский церебральный паралич.

Abstract. The purpose of this study was to investigate minimum damages of the central nervous system in preterm infants in the neonatal period from the position of catamnesis.

Structural changes in the brain, such as intraventricular hemorrhage and periventricular first degree infiltration in preterm infants have been shown to constitute danger not only in the acute period, but in the remote period as well. The findings of our study indicate the possibility of neurological sequelae associated with minimal damage to the central nervous system in preterm infants.

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых инвалидизирующих заболеваний в неврологии детского возраста. По данным работ J.E. Tyson, L.C. Gilstrap, несмотря на активные исследования, предпринятые в последние годы в области неонатологии, частота возникновения ДЦП остается высокой, достигая 0,1-0,2% у доношенных младенцев и 1% у недоношенных. В США свыше 100 тысяч детей и подростков младше 18 лет страдают этим заболева-

нием [1]. В России встречаемость ДЦП составляет 1-2% детского населения [2]. Исследования, проведенные Семеновой К. А., показали, что в течение 2002-2004 гг. было зарегистрировано 196 на 10 тысяч в возрасте от 0 до 15 лет детей с ДЦП. Среди подростков от 15 до 18 лет заболеваемость ДЦП в 2002 г увеличилась более чем в 3 раза по сравнению с 1992 г. [3].

Современные исследования называют множество причин ДЦП. На первое место ставят поражение головного мозга в периоде внутриутробного развития плода [2, 3]. Перинатальные гипоксически-ишемические поражения головного мозга у новорожденных де-

Адрес для корреспонденции: 246050, г.Гомель, ул.Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет – Струповец И.Н.

тей наблюдаются в 15-30% случаев, а у недоношенных детей могут составлять около 40% [4, 5].

В последние годы расшифрованы тонкие механизмы патогенеза гипоксически-ишемических поражений головного мозга. Установлена роль выброса свободно-радикальных веществ и нарушений перекисного окисления липидов в повреждении мембран нервных клеток, роль блокады кальциевых каналов, страдания энергетических субклеточных структур, в первую очередь митохондрий [7, 9]. Установлено, что повреждающее воздействие различных факторов может реализоваться как в форме быстрой гибели клеток (нейрональный некроз), так и в форме отсроченной, замедленной гибели – так называемый апоптоз. Последний механизм может быть обратимым, и у врача появляется время для предотвращения гибели клеток. Установлено, что пострадавшие нейроны через межнейронные связи могут обусловить каскады патологических реакций, которые также необходимо купировать, что обуславливает необходимость своевременного лечения детей [7].

Морфологическим субстратом гипоксии и асфиксии, как правило, является полнокровие головного мозга, его общий или локальный отек, а в случаях тяжелых поражений – разнообразные кровоизлияния или участки ишемии с последующей кистозной дегенерацией. Микроскопическая картина мозга зависит от длительности и выраженности гипоксии.

Современная диагностика дает возможность прижизненной оценки морфологических изменений мозга и их динамики.

Цель исследования – изучить минимальные повреждения ЦНС в раннем неонатальном периоде и их роль в развитии ДЦП у детей, родившихся недоношенными.

Методы

Проанализированы амбулаторные карты форма 112/у детей-инвалидов с ДЦП, состоящих на учете в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях здравоохранения г. Гомеля. В г. Гомеле на диспансерном учете по поводу ДЦП состоит 162 ребенка-инвалида,

среди них 30 детей, родившихся недоношенными, что составляет 18,5% от всех детей с ДЦП.

Для выявления изменений в головном мозге недоношенных детей проводили нейросонографическое исследование. Тяжесть геморрагии оценивали по шкале L. Papile [6]. При этом выделяли 4 степени ВЖК: I степень – субэпендимальное кровоизлияние или кровоизлияние в сосудистое сплетение; II степень – сверток крови частично или полностью заполняет боковой желудочек, не увеличивая его в размерах; III степень – сверток крови заполняет боковой желудочек, увеличивая его в размерах; IV степень – сверток крови заполняет расширенный боковой желудочек и распространяется в паренхиму головного мозга.

Результаты и обсуждение

Возрастная структура детей, родившихся недоношенными, у которых впоследствии развился ДЦП, следующая: на момент анализа в возрасте 3-5 лет зафиксировано 8 детей, от 6 лет до 11 лет – 14 детей, в возрасте 12-16 лет – 8 детей, медиана 9 (4-15) лет.

Все дети родились недоношенными, гестационный возраст варьировал от 27 до 37 недель, медиана 32 (28-35) недель гестации, с массой тела от 980 г до 3100 г, медиана 1780 (980-2570) граммов. С массой тела до 1000 г родилось 3 (10%) детей, до 1500 г – 6 (20%) новорожденных, до 2000 г родились 11 (36,6%) младенцев, до 2500 г – 6 (20%) детей, 4 (13,4%) недоношенных новорожденных имели массу тела при более 2500 г.

Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни составляла от 2 до 7 баллов, медиана 5 (3-7) баллов, на пятой минуте жизни от 4 до 9 баллов, медиана 7 (5-8) баллов. С оценкой по шкале Апгар 0-3 балла, что соответствует асфиксии тяжелой степени по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра (МКБ-10), родилось 4 (13,4%) детей, 26 (87,6%) родились в умеренной асфиксии согласно МКБ-10.

По данным литературы, для определения степени тяжести асфиксии и выраженно-

сти, обусловленных ею нарушений гемоликивородинамики у ребенка в первые минуты жизни может быть использована шкала Апгар, хотя у недоношенных она может применяться лишь условно [7, 10].

19 (63,3%) детей родилось от первой беременности, 11 (36,7%) - от последующих, из них – 5 детей – от второй, 6 - от третьей и последующих.

Из особенностей акушерско-гинекологического анамнеза у матерей детей данной группы необходимо отметить, что беременности протекали с осложнениями у 23 (76,6%) матерей, причем угроза прерывания и инфекционный процесс имели место в 28 (93,3%) случаях. Угроза прерывания беременности отмечена у 13 (43,3%) женщин, проявления инфекционного процесса зафиксированы у 15 (50%) матерей, из них острой респираторной инфекции у 7 (23,3%) женщин, кольпит – у 6 (20%) женщин, хронический пиелонефрит у 2 (6,6%) матерей.

Анемия легкой степени тяжести отмечена у 5 (16,6%) женщин. Патология щитовидной железы зафиксирована у 3 (10%) матерей.

Таким образом, следует отметить, что беременность практически у всех женщин протекала с осложнениями и наиболее частым осложнением беременности у женщин, родивших недоношенных детей был инфекционный процесс, который сопровождался угрозой прерывания беременности. Степень и выраженность осложнений определяют длительность и выраженность гипоксии плода, ЦНС которого наиболее чувствительна к кислородной недостаточности. По данным Бомбардиной Е.П., у матерей недоношенных детей по сравнению с доношенными новорожденными, как правило, сочетается несколько факторов риска, нарушающих маточно-плацентарное кровообращение [7], что подтвердилось в нашем исследовании.

Родоразрешение с помощью операции кесарева сечения было проведено в 4 случаях (13,3%).

Следует отметить: по данным литературы фактор незрелости предрасполагает к механической травматизации ребенка, усугубляя повреждающее действие внутриутробной ги-

поксии у недоношенных детей при рождении.

Проведен анализ течения раннего неонатального периода всех недоношенных детей с ДЦП г. Гомеля. Клинические признаки респираторного дистресс-синдрома выявлены у 16 (53,3%) детей, асфиксии у 30 (100%) новорожденных.

У недоношенных детей нередко встречается количественное и качественное несовершенство сурфактантно-альвеолярного комплекса, а также выраженная зависимость нарушений синтеза сурфактанта от внутриутробной гипоксии и нарушений течения гестационного периода (гестозы беременных).

Неонатальная желтуха отмечалась у 21 (70%) ребенка. Максимальный уровень билирубина у детей был в среднем равен $220,3 \pm 13,9$ мкмоль/л, медиана 183 (150-326) мкмоль/л.

Следует отметить, что физиологичная для доношенных новорожденных гипербилирубинемия в пределах 171-205 мкмоль/л у недоношенных с синдромом дыхательных расстройств или имеющих очень низкую массу тела при рождении может вызвать билирубиновую энцефалопатию и даже ядерную желтуху [8].

Нейросонографическое исследование головного мозга в неонатальном периоде было проведено 22 недоношенным детям, у 3 (13,6%) детей отмечалось ВЖК 2-3 степени, у 1 ребенка по данным нейросонографического исследования патологии не выявили. Нейросонографические признаки перивентрикулярной инфильтрации (ПВИ) и (или) внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) 1 степени зафиксированы у 18 (81,8%) недоношенных детей с ДЦП. ПВИ отмечались у 14 (63,6%) детей, признаки ВЖК 1 степени – у 9 (40,9%) детей.

Сочетание ПВИ и ВЖК 1 степени зарегистрированы у 5 (22,7%) недоношенных детей. Так в патогенезе гипоксически-травматических и гипоксически-ишемических поражений головного мозга недоношенных детей причины и следствия меняются местами, переплетаются в сложных «порочных кругах». Нарушения центральной гемодинамики и микроциркуляции приводят к многовариантным метаболическим сдвигам (нарушения кислот-

но-основного состояния и электролитного баланса, дестабилизация клеточных мембран, гипоксемия и тканевая гипоксия), а эти сдвиги в свою очередь усугубляют расстройства микроциркуляции.

Заключение

В головном мозге у детей выявлены структурные изменения диффузного и очагового характера в виде ПВИ и ВЖК 1 степени. Как правило, такие изменения остаются незамеченными. Однако первичные повреждения могут вызвать каскад вторичных повреждений, которые нередко становятся непосредственной причиной неблагоприятных исходов. Ранняя диагностика и мониторинг этих изменений является важнейшей задачей педиатрии. Все дети с минимальными повреждениями ЦНС, родившиеся недоношенными, как правило, имеют сопутствующую патологию.

На основании проведенного исследования минимальные повреждения ЦНС в виде ВЖК 1 степени и ПВИ сопровождаются более чем 60% риском развития ДЦП. Это требует совершенствования работы неонатальной службы с целью упреждения ВЖК 1 степени и ПВИ, которые традиционно рассматриваются как минимальные повреждения, на

самом деле таковыми не являясь с точки зрения отдаленных последствий.

Литература

1. Tyson, J.E. Hope for Perinatal Prevention of Cerebral Palsy / J.E. Tyson, L.C. Gilstrap // JAMA. – 2003. – Vol. 290, N 20. – P. 2730-2731.
2. Блюм, Е.Э. К вопросу этиологии и патогенеза ДЦП. / Е.Э. Блюм, Н.Э. Блюм, А.Р. Антонов. – М., 2004. – С. 234.
3. Семёнова, К.А. Восстановительное лечение у детей с перинатальными поражениями нервной системы и ДЦП / К.А. Семёнова. – М., 2007. – 263 с.
4. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
5. Барашнев, Ю.И. Перинатальная неврология / Ю.И. Барашнев. – М.: Триада-Х, 2001.
6. Papile, L.A. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1500 gm / L.A. Papile // J. Pediatr. – 1978. – Vol. 92. – P. 529-534.
7. Избранные лекции по педиатрии / под ред. А.А. Баранова, Р.Р. Шиляева, Б.С. Каганова. – М.: Изд. Дом «Династия», 2005. – 640 с.
8. Шабалов, Н.П. Неонатология: учебное пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – Т. II. – 640 с.
9. Шабалов, Н.П. Педиатрия: учебник для мед. вузов / под ред. Н.П. Шабалова. – СПб.: СпецЛит, 2003. – 893 с.
10. Шабалов, Н.П. Асфиксия новорожденных / Н.П. Шабалов, В.А. Любименко, А.Б. Пальчик. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.

Поступила 03.01.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

© СЕМЁНОВА О.В., 2011

ГРУППА РИСКА ДЕТЕЙ ПО ПАТОЛОГИИ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

СЕМЁНОВА О.В.

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

Резюме. Многофакторность патологии билиарного тракта затрудняет выявление детей группы риска для выполнения профилактических программ. Целью настоящей работы явилось формирование группы риска детей по патологии билиарного тракта при систематизации особенностей анамнеза у больных детей как маркёров риска для организации своевременной реабилитации. Обследовано 300 детей в возрасте от 5 до 14 лет, мальчиков 103, девочек 197, с дисфункцией билиарного тракта 95 детей, больных холециститом 115, острым холециститом 34, ЖКБ 20. Контрольную группу составили 36 детей, у которых при клинических симптомах функциональной диспепсии и билиарной боли патологии не выявлено. Обследование проведено по общепринятым отраслевым стандартам в условиях гастроэнтерологического отделения, результаты обработаны с помощью ППП STATISTICA. На основании исследования сформирована шкала особенностей анамнеза у детей с патологией билиарного тракта (маркёры детей группы риска), в которой особенности ранжированы по 10-балльной шкале, в соответствии с частотой их выявления в отличие от контрольной группы и указанием наиболее характерной патологии билиарного тракта. Разработанная шкала позволяет планировать индивидуальные профилактические программы в соответствии с выявленными особенностями анамнеза и ожидаемой патологией билиарного тракта.

Ключевые слова: билиарный тракт, группа риска, анамнез.

Abstract. Multifactor biliary tract pathology hampers the revealing of children risk group for carrying out the preventive programs. The purpose of this investigation was the formation of biliary tract pathology risk group of children on systematization of anamnesis peculiarities in sick children, as risk markers, for the organization of well-timed rehabilitation. 300 children at the age of 5-14 years, 103 boys, 197 girls, were examined; 95 children were with dysfunction of biliary tract, 115 suffered from cholecystitis, 34 were ill with acute cholecystitis, 20 children had cholelithiasis. The control group consisted of 36 children, in whom in the presence of clinical symptoms of functional dyspepsia and biliary pain no pathology was revealed. The examination was carried out according to generally accepted branch standards under the conditions of gastroenterological department, the results were processed by means of STATISTICA program. On the basis of the results of the study anamnesis peculiarities scale was created for children with biliary tract pathology (the markers of children risk group), in which the peculiarities are ranged on 10-score scale, in accordance with the frequency of their revealing as distinct from the control group and the indication of the most typical pathology of the biliary tract. The designed scale allows to plan the individual preventive programs in accordance with the revealed anamnesis peculiarities and expected biliary tract pathology.

Многофакторность патологии желчевыводящей системы (ЖВС) затрудняет выявление детей группы риска для выполнения профилактических программ.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, ул. В. Интернационалистов, д. 5, кв. 20. Тел.: 8 (033) 675-48-34 - Семёнова О.В.

Между тем, растёт число больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), холецистэктомий, особенно у детей. Оперативное лечение дорогостоящее и не приводит к полноценному выздоровлению, необходима своевременная профилактика в группах риска. Целью настоящей работы явилось формирование группы риска детей по патологии ЖВС при система-

тизации особенностей анамнеза у больных детей как маркёров риска для организации своевременной реабилитации.

Методы

Обследовано 300 детей в возрасте от 5 до 14 лет, мальчиков 103, девочек 197. С дисфункцией билиарного тракта 95 детей, из них с дисфункцией сфинктера Одди 22 ребёнка, желчных протоков 38 детей, пузыря 35 детей. Больных с рецидивами холецистита 115 (холецистит), с острым холециститом – 34 ребёнка. Контрольная группа включала 36 детей, группа сравнения – 20 больных ЖКБ. Статистически значимых различий по признакам возраст и пол в клинических группах не выявлено. Все дети обследованы по общепринятому отраслевому стандарту в условиях гастроэнтерологического отделения стационара. Диагноз устанавливали, ориентируясь на международные рекомендации [1-5].

Дифференциацию дисмоторики билиарного тракта проводили по результатам пятифракционного дуоденального зондирования, которое назначали для исследования желчи и с лечебной целью. При спазме сфинктера Одди время открытия сфинктера (II фаза) было более 10 минут. При дисфункции протоков время транзита желчи (III фаза) было более 10 минут при отсутствии спазма сфинктера Одди. При дисфункции желчного пузыря уменьшение фракции выброса (ФВ) пузырной желчи наблюдалось в результате уменьшения времени его сокращения менее 20 минут (гиперкинезия) или скорости выделения желчи менее 1 мл/мин (гипокинезия), моторика нижележащих отделов билиарного тракта при этом не изменена. Признаками холецистита считали международные критерии воспаления желчного пузыря [6], учитывали диффузное утолщение стенки пузыря более 2,0 мм, гипохолемный ободок, слоистость и экзогенность стенки при отсутствии других причин для изменений, акустическую неомогенность в полости пузыря (пристеночную, диффузную, эхонеоднородные сгустки). Оценивали сведения по микроскопии желчи (увеличение числа эпителия и лейкоцитов в порциях желчи В

более 10 и С более 5 клеток). Результаты эхоскопии и дуоденального зондирования сопоставляли с клиническими симптомами заболеваний.

Контрольную группу составили дети с клиническими проявлениями функциональной диспепсии и билиарной боли, у которых не выявлено на момент обследования патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и билиарного тракта. Клиническими критериями функциональной диспепсии считали боль и дискомфорт в подложечной области, метеоризм, тошноту, непереносимость жирной пищи. Клиническими критериями билиарной боли считали боли в правом подреберье с тошнотой, рвотой или горечью во рту [5]. Диагноз ЖКБ устанавливали при эхоскопии [7]. Анамнез оценивали по общепринятому в педиатрии алгоритму. По результатам исследования создана компьютерная база данных, которую оценивали с помощью ППП STATISTICA: таблицы 2х2 (критерии $\chi^2_{\text{Йерса}}$ и $p_{\text{Ф}}$ – Фишера), метод линейной регрессии и различия между двумя процентами (p), при $p < 0,05$ результаты считали статистически значимыми [8].

Результаты и обсуждения

1. Состояние при рождении. Клиническое состояние при рождении было нарушено у детей с преждевременной отслойкой плаценты, обвитием пуповины вокруг шеи, при многоплодной беременности, проведении кесарева сечения по экстренным показаниям, оценка по шкале Апгар составила пять – семь баллов. В общей группе больных изменения выявлены у 14 из 264 детей (5,30%), как и в контрольной группе (два из 36 детей – 5,56%), результаты отличались у больных ЖКБ: четверо из 20 детей (20,00%), различия с другими группами статистически значимы, так как $\chi^2_{\text{Йерса}} = 6,28$ при $p = 0,0122$, $p_{\text{Ф}} = 0,0156$, $p = 0,0027$.

2. Церебральные нарушения. Выявлены на первом году жизни в связи с гипоксическим поражением центральной нервной системы (ЦНС), имели место проявления гипертонусности, двигательные дисфункции, а также компенсированная гидроцефалия (все

больные наблюдались у невропатолога): в контрольной группе один из 36 детей (2,77%), в общей группе больных 51 из 264 детей (19,32%), различия значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,95$ при $p=0,0261$, $p_{\text{ф}}=0,0085$, $p=0,0144$. Взаимосвязь частоты церебральных нарушений и последовательности изменений в ЖВС: контроль – дисфункция – холецистит – ЖКБ выражает уравнение $y=9,41x-5,39$ при дисперсии $R^2=0,9625$ и $p=0,018930$, модель адекватно описывает взаимосвязь признаков. Церебральные нарушения, приобретённые в возрасте старше года (черепно-мозговая травма, менингоэнцефалит, нейроциркуляторная дисфункция с обморочными пароксизмами) в контрольной группе отмечены у трёх из 36 детей (8,33%), в общей группе больных 14 из 264 детей (5,30%). Отличались дети с дисфункцией сфинктера Одди: пять из 22 детей (22,73%), различия значимы при сравнении с дисфункцией протоков, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=6,68$ при $p=0,0097$, $p_{\text{ф}}=0,0048$, $p=0,0033$ и пузыря, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=6,11$ при $p=0,0134$, $p_{\text{ф}}=0,0063$, $p=0,0046$.

3. Семейный анамнез. В анамнезе детей выявлен комплекс болезней у ближайших родственников: ЖКБ, холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит, воспалительные заболевания кишечника, сахарный диабет, па-

тология печени, онкопатология, туберкулёз: в контрольной группе три из 36 детей (8,33%), общей группе больных 65 из 264 детей (24,62%), различия значимы ($\chi^2_{\text{Йетса}}=3,91$ при $p=0,0480$, $p_{\text{ф}}=0,0324$, $p=0,0293$). Взаимосвязь семейного анамнеза и последовательности изменений в ЖВС: дисфункция – холецистит – острый холецистит – ЖКБ выражает уравнение $y=6,693x+2,159$ при $R^2=0,984$ и $p=0,000866$, модель адекватно описывает взаимосвязь признаков.

4. ИМТ (кг/м²). Формулу центильных интервалов ИМТ на момент рождения в клинических группах можно представить через отношение процента детей с ИМТ ниже среднего (менее 25 центилей) : средним (25 – 75 центилей) : выше среднего (более 75 центилей). Формула в контрольной группе 27:58:16, общей группе больных 27:58:15, при дисфункции 29:58:13, холецистите 23:65:12, более половины детей соответствуют средневозрастным характеристикам, ИМТ ниже среднего выявляется в 2 раза чаще, чем выше среднего. При остром холецистите формула 35:41:24, ЖКБ 15:45:40, более половины детей вне средневозрастных значений, формулы с разной симметрией. ИМТ на момент рождения определяется генетической программой ребёнка и характеризует врождённые особенности эндокринной регуляции и метаболизма. Форму-



Рис. 1. Перекрёст значений ИМТ (кг/м²) у больных ЖКБ: 1 – % детей с ИМТ низким (ниже 10 центилей), 2 – % детей с ИМТ выше среднего (выше 75 центилей).

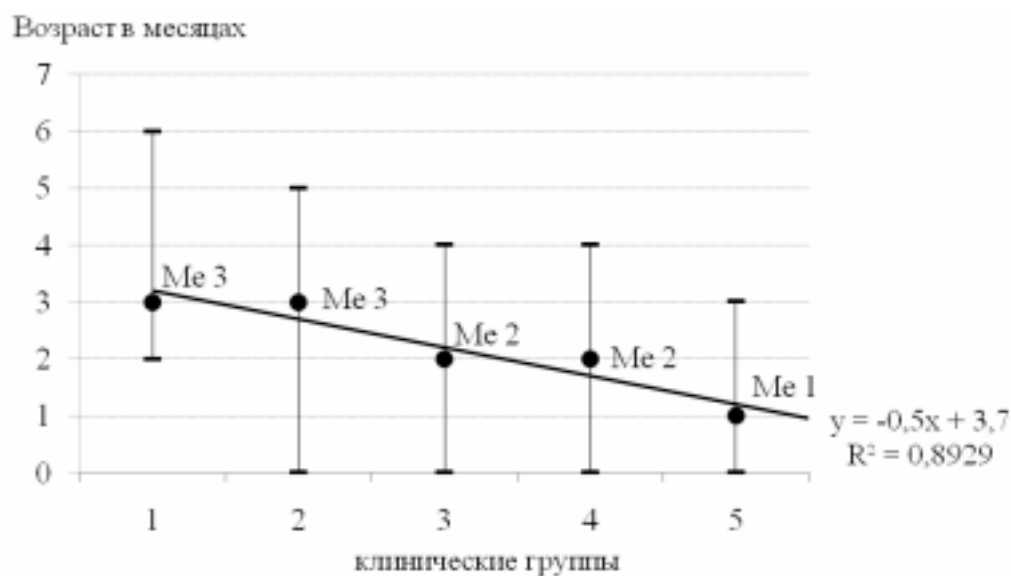


Рис. 2. Длительность грудного вскармливания. 1 – контроль (n=36), 2 – дисфункция билиарного тракта (n=95), 3 – холецистит (n=115), 4 – острый холецистит (n=34), 5 – ЖКБ (n=20). Ме – медиана конечного срока грудного вскармливания, линия тренда соединяет медианы. Интервал колебаний Ме – нижний и верхний квартили сроков грудного вскармливания.

лы ИМТ на момент обследования схожи: контроль 28:58:14, общая группа больных 26:61:12, дисфункция 24:62:14, холецистит 28:61:11, острый холецистит 29:59:12, ЖКБ 25:65:10. На рисунке 1 представлена динамика ИМТ в процессе развития ребёнка у больных ЖКБ.

5. Грудное вскармливание. При всех заболеваниях ЖВС 25% детей не имели грудного вскармливания после рождения, в контрольной группе минимальный срок составил два месяца. Учитывая $k=-0,5$, каждые две недели грудного вскармливания уменьшают тяжесть патологии ЖВС (рис. 2).

6. Нарушения в верхних отделах ЖКТ. В анамнезе детей выявлены изменения: в контрольной группе 16 из 36 (44,44%) детей, общей группе больных 116 из 264 (43,94%), при дисфункции 48 из 95 (50,53%), холецистите 51 из 115 (44,35%), ЖКБ 8 из 20 (40,00%) детей, различий не выявлено. Однако при заболеваниях ЖВС выявлен преимущественно дуоденит длительностью несколько лет, а в контрольной группе – эзофагит и гастрит длительностью менее одного года. Относительный процент эрозивных и неэро-

зивных дуоденитов в структуре эндоскопических изменений определялся дисфункцией билиарного тракта: при дисфункции сфинктера Одди 80%, пузыря 70%, протоков 50%, доля эрозивных дуоденитов при дисфункции пузыря 65%, сфинктера Одди 40%, протоков 30%.

На хеликобактериоз уреазным тестом при биопсии обследованы 143 ребёнка, из них получено положительных результатов 0 из 20 (0,00%) в контрольной группе, 9 из 40 (22,50%) при дисфункции билиарного тракта, 29 из 68 (42,65%) при холецистите, 4 из 15 (26,67%) при ЖКБ. В общей группе больных хеликобактериоз выявлен чаще (42 из 123 детей – 34,15%), чем в контрольной группе, так как $\chi^2_{\text{Иерса}} = 8,09$ при $p=0,0044$, $p_{\phi}=0,0009$, $p=0,0023$, наиболее часто у больных холециститом, так как $\chi^2_{\text{Иерса}} = 10,86$ при $p=0,0010$, $p_{\phi}=0,0001$, $p=0,0006$.

Во всех клинических группах натощак выявлено кислотообразование высокой интенсивности (внутриполостное pH в желудке 0,9-1,2). Особенно часто – у детей контрольной группы (70% в общей сумме измерений pH), наиболее редко – при дисфунк-

ции сфинктера Одди (45%), в остальных группах 56 [52-65]%. Доля низких значений рН (2,1-6,0) доминировала при дисфункции сфинктера Одди (14%), наименее часто в контрольной группе (3%).

В контрольной группе гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) в анамнезе имели шесть из 36 (16,67%) детей, дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) один из 36 (2,78%) детей. При заболеваниях ЖВС наблюдались в связи с ГЭР 42 из 264 (15,91%) детей, ДГР 28 из 264 (10,61%) детей. ДГР наиболее часто выявлялся при дисфункции сфинктера Одди (шесть из 22 детей, 27,27%) и дисфункции протоков (восемь из 38 детей, 21,05% детей), различия при сравнении с контрольной группой значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=5,58$ при $p=0,0181$, $p_{\phi}=0,0095$, $p=0,0074$ и $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,20$ при $p=0,0405$, $p_{\phi}=0,0174$, $p=0,0188$ соответственно.

В анамнезе лямблии в кале и дуоденальном содержимом у детей контрольной группы не обнаружены. При дисфункции сфинктера Одди выявлены у четырёх из 22 (18,18%) детей, различия с контрольной группой статистически значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,48$ при $p=0,0342$, $p_{\phi}=0,0172$, $p=0,0105$, в отличие от других клинических групп.

7. Нарушения в нижних отделах ЖКТ.

В анамнезе кишечные инфекции неуточнённой этиологии (энтероколит, колит), дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз, острый аппендицит выявлены в общей группе больных чаще (53 из 264, 20,08% детей), чем в контрольной группе (2 из 36, 5,56% детей), различия значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=3,86$ при $p=0,0494$, $p_{\phi}=0,0245$, $p=0,0355$. Взаимосвязь частоты кишечных инфекций и последовательности нарушений в ЖВС (дисфункция – холецистит – острый холецистит – ЖКБ) выражает уравнение $y=5,662x + 2,164$ при дисперсии $R^2=0,9546$ и $p=0,004168$. Дизентерия, сальмонеллез, иерсиниоз, аппендэктомия в контрольной группе не выявлены. Дисбактериоз с диареей или запорами подтверждён лабораторно в анамнезе у 15 из 64 (23,44%) детей из общей группы больных, не выявлен в контрольной группе при обследовании 20 детей, различия значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,22$ при $p=0,0399$, $p_{\phi}=0,0170$, $p=0,0192$.

Ирригоскопия у 30 пациентов (пять в контрольной группе и 25 в общей группе больных) показала у 16 детей (53,33%) цеко-илеальный рефлюкс (три ребёнка с дисфункцией сфинктера Одди, один – дисфункция пузыря, шесть – холецистит, шесть – острый холецистит), в контрольной группе цеко-илеальный рефлюкс не выявлен. Различия значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,53$ при $p=0,0334$, $p_{\phi}=0,0140$, $p=0,0119$.

СРК с запором и функциональный запор выявлены в контроле у 10 из 36 детей (27,78%), общей группе больных 94 из 264 детей (35,61%), частота запоров нарастала при последовательности изменений в ЖВС (дисфункция – холецистит – острый холецистит – ЖКБ): $y=19,98x-2,84$, $R^2=0,985$ и $p=0,007441$. СРК с диареей и функциональная диарея выявлена в контрольной группе у 8 из 36 (22,22%) детей, общей группе больных 70 из 264 (26,52%) детей, наибольшее число диарей выявлено при рецидивах холецистита 47 из 115 (40,87%) детей, различия по сравнению с дисфункцией билиарного тракта значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=22,71$ при $p=0,0000$, $p_{\phi}=0,0000$, $p=0,0000$. Частота запоров в общей группе больных доминировала над частотой диареи, так как $\chi^2=5,09$ при $p=0,0240$, $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,68$ при $p=0,0305$, $p=0,0244$, в отличие от контрольной группы, в которой таких различий не выявлено ($\chi^2_{\text{Йетса}}=0,07$ при $p=0,7855$, $p_{\phi}=0,7861$, $p=0,5876$). Запоры выявлены чаще, чем диарея у больных острым холециститом 18 из 34 детей (52,94%), $\chi^2_{\text{Йетса}}=3,93$ при $p=0,0474$, $p_{\phi}=0,0465$, $p=0,0291$ и ЖКБ 16 из 20 детей (80,00%), $\chi^2_{\text{Йетса}}=12,10$ при $p=0,0005$, $p_{\phi}=0,0004$, $p=0,0005$.

8. Респираторные инфекции. Признак учитывали, если отмечались рецидивы заболеваний более четырёх раз в год и изменения в носоглотке при осмотре оториноларинголога: гиперплазия небных миндалин, аденоиды, при отсутствии острого воспаления на момент обследования. В общей группе больных изменения выявлены у 195 из 264 (73,86%) детей, в контрольной группе 17 из 36 (47,22%) детей, различия статистически значимы ($\chi^2_{\text{Йетса}}=9,60$ при $p=0,0019$, $p_{\phi}=0,0017$, $p=0,0011$), результаты аналогичны во всех клинических группах.

9. Другие инфекции. У детей с заболеваниями ЖВС в анамнезе выявлены инфекции: менингит, пневмония, остеомиелит, перитонит, пиодермия, омфалит, выраж туберкулиновых проб, пиелонефрит, гепатит А, герпетическая и ЦМВ инфекция. Таких заболеваний не было в анамнезе детей контрольной группы. В общей группе больных инфекции отмечены у 50 из 264 (18,94%) детей, различия с контрольной группой значимы ($\chi^2_{\text{Йетса}}=6,88$ при $p=0,0087$, $p_{\text{ф}}=0,0014$, $p=0,0046$), результаты аналогичны во всех клинических группах.

10. Патология печени. У детей с дисфункцией желчного пузыря в анамнезе выявлен гепатит (пять из 35 детей, 14,29%), непрямая гипербилирубинемия 34-59 мкмоль/л (три из 35 детей, 8,57%) при отсутствии анемии, что расценивали как нарушение конъюгации билирубина, всего восемь из 35 детей (22,86%) имели нарушения печени. С другими вариантами дисфункции, при которых изменений не выявлено, различия значимы: дисфункция сфинктера Одди $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,11$ при $p=0,0427$, $p_{\text{ф}}=0,0180$, $p=0,0190$, дисфункция протоков $\chi^2_{\text{Йетса}}=7,55$ при $p=0,0060$, $p_{\text{ф}}=0,0018$, $p=0,0026$. Острый холецистит после острого гепатита и гастроэнтерита имели семь из 34 детей (20,59%), в контрольной группе гепатит А выявлен в анамнезе у одного из 36 детей (2,78%). Особенности при остром холецистите значимы по сравнению с рецидивами холецистита (три из 115 детей, 2,61%), так как $\chi^2=16,27$ при $p=0,0001$, $\chi^2_{\text{Йетса}}=13,13$ при $p=0,0003$, $p=0,0003$.

11. Аллергоанамнез. У детей с заболеваниями ЖВС выявлены маркёры аллергических реакций: атопический дерматит, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, сыпь на коже на аллергенные продукты, непереносимость коровьего молока и злаков, реакции на антибиотики пенициллинового ряда, эритромицин, парацетамол, положительные пробы (+++) на пищевые красители и инфекционные антигены (кишечную палочку, стрептококки, стафилококки). В общей группе больных изменения выявлены у 44 из 264 (16,67%) детей, результаты аналогичны во всех клинических группах. В контрольной группе анам-

нез неотягощён, различия с заболеваниями ЖВС статистически значимы, так как $\chi^2_{\text{Йетса}}=5,76$ при $p=0,0164$, $p_{\text{ф}}=0,0043$, $p=0,0085$. При дисфункции сфинктера Одди наиболее часто выявлена крапивница на холод и пенициллин (четверо из 22 детей, 18,18%), различия с контрольной группой $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,48$ при $p=0,0342$, $p_{\text{ф}}=0,0172$, $p=0,0105$, при дисфункции протоков – непереносимость коровьего молока и злаков в возрасте до года (шесть из 38 детей, 15,79%), $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,25$ при $p=0,0393$, $p_{\text{ф}}=0,0254$, $p=0,0153$. При дисфункции пузыря у троих детей выявлен атопический дерматит, у одного – астматический бронхит, всего четверо из 35 детей (11,43%), по сравнению с другими вариантами дисфункции $\chi^2_{\text{Йетса}}=4,61$ при $p=0,0319$, $p_{\text{ф}}=0,0164$, $p=0,0089$.

Заключение

Особенности анамнеза у больных детей, с учётом различий с контрольной группой, можно систематизировать по баллам (табл. 1).

Предлагаемая шкала позволяет проводить мониторинг состояния здоровья детей, выявляя группу риска для плановой ежегодной эхоскопии и организации профилактических мероприятий по индивидуальной программе, учитывая особенности анамнеза для топических нарушений ЖВС, дисфункции, холецистита и ЖКБ. Основная цель профилактики – формирование толерантности биотопа и моторики ЖКТ к пищевым нагрузкам, стрессу, предупреждение инфекций, аллергических реакций и холестаза. Профилактику следует начинать с момента рождения ребёнка, устраняя факторы риска при рациональном вскармливании и лечении фоновой патологии. В схему реабилитации целесообразно включать коррекцию холестаза для устранения порочного круга нарушений, используя хофитол, при необходимости более выраженного эффекта – урсодезоксихолевую кислоту. Препараты обладают цитопротекторным действием на гепатоциты, энтероциты, холецистоциты, дезинтоксикационным и иммуномодулирующим эффектом (хофитол через глютацион, урсодезоксихолевая кислота через вытеснение токсичных желчных кислот из пула).

Таблица 1

**Шкала особенностей анамнеза у детей с патологией ЖВС
(маркёры детей группы риска)**

Особенности анамнеза	Баллы	Примечание
1. При всех нарушениях ЖВС:		Особенно:
1.1. грудное вскармливание менее пяти месяцев	8	k = - 0,5 месяца
1.2. цеко-илеальный рефлюкс	6	
1.3. гиперхолестеринемия 5,5-8,4 ммоль/л	5	д. протоков
1.4. дуоденит, особенно эрозивный более года	4	ДСО, д. пузыря
1.5. хеликобактериоз	4	холецистит
1.6. отягощённый семейный анамнез	4	k=6,69
1.7. злоупотребление жирной, жареной пищей	4	о. холецистит
1.8. респираторные инфекции	3	
1.9. церебральные нарушения в возрасте до года	3	k=9,41
1.10. патология печени	2	д. пузыря, холецистит
1.11. кишечные инфекции, острый аппендицит	2	k=5,66
1.12. другие инфекции (перитонит, менингит и др.)	2	
1.13. отягощённый аллергоанамнез	2	
1.14. прямая билирубинемия 5,5-7,5 мкмоль/л	2	
1.15. дисбактериоз с запором или диареей	2	
1.16. СРК с запором и функциональный запор	1	
	Σ=54	
2. При дисфункции билиарного тракта:		Вариант дисфункции:
2.1. дуодено-гастральный рефлюкс	3	ДСО, д. протоков
2.2. лямблиоз	2	ДСО
2.3. крапивница на холод и пенициллин	2	ДСО
2.4. непереносимость коровьего молока и злаков	2	д. протоков
2.5. церебральные нарушения (у детей старше года)	2	ДСО
2.6. гипоацидность	1	ДСО
2.7. непрямая билирубинемия более 16 мкмоль/л	1	д. пузыря, ДСО
2.8. атопический дерматит, бронхиальная астма	1	д. пузыря
	Σ=14	
3. При холецистите:		Особенно:
3.1. д. билиарного тракта	10	
3.2. СРК с запором и функциональный запор	3	о. холецистит
3.3. СРК с диареей и функциональная диарея	2	холецистит
3.4. гипохолестеринемия менее 3,0 ммоль/л	2	о. холецистит
3.5. ИМТ при рождении менее 25 центилей	1	о. холецистит
	Σ=18	
4. При ЖКБ:		
1.1. д. билиарного тракта, холецистит	10	
1.2. грудное вскармливание менее 3 месяцев	8	
1.3. СРК с запором и функциональный запор	5	
1.4. отрицательная динамика ИМТ	5	
1.5. ИМТ при рождении < 10 или > 75 центилей	2	
1.6. оценка по шкале Апгар менее 8 баллов	2	
1.7. непрямая билирубинемия более 16 мкмоль/л	1	
	Σ=33	

Примечание: баллы характеризуют частоту признака по 10-балльной шкале, д – дисфункция, ДСО – дисфункция сфинктера Одди, о – острый, к – коэффициент увеличения частоты особенности в анамнезе: дисфункция – холецистит – ЖКБ.

Коррекция холестаза и ежегодная эхоскопия у детей группы риска с оценкой состояния стенки желчного пузыря и акустической гомогенности его полости имеет существенный медицинский, социальный и экономический эффект, предупреждая формирование ЖКБ у детей и взрослых.

Литература

1. Drossman, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, N 5. – P. 1377–1390.
2. Rasquin, A. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent / A. Rasquin, C. Di Lorenzo, D. Forbes // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, N5. – P. 1527–1537.
3. Behar, J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar, E. Corazziari, M. Guelrud // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, N5. – P. 1498 – 1509.
4. Lewis, S. J. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time / S. J. Lewis, K. W. Heaton // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, N 9. – P. 920–924.
5. Рабочий протокол диагностики и лечения функциональных заболеваний органов пищеварения у детей, XI Конгресс детских гастроэнтерологов России (Москва, 2004), с дополнениями (2005г.) / А.И. Хавкин, А.С. Эйберман // *Гастро NEWS – лайн, педиатрический выпуск*. – 2005. – С.3 – 15.
6. Денисов, М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра: справочное руководство. / М.Ю. Денисов / *Хронический холецистит*. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – С.123-124.
7. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва – М.: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.

Поступила 14.02.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

ПРОБЛЕМЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ГИПОТИРЕОЗА

ХРЫЩАНОВИЧ В.Я., ТРЕТЬЯК С.И.

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Резюме. Развитие гипотиреоза, как и большинства других хронических заболеваний, сопровождается снижением качества жизни пациентов. Несмотря на адекватную заместительную терапию, ряд показателей качества жизни у больных гипотиреозом остается сниженным. До настоящего времени не было изучено влияние хронической тиреоидной недостаточности и связанных с ней желудочно-кишечных расстройств на качество жизни пациентов, чему и было посвящено проведенное исследование.

Одномоментное (поперечное) исследование проведено 95 пациентам с послеоперационным гипотиреозом (период послеоперационного наблюдения (Ме) 38 месяцев. У 26 пациентов гипотиреоз был изолированным (первая подгруппа), еще у 69 пациентов в послеоперационном периоде была выявлена гипокальциемия (гипопаратиреоз) (вторая подгруппа). Пациенты постоянно принимали левотироксин и, по показаниям, кальций/витамин Д (или его аналоги). Обе подгруппы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и времени, прошедшему после операции. Оценку качества жизни, симптомов гипотиреоза и тиреоидного гомеостаза изучали с использованием валидного опросника GSRS, анкеты TSQ, сывороточных показателей TSH.

У всех пациентов с послеоперационным гипотиреозом было отмечено увеличение количества баллов по всем шкалам опросника GSRS ($P > 0,05$), при этом максимальное снижение качества жизни наблюдалось по шкалам констипационный и диспепсический синдром. Более выраженная симптоматика со стороны органов желудочно-кишечного тракта была выявлена у пациентов с гипотиреозом и перманентной гипокальциемией. На фоне заместительной медикаментозной терапии в обеих подгруппах пациентов превалировали следующие симптомы: постоянная сонливость (63%), внутреннее беспокойство (74%), судороги (62%), сухость кожи (57%), сердцебиения и боли в области сердца (83%), чрезмерная потливость (73%), чувство жара (58%).

Существующая в настоящее время стандартная терапия гипотиреоза не в состоянии полноценно восстановить качество жизни пациентов. В ближайшем будущем необходимо изучить влияние наиболее физиологических терапевтических подходов на качество жизни этих пациентов – применение трансплантационных методов лечения.

Ключевые слова: гипотиреоз, тиреоидэктомия, качество жизни, лечение.

Abstract. Hypothyroidism development, as well as the majority of other chronic diseases, is accompanied by decrease in life quality of the patients. Despite adequate replacement therapy, a number of life quality parameters in patients with hypothyroidism remain unsatisfactory. The influence of chronic thyroid insufficiency and concomitant gastrointestinal disturbances on life quality of the patients has not been studied yet.

The investigation carried out deals with this problem. Cross-sectional study of 95 patients with postsurgical hypothyroidism (the postoperative follow-up lasted for 38 months) was conducted. In 26 patients hypothyroidism was isolated (the first subgroup), in 69 patients in the postoperative period hypoparathyroidism was revealed (the second subgroup). The patients constantly took levothyroxin and, if indicated, calcium and vitamin D (or its analogs). Both subgroups of patients matched in sex, age and duration of postoperative period. The assessment of life quality, symptoms of hypothyroidism and thyroid homeostasis was made by means of valid questionnaire GSRS, questionnaire TSQ, TSH serum indices.

In all patients with postoperative hypothyroidism the increase of GSRS score covering all parameters was noted ($P > 0,05$), the highest decrease in life quality being observed on constipation and dyspeptic syndromes scales. The signs of gastrointestinal disturbances were marked to a greater extent in patients with hypothyroidism and permanent hypoparathyroidism. In both subgroups of patients the following symptoms prevailed: constant drowsiness (63%), anxiety (74%), cramps (62%), dryness of the skin (57%), palpitation and heart pains (83%), excessive sweating (73%), feeling of heat (58%).

Standard treatment given nowadays for hypothyroidism fails to fully restore patients' life quality. Further studies are necessary to investigate the influence of more physiological treatment options including transplantations on the life quality of these patients and their moods.

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов. Распространенность гипотиреоза в общей популяции достаточно высока и составляет около 2%, но в отдельных группах населения, в частности среди пожилых людей, может достигать 10–15% [1, 2]. По данным W.M. Tunbridge et al. (1977), более чем 500 000 населения (~1%) Великобритании получают заместительную терапию тиреоидными гормонами, большинство из которых принимают левотироксин в качестве монотерапии [3]. Наиболее частым показанием для назначения заместительной терапии является первичный гипотиреоз [3], и в большинстве случаев необходимость в заместительной терапии левотироксином возникает при аутоиммунном тиреоидите, а также после радиойодтерапии или хирургического лечения гиперпаратиреоза, нетоксического зоба, рака щитовидной железы.

В настоящее время, несмотря на удобство заместительной терапии современными препаратами левотироксина, а также простоту методов диагностики и оценки адекватности проводимой терапии [4], в лечении гипотиреоза остается ряд нерешенных вопросов. В последние годы появилось большое количество пациентов, испытывающих неудовлетворенность назначенной им заместительной терапией тиреоидными гормонами. В статье, опубликованной в информационном бюллетене Британской Тиреоидологической Ассоциации, 204 респондента сообщили о сохраняющихся психологических симптомах на фоне лечения тиреоидной патологии, еще 54 совершенно определенно указали на плохое самочувствие, несмотря на нормальные лабо-

раторные показатели, характеризующие функцию щитовидной железы [5]. Как установили D. Carr et al. (1988), визуальная аналоговая шкала самочувствия была выше у пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином в дозе, превышающей «оптимальную» на 50 мкг, что, в свою очередь, приводило к значительному снижению уровня тиротропного гормона ($TSH < 0,2$ мU/л) [6]. G.R. Skinner et al. (1997) в своем исследовании показали, что более предпочтительным способом лечения является постепенное изменение дозировки левотироксина с одновременной оценкой клинического статуса, нежели заместительная терапия тиреоидными гормонами, контроль за эффективностью которой основан только на определении уровня TSH [7]. Некоторые эндокринологи также отмечают, что, наряду с определением уровня TSH, необходима оценка клинического статуса пациентов, поскольку в большинстве случаев на фоне приема левотироксина сохраняются психологические и другие симптомы гипотиреоза, несмотря на нормальный уровень TSH [8]. Кроме того, было доказано, что комбинированное лечение левотироксином и трийодтироном может улучшить некоторые психологические параметры у пациентов с нормальным TSH [9]. В то же время, исследование H. Zulewski et al. (1997), проведенное на небольшой выборке, не выявило существенных различий в выраженности симптомов у пациентов, принимающих левотироксин, с нормальным TSH и контрольной группой [10]. Необходимо также помнить о том, что большинство симптомов гипотиреоза (сниженное настроение, депрессия, стрессовое состояние) являются неспецифическими и могут быть обусловлены другой соматической патологией. Учитывая высокую распространенность в общей популяции указанных симптомов, а также большое количество пациентов, принимающих левотироксин, причинно-следственная

Адрес для корреспонденции: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83. Тел. раб.: 8 (0172) 87–86–52, тел. моб.: 8 (029) 624–55–78, e-mail: vladimirkh77@mail.ru - Хрыщанович В.Я.

связь между ними в ряде случаев может быть интерпретирована неправильно [3, 11].

В литературе последних лет все большее внимание уделяется изучению качества жизни пациентов с гипопункцией щитовидной железы, что обусловлено высокой распространенностью как субклинического, так и манифестного гипотиреоза, необходимостью пожизненной заместительной терапии этого заболевания, а также тем фактом, что у части пациентов, несмотря на стойкую компенсацию заболевания, сохраняются жалобы, характерные для гипотиреоза [12]. Наиболее часто у пациентов отмечаются повышенная утомляемость, боли в мышцах, пониженное настроение и снижение памяти, диспепсические расстройства [13–16]. Наличие подобных жалоб, несомненно, сказывается на общем самочувствии и качестве жизни пациента [14, 15]. В связи с этим целью проведенного исследования было изучение некоторых показателей качества жизни и симптомов хронического гипотиреоза у пациентов, получающих заместительную терапию левотироксином.

Методы

На первом этапе исследования, носившего характер одномоментного (cross-sectional), мы связались с амбулаторными пациентами с установленным диагнозом гипотиреоза ($n=188$), которые проходили лечение в ГУ «Республиканская больница медицинской реабилитации «Городище», ГУ «Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации «Аксаковщина» и пригласили их для участия в исследовании. От девяти из 188 пациентов (50,5%) мы получили положительный ответ (8 мужчин и 87 женщин). С целью формирования однородной группы в исследование были включены пациенты с послеоперационными формами гипотиреоза (средний возраст $49,4 \pm 12,4$ лет, [18–71 лет]; длительность заболевания: Ме [38 месяцев], интервал [19–72 месяцев]). При этом в анамнезе им выполнялась тотальная ($n=89$) и субтотальная ($n=1$) тиреоидэктомия, гемитиреоидэктомия ($n=1$), удаление резидуальной тиреоидной ткани (ре-операция) ($n=4$) по по-

воду рака щитовидной железы ($n=80$) и узловой тиреоидной патологии ($n=15$). У двадцати шести пациентов гипотиреоз был изолированным (первая подгруппа), еще у шести-десяти девяти пациентов в послеоперационном периоде была выявлена перманентная гипокальциемия (гипопаратиреоз) (вторая подгруппа). Пациенты с гипотиреозом ежедневно принимали левотироксин (75–200 мг/сутки), а также, по показаниям, препараты карбоната кальция (1–3 г/сутки) и оральные формы витамина Д, его метаболитов или аналогов (cholecalciferol 0,625–0,25 мг/сутки ($n=65$); calcitriol 0,25–1,25 мг/сутки ($n=4$); dihydrotachysterol 0,25–0,50 мг/сутки ($n=20$)).

Изучение параметров качества жизни проводилось с помощью валидного опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), предназначенного для популяционного исследования пациентов, страдающих желудочно-кишечными расстройствами [15]. Показатели шкал опросника GSRS колебались от 1 до 7 (DS – диарейный синдром; IS – диспепсический синдром; CS – констипационный синдром (запор); AP – синдром абдоминальной боли; RS – рефлюксный синдром), более высокие значения соответствовали более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни.

Разработанная нами тиреоидологическая анкета (Thyroid Symptom Questionnaire) содержала 16 вопросов и была направлена на выявление симптомов гипотиреоза и гипопаратиреоза на фоне хронической заместительной терапии. Степень выраженности симптомов определяли в баллах – от 0 (отсутствие) до 3 (резко выражен).

Содержание тиреотропного гормона в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью стандартного набора реактивов (ACS Scentaur Bayer chemiluminescent assay, Abbot Axysm immunoassay). Нормальные лабораторные показатели TSH находились в пределах 0,17–4,05 и 0,3–5,5 mU/л соответственно.

Все цифровые данные были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (S.D.). Сравнение результатов исследования в

группах с нормальным, повышенным и супрессированным TSH, а также в подгруппах с гипотиреозом и перманентной гипокальциемией проводили с использованием метода непараметрической статистики Mann–Whitney. Кроме того, был проведен линейный регрессионный анализ. Результаты считали статистически достоверными при $P < 0,05$.

Результаты

У пациентов с гипотиреозом показатели сывороточного TSH находились в пределах физиологического диапазона у 47 человек (n TSH), у 36 его уровень был повышен (high TSH), еще у 12 – супрессирован (suppressed TSH). При этом у большинства респондентов (78,9%) было выявлено как минимум одно из восьми хронических заболеваний, не связанных с патологией щитовидной железы, по поводу которых часть из них регулярно принимала медикаментозные препараты (табл. 1). Чаще всего хроническая нетиреоидная патология встречалась у пациентов с нормальным уровнем TSH, при этом во всех группах преобладали сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, астено-невротический синдром. Более половины пациентов по-

стоянно принимали медикаментозные препараты (гипотензивные, антиангинальные, антиагреганты, диуретики, статины, гепатопротекторы, антацидные, нестероидные противовоспалительные, хондропротекторы, железо- или кальцийсодержащие, витамин Д) по поводу сопутствующей соматической патологии (табл. 2).

Среди пациентов с послеоперационным гипотиреозом было отмечено увеличение количества баллов по всем шкалам опросника GSRS, при этом максимальное снижение качества жизни наблюдалось по шкалам констипационный и диспепсический синдром (рис. 1, 2). Следует отметить, что более выраженная симптоматика со стороны органов желудочно-кишечного тракта (диспепсический, констипационный, рефлюксный, абдоминальной боли синдромы) была выявлена у пациентов с гипотиреозом и перманентной гипокальциемией (табл. 3). Диарейный синдром был выражен в одинаковой мере в обеих подгруппах пациентов.

Вместе с тем, у пациентов с супрессированным TSH показатели качества жизни страдали в меньшей степени по сравнению с таковыми в группе больных с нормальным и повышенным TSH (AP, $3,7 \pm 0,6$ vs $4,1 \pm 2,6$; RS,

Таблица 1

Соотношение пациентов с гипотиреозом в зависимости от уровня TSH, страдающих одним из восьми хронических заболеваний, не связанным с патологией щитовидной железы

Хроническое заболевание	Все пациенты (n=95) (%)	Пациенты с n TSH (n=47) (%)	Пациенты с high TSH (n=36) (%)	Пациенты с suppressed TSH (n=12) (%)
Сахарный диабет	6,3	4,3	8,3	8,3
Ишемическая болезнь сердца	34,7	38,3	36,1	16,7
Артериальная гипертензия	45,3	53,2	38,9	33,3
Язвенная болезнь, гастродуоденит	26,3	31,9	25,0	8,3
Анемия	6,3	10,6	2,8	0
Астено-невротический синдром	33,7	34,0	33,3	33,3
Остеоартроз	8,4	6,4	13,9	0
Мочекаменная болезнь	11,6	17,0	8,3	0
Всего (одно или более хронических заболеваний)	78,9	91,5	66,7	66,7

Таблица 2

**Соотношение пациентов с гипотиреозом в зависимости от уровня TSH
и характера постоянно принимаемых медикаментозных препаратов
по поводу хронической нетиреоидной патологии**

Хроническая патология, связанная с постоянным приемом медикаментов	Все пациенты (n=95) (%)	Пациенты с n TSH (n=47) (%)	Пациенты с high TSH (n=36) (%)	Пациенты с suppressed TSH (n=12) (%)
Сердечно-сосудистая (включая гипертензию)	52,6	61,7	47,2	33,3
Желудочно-кишечная	14,7	25,5	2,8	8,3
Сахарный диабет	5,3	4,3	8,3	0
Остеоартроз (включая болеутоляющие)	5,3	8,5	2,8	0
Другая	26,3	38,3	13,9	16,7
Седативные препараты	20,0	25,5	13,9	16,7
Всего (один или более препаратов)	52,6	61,7	47,2	33,3

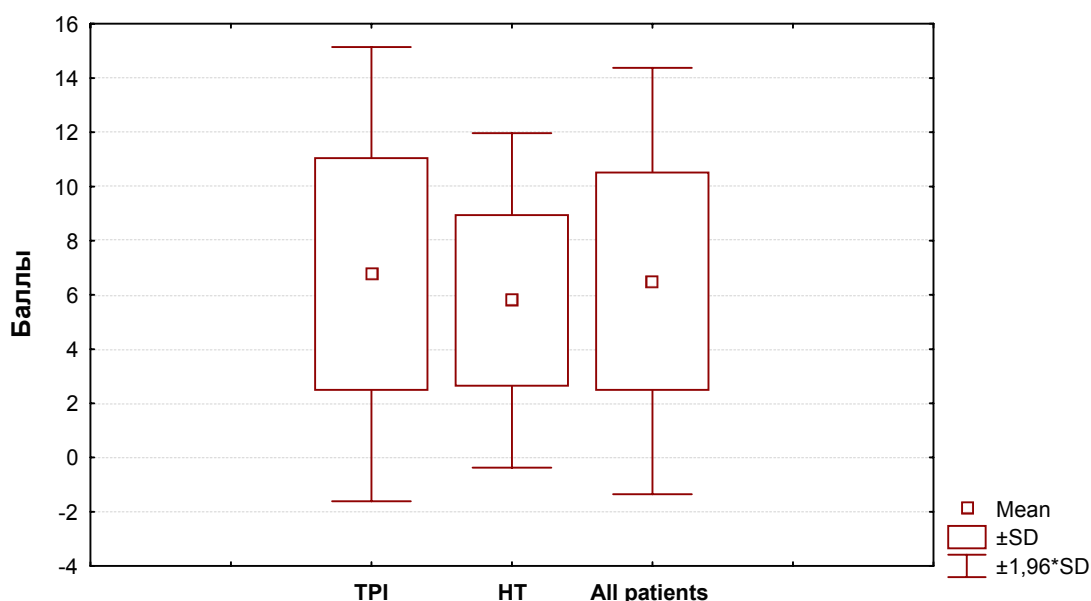


Рис. 1. Средние показатели GSRQ качества жизни по шкале констипационный синдром у пациентов с гипотиреозом (HT) и щитовидно-паращитовидной недостаточностью (TPI).

3,7±0,6 vs 5,1±2,6; IS, 7,7±2,1 vs 9,2±5,2; CS, 5,3±3,2 vs 6,1±3,4; DS, 6,0±3,6 vs 5,1±3,2; $P>0,05$) (рис. 3).

Сравнительный анализ двух подгрупп пациентов (гипотиреоз vs гипотиреоз и гипопаратиреоз) позволил выявить статистически достоверные различия по 3 из 16 вопросов анкеты TSQ (сонливость, беспокойство, судороги)

(табл. 4). На фоне заместительной медикаментозной терапии в обеих подгруппах пациентов преобладали следующие симптомы: постоянная сонливость (63%), внутреннее беспокойство (74%), судороги (62%), снижение памяти (47%), парестезии (56%), сухость кожи (57%), ломкость ногтей и волос (71%), сердцебиения и боли в области сердца

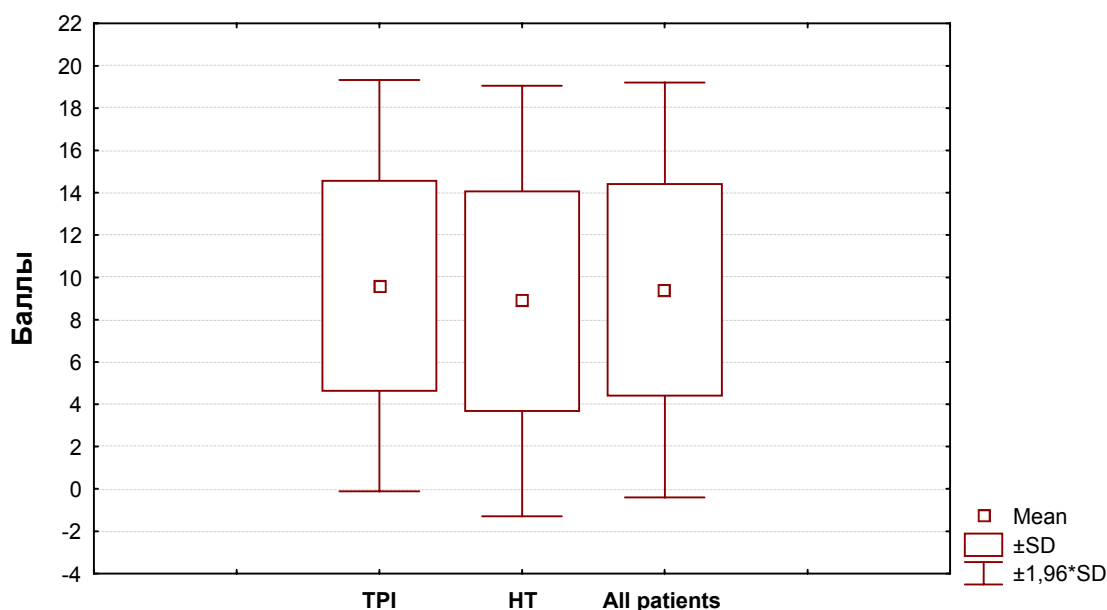


Рис. 2. Средние показатели GSRS качества жизни по шкале диспепсический синдром у пациентов с гипотиреозом (HT) и щитовидно-паращитовидной недостаточностью (TPI).

Таблица 3

GSRS показатели качества жизни (среднее $\pm$ S.D.) у пациентов с послеоперационным гипотиреозом ($n=26$) и щитовидно-паращитовидной недостаточностью ($n=69$)

Шкала GSRS	Показатель	Все пациенты	*Гипотиреоз	*Щитовидно-паращитовидная недостаточность	*P-оценка	Полное здоровье
AP ¹	Баллы (Me)	4,7 $\pm$ 2,9 (4)	4,1 $\pm$ 2,6 (3)	4,9 $\pm$ 3,0 (4)	0,64	2
RS ²	Баллы (Me)	5,9 $\pm$ 3,2 (5)	4,6 $\pm$ 1,8 (4)	6,1 $\pm$ 3,3 (5)	0,18	3
IS ³	Баллы (Me)	9,4 $\pm$ 5,0 (8)	8,9 $\pm$ 5,2 (7)	9,6 $\pm$ 5,0 (8)	0,12	4
CS ⁴	Баллы (Me)	6,5 $\pm$ 4,0 (5)	5,8 $\pm$ 3,1 (5)	6,8 $\pm$ 4,3 (6)	0,78	3
DS ⁵	Баллы (Me)	5,4 $\pm$ 3,4 (4)	5,5 $\pm$ 3,8 (4)	5,3 $\pm$ 3,2 (4)	0,83	3

Примечание: ¹ AP, синдром абдоминальной боли; ² RS, рефлюксный синдром; ³ IS, диспепсический синдром; ⁴ CS, констипационный синдром; ⁵ DS, диарейный синдром.

(83%), чрезмерная потливость (73%), чувство жара (58%).

Некоторые показатели анкеты TSQ и опросника GSRS статистически достоверно находились в прямой корреляционной зависимости, что указывало на непосредственную взаимосвязь симптомов гипотиреоза и параметров качества жизни: парестезии vs IS ($r = 0,53$, $P =$

$0,007$), DS ($r = 0,54$, $P = 0,005$); сонливость vs IS ($r = 0,41$, $P = 0,04$), DS ($r = 0,45$, $P = 0,02$); сердцебиения vs RS ($r = 0,42$, $P = 0,04$); похолодание конечностей vs CS ($r = 0,27$, $P = 0,02$); тремор vs AP ($r = 0,38$, $P = 0,001$), IS ($r = 0,28$, $P = 0,02$). Однако выявленная корреляция была средней или слабой степени выраженности ($r < 0,5$).

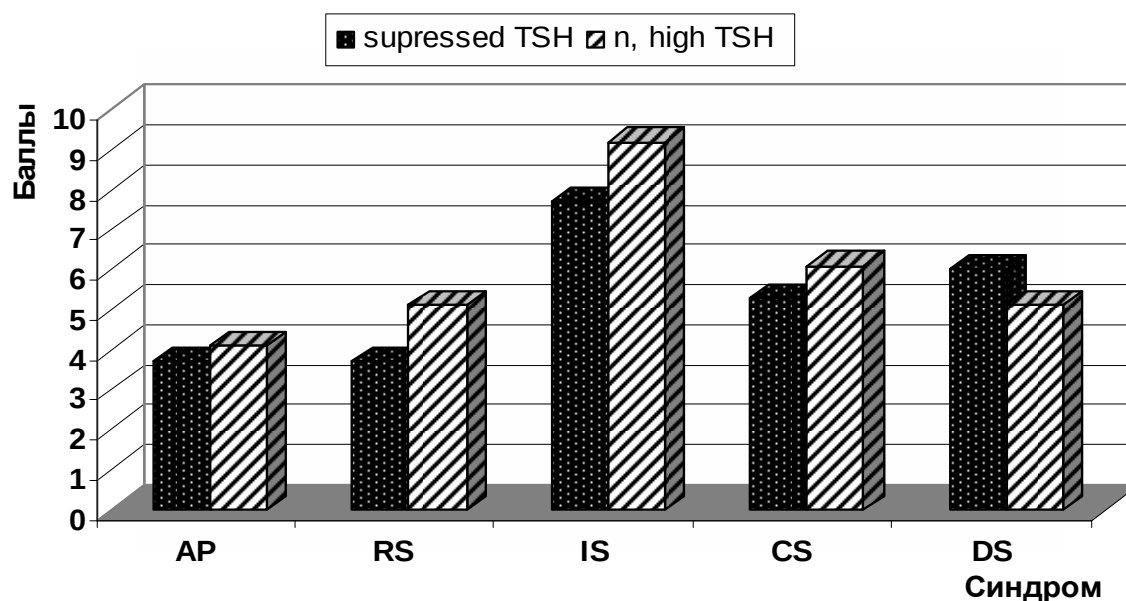


Рис. 3. Распределение баллов по шкалам GSRS в зависимости от уровня сывороточного TSH.

Таблица 4

Сравнительная оценка баллов по отдельным вопросам анкеты TSQ у пациентов с послеоперационным гипотиреозом (n=26) и щитовидно-паращитовидной недостаточностью (n=69). Вопросы в левом крайнем столбце представлены в сокращенном варианте

Вопросы	Все пациенты	*Гипотиреоз	*Щитовидно-паращитовидная недостаточность	*P-оценка
Беспокоит постоянная сонливость?	1,1	0,9	1,2	0,05
Ощущаете внутреннее беспокойство?	1,2	1,0	1,2	0,01
Забываете что-то сделать?	1,4	1,2	1,4	0,6
Не можете сосредоточиться на работе?	0,8	0,5	0,9	0,12
Есть трудности в чтении и письме?	0,4	0,3	0,5	0,42
Судороги лица, конечностей?	1,2	0,7	1,3	0,01
Похолодание конечностей?	0,7	0,8	0,7	0,68
Чувство «ползания мурашек»?	1,1	0,6	1,2	0,33
Сухость кожи?	1,0	1,2	1,0	0,61
Повышенная ломкость ногтей, волос?	1,4	1,3	1,4	1,0
Беспокоят боли в области сердца?	1,3	1,2	1,3	0,75
Ощущаете сердцебиения?	1,6	1,7	1,6	0,23
Страдаете от бессонницы?	0,9	0,7	1,0	0,23
Беспокоит чрезмерная потливость?	1,5	1,2	1,7	1,0
Отмечаете дрожание пальцев и кистей рук?	0,7	0,5	0,8	0,12
Испытываете чувство жара?	1,1	0,8	1,2	0,89

Обсуждение

Развитие гипотиреоза, как и большинства других хронических заболеваний, сопровождается снижением качества жизни паци-

ентов. После назначения заместительной терапии и достижения компенсации заболевания в большинстве случаев отмечается улучшение самочувствия больных и, как следствие, – повышение качества жизни. Тем не менее,

по данным ряда авторов, несмотря на адекватную заместительную терапию, ряд показателей качества жизни этих пациентов остается сниженным [13, 14].

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению влияния гипотиреоза и связанных с ним желудочно-кишечных расстройств на качество жизни пациентов с гипотиреозом. Результаты собственного исследования позволили выявить снижение показателей качества жизни по всем шкалам валидного опросника GSRS, при этом диспепсический и констипационный синдромы были выражены в максимальной степени. Несмотря на то, что в подгруппе пациентов с гипотиреозом и перманентной гипокальциемией количество баллов по основным шкалам было несколько выше по сравнению с подгруппой пациентов с изолированным гипотиреозом, эти различия не носили достоверный характер. У пациентов с супрессированным TSH показатели качества жизни страдали в меньшей степени в сравнении с таковыми у пациентов с нормальным и повышенным TSH, однако статистически достоверных различий между ними обнаружено не было. Тем не менее, если принимать во внимание количество сопутствующих нетиреоидных заболеваний и постоянно принимаемых в связи с этим медикаментозных препаратов, которые могли оказать определенное влияние на снижение параметров качества жизни, то по указанным критериям пациенты с повышенным и супрессированным TSH были сопоставимы. В связи с этим представляют интерес результаты исследования D. Carr et al. (1988), продемонстрировавшего, что показатели самочувствия по данным визуальных аналоговых шкал были выше у пациентов, принимавших левотироксин в дозе на 50 мг больше «оптимальной» заместительной, что закономерно сопровождалось подавлением уровня TSH ($< 0,2$ мУ/л) [6]. Существенным недостатком этой работы было, прежде всего, то, что пациенты, получавшие большую дозу левотирокина, находились в состоянии субклинического тиреотоксикоза. Кроме того, исследование было нерандомизированным и открытым, следовательно, отмеченные отличия могли быть обус-

ловлены эффектом плацебо. Еще в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях качества жизни с использованием опросника SF-36 было показано, что изменение дозы левотирокина не сопровождалось статистически значимой динамикой показателей ни по одной из шкал [17, 18]. Также не было выявлено различий в выраженности симптомов гипотиреоза. Поэтому можно согласиться с выводом авторов об отсутствии явных преимуществ поддержания низконормального уровня TSH на фоне приема левотирокина в отношении влияния на качество жизни. Следовательно, уровень TSH не может быть определяющим критерием, указывающим на прямую корреляцию с показателями качества жизни у пациентов, принимающих левотироксин.

Использование анкеты TSQ позволило выявить значительное количество пациентов (47–83%), неудовлетворенных результатами заместительной терапии гипотиреоза. Несмотря на то, что разработанная анкета не являлась валидной, тем не менее, некоторые ее показатели достоверно коррелировали с параметрами валидного опросника GSRS. Вопросы анкеты TSQ с наибольшим количеством баллов соответствовали симптомам, описанным в информационном бюллетене Британской Тиреоидологической Ассоциации, в связи с чем можно утверждать, что выявленная «панель» симптомов является характерной для пациентов, принимающих левотироксин (табл. 4).

По мнению S. Andresen et al. (2002), некоторые пациенты с нормальными лабораторными показателями TSH могут оставаться гипотиреоидными на тканевом и клеточном уровне по нескольким причинам [19]. Во-первых, лица с высококонормальными показателями TSH (2,0–4,0 мУ/л) еще до развития гипотиреоза могли иметь точку приложения (set point) для TSH в низконормальном диапазоне (0,4–2,0 мУ/л) и, следовательно, были восприимчивы к более высоким концентрациям циркулирующего сывороточного тирокина. Во-вторых, дневной ритм секреции TSH регулируется физиологическими, а не супрессивными дозами тирокина [20]. Иногда этими об-

стоятельствами можно объяснить ошибки, возникающие во время интерпретации тиреоидного статуса, когда уровень TSH измеряется в утреннее время (в низконормальном диапазоне) и/или в тех случаях, когда в ответ на более высокие ночные уровни TSH не отмечается увеличение синтеза гормонов щитовидной железы, которое наблюдается в физиологических условиях. В-третьих, стандартная заместительная терапия заключается в постоянном приеме тироксина, а не комбинации трийодтиронина и тироксина, секретируемых щитовидной железой здорового человека.

Гипофиз может быть более чувствительным к тироксину, нежели другие ткани (печень, почка), поскольку в нем образуется большее количество внутриклеточного трийодтиронина непосредственно из тироксина [21]. Кроме того, ткань гипофиза синтезирует дейодиназу II типа [22], которая не оказывает влияния на превращение трийодтиронина в неактивную реверсивную форму и разрушение его сульфатной фракции, что проявляется более выраженным биологическим эффектом трийодтиронина на ткань гипофиза [23]. Основываясь на этих данных, R. Bunevicius et al. (1999) продемонстрировали явные преимущества комбинированной терапии тироксином и трийодтиронином по сравнению с монотерапией левотироксином в отношении влияния на психологические и нейрофизиологические показатели [9]. Однако в последующем были проведены рандомизированные контролируемые исследования качества жизни пациентов с гипотиреозом, которые не выявили преимуществ комбинированной терапии тиреоидными гормонами по сравнению с монотерапией левотироксином [24]. J.P. Walsh et al. (2002) проанализировали динамику самочувствия и симптомов депрессии у пациентов с компенсированным гипотиреозом с высоким и низким уровнями усталости [25]. Значимой динамики оцениваемых показателей ни в одной из групп при переводе на комбинированную терапию тироксином и трийодтиронином авторами отмечено не было. В связи с этим возникает вполне закономерный вопрос: являются ли результаты проведенных исследо-

ваний специфичными для гипотиреоза либо речь идет о снижении общего самочувствия у лиц с любой хронической патологией, причем порой от одного осознания пациента себя больным [26]?

Заключение

Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о снижении качества жизни по основным параметрам опросника желудочно-кишечных расстройств и сохранении характерных симптомов гипотиреоза у значительного количества пациентов на фоне стандартной терапии левотироксином. Уровень сывороточного TSH не должен являться единственным критерием, определяющим клиническую эффективность заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза. Опираясь на результаты исследований вышеупомянутых авторов и собственные данные, считаем необходимым подвергнуть тщательной ревизии существующие традиционные подходы к заместительной терапии гипотиреоза, особенно в случаях его сочетания с перманентной гипокальциемией (гипопаратиреозом), и обосновать наиболее физиологический метод восстановления нормальной секреции тиреоидных гормонов и паратгормона – трансплантацию клеток щитовидной и паращитовидной желез.

Литература

1. Serum TSH, T₄ and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National health and nutrition examination survey (NHANES III) / I.G. Hollowell [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87 (2). – P. 489–499.
2. Roberts, C.G. Hypothyroidism / C.G. Roberts, P.W. Ladenson // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 793–803.
3. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey / W.M. Tunbridge [et al.] // Clinical Endocrinology. – 1977. – Vol. 7. – P. 481–493.
4. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology / M.P. Vanderpump [et al.] // British Medical Journal. – 1996. – Vol. 313. – P. 539–544.
5. Roberts, N.D. Psychological problems in thyroid disease

- / N.D. Roberts // British Thyroid Foundation Newsletter. – 1996. – Vol. 18. – P. 3.
6. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment / D. Carr [et al.] // Clinical Endocrinology (Oxford). – 1988. – Vol. 28. – P. 325–333.
7. Thyroxine should be tried in clinically hypothyroid but biochemically euthyroid patients / G.R. Skinner [et al.] // British Medical Journal. – 1997. – Vol. 314. – P. 1764.
8. Lazarus, J.H. Investigation and treatment of hypothyroidism / J.H. Lazarus // Clinical Endocrinology (Oxford). – 1996. – Vol. 44. – P. 129–131.
9. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism / R. Bunevicius [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 340. – P. 424–429.
10. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls / H. Zulewski [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1997. – Vol. 82. – P. 771–776.
11. The Epidemiologic Catchment Area Program of the National Institute of Mental Health / W.W. Eaton [et al.] // Public Health Reports. – 1981. – Vol. 96. – P. 319–325.
12. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study / P. Saravanan [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2002. – Vol. 57. – P. 577–585.
13. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism / E. Wekking [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153 (6). – P. 747–753.
14. Health-related quality of life in patients with thyroid disorders / G.P. Bianchi [et al.] // Quality of Life Research. – 2004. – Vol. 13. – P. 45–54.
15. Новик, А.А, Ионова, Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. под ред. Ю.Л. Шевченко, М., ОЛМАПРЕСС, 2007, 313 с.
16. Hernandez, D.E. Influence of thyroid states on stress gastric ulcer formation / D.E. Hernandez, C.H. Walker, G.A. Mason // Life Sci. – 1988. – Vol. 42 (18). – P. 1757–1764.
17. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being or quality of life: results of a double blind, randomized clinical trial / J.P. Walsh [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 2624–2630.
18. Моргунова, Т.Б. Качество жизни пациентов с гипотиреозом / Т.Б. Моргунова, Ю.А. Мануилова, В.В. Фадеев // Фарматека. – 2008. – № 17. – С. 41–44.
19. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to understanding subclinical thyroid disease / S. Andersen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 1068–1072.
20. Diurnal variation in TSH and free thyroid hormones in patients on thyroxine replacement / I. Sturgess [et al.] // Acta Endocrinologica. – 1989. – Vol. 121. – P. 674–676.
21. Larsen, P.R. Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications / P.R. Larsen, J.E. Silva, M.M. Kaplan // Endocrine Reviews. – 1981. – Vol. 2. – P. 87–102.
22. Regulation of thyroxine 5'-deiodinase activity by 3,5,3'-triiodothyronine in cultured rat anterior pituitary cells / R.J. Koenig [et al.] // Endocrinology. – 1984. – Vol. 115. – P. 324–329.
23. Larsen, P.R. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones / P.R. Larsen // New England Journal of Medicine. – 1982. – Vol. 306. – P. 23–32.
24. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? / A.M. Sawka [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88 (10). – P. 4551–4555.
25. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism / J.P. Walsh [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 4543–4550.
26. Ladenson, P.W. Psychological well-being in patients / P.W. Ladenson // Clinical Endocrinology. – 2002. – Vol. 57. – P. 575–576.

Поступила 12.01.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

РАЦИОНАЛЬНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ В ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

ОКУЛИЧ В.К., ФЕДЯНИН С.Д., ПЛОТНИКОВ Ф.В., БУЛАВКИН В.П., КОВАЛЕНКО А.А.,
ЗУБАРЕВА И.В., МАЦКЕВИЧ Е.Л.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Бактериологическими методами в период с 1997 по 2004 год и в 2008 году обследовано 167 и 258 пациентов, соответственно, с гнойно-некротическими формами диабетической стопы на фоне сахарного диабета 1 (СД 1) и 2 типов (СД 2). Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression, методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде, а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)». Подтверждена ведущая роль стафилококков, энтеробактерий, псевдомонад в этиологической структуре гнойно-некротических форм диабетической стопы. На основании данных об этиологической структуре, динамике пейзажа микробной флоры и чувствительности к антибиотикам разработана схема эмпирической антибиотикотерапии данной хирургической патологии.

Ключевые слова: антибиотик, антибиотикорезистентность, диабетическая стопа.

Abstract. We examined 425 patients with pyonecrotic forms of diabetic foot in the bacteriological laboratory. Microorganisms strains were identified with the help of commercial biochemical test-systems ATB Expression. Sensitivity of microorganisms to antibiotics was studied with the help of ATB Expression biochemical analyzer, with standard disks method, serial dilution method and by means of original test-systems «AB-STAPH», «AB-PSEU», «AB-GRAM(-)» and «AB-ENTER». The leading role of staphylococci, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* in the ethiology structure of pyonecrotic forms of diabetic foot was proved. We developed the empiric antibiotic therapy scheme of the studied disease, based on ethiology structure data, dynamics of microflora and strains sensitivity to antibiotics.

Лечение гнойно-некротических форм диабетической стопы (ГНФДС) остается сложной задачей [1-4]. Острые гнойно-воспалительные процессы кожи и мягких тканей, прежде всего нижних конечностей, являются частыми спутниками сахарного ди-

абета, что существенно отягощает течение заболевания и создает угрозу генерализации инфекции с расширением зоны гнойно-некротических изменений. Появление гнойных очагов приводит к катастрофическому нарастанию гипергликемии, глюкозурии, кетоацидоза [5, 6]. В настоящее время проблемы, связанные с диабетической стопой, остаются наиболее частой причиной нетравматической ампутации нижних конечностей, лишения трудоспособности, что требует больших матери-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, тел. моб.: 8 (029) 591-21-70 - Плотников Ф.В.

альных затрат для лечения и реабилитации этой группы пациентов [7-9]. Основной причиной заболеваемости, госпитализации и смертности больных СД является инфекционное поражение нижних конечностей [10]. Инфекция - обычное осложнение формирующихся язв или ран на стопе [11]. В условиях нарушенного кровотока инфекция существенно ухудшает прогноз вероятности сохранения конечности или даже самой жизни [12-14]. Инфекционный процесс способствует тромбозу уже измененных артерий вследствие атеросклероза, что приводит к прогрессированию ишемии и развитию гангрены [15, 16]. Антибактериальная терапия является одним из важных звеньев комплексного лечения больных с этой патологией. В связи с этим одной из наиболее сложных задач хирурга при лечении больных с ГНФДС представляется проведение адекватной антибактериальной терапии на фоне комплексного консервативного и хирургического лечения [17-19].

Больные сахарным диабетом обладают повышенной чувствительностью к грибковой, вирусной и бактериальной инфекции, которые у данной категории пациентов характеризуются неблагоприятным течением [20]. По мнению ряда авторов, в качестве этиологических агентов инфекционных процессов, протекающих в 33% случаев с таким осложнением, как остеомиелит [11], выступает смешанная флора, среди которой преобладает золотистый стафилококк [21]. В роли возбудителей могут выступать коагулазоотрицательные стафилококки (*KOC*) и представители семейства *Enterobacteriaceae* [22]. Грамотрицательные микроорганизмы чаще встречаются в ассоциациях (68,4%) и в максимальном количестве определяются в течение первой недели госпитализации. Синегнойная палочка выявляется в 3,7% посевов, преимущественно к пятой неделе пребывания больных в стационаре [23].

По мнению других авторов, инфекционный процесс при синдроме диабетической стопы протекает с участием смешанной аэробно-анаэробной флоры, включающей *S.aureus*, *S.epidermidis*, *Enterococcus spp.*, *P.aeruginosa*, *Streptococcus spp.*, представителей энтеробак-

терий и анаэробных микроорганизмов - бактероидов, фузобактерий, пептококков, пептострептококков [22, 24, 25].

В последнее время в этиологической структуре гнойно-воспалительных заболеваний и осложнений непрерывно возрастает доля инфекций, вызванных метициллин- (оксациллин)- резистентными штаммами стафилококков (*MRSA*), которые имеют значительное распространение, в том числе и во внебольничной среде. Эффективным препаратом в лечении *MRSA* является линезолид, к которому также чувствительны пенициллинорезистентные пневмококки и ванкомицинорезистентные энтерококки [26].

Микрофлора, как правило, включает от 2 до 6 аэробных и/или анаэробных микроорганизмов, а частота выделения анаэробной инфекции, по различным данным, колеблется от 7,8-29% до 95-98% [18, 24, 27]. Доминирующими анаэробами и микроаэрофилами являются бактероиды, пептострептококки, превотеллы [18, 24, 27, 28].

Для анаэробных микроорганизмов характерны некоторые особенности в спектре антибиотикочувствительности. Прежде всего, они не чувствительны или практически не чувствительны к широко распространённым фторхинолонам (ципрофлоксацину, пефлоксацину и др.) и аминогликозидам. Уровни резистентности к беталактамным антибиотикам значительно варьируют. Наибольшей устойчивостью характеризуются микроорганизмы группы *B.fragilis* [29, 30].

На сегодняшний день высокоэффективными препаратами против анаэробных микроорганизмов являются карбапенемы, метронидазол, клотримазол. В то же время отличаются активностью ингибиторзащищённые β-лактамы антибиотиков [29, 31]. Несколько меньшей активностью обладают клиндамицин, цефокситин, пиперацillin [32].

Учитывая, что в настоящее время не отмечается достоверного роста резистентности анаэробной микрофлоры к антибиотикам, данные микроорганизмы крайне неустойчивы во внешней среде, в связи с чем отсутствует возможность распространения резистентных изолятов и существуют препараты, проявляющие

высокую эффективность против анаэробов в течение длительного времени, проведение антибактериальной терапии анаэробной инфекции не вызывает значительных трудностей. В то же время является весьма проблемным проведение антибиотикотерапии хирургических инфекций, вызванных экзогенными аэробными и факультативно-анаэробными, часто нозокомиальными микроорганизмами, которые характеризуются многообразием возбудителей, способностью передачи от пациента к пациенту и медработника к пациенту, низкой чувствительностью к антибиотикам, высокими темпами роста резистентности и множественной устойчивостью. Это диктует необходимость детального изучения этиологической структуры данных экзогенных возбудителей и их резистентности к антибиотикам с последующей разработкой схем рациональной антибиотикотерапии [29].

При неудачно выбранном первоначальном режиме терапии и персистенции инфекции, а также в случаях, когда выбор эффективного антимикробного препарата играет ключевую роль в исходе болезни или затруднителен, возникает необходимость определения антибиотикочувствительности анаэробов. [31].

Цель исследования – разработать схему по рациональной антибиотикотерапии в условиях Республиканского научно-практического центра «Инфекция в хирургии» (РЦИХ) на основании изученной в динамике этиологической структуры возбудителей ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2, а также чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Методы

На базе бактериологической лаборатории РЦИХ в период с 1997 по 2004 год и в 2008 году обследованы бактериологическими методами 167 и 258 пациентов, соответственно, с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2.

Для выделения стрептококков использовали 5% кровяной Колумбия-агар, стафилококки выделяли на высокоселективном желточно-солевом агаре с азидом натрия, для ки-

шечной группы бактерий использовали среду Эндо с генциан-фиолетовым, псевдомонады выделяли на среде ЦПХ, посев на микробы группы протей производили по методу Шукевича.

Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux» (Франция) [33, 34]. Оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили на биохимическом анализаторе АТВ Expression фирмы «bioMérieux», методом стандартных бумажных дисков и серийных разведений на плотной питательной среде согласно рекомендациям С.М. Навашина и И.П. Фоминой [27], а также с помощью разработанных нами тест-систем «АБ-СТАФ», «АБ-ПСЕВ», «АБ-ЭНТЕР», «АБ-ГРАМ(-)» для определения чувствительности стафилококков, псевдомонад, энтеробактерий и грамотрицательной флоры [35].

Результаты и обсуждение

В основу положены результаты изучения в процессе нахождения в стационаре этиологической структуры и резистентности к антибиотикам выделенной микрофлоры от 167 пациентов с ГНФДС на фоне сахарного диабета 1 и 2 типов, которые находились на лечении в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» в период с 1997 по 2004 год.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 наиболее часто выделялись стафилококки – 51 штамм (46,36%), которые были представлены *S.aureus* – 30 штаммов (27,27%) и *KOC* – 22 штамма (19,09%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 4 штамма (3,64%), *S.lentus* – 5 (4,55%), *S.sciuri* – 4 (4,55%), *S.hominis* – 1 (0,91%), *S.xylosus* – 2 (1,82%), *S.capitis* – 2 (1,82%), *S.simulans* – 1 (0,91%), *S.gallinarum* – 1 (0,91%), *S.chromogenes* – 1 (0,91%).

Энтеробактерии были представлены 35 штаммами (31,82%) и идентифицированы как *E.coli* – 5 штаммов (4,55%), *P.mirabilis* – 13 (11,82%), *P.vulgaris* – 5 (4,55%), *E.cloacae* – 3 (27,27%), *M.morganii* – 3 (2,73%), *K.pneumoniae*

– 1 (0,91%), *K.ornithinolytica* – 1 (0,91%) и *K.oxytoca* – по 1 штамму (0,91%), *S.marcescens* – 1 (0,91%), *S.proteamaculans* – 1 (0,91%), *C.freundii* выделен в виде одного изолята (0,91%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 15 изолятов (13,64%).

Семейство *Streptococcaceae* в количестве 4 штаммов (4,55%) было представлено *S.pyogenes* – 2 штамма (1,82%), *S.equisimilis* и *S.anginosus* по 1 штамму (0,91%).

Неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОП) были представлены *A.sobria* – 1 штамм (0,91%), *P.shigelloides* – 1 (0,91%) и *A.baumannii* – 2 (1,82%). *V.alginolyticus* выделен в одном случае (0,91%).

Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 представлен на рисунке 1.

Средний срок выполнения первичных посевов составил $6,67 \pm 1,49$ койко-дня.

При вторичных посевах наиболее часто выделялись стафилококки – 19 штаммов (47,5%), которые были представлены *S.aureus* – 12 (30%) и *KOC* – 7 (17,5%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 2 штамма (5%), *S.lentus* – 2 (5%), *S.sciuri* – 1 (2,5%),

S.xylosus – 1 (2,5%), *S.lugdunensis* – 1 (2,5%).

Энтеробактерии были представлены 12 штаммами (30%) и идентифицированы как *E.coli* – 1 штамм (2,5%), *P.mirabilis* – 8 (20%), *P.vulgaris* – 1 (2,5%), *M.morganii* – 1 (2,5%), *K.pneumoniae* – 1 (2,5%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 7 изолятов (17,5%). Другие НГОП были представлены 1 штаммом *A.baumannii* (2,5%). *B.subtilis* выделен в виде одного изолята (2,5%).

Средний срок выполнения вторичного посева составил $25,27 \pm 4,41$ койко-дня.

При третичных посевах наиболее часто выделялись стафилококки – 7 штаммов (43,75%), которые были представлены *S.aureus* – 4 (25%) и *KOC* – 3 (18,75%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 1 штамм (6,25%), *S.hominis* – 1 (6,25%), *S.xylosus* – 1 (6,25%).

Энтеробактерии были представлены 4 штаммами (25%) и идентифицированы как *P.mirabilis* – 2 (12,5%), *P.vulgaris* – 2 (12,5%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 4 изолята (25%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S.pyogenes* – 1 штамм (6,25%).

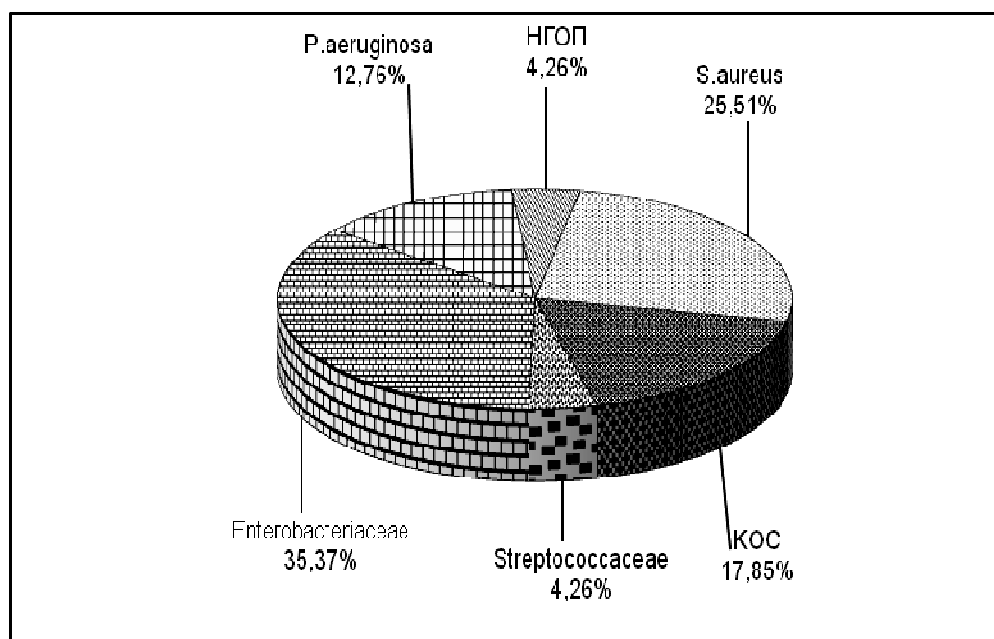


Рис. 1. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 в период с 1997 по 2004 год.

Средний срок выполнения третичных посевов составил $36,54 \pm 9,25$ койко-дня.

При четвертичных посевах наиболее часто выделялась *P.aeruginosa* – 5 изолятов (41,67%).

Энтеробактерии были представлены 5 штаммами (41,67%) и идентифицированы как *P.mirabilis* – 3 (25%), *P.vulgaris* – 1 (8,33%) и *S.marcescens* – 1 (8,33%).

Стафилококки были представлены *S.aureus* – 2 штамма (16,67%).

Средний срок выполнения четвертичных посевов составил $52,25 \pm 10,19$ койко-дня.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД1 выделено 16 вариантов ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: *KOC* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (19,36%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 5 (16,13%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 5 (16,13%), *KOC* + *P.aeruginosa* – 2 (6,45%), *E.coli* + *KOC* – 2 (6,45%). Ассоциации *S.aureus* + *P.vulgaris* + *S.hominis* (3,23%), *S.aureus* + *S.pyogenes* + *E.coli* (3,23%), *S.aureus* + *P.mirabilis* + *P.aeruginosa* (3,23%), *S.lentus* + *A.sobria* (3,23%), *S.aureus* + *E.coli* + *P.vulgaris* (3,23%), *S.aureus* + *S.pyogenes* (3,23%), *S.aureus* + *A.baumannii* (3,23%), *S.capitis* + *S.equisimilis* (3,23%), *S.sciuri* + *P.shigelloides* (3,23%), *P.aeruginosa* + *P.mirabilis* (3,23%), *S.aureus* + *S.anginosus* (3,23%) выявлены в одном случае.

При вторичных посевах установлено 6 вариантов микробных ассоциаций, из которых наиболее часто встречались: *KOC* + *P.aeruginosa* – 4 (36,36%), *KOC* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (18,18%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (18,18%). *S.aureus* + *P.mirabilis* + *P.aeruginosa* (9,09%), *S.aureus* + *A.baumannii* (9,09%) и *P.aeruginosa* + *P.mirabilis* (9,09%) выявлены в одном случае.

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: *S.aureus* + *P.mirabilis* (33,33%), *S.epidermidis* + *P.vulgaris* + *P.aeruginosa* (33,33%), *P.aeruginosa* + *P.mirabilis* (33,33%). Ассоциации, высеванные при третичных посевах, составили 6% от общего числа ассоциаций.

При исследовании четвертичных посевов выделено 4 ассоциации: *S.aureus* + *P.mirabilis* – 1 (25%), *S.marcescens* + *P.mirabilis* – 1 (25%), *P.aeruginosa* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 2 (50%).

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД2 наиболее часто выделялись стафилококки – 53 штамма (46,49%), которые были представлены *S.aureus* – 30 (26,32%) и *KOC* 23 (20,18%). Последние были идентифицированы как *S.epidermidis* – 2 штамма (1,75%), *S.lentus* – 3 (2,63%), *S.sciuri* – 5 (4,39%), *S.hominis* – 2 (1,75%), *S.xylosus* – 5 (4,39%), *S.capitis* – 1 (0,88%), *S.simulans* – 4 (3,51%), *S.intermedius* – 1 (0,88%).

Энтеробактерии были представлены 40 штаммами (35,09%) и идентифицированы как *E.coli* – 8 (7,02%), *P.mirabilis* – 8 (7,02%), *P.vulgaris* – 7 (6,14%), *E.cloacae* – 6 (5,26%), *M.morganii* – 1 (0,88%), *K.pneumoniae* – 4 (3,51%), *P.putida* – 1 (0,88%), *C.freundii* выделен в виде одного изолята (0,88%), *S.marcescens* – 1 (0,88%) и *K.oxytoca* – 3 (2,63%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 16 изолятов (14,03%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено 3 штаммами (2,63%), которые идентифицированы как *S.pyogenes* – 1 (0,88%), *E.faecalis* – 1 (0,88%), *E.faecium* – 1 (0,88%).

Другие НГОП были представлены 1 штаммом *A.sobria* (0,88%). *B.cereus* выделен в виде одного изолята (0,88%).

Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД2 представлен на рисунке 2.

Средний срок выполнения первичных посевов составил $5,38 \pm 1,16$ койко-дня.

При вторичных посевах наиболее часто выделялись стафилококки – 17 штаммов (42,5%), которые были представлены *S.aureus* – 11 (27,5%) и *KOC* – 6 (15%). Последние были идентифицированы как *S.simulans* – 2 штамма (5%), *S.lentus* – 1 (2,5%), *S.capitis* – 1 (2,5%), *S.hominis* – 1 (2,5%), *S.chromogenes* – 1 (2,5%).

Энтеробактерии были представлены 15 штаммами (37,5%) и идентифицированы как *E.coli* – 3 (7,5%), *P.mirabilis* – 2 (5%), *P.vulgaris* – 3 (7,5%), *E.cloacae* – 3 (7,5%), *K.pneumoniae*

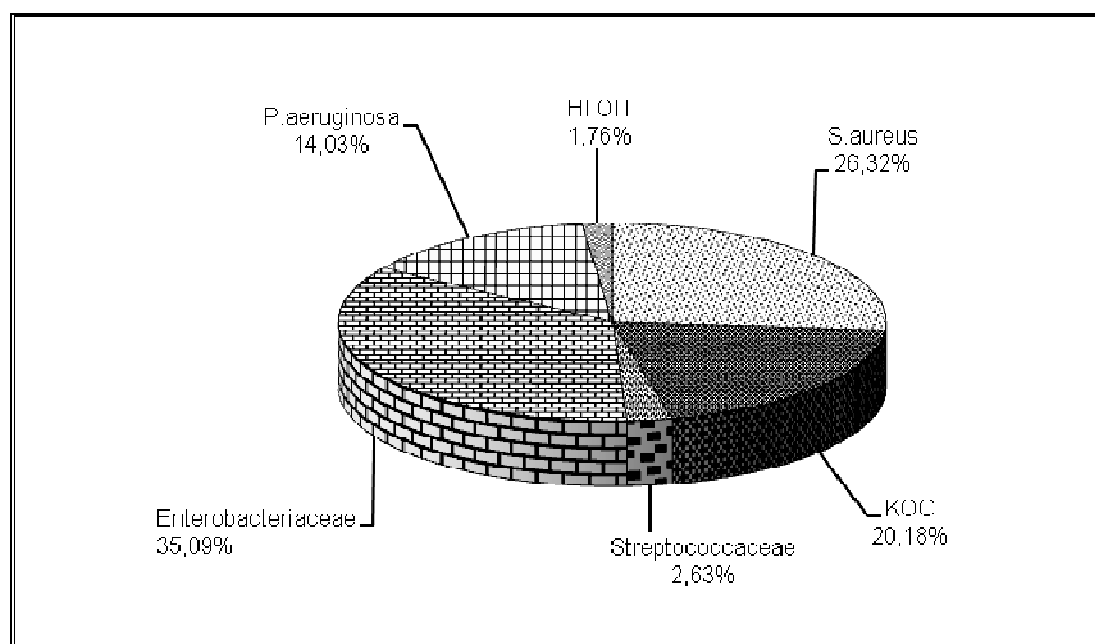


Рис. 2. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 2 в период с 1997 по 2004 год.

– 1 (2,5%), *E.aerogenes* – 1 (2,5%), *E.agglomerans* – 1 (2,5%) и *K.planticola* – 1 (2,5%).

Из представителей рода *Pseudomonas* выделена синегнойная палочка – 6 изолятов (15%). Другие НГОП были представлены 1 штаммом *A.baumannii* (2,5%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено одним штаммом *E.faecalis* (2,5%).

Средний срок выполнения вторичных посевов составил $24,3 \pm 3,37$ койко-дня.

При третичных посевах выделены стафилококки, которые были представлены *S.aureus* – 3 штамма (33,33%).

Энтеробактерии были представлены 3 штаммами (33,33%) и идентифицированы как *E.coli* – 1 (11,11%), *P.vulgaris* – 1 (11,11%), *K.pneumoniae* – 1 (11,11%).

НГОП были представлены *P.aeruginosa* – 3 изолята (33,33%).

Средний срок выполнения третичных посевов составил $33 \pm 5,05$ койко-дня.

При четвертичных посевах выделена синегнойная палочка – 2 изолята (33,33%).

Энтеробактерии были представлены 2 штаммами (33,33%) и идентифицированы как *P.vulgaris* – 1 (16,67%), *K.pneumoniae* – 1 (16,67%).

Стафилококки высеяны в 2 случаях (33,33%) и были представлены *S.aureus* – 1

(16,67%) и *S.epidermidis* – 1 (16,67%).

Средний срок выполнения четвертичных посевов составил $39 \pm 5,0$ койко-дней.

При первичных посевах выделено 16 вариантов ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: KOC + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 8 (25%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (18,75%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 3 (9,38%), KOC + *P.aeruginosa* – 3 (9,38%). Ассоциации *E.coli* + *S.sciuri* (3,13%), *P.aeruginosa* + *E.coli* + *S.simulans* (3,13%), *S.lentus* + *Pseudomonas.spp.* (3,13%), *S.aureus* + *E.faecalis* (3,13%), *S.aureus* + *P.vulgaris* + *P.aeruginosa* (3,13%), *S.lentus* + *A.sobria* (3,13%), *S.aureus* + *E.coli* (3,13%), *S.aureus* + *Pseudomonas.spp.* (3,13%), *S.sciuri* + *E.faecium* (3,13%), *P.aeruginosa* + *E.cloacae* (3,13%), *S.aureus* + *P.vulgaris* + *E.cloacae* (3,13%), *S.intermedius* + *P.aeruginosa* + *S.pyogenes* (3,13%) выявлены в одном случае.

При вторичных посевах установлено 7 вариантов микробных ассоциаций, из которых наиболее часто встречались: KOC + *P.aeruginosa* – 2 (13,33%), *S.aureus* + представитель семейства *Enterobacteriaceae* – 6 (40%), KOC + *E.coli* – 2 (13,33%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 2 (13,33%). По одному разу встречались ассоциации *S.aureus* + *E.cloacae*

+ *P.mirabilis* (6,67 %), *S.aureus* + *E.cloacae* + *K.planticola* (6,67%) и *S.aureus* + *E.coli* (6,67).

При исследовании третичных посевов выявлено 2 ассоциации: *S.aureus* + *E.coli* (25%), *S.aureus* + *K.pneumoniae* (25%).

При исследовании четвертичных посевов выделено 2 ассоциации: *S.aureus* + *P.aeruginosa* - 1 (50%), *P.aeruginosa* + *S.epidermidis* - 1 (50%).

В процессе изучения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в период с 1997 года по 2004 год обнаружено, что штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к меропенему (0%), цефазолину (0%), норфлоксацину (0%), имипенему (3,33%), цефотаксиму (5,56%), офлоксацину (8,33%), цiproфлорксацину (13,51%), цефалотину (16%), пefлорксацину (17,39%), ко-тримоксазолу (25,81%), амикацину (27,08%), рифампицину (34,21%), нетромицину - 38,46% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к ампициллину+сульбактам (41,67%), гентамицину (56,6%), доксициклину (60%), оксациллину (60%), амоксициллину+клавуланат - 60,87% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность изолятов *S.aureus* выявлена к клиндамицину (69,44%), хлорамфениколу (78,13%), эритромицину (82%), линкомицину (84,21%), канамицину (86,96%), тетрациклину (86,96%), пенициллину (100%), азитромицину – 100% резистентных штаммов.

KOC показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), меропенему (0%), цефалотину (16,67%), норфлоксацину (16,67%), цефазолину (20%), цiproфлорксацину (27,59%), офлоксацину (29,17%), цефотаксиму (33,33%), рифампицину (34,78%), амоксициллину+клавуланат (35%), ампициллину+сульбактам (35%), пefлорксацину - 38,89% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к амикацину (45,71%), нетромицину (52,38%), тетрациклину (52,94%), гентамицину (55,88%), клиндамицину (60%), оксациллину (64,52%), доксициклину (70%), ко-тримоксазолу (76,19%), эритромицину (78,79%), канамицину - 80% резистентных штаммов. Наибольшая резис-

тентность изолятов *KOC* выявлена к линкомицину (84%), хлорамфениколу (89,47%), азитромицину (90%), пенициллину - 92% устойчивых штаммов. Были также выявлены штаммы золотистого стафилококка и *KOC* умеренно резистентные к ванкомицину (9,8% и 10,71%, соответственно).

По сравнению с золотистым стафилококком штаммы *KOC* оказались достоверно более устойчивы к амикацину ($p<0,05$) и ко-тримоксазолу ($p<0,001$).

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (0%), цiproфлорксацину (10,67%), пefлорксацину (12,07%), офлоксацину (13,24%), азтреонаму (21,95%), цефепиму (25%), цефотаксиму (26,74%), амикацину (27,37%), цефтазидиму - 32,2% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к пиперациллину (36,84%), нетромицину (39,24%), гентамицину (40,4%), цефокситину (43,18%), ко-тримоксазолу (45,57%), тикарциллину (55%), цефуроскиму (61,82%), канамицину (64,71%), мециллинаму (69,23%), цефазолину (70%), амоксициллину+клавуланат - 70,27% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к хлорамфениколу (81,43%), цефалотину (81,82%), амоксициллину (85,14%), тетрациклину (89,86%), эритромицину (94,44%), клиндамицину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), азитромицину (100%), линкомицину (100%), доксициклину – 100% резистентных штаммов.

Наиболее высокая устойчивость среди выделенных грамотрицательных микроорганизмов определялась у штаммов псевдомонад. Их изоляты оказались менее резистентны к имипенему (15,63%), амикацину (25,5%), цiproфлорксацину (34,48%), азтреонаму (50%), пиперациллину - 56,25% резистентных штаммов. Высокая устойчивость наблюдалась к офлоксацину (59,09%), тобрамицину (68%), гентамицину (69,77%), нетромицину (72,73%), тикарциллину (80%), цефтазидиму (83,33%), ко-тримоксазолу (83,87%), пefлорксацину - 85,71% устойчивых штаммов.

При исследовании частоты встречаемости отдельных видов и групп микроорганиз-

мов у пациентов с ГНФДС на фоне СД1 в период с 1997 по 2004 года установлено, что:

1. КОС высевались достоверно чаще при первичных и вторичных посевах по сравнению с четвертичными (19,09%, 17,5% и 0%, соответственно; $p<0,001$);

2. Стрептококки высевались достоверно чаще при первичных посевах по сравнению с третичными (3,64% и 0%, соответственно; $p<0,05$) и четвертичными (3,64% и 0%, соответственно; $p<0,05$);

3. Грамположительная флора (стафилококки, стрептококки и *Bacillus subtilis*) встречалась достоверно чаще при первичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 16,67%, соответственно; $p<0,01$) и при вторичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 16,67%, соответственно; $p<0,05$);

4. Грамотрицательная флора (представленная в основном энтеробактериями, псевдомонадами и НГОП) встречалась достоверно реже при первичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 83,33%, соответственно; $p<0,01$) и при вторичных посевах по сравнению с четвертичными (50% и 83,33%, соответственно; $p<0,05$).

В связи с высокой изменчивостью микроорганизмов под действием антибактериаль-

ной терапии, а также активным использованием антибактериальных препаратов в РЦИХ в 2008 году были проведены аналогичные исследования этиологической структуры и резистентности к антибиотикам выделенной микрофлоры от 258 пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 наиболее часто выделялись стафилококки – 71 штамм (40%), которые были представлены *S.aureus* – 62 (34,8%) и *S.epidermidis* – 9 (5,2%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S.pyogenes* – 4 (2,2%).

Энтеробактерии были представлены 66 изолятами (37%) и идентифицированы как *E.coli* – 34 (19,1%), *Proteus spp.* – 19 (10,7%), *C.freundii* – 7 (3,9%), *Klebsiella spp.* – 5 (2,8%). НГОП были представлены: *P.aeruginosa* – 20 (11,2%), в 15 случаях выделялись *Acinetobacter spp.* (8,4%).

Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 представлен на рисунке 3.

Средний срок выполнения первичных посевов составил $5,21 \pm 1,15$ койко-дня.

При вторичных посевах выделялись стафилококки – 28 штаммов (57,1%), которые

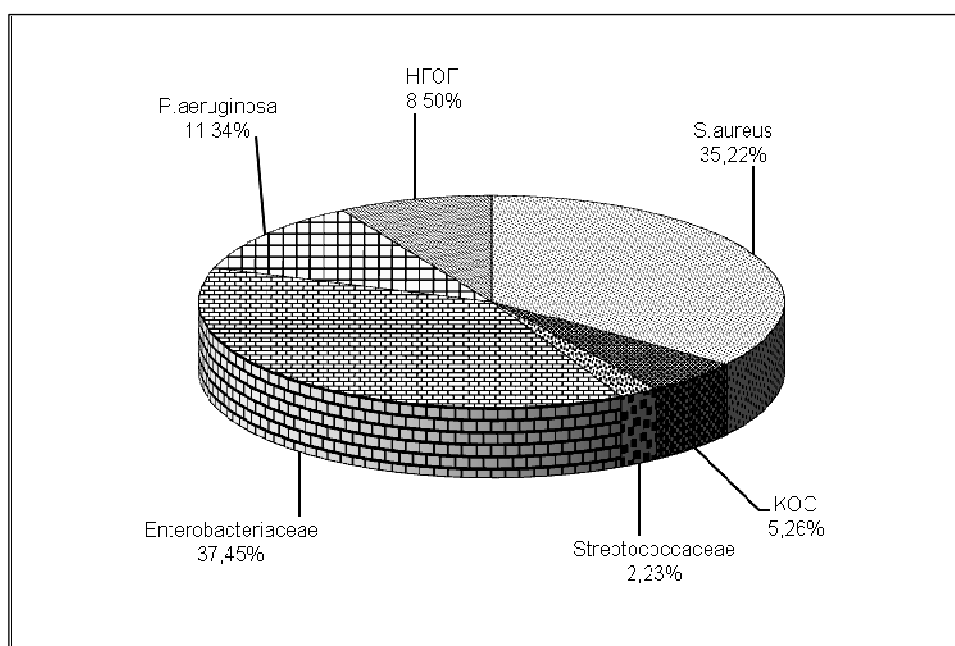


Рис. 3. Спектр микробной флоры при первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 в 2008 году.

были представлены *S.aureus* – 24 (49%) и *S.epidermidis* – 4 (8,2%).

Семейство *Streptococcaceae* было представлено *S.pyogenes* – 1 (2%).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* (9 штаммов – 18,3%) были идентифицированы как *E.coli* – 8 (16,3%), *Proteus spp.* – 1 (2%). НГОП были представлены *P.aeruginosa* – 6 штаммов (12,2%), *Acinetobacter spp.* – 3 штамма (6,1%).

Средний срок выполнения вторичных посевов составил $23,3 \pm 2,37$ койко-дня.

В третичных посевах было выявлено 8 штаммов *S.aureus* (53,3%).

Энтеробактерии – 1 штамм (6,7%) были идентифицированы как *E.coli*. НГОП были представлены: *P.aeruginosa* – 1 (6,7%), *Acinetobacter spp.* – 3 штамма (20%).

Streptococcus spp. были представлены 2 штаммами (13,3%).

Средний срок выполнения третичных посевов составил $34 \pm 5,05$ койко-дня.

В четвертичных посевах было выявлено 8 штаммов стафилококков (67%), представленных *S.aureus*.

НГОП были представлены: *P.aeruginosa* – 1 (8%), *Acinetobacter spp.* – 3 штамма (25%).

Средний срок выполнения четвертичных посевов составил $42 \pm 5,0$ койко-дней.

При первичных посевах у пациентов с ГНФДС на фоне СД 1 и СД 2 выделено 56 ассоциаций микробной флоры, из которых наиболее часто встречались: *S.aureus* + *E.coli* – 21 (37,5%), *S.aureus* + *Acinetobacter spp.* – 9 (16,1%), *S.aureus* + *Proteus spp.* – 8 (14,3%), *S.aureus* + *P.aeruginosa* – 7 (12,5%), *S.aureus* + *Klebsiella spp.*, *S.aureus* + *C.freundii* – по 3 случая (5,4%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 53 штамма (47%), которые были представлены *S.aureus* – 52 (46%) и *S.epidermidis* – 1 (1%).

Streptococcus spp. были представлены 1 штаммом (1%).

Энтеробактерии были представлены 41 изолятом (36,6%) и идентифицированы как *E.coli* – 23 (21%), *Proteus spp.* – 11 (10%), *C.freundii*, *Klebsiella spp.* – по 3 штамма (3%). Из представителей НГОП выделены

P.aeruginosa – 8 (7%), *Acinetobacter spp.* – 9 (8%).

При вторичных посевах установлено 8 микробных ассоциаций: *S.aureus* + *E.coli* – 6 случаев (75%), *S.aureus* + *Acinetobacter spp.*, *E.coli* + *Enterococcus spp.* – по 1 случаю (12,5%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 7 штаммов (43,75%), которые были представлены *S.aureus*. Энтерококки выделены в 1 случае (6,25%).

Представители семейства *Enterobacteriaceae* (7 штаммов – 43,75%) были идентифицированы как *E.coli*. НГОП были представлены *Acinetobacter spp.* – 1 штамм (6,25%).

При исследовании третичных посевов выделено 3 ассоциации: *S.aureus* + *E.coli*, *S.aureus* + *Acinetobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* + *Streptococcus spp.* – по 1 случаю (33,3%).

В ассоциациях выделялись стафилококки – 2 штамма (33,3%), представленные *S.aureus*. *Streptococcus spp.* были представлены 1 штаммом (16,7%).

Энтеробактерии – 1 штамм (16,7%) были идентифицированы как *E.coli*. НГОП были представлены *Acinetobacter spp.* – 2 штамма (33,3%).

При исследовании четвертичных посевов выделено 2 ассоциации *S.aureus* + *P.aeruginosa* (100%).

В процессе изучения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам в 2008 году установлено, что штаммы золотистого стафилококка оказались наименее устойчивы к ванкомицину (0%), имипенему (15%), меропенему (21%), офлоксацину (21,1%), амикацину – 36% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефазолину (43%), ципрофлоксацину (45%), цефотаксиму (46%), нетилмицину (50%), оксациллину (55,2%), линкомицину – 61% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность изолятов *S.aureus* выявлена к эритромицину (68%), клиндамицину (70%), цефепиму (80%), цефтазидиму – 100% резистентных штаммов.

КОС оказались наименее резистентны к ванкомицину (0%), офлоксацину (0%), меропенему (14%), амикацину (14,2%), цефазолину (20%), цефотаксиму (33%), клиндамицину

(40%), ципрофлоксацину - 40% устойчивых штаммов. Более высокий уровень устойчивости был выявлен к оксациллину (50%), эритромицину (50%), линкомицину - 100% резистентных штаммов.

По сравнению с КОС золотистый стафилококк оказался достоверно более устойчив к цефазолину, амикацину ($p < 0,05$), офлоксацину ($p < 0,001$).

Изоляты энтеробактерий показали наименьшую резистентность к имипенему (3%), меропенему (6,5%), цефепиму (11%), офлоксацину (18,4%), амикацину (18,6%), левофлоксацину (25%), цефтазидиму (26%), цефтриаксону (28%), ципрофлоксацину (31,25%), гентамицину (37,5%), цефотаксиму - 39% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к амоксициллину+клавуланат (50%), цефоперазону (52%), хлорамфениколу - 67% устойчивых штаммов. Высокая степень резистентности была выявлена к ампициллину (70%), эритромицину (100%), клиндамицину - 100% резистентных штаммов.

Штаммы псевдомонад оказались наименее устойчивы к тобрамицину (0%), цефепиму (35,5%), цефоперазону (42%), имипенему (42%), цефтазидиму (44,4%), меропенему (50%), нетилмицину (50%), цефалексину (50%), гентамицину (50%), амикацину - 53,5% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к ципрофлоксацину (80%), офлоксацину (83,3%), цефтриаксону (100%), левофлоксацину (100%), ампициллину+сульбактам (100%), амоксициллину+клавуланат - 100% устойчивых изолятов.

Штаммы НГОП оказались наименее устойчивы ампициллину+сульбактам (0%), ампициллину (0%), нетилмицину (0%), меропенему (22,7%), имипенему (33%), офлоксацину - 59% резистентных штаммов. Высокая устойчивость отмечена к ципрофлоксацину (71,4%), цефтриаксону (75%), амикацину (79%), цефепиму (90,5%), цефтазидиму (91%), цефоперазону (92,3%), цефазолину (100%), клиндамицину (100%), тобрамицину (100%), азитромицину (100%), гентамицину (100%), хлорамфениколу - 100% устойчивых изолятов.

Стрептококки оказались наименее устойчивы к офлоксацину (0%), ванкомицину

(0%), имипенему (0%), левофлоксацину (0%), ампициллину (0%), меропенему - 25% резистентных штаммов. Более высокий уровень устойчивости был продемонстрирован к цефотаксиму (50%), азитромицину (50%), цефазолину (50%), ципрофлоксацину (66,6%), линкомицину - 67% устойчивых штаммов. Наибольшая резистентность выявлена к эритромицину (75%), цефепиму (80%), цефтазидиму (100%), амикацину (100%), клиндамицину - 100% резистентных штаммов.

При исследовании частоты встречаемости отдельных видов и групп микроорганизмов у пациентов с ГНФДС на фоне СД2 в период с 1997 по 2004 года установлено, что:

1. КОС высевались достоверно чаще при первичных посевах по сравнению с третичными (20,18% и 0%, соответственно; $p < 0,001$);

2. *P.mirabilis* достоверно чаще встречался при первичных посевах по сравнению с третичными (7,02% и 0%, соответственно; $p < 0,01$) и четвертичными (7,02% и 0%, соответственно; $p < 0,01$);

3. *E.cloacae* достоверно чаще высевался при первичных посевах по сравнению с третичными (5,26% и 0%, соответственно; $p < 0,05$) и четвертичными (5,26% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

4. *E.coli* достоверно чаще встречалась при первичных посевах по сравнению с четвертичными (7,02% и 0%, соответственно; $p < 0,01$).

При исследовании частоты встречаемости отдельных видов и групп микроорганизмов у пациентов с ГНФДС на фоне СД1 и СД2 в 2008 году установлено, что:

1. В отличие от предыдущих исследований *S.aureus* достоверно чаще встречался при четвертичных посевах по сравнению с первичными (67% и 34,8%, соответственно; $p < 0,05$), что указывает на неэффективную противостафилококковую терапию;

2. КОС достоверно чаще встречались при первичных и вторичных посевах по сравнению с третичными и четвертичными посевами (5,1%, 8,2%, 0% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

3. Стрептококки достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с четвертичными (3,3% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

4. Энтеробактерии достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению со вторичными, третичными и четвертичными посевами (37%, 18%, 6,7% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

5. *E.coli*, также как и ранее, достоверно чаще встречалась при первичных посевах по сравнению с четвертичными (19,1% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

6. Клебсиеллы достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с вторичными (2,8% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

7. *Proteus spp.*, как и в предыдущих исследованиях, достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с вторичными, третичными и четвертичными посевами

(10,7%, 2%, 0% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

8. *S.freundii* достоверно чаще встречались при первичных посевах по сравнению с вторичными (3,9% и 0%, соответственно; $p < 0,05$);

9. Грамотрицательные микроорганизмы (представленные энтеробактериями, псевдомонадами и *НГОП*) достоверно чаще выделялись при первичных посевах по сравнению с четвертичными (57% и 33%, соответственно; $p < 0,05$);

10. Грамположительные микроорганизмы (стафилококки, стрептококки) достоверно чаще выделялись при четвертичных посевах по сравнению с первичными (67% и 43%, соответственно; $p < 0,05$).

За промежуток времени с 1997 по 2008 год из-за интенсивного использования антибиотиков в комплексном лечении ГНФДС у

Таблица 1

**Схема эмпирической антибиотикотерапии гнойно-некротических форм
диабетической стопы на основании этиологической структуры
и резистентности микроорганизмов к антибиотикам**

Микроорганизмы	Препараты 1 ряда	Препараты 2 ряда
<i>Staphylococcus spp.</i>	цефалоспорин 1 поколения; цефотаксим; ванкомицин	фторхинолоны; карбапенем
<i>MRSA*</i>	ванкомицин	линезолид
Энтеробактерии	цефотаксим	фторхинолоны; азтреонам; карбапенем
Псевдомонады	амикацин	ципрофлоксацин; азтреонам; карбапенем
β -гемолитический стрептококк	пенициллин	ампициллин; цефалотин
α -гемолитический стрептококк	ампициллин	ванкомицин
Энтерококки	ванкомицин	линезолид
Энтеробактерия + <i>Staphylococcus spp.</i>	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения	цефотаксим или ванкомицин + азтреонам; карбапенем
Состав микрофлоры неизвестен	амикацин + цефалоспорин 1 поколения	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения; карбапенем
Имеются клинические признаки анаэробной инфекции	амикацин + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол	фторхинолон + цефалоспорин 1 поколения + метронидазол

Примечание: * -метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

пациентов с СД 1 и СД 2 отмечается достоверное увеличение резистентности к следующим препаратам: цефазолину, ципрофлоксацину, цефотаксиму, меропенему, амикацину ($p < 0,05$).

На основании полученных данных разработана схема рациональной эмпирической антибиотикотерапии ГНФДС на фоне СД1 и СД2 с учётом динамики видового состава микроорганизмов-возбудителей (таблица 1). Использование данной схемы позволило сократить сроки госпитализации пациентов на 3,7 койко-дня ($p < 0,05$).

Заключение

1. Главную роль в качестве этиологического фактора ГНФДС у пациентов с СД 1 и СД 2 в 2008 году занимала аэробная и факультативно-анаэробная микрофлора, представленная в основном родом *Staphylococcus* (40%), семейством *Enterobacteriaceae* (37%) и НГОП (20%). В процессе нахождения пациентов в стационаре отмечалось увеличение количества представителей грамположительной флоры, представленной стафилококками и стрептококками (с 43% до 67%, $p < 0,05$), в то же время удельный вес грамотрицательной флоры снижался (с 57% до 33%, $p < 0,05$).

2. В период с 2004 по 2008 год произошли изменения пейзажа микробной флоры в процессе нахождения пациентов в стационаре (отмечается достоверное увеличение грамположительной флоры при четвертичных посевах с 22% до 67% ($p < 0,05$), а также возросло количество ассоциаций представитель стафилококков + представитель семейства энтеробактерий при первичных посевах с 22,6% до 65,5% ($p < 0,05$).

3. На основании полученных данных о динамике пейзажа микробной флоры и её чувствительности к антибактериальным препаратам разработана схема рациональной эмпирической антибиотикотерапии ГНФДС у пациентов с СД 1 и СД 2, которая позволила сократить сроки госпитализации на 3,7 койко-дня ($p < 0,05$).

4. В период с 2004 по 2008 год отмечается достоверный рост резистентности мик-

роорганизмов к антибактериальным препаратам: цефазолину, ципрофлоксацину, цефотаксиму, меропенему, амикацину ($p < 0,05$), что ставит нас перед необходимостью изменения ранее предложенной схемы эмпирической антибиотикотерапии, а также вызывает необходимость проведения постоянного микробиологического мониторинга с последующей коррекцией разработанной нами схемы.

Литература

1. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: сборник статей конф. / А.Л. Авдовенко [и др.]. – М., 2001. – С. 72-73.
2. Хирургия / Б.С. Брискин [и др.]. – 1999. Т. 10. – С. 53-56.
3. Jettoate, W.J. Chapman & Hall medical / W. J. Jettoate, R. Macterlan. – 1995. – P. 166.
4. Reimer, H. Zentralbl Chir / H. Reimer, M. Ketfi, M. Boulmont. – 1999. – P. 124. – Suppl. 1. – P. 33-35.
5. Анцифиров, М.Б. Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: сборник ст. конф. / М.Б. Анцифиров, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова. – М., 2001. – С. 73-80.
6. Veves, A. Diabetic Foot. Medical and Surgical Management / A. Veves, G. Giurini, F. Lo. – Gerfo Humana Press, 2001. – P. 256.
7. Дибиров, М.Д. Хирургическое лечение осложнений диабетической ангиопатии / М.Д. Дибиров, Б.С. Брискин. – М., 2001.
8. Reiber, G.E. Diabetes in America / G.E. Reiber, E.J. Boyko, Smith D.G.; M.I. Harris, C. Cowie, M.P. Stern. – 1995. – 2 nd. – P. 95-1468.
9. Van Damme H, Rorive M, Martens De Noorthout BM et al. Acta Chir Belg 2001; 101 (Suppl. 3): 123-9.
10. Gibson, T.N. Causes Of Death At Autopsy In Hospitalized Adult Patients With Diabetes Mellitus: A Study From A Developing Country / T.N. Gibson, G. Char // The Internet Journal of Pathology. – 2007. – Vol. 6, N 1.
11. The Diabetic Foot: Initial Experience with 18F-FDG PET/CT / Z. Keidar [et al.] // J. Nucl. Med. – 2005. – Vol. 46, N 3. – P. 444-449.
12. Хирургия / М.Д. Дибиров [и др.]. – 2001. – Т. 3. – С. 29-33.
13. Atherosclerosis and O'Neal's The Diabetic Foot / J. Colwell [et al.]; Eds. J. H. Bowker [et al.]. – 6th ed. – 2001. – P. 65-109.
14. Vanhoutte, P. M. // Eur Heart J / P. M. Vanhoutte. – 1997. – Vol. 18. – Suppl. E. – P. 19-29.
15. Богданович, В.Л. Сахарный диабет и хирургические заболевания / В.Л. Богданович. – Н.Новгород, 1998.
16. John, L. Postgraduate medicin / L. John, M. Culleton. – 1999. – Vol. 106, N 1. – P. 13-17.
17. Гостищев, В.К. Хирургия / В.К. Гостищев, А.Н.

- Афанасьев, А.М. Хохлов. – 1999. – Vol. 8. – С. 40-44.
18. Синдром диабетической стопы (клиника, диагностика, лечение и профилактика / И.И. Дедов [et al.]. – М., 1998.
19. Boyko E.J., Lipsky B.A. In: Diabetes in America, / Boyko E.J., Lipsky, Harris (ed); Ed. Md. Bethesda; 2nd National Institutes of Health Publication, 1995. – P. 95-1468.
20. Wierusz-Wysocka, B. The influence of increasing glucose concentrations on selected of polymorphonuclear neutrophils / B. Wierusz-Wysocka, H. Wysocki, A. Wykretowicz // Acta Diabetol. Lat. – 1988. – Vol. 25, N 4. – P. 283-288.
21. Результаты комплексного лечения больных с гнойно-некротическими формами диабетической стопы / Е.П. Бурлева [и др.] // Стандарты диагностики и лечения в гнойной хирургии: тез. докл. Национального конгр. – М., 2001. – С. 100-101.
22. Обоснование и варианты тактики комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм «диабетической стопы» / А. Б. Земляной [и др.] // Хирургия. – 1999. – № 10. – С. 44-48.
23. Рогачев, В. И. Микробный пейзаж ран больных СДС в хирургическом отделении БСМП / В. И. Рогачев / Хирургия-2000: Синдром диабетической стопы: матер. междунар. конгр. хирургов. – М., 2000. – С. 525-527.
24. Bourgault, A.M. Update on Pan-American Activities in the Field of Anaerobes: Canada / В.И. Рогачев // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 25. – Suppl. 2. – P. 237-240.
25. Ennis, D.M. Serious Infections in Diabetes / D.M. Ennis // The Endocrinologist. – 1996. – Vol. 6, N 2. – P. 95-101.
26. Страчунский, Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / Л.С. Страчунский, С. Н. Козлов. – М.: Боргес, 2001.
27. Навашин, П.С. Рациональная антибиотикотерапия / П.С. Навашин, И.П. Фомина. – М. 1982. – 496 с.
28. Косинец, А.Н. Синдром диабетической стопы / А.Н. Косинец, А.А. Зеньков. – Витебск, 2003. – 205 с.
29. Резван, С.П. Сравнительная активность *in vitro* ампициллина, цефоперазона, их комбинаций с сульбактамом и других антибиотиков в отношении анаэробных микроорганизмов / С.П. Резван, С.В. Сидоренко, С.В. Буданов // Антибиотики и химиотерапия. – 1995. – Т. 40, № 4-5. – С. 25-29.
30. Fluit, A.C. Molecular detection of antimicrobial resistance / A.C. Fluit, M. Visser, F.J. Shmitz // Clin. Microb. Rev. – 2001. – Vol. 14, N 4. – P. 836-871.
31. Титов, Л.П. Анаэробная инфекция. Этиология, патогенез, антибактериальная терапия: метод. рекомендации / Л.П. Титов; Мин-во здравоохран. Респ. Беларусь. Белорус. НИИ эпидемиол. и микробиол. – Минск, 1998. – 47 с.
32. Finegold, S.M. Anaerobic infections in humans: an overview / S.M. Finegold // Anaerobe. – 1995. – № 2. – P. 3-9.
33. Приказ министерства здравоохранения СССР №535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». – М., 1985.
34. William, J.H. Manual of clinical microbiology / J. Hausler, W.A. Balows. – 5th ed. 1991. – P. 9-1309.
35. Федянин, С.Д. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам с помощью тест-систем «АБ-Стаф», «АБ-Псев», «АБ-Энтер» / С.Д. Федянин, В.К. Окулич // Мед. панорама: науч.-практ. журн. для врачей и деловых кругов медицины. – Минск, 2002. – С. 19.

Поступила 26.05.2010 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИНХРОННОГО ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

КРЫЛОВ А.Ю.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Резюме. Проведен сравнительный иммуногистохимический анализ выраженности экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации (p53, Bcl 2 и Ki67) в клетках синхронных первично-множественных карцином желудка (n=21), сочетающихся с раком толстой кишки. В качестве контроля использовано 21 наблюдение рака желудка с пятилетней выживаемостью, без рецидивов и множественности после резекции желудка. Установлено, что значение показателя пролиферации Ki67 и апоптоза Bcl 2 в исследуемой группе было выше, чем в контрольной.

При клинимоρφологическом анализе экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста (HER2/neu) в клетках резецированных карцином желудка (n=52) гиперэкспрессия этого маркера иммуногистохимически была выявлена в 23% случаев. Эти случаи были представлены опухолями с гистологическим строением аденокарциномы (кишечный тип). В опухолях диффузного типа гиперэкспрессия HER2/neu нами не выявлена. Полученные данные свидетельствуют об экономической целесообразности проведения дорогостоящего скрининга гиперэкспрессии HER2/neu для решения вопроса о возможности таргетной терапии герцептином, прежде всего в опухолях с гистологическим строением аденокарциномы.

Ключевые слова: иммуногистохимический анализ, маркеры апоптоза и пролиферации (p53, Bcl 2 и Ki67), синхронные первично-множественные карциномы желудка, рецепторы эпидермального фактора роста (HER2/neu) при раке желудка.

Abstract. Comparative immunohistochemical analysis of the expression of markers of apoptosis and proliferation (p53, Bcl 2 and Ki67) in the cells of synchronous multifocal stomach carcinomas (n=21) associated with colon cancer was made. As the control group 21 observations of stomach carcinoma with five-year survival rate, without backsets and multiplicity after stomach resection were used. It was determined that the value of proliferation index Ki67 and apoptosis Bcl 2 in the investigated group was higher than that in the control one.

At clinicomorphological analysis of the expression of epidermal growth factor receptors (HER2/neu) in the cells of resected stomach carcinomas (n=52) hyperexpression of this marker was revealed immunohistochemically in 23% of cases. These cases were represented by the tumours with histological pattern of adenocarcinoma (intestinal type). In the tumours of diffuse type HER2/neu hyperexpression was not revealed. The obtained results testify to the economic feasibility of carrying out high-priced HER2/neu hyperexpression screening to make a decision about the target therapy with gerceptin first of all in the tumours with histological pattern of adenocarcinoma.

В последние десятилетия проблема первично-множественных злокачественных опухолей (ПМЗО) приобрела особое значение в связи с наблюдаемым повышением их частоты [1]. Это в полной мере относится к

опухолям желудочно-кишечного тракта [2, 3]. В практическом плане целесообразен поиск критериев возникновения второй опухоли при синхронном раке на основании морфологической оценки первой опухоли. Известно, что у членов «раковых семей» ПМЗО встречаются чаще, чем в популяции. Считается, что в случаях с ПМЗО имеет место нестабильность генной структуры [4]. На наш взгляд, при поиске прогностических критериев возникновения второй опухоли пер-

Адрес для корреспонденции: г. Минск, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: andrei_krilov@mail.ru, тел. моб.: 8(029) 614-87-41 – Крылов А.Ю.

спективно исследование маркёров апоптоза и пролиферации. Работы по исследованию экспрессии Ki-67, p53, Bcl 2 при раке желудка единичны и посвящены прогнозированию его течения [5], а также изучению канцерогенеза [6].

Особое место при раке желудка занимают исследования экспрессии HER2/neu у больных раком желудка в плане возможности использования герцептина для лечения этого заболевания [7], так как высокая эффективность этого препарата доказана при HER2/neu - положительных карциномах молочной железы. Исследования экспрессии этого маркёра при раке желудка немногочисленны и довольно противоречивы. По данным разных авторов, в различных регионах мира ее частота варьирует в широких пределах (Япония – 23% [8]; Европа – 91% [9], 13% [10]; Корея – 16% [11]). Учитывая относительную немногочисленность исследований, посвященных экспрессии HER2/neu при раке желудка и их неоднозначные результаты, а также перспективы в плане лечения рака желудка герцептином, следует продолжить определение этого протеина при раке желудка, в том числе при первично-множественных злокачественных опухолях у больных раком желудка.

Целью данного исследования явилось изучение иммуногистохимических особенностей синхронного первично-множественного рака желудка на основании оценки экспрессии в клетках карциномы Ki-67, p53, Bcl 2, а также проведение клинико-морфологического анализа экспрессии HER2/neu при раке желудка.

Методы

Материалом для исследования явился 21 случай резецированного желудка у больных первично-множественным синхронным раком, где первой опухолью являлся рак желудка, а второй – рак толстой кишки. Эти случаи отобраны из республиканского канцер-регистра за 1997-2007 гг. В качестве контрольной группы использовано 21 наблюдение рака желудка с пятилетней выживаемостью, без рецидивов и множественности (Т3) после резекции желудка. Клинико-морфологический анализ экспрессии Her2/neu проведен в 52 случаях впервые выявленного рака желудка после резекции.

Микроскопический анализ операционного материала проведен в соответствии с гистологическими классификациями ВОЗ (2000) и Lauren (1965). Гистологический вариант рака определялся по наименее дифференцированному компоненту опухоли.

В работе использованы стандартные окраски гистологических препаратов (гематоксилин и эозин), иммуногистохимические маркёры Ki-67 (клон MIB 1), p53 (клон DO-7), Bcl 2 (клон 124), Her2/neu (клон 1D5), в качестве визуализирующей системы использовали набор LSAB-2 корпорации DAKO.

Степень выраженности экспрессии маркеров Ki-67, p53, Bcl-2 определялась в процентном соотношении на тысячу клеток в разных полях зрения.

Степень выраженности экспрессии HER2/neu оценивали по трем градациям на основании данных литературы, посвященной его изучению при раке желудка [12, 13]. Экспрессию HER2/neu оценивали как 3+ при сильном окрашивании мембран у более 10% опухолевых клеток. 2+ соответствовало слабой или умеренной окраске полной окружности клеточных мембран 10% или более опухолевых клеток. Степень 1+ выставлялась при неполном окрашивании мембран у 10% и более клеток карциномы. Степень 0 соответствовала наблюдениям, где мембранное окрашивание было у менее чем у 10% клеток или отсутствовало. Степени 2+ и 3+ классифицировались как гиперэкспрессия HER2/neu.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета Statistica 7.0. Для проверки достоверности различий изучаемых признаков в независимых выборках - U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney). При необходимости сравнения частот встречаемости признаков в различных группах использовали тест χ^2 , а при малом ($n < 10$) размере сравниваемых групп – точный тест Фишера (Fisher's exact test).

Результаты и обсуждение

Нами был исследован 21 случай синхронного рака желудка (12 случаев карцином кишечного и 9 диффузного типа рака желудка, классифицированных по Lauren). Контрольную груп-

пу составил 21 случай рака желудка с пятилетней выживаемостью, без рецидивов и множественности (Т3). По гистологическому типу она была подобрана в соответствии с изучаемой группой (12 случаев кишечного и 9 случаев диффузного типа рака желудка). Результаты иммуногистохимического исследования экспрессии Ki-67, p53, Bcl 2 приведены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показывает, что значение маркера пролиферации Ki67 и маркера апоптоза Bcl 2 для клеток синхронного рака желудка достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$ и $p = 0,0015$ соответственно). Значение иммуногистохимического маркера p53 в клетках синхронного рака желудка было выше, чем в контрольной группе, однако различия статистически не достоверны ($p > 0,05$).

Экспрессия Her2/neu в клетках карцином желудка в случаях синхронных поражений отмечалась как 1+ в 5 наблюдениях, в остальных – не наблюдалась. В отдельных случаях присутствовало фоновое очаговое цитоплазматическое окрашивание. Гиперэкспрессия в клетках синх-

ронного рака желудка не наблюдалась ни в одном случае.

В контрольной группе гиперэкспрессия Her2/neu была выявлена в 7 случаях (16%). Все они гистологически были представлены аденокарциномами G 2 (кишечный тип рака желудка) (рис. 1).

Учитывая возможную перспективность лечения герцептином рака желудка с гиперэкспрессией Her2/neu, иммуногистохимически было исследовано 52 случая вновь выявленного рака желудка после резекции и был проведен клинико-морфологический анализ.

Средний возраст больных 64,7 лет, причем у женщин он составлял 68,1 лет, а у мужчин – 62 года. Мужчины – 29 случаев, женщины – 23. Локализация опухоли согласно МКБ была следующей: гастроэзофагальное сочленение – 1 случай, тело желудка – 16 случаев, привратник – 23 случая, привратник – 12 случаев.

Гиперэкспрессия Her2/neu (2+, 3+) наблюдалась в 12 случаях рака желудка, что составило

Таблица 1

Иммуногистохимические показатели экспрессии Ki-67, p53, Bcl 2 у пациентов с синхронным раком желудка (СРЖ) и контрольной группы (РЖ, %)

Показатель	Группа		Значимость (p)
	СРЖ n = 21	К n = 21	
Ki 67	40,0 (29,0÷51,0)	5,0 (4,0÷10,0)	$p < 0,0001$
p53	17,0 (3,0÷41,0)	4,0 (3,0÷30,0)	$p > 0,05$
Bcl 2	13,0 (2,0÷37,0)	1,0 (0,0÷4,0)	$p = 0,015$

Примечание: СРЖ – синхронный рак желудка, К – контрольная группа.

Таблица 2

Анализ экспрессии Her2/neu у пациентов с синхронным раком желудка (СРЖ) и контрольной группы (РЖ)

Экспрессия Her2/neu	СРЖ		РЖ		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
0	16	76,2	12	57,1	8,4	0,004
1+	5	23,8	2	9,5		
2+	0	0	3	14,3		
3+	0	0	4	19,1		
Всего	21	100	21	100		

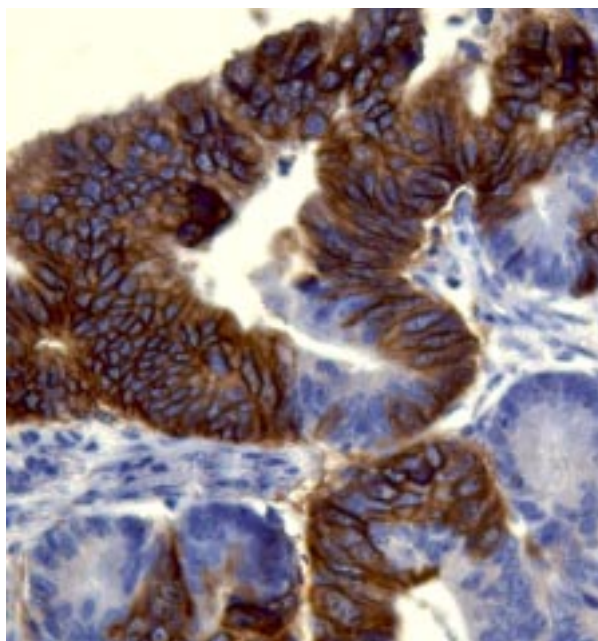


Рис. 1. Гиперэкспрессия Her2/neu в большинстве клеток аденокарциномы (мембранное окрашивание, степень 3+), увеличение x400.

23% от всех наблюдений. Причём в 4 случаях опухоль локализовалась в теле желудка, что составило – 33,3%, в антральном отделе желудка в 7 случаях (58,3%), в области гастроэзофагального сочленения в 1 случае (8,3%).

В отдельных исследованиях экспрессии Her2/neu при раке желудка отмечено, что для опухолей гастроэзофагального сочленения характерен более высокий процент по сравнению с другими локализациями рака желудка [10, 15]. В материале нашего исследования был всего 1 случай наблюдения карциномы гастроэзофагального сочленения, гистологически представленный аденокарциномой G 2, в котором отмечалась гиперэкспрессия Her2/neu (2+).

По макроскопической форме язва-рак наблюдался в 18 случаев, утолщение слизистой – 13 случаев, блюдцеобразный – 11 случаев, полиповидный – 6, в 4 случаях форму роста установить не представилось возможным.

26 случаев было представлено диффузным типом рака (по классификации Lauren), 26 – кишечным типом. Все случаи диффузного рака были представлены перстневидно-клеточным раком желудка, либо недифференцированным раком. Кишечный тип был представлен аденокарциномами различного грейда с преобладанием G 2.

Результаты исследования экспрессии HER2/neu представлены в таблице 3.

Анализ данных, представленных в таблице 2, показывает, что классическая гиперэкспрессия 3+ была выявлена в 4 случаях, 2+ – в 8 случаях у пациентов с аденокарциномой G2. В процентном соотношении гиперэкспрессия Her2/neu (3+, 2+) выявлялась в 23% случаев аденокарцином. В диффузных раках экспрессия данного маркера выявлена не была. В относительно немногочисленных исследованиях экспрессии Her2/neu при раке желудка в зависимости от гистологического типа показано, что гиперэкспрессия чаще встречается при кишечном типе рака желудка по сравнению с диффузным (21% и 2% [14], 16% и 7% [10], 34% и 6% [15]).

Заключение

1. Установлено, что значение показателей пролиферации Ki67 и апоптоза Bcl 2 для клеток синхронного рака желудка, сочетающегося с раком толстой кишки, достоверно выше, чем в контрольной группе.

2. При анализе выраженности экспрессии Her2/neu в клетках карциномы желудка установлено, что он экспрессируется в 23% случаев. При этом гиперэкспрессия Her2/neu определялась в

Таблица 3

**Анализ экспрессии Her2/neu у пациентов с впервые выявленным раком желудка (ТЗ)
в зависимости от типа карциномы**

Экспрессия Her2/neu	Тип рака				χ^2	Р
	Кишечный		Диффузный			
	Абс.	%	Абс.	%		
0	12	46,15	21	80,8	15,6	0,0001
1	2	7,69	5	19,2		
2	8	30,78	0	0		
3	4	15,38	0	0		
Всего	26	100	26	100		

опухолях с гистологическим строением аденокарциномы. Случаев гиперэкспрессии в клетках диффузного типа рака желудка нами не выявлено.

3. Полученные нами данные предполагают необходимость проведения дорогостоящего скрининга для выявления гиперэкспрессии Her2/neu с целью таргетной терапии герцептином, прежде всего для опухолей с гистологическим диагнозом аденокарцинома.

Литература

1. Чиссов, В.Н. Первично-множественные злокачественные опухоли. / В.Н. Чиссов, А.Х. Трахтенберг // М.: Медицина. – 2000. – 336 с.
2. Федоров, В.Д. Первично-множественные злокачественные опухоли пищеварительного тракта / В.Д. Федоров, Б.Д. Савчук, В.А. Косарев, А.И. Тугаринов // Сов. Мед. – 1979. - №8. – С. 57-61.
3. Kaibara, N. Patients with multiple primary gastric cancers tend to develop second primaries in organs other than stomach / Maeta M., Jkegushi M. // Surg. Today. – 1993. – Vol. 23, № 2. – P. 186-189.
4. Гарькавцева, Р.Ф. Генетика рака желудочно-кишечного тракта / Р.Ф. Гарькавцева, Т.П. Казубская, Н.Ф. Белев, В.Ю. Сельчук // Современная онкология. – 2001. - Т. 3, № 4. - С. 1-6.
5. Зорькин, В.Т. Экспрессия ki-67 и p53 при дисплазии и раке желудка / В.Т. Зорькин, В.В. Лазарев, А.Ф. Климачев и др. // Архив патологии. – 2006. – Т. 68, № 3. – С. 6-10.
6. Ryo Wada, Mucin phenotypic and p53 gene abnormality of gastric super-minute well-differentiated adenocarcinoma: Re-evaluation with relationship between histogenesis of well-differentiated adenocarcinoma and intestinal metaplasia in distal stomach Toshikazu / Ryo Wada, Yamaguchi, Takayuki Tanizaki // Journal of Carcinogenesis - 2005, N 4. - P. 14-21.
7. Ганьшина, И.П. Герцептин: новые перспективы в лечении рака / И.П. Ганьшина, Е.В. Степанова // Фарматека - 2002. № 12.
8. Yano T, Expression of HTR2 in gastric cancer: comparison between protein expression and gene amplification using a new commercial kit. / Yano T, Ochiai A, Doi T et al. // J Clin Oncol - 2004; 22: 14S (Abstr 4053).
9. Allgayer H, C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor associated protease systems / Allgayer H, J Babic R, Gruetzner KU et al. // Clin Oncol – 2000. – N 18. P. 2201-2209.
10. Gravalos C, Marguez A, Garcia-Carbonero R et al. Correlation between Her2/neu overexpression / amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. 130 (Abstr 89).
11. Park DI, Yun JW, Park JH et al. HER2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. Dig Dis Sci 2006; 51: 1371-1379.
12. Mikihiro Kimura, Usefulness and Limitation of Multiple Endoscopic Biopsy Sampling for Epidermal Growth Factor Receptor and c-erbB-2 Testing in Patients with Gastric Adenocarcinoma / Mikihiro Kimura et al // Jap J Clin Oncol 2005. – N 35(6). P. 324-331.
13. S.D.Xie, HER2/neu protein expression in gastric cancer is associated with poor survival / S.D.Xie, C.Y. Xu, J.G. Shen, Z.N. Jiang, J.Y. Shen and L.B. // Wang Molecular medicine reports - 2009. N 2. P. 943-946.
14. Tanner M, Amplification of HER2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab / Tanner M, Hollmen M, Junttila TT et al. // Ann Oncol – 2005/ N 16. P. 273-278.
15. Lordick, HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer / Lordick, Bang YJ, Kang YK et al. // Eur J Cancer – 2007. N 5(4). P. 271 (Abstr 3541).

Поступила 22.01.2011 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.

МОНИТОРИНГ СОДЕРЖАНИЯ ^{137}Cs В ПЕЧЕНИ УМЕРШИХ ЖИТЕЛЕЙ ВИТЕБСКОЙ И ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТЕЙ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

КРЫЛОВ А.Ю.*, МАЛАШЕНКО С.В.***, ДАВЫДОВ В.Н.***

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»*;

Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро**;

Витебский областной центр гигиены и эпидемиологии***

Резюме. Методом гамма-спектрометрии изучали содержание ^{137}Cs в печени умерших из Витебской и Гомельской областей Республики Беларусь. Проведен анализ данных предыдущих исследований. Содержание ^{137}Cs в образцах печеночной ткани умерших жителей г.Гомеля и Гомельской области по-прежнему остается более высоким, чем у умерших из г.Витебска и Витебской области. У умерших жителей г.Гомеля содержание ^{137}Cs в образцах печеночной ткани достоверно более низкое, чем у умерших жителей из регионов обслуживания Мозырского межрайонного патологоанатомического отделения, в которые входят и районы «жесткого контроля». Содержание ^{137}Cs в образцах печеночной ткани как при циррозе печени, так и без него существенно не отличается.

Ключевые слова: гамма-спектрометрия, цезий-137, Витебская область, Гомельская область, печень умерших.

Abstract. The content of ^{137}Cs in the liver of the deceased from Vitebsk and Gomel regions of the Republic of Belarus was studied by gamma-ray spectrometry method. The analysis of the previous researches data was carried out. The content of ^{137}Cs in the samples of liver tissue of the deceased residents of Gomel and Gomel region still remains much higher than in those of the deceased from Vitebsk and Vitebsk region. In the deceased residents of Gomel the content of ^{137}Cs in the samples of liver tissue is significantly lower, than in those of the deceased residents from the regions served by Mozyr inter-district pathoanatomical department which includes also the areas of «tight control». The content of ^{137}Cs in the samples of liver tissue of the deceased both with hepatic cirrhosis and without it does not differ substantially.

Одним из подходов к оценке радиоэкологической ситуации в том или ином регионе в постчернобыльский период является определение содержания радионуклидов в тканях животных и секционном материале человека. Так, исследования, проведенные в экосистемах, пострадавших от глобальных радиоактивных выпадений и аварии

на Чернобыльской АЭС показали, что модельные виды грызунов, включая рыжую полевку и желтогорлую мышь, являются хорошими индикаторами нахождения в биоценозах как высоких, так и низких концентраций различных радионуклидов [1-5]. Установлены статистически значимые корреляционные связи между удельной активностью радионуклидов, регистрируемых в тушках животных, и плотностью радиоактивного загрязнения почв [2, 3, 5, 8]. В частности, динамика удельной активности изотопов ^{137}Cs и ^{134}Cs в популяциях рыжей полевки и желтогорлой мыши после

Адрес для корреспонденции: г.Минск, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; e-mail: andrei_krilov@mail.ru, тел. 8 (029) 614-87-41 – Крылов А.Ю.

аварии на ЧАЭС характеризовалась постепенным ростом в течение первых 2-3 лет, последующим пиком и постепенным многолетним спадом.

Содержание ^{137}Cs в тканях и органах умерших людей изучалось на территории Брянской и Калужской областей Российской Федерации [6], а также в Витебской и Гомельской областях Республики Беларусь в 1994 г., 1996 г. [10]. В последних работах было установлено, что при относительно равномерном распределении в органах, содержание ^{137}Cs у умерших из Гомельской области было достоверно выше, чем в Витебской области, где его значения носили следовой характер.

Сопоставимые результаты о содержании ^{137}Cs в печени, почках и селезенке у умерших жителей г. Гомеля в пределах 10-20 Бк/кг получены и другими авторами [7]. Следует отметить, что значения содержания ^{137}Cs в органах умерших жителей г. Гомеля в приведенных выше исследованиях были приблизительно одинаковыми. В то же время появились работы о значительном уменьшении содержания этого изотопа в тканях диких животных. Так, Углянец А.В. и соавт. (2006 г.) обнаружили, что за 1994-2004 гг. содержание ^{137}Cs в мышцах диких кабанов Национального парка «Припятский» снизилось в среднем с 14800 до 538 Бк/кг, или в 2,8 раза, а в костях – в 6 раз [11].

Целью исследования явилось продолжение мониторинга содержания ^{137}Cs в органах умерших из Гомельской и Витебской областей.

Методы

Материалом исследования явились образцы ткани печени от 14 умерших из г. Витебска и районов области и от 39 умерших из г. Гомеля и районов области. Возраст умерших от 37 до 84 лет. Материал отбирался случайным образом, за исключением образцов проб, взятых в случаях смерти от цирроза печени. Это вызвано необходимостью проверить предположение, не является ли недостаточность этого органа основанием для более сильного накопления в нем радионуклидов. В связи с этим было целенаправленно изучено 16 проб цирротически измененной печени (14 из г. Го-

меля и 2 из г. Витебска). В остальных случаях смерть больных произошла: от инфарктов головного мозга – 11 случаев, различных форм ИБС – 10, злокачественных опухолей – 4, крупозной пневмонии – 3, атеросклеротической аневризмы аорты с разрывом – 3, ХОБЛ – 2, панкреонекроза – 2, генерализованной вирусной инфекции – 1, гангрены кисти – 1.

Для радиологического исследования отбирались образцы печеночной ткани массой 0,3-0,5 кг. Исследование содержания ^{137}Cs в указанных образцах проводилось в отделе физических методов исследования Витебского областного центра гигиены и эпидемиологии с использованием гамма-спектрометра АИ-1024 и дозиметра ДБЧ-06Т в 2008-2009 гг.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ статистического анализа «STATISTICA 6.0». Для оценки достоверности различий применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

При сравнительном анализе содержания ^{137}Cs в печени умерших больных в Гомельской области (г. Гомель и регион обслуживания Мозырского межрайонного отделения Гомельского областного патологоанатомического бюро) и Витебской области установлены достоверные различия (рис. 1). Содержание ^{137}Cs в печени умерших в городе Витебске и Витебской области составило $M=1,66$ (95% ДИ: 1,5-1,8) Бк/кг. В образцах печени умерших из Гомельской области этот показатель составил $M=12,46$ (95% ДИ: 6,3-18,6) Бк/кг. Уровень радиоцезия в печени умерших из города Витебска и Витебской области был достоверно ниже, чем у умерших в городе Гомеле ($p<5\cdot 10^{-6}$). Сравнение содержания ^{137}Cs в печени умерших города Гомеля и из региона обслуживания Мозырского межрайонного патологоанатомического отделения установило достоверно ($p<0,004$) более высокие значения для последнего – $M=16,3$ (95% ДИ: 6,5-26,2) Бк/кг, и $M=6,2$ (95% ДИ: 5,2-7,4) Бк/кг для умерших в г. Гомеле. Пробы печени в Мозырском меж-

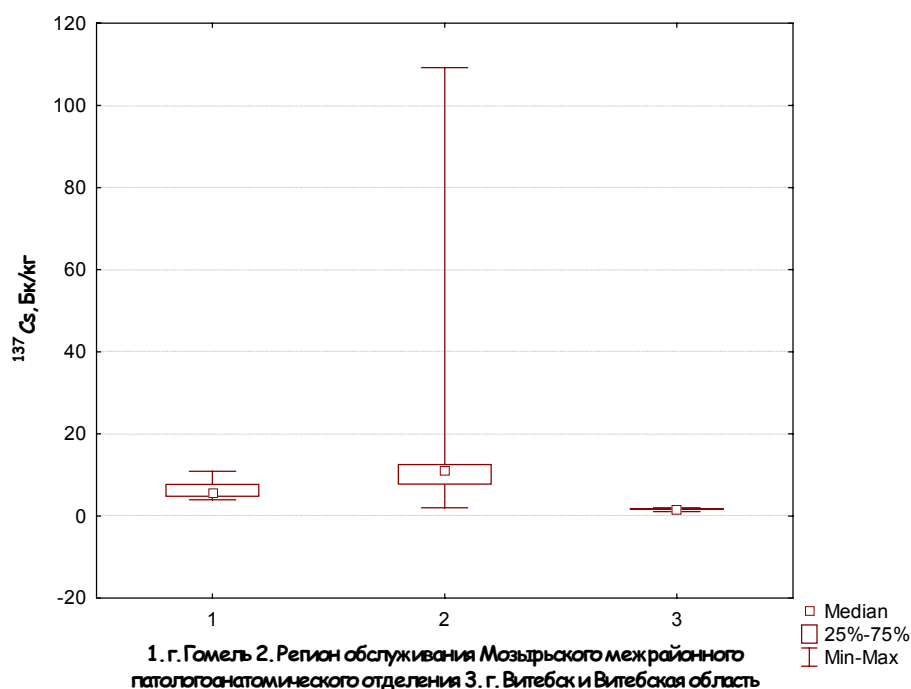


Рис. 1. Содержание ^{137}Cs в печени умерших из Витебской и Гомельской областей в 2008-2009 гг.

районном патологоанатомическом отделении были взяты от умерших в г. Мозыре и Мозырском районе в г. Калинковичи, г. Лельчицы, г. Ельск и Хойникском районе. При этом в отдельных наблюдениях встречались достаточно высокие уровни содержания ^{137}Cs . Так, у больного Ш. из г. Мозыря уровень ^{137}Cs в печени составил $65,8 \pm 9,9$ Бк/кг. У больного К., 83 года, из Мозырского района, – $109,2 \pm 16,4$ Бк/кг.

На наш взгляд, в данных случаях нельзя исключить поступления значительное количество радионуклидов в организм умерших с продуктами питания, не прошедшими дозиметрический контроль (забор проб проводился в

июне 2009 г.). Очень высокие значения содержания ^{137}Cs в печени некоторых умерших отмечались и другими исследователями. Так, в печени умершей 59 лет из Чечерского района Гомельской области содержание ^{137}Cs составило 260 ± 11 Бк/кг (проба взята в 2004 г.) [9].

Полученные нами результаты о более высоком содержании ^{137}Cs в печени умерших в регионе обслуживания Мозырского межрайонного патологоанатомического отделения, по сравнению с г. Гомелем, согласуются со сведениями о плотности загрязнения обслуживающихся им районов по данным государственного дозиметрического регистра за 2009 год (табл. 1).

Таблица 1

Плотность зараженности в районах обслуживания Мозырского межрайонного патологоанатомического отделения по данным государственного дозиметрического регистра за 2009 г.

Район	Плотность загрязнения			
	Диапазон, Ки/км ²	Среднее, Ки/км ²	Диапазон, кБк/м ²	Среднее кБк/м ²
Мозырский	0,6-3,1	1,7	21,20 - 115,94	61,45
Лельчитский	0,6-7,2	1,9	23,85-266,98	71,98
Ельский	1,2-10,9	4,2	45,05-402,46	157,09
Хойникский	1,2-12,8	5,3	45,38-474,01	194,30

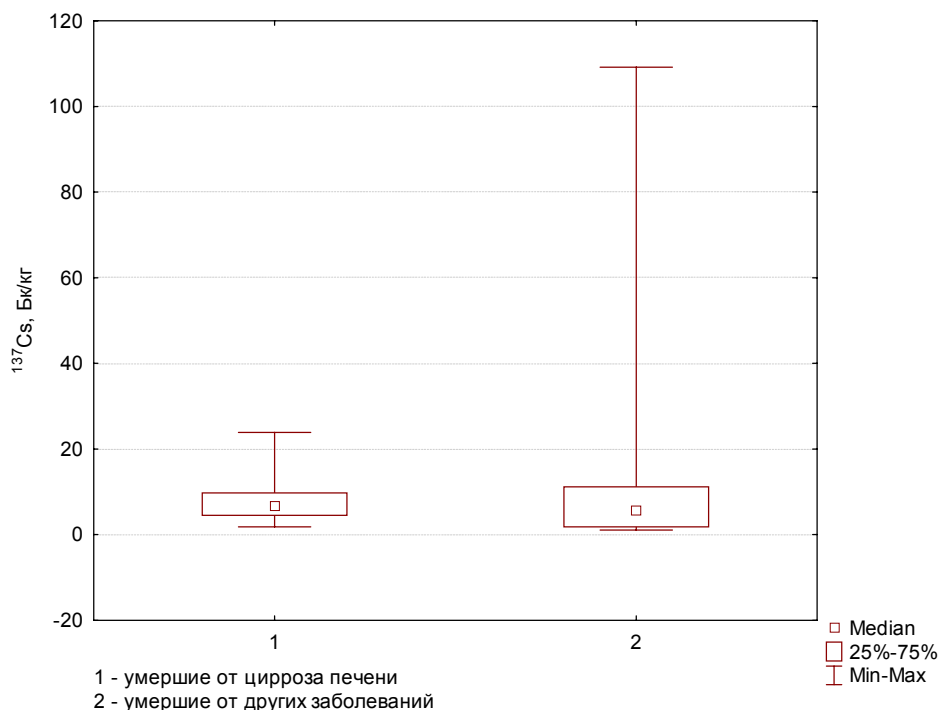


Рис. 2. Содержание ^{137}Cs в печени умерших от цирроза печени и от других заболеваний.

При сравнении содержания радиоцезия в печени умерших не получено статистически достоверных различий между уровнем ^{137}Cs у больных с диагнозом «цирроз печени» и пациентов с другими заболеваниями (рис. 2). Средний уровень ^{137}Cs у больных с циррозом печени составил $M=7,9$ (95% ДИ: 4,9-10,8) Бк/кг, у пациентов с другими заболеваниями $M=10,4$ (95% ДИ: 3,8-16,97) Бк/кг.

Также отсутствуют статистически достоверные различия ($p<0,08$) между содержанием ^{137}Cs в печени умерших от цирроза в г. Гомеле – $M=5,6$ (95% ДИ: 3,5-7,6) Бк/кг и умерших от цирроза в регионе обслуживания Мозырского межрайонного отделения Гомельского областного патологоанатомического бюро – $M=10,4$ (95% ДИ: 5,8-15,02) Бк/кг.

Содержание ^{137}Cs методом гамма-спектрометрии у умерших жителей г. Гомеля в печени определялось в 1994г. в 15 наблюдениях и составило $13,4 \pm 1,5$ Бк/кг [9] и в 1996 г. в 23 наблюдениях и составило $16,9 \pm 1,1$ Бк/кг [10]. В пробах печени, взятых у умерших г. Гомеля в 2008-2009 гг. (15 наблюдений), среднее значение было меньше и составило 6,2 Бк/кг.

Заключение

Содержание ^{137}Cs в образцах печеночной ткани умерших жителей г. Гомеля и Гомельской области по-прежнему остается более высоким, чем у умерших из г. Витебска и Витебской области. У умерших жителей г. Гомеля содержание ^{137}Cs в образцах печеночной ткани достоверно более низкое, чем у умерших жителей из регионов обслуживания Мозырского межрайонного патологоанатомического отделения, в которые входят и районы «жесткого контроля». Это, на наш взгляд, объясняется более действенными санитарно-гигиеническими мероприятиями по контролю продуктов питания, поступающих в городскую торговую сеть, и возможностью употребления в пищу сельскими жителями добытых продуктов питания как животного, так и растительного происхождения, не прошедших радиационный контроль. Содержание ^{137}Cs в образцах печеночной ткани как при циррозе печени, так и без него существенно не отличается, что не подтверждает предположение о более значительном накоплении изотопа в печени при недостаточности этого органа.

Литература

1. Ильенко, А.И. Экология животных в радиационном биогеоценозе / А.И. Ильенко, Т.П. Крапивко. – М.: Наука, 1989. – 224 с.
2. Гончарова, Р.И. Биологические эффекты в природных популяциях мелких грызунов. Описание стационаров. Динамика концентраций, излучающих радионуклидов в популяциях двух видов мелких млекопитающих / Р.И. Гончарова, Н.И. Рябokonь // Радиационная Биология. – 1998. – Т. 38. – Вып. 5. – С. 737-745.
3. Environmental impact of the Chernobyl fallout : mutagenesis in bank vole from Sweeden / M. Cristaldi [et al.] // Int. J. Radiat. Biol. – 1991. – Vol. 59. – P. 31-40.
4. Accumulation of Cs 137 and Sr 90 from abiotic and biotic sources in rodents at Chornobyl, Ukrain / R. K. Chesser [et al.] // Environ. Toxicol. Chem. – 2001. – Vol. 20. – P. 1927-1935.
5. Long-term development of the radionuclide exposure of murine rodent populations in Belarus after the Chernobyl accident / N.I. Ryabokon [et al.] // Radiat. Environ. Biophys. – 2005. – Vol. 44. – P. 169-181.
6. Содержания ^{137}Cs и патологические изменения в органах и тканях умерших людей / Е.Ф. Лушников [и др.] // Мед. радиол. и радиационная биол. – 1996. – № 1. – С. 36-38.
7. Наяунасць радыёнуклідаў у арганізме людзей, якія жывуць на забруджанай у выніку аварыі на ЧАЭС тэрыторыі / М.Р. Паплыка [і др.] // Весці Акадэміі навук Беларусі. – 1993. – № 3. – С. 54-58.
8. Рябokonь, Н.И. Динамика радиоэкологических и генетических процессов в популяциях модельных видов млекопитающих при радиоактивных загрязнениях экосистем / Н.И. Рябokonь, Р.И. Гончарова // Радиация и экосистемы: материалы междунар. науч. конф. – Гомель, 2008. – С. 246-249.
9. Крылов, Ю.В. Морфоэпидемиология рака и полипов желудка в регионах Республики Беларусь с различным уровнем радиоактивного загрязнения / Ю.В. Крылов, М.Н. Медведев, С.В. Жаворонок // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. – №3 (5). – С. 28-34.
10. Предрак и рак желудка: клиничко-морфологическое, экологическое, ультраструктурное и иммуногистохимическое исследование / Ю.В. Крылов [и др.]; под общ. ред. Ю.В. Крылова. – Гомель: ГГМУ, 2006. – 185 с.: ил. 57. – С. 13-17.
11. Распределение ^{137}Cs по органам и тканям диких кабанов, обитающих на территории национального парка «Припятский» / А.В. Угланец [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2006. – № 2 (8). – С. 128-133.

Поступила 10.12.2010 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

© ЧЕРКАСОВА О.А., ИВАНОВ В.С., 2011

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ПРЕДПРИЯТИЯ ОБЛАСТНОГО ГОРОДА КАК ИСТОЧНИК ЗАГРЯЗНЕНИЯ ПОЧВ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

ЧЕРКАСОВА О.А.*, ИВАНОВ В.С.**

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

*УО «Международный государственный университет им. А.Д. Сахарова»***

Резюме. В основу настоящей статьи положены фактические данные, полученные при выполнении исследовательской работы по определению степени загрязнения почв г. Витебска вблизи промышленных металлообрабатывающих предприятий в 2009 г. В отобранных пробах почв определялось содержание тяжелых металлов (Cd, Co, Cu, Zn, Pb, Mn), т.к. именно они являются приоритетными загрязнителями городской среды. Проанализированы основные источники загрязнения почв города - металлообрабатывающие предприятия: «Завод металлоконструкций», «Сталь», «Механический завод», «Завод тракторных запасных частей», «Завод санитарно-технических заготовок», «Приборостроительный завод», «Мотороремонтный завод», «Станкостроительный завод».

Полученные данные позволили оценить уровень и опасность урбанизированного промышленного сектора, выявить пространственную неоднородность и динамику загрязнения, установить наиболее неблагоприятные для проживания населения территории.

Ключевые слова: почвы, загрязнение, тяжелые металлы, предельно допустимая концентрация (ПДК), ориентировочно допустимая концентрация (ОДК).

Abstract. This article is based on actual data obtained while conducting research work on determination of the degree of soil pollution in the town of Vitebsk in the vicinity of industrial metal-working enterprises in 2009. In the soil samples taken the content of heavy metals (Cd, Co, Cu, Zn, Pb, Mn) was determined. It is these heavy metals that chiefly pollute urban surroundings.

The basic sources of city soils pollution - the metal-working enterprises: «Metal construction works», «Steel», «Mechanical plant», «Plant of tractor spare parts», «Works of sanitary-technical intermediates», «Instrument-making works», «Motor repair works», «Machine-tool plant» were analyzed in this article. The obtained data enabled us to estimate the level and danger of the urbanized industrial sector, to reveal spatial heterogeneity and dynamics of pollution, to determine the most unfavourable territories for population residing.

Почва способна депонировать загрязняющие вещества, поступающие на ее поверхность с атмосферными осадками, аэрозольными выпадениями, бытовыми

и производственными отходами. Накопившиеся в толще почвенного покрова загрязняющие вещества оказывают негативное воздействие на природную среду и представляют опасность для здоровья людей. В связи с этим существует необходимость анализа и оценки состояния почвенного покрова городов.

При исследовании состояния почв города основное внимание уделяется тяжелым

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра общей гигиены и экологии. Тел. раб. 8 (0212) 37-08-28 – Черкасова О.А.

металлам как индикаторам загрязнения городской среды. С позиций санитарной токсикологии приоритетное значение среди тяжелых металлов имеют свинец, ртуть и кадмий, обладающие высокой токсичностью, способностью накапливаться в организме при длительном поступлении с пищевыми продуктами и обуславливать отдаленные последствия (мутагенные, канцерогенные). Особое значение имеет содержание тяжелых металлов в продовольственном сырье, полученном в районах геохимических аномалий с повышенным уровнем их в объектах природной среды, в зонах расположения предприятий металлургической промышленности, вблизи крупных автомагистралей. На степень накопления токсикантов в сельскохозяйственной продукции влияет уровень загрязненности почвы [4].

В Беларуси в атмосферу ежегодно выбрасывается 174 т кобальта, 58 т свинца, 260,3 тыс. га загрязнено медью, 179 тыс. га – цинком, 100 тыс. га – свинцом, 45 тыс. га – кадмием, поэтому большой интерес представляет изучение содержания этих элементов в почве, влияние выбросов автотранспорта на загрязнение почв и растений тяжелыми металлами, а также разработка приемов детоксикации почв для снижения накопления тяжелых металлов в растениях [3].

Важнейшей народнохозяйственной и экологической проблемой является предотвращение загрязнения почв и сохранение почвенного плодородия, поэтому необходимо установить степень загрязнения почв и приоритетность тех или иных загрязнителей, а

также предложить мероприятия по снижению техногенного загрязнения почв г. Витебска.

В связи с этим цель исследования - обследование почв г. Витебска на загрязнение токсикантами промышленного происхождения (Cd, Co, Cu, Zn, Pb, Mn) для получения достоверной информации о состоянии почв, оценки и прогноза состояния почв с целью разработки экологически обоснованных рекомендаций по их рациональному использованию и охране.

Методы

Для осуществления цели проводился мониторинг загрязнения почв на основе определения кислотности (pH), гранулометрического состава и содержания тяжелых металлов (Cd, Co, Cu, Zn, Pb, Mn) в почвенных образцах. Полученные результаты сравнивали с ПДК (ОДК) тяжелых металлов в почве в зависимости от типа преобладающей почвы (табл. 1) [7].

Наблюдению подлежал верхний почвенный горизонт. Пробы отбирались на территории основных источников загрязнения почвы города - металлообрабатывающих предприятий: «Завод металлоконструкций», «Сталь», «Механический завод», «Завод тракторных запасных частей», «Завод санитарно-технических заготовок», «Приборостроительный завод», «Мотороремонтный завод», «Станкостроительный завод». Всего было отобрано около 86 почвенных проб, что позволило более или менее адекватно определить значимость промышленных предприятий в

Таблица 1

ПДК (ОДК) тяжелых металлов в почве в зависимости от типа преобладающей почвы, мг/кг

№	Показатель	Тип почвы	pH	Cd	Zn	Pb	Cu	Co	Mn
1.	ПДК (ОДК)	Песчаные, супесчаные	любая среда	0,5	55	32	33	20	1500
2.	ПДК (ОДК)	Суглинистые, глинистые	pH<5,5	1,0	110	32	66	20	1500
3.	ПДК (ОДК)	Суглинистые, глинистые	pH>5,5	2,0	220	32	132	20	1500

выбросах поллютантов в атмосферу и их накопление в почвенных горизонтах.

Вблизи промышленных предприятий, связанных с металлообработкой, закладывались пробные площадки размером 15×15 м, на которых послойно с глубины 0-5 и 5-20 см отбирались точечные пробы [6]. Отбор проб проводился почвенным буром. Пробные площадки были однородными и сходными по ландшафтно-геохимическим условиям и почвенному покрову. На исследуемой площади отбирались объединенные пробы путем смешивания пяти индивидуальных проб почвы, отобранных в разных точках данной площади «конвертом» (четыре точки в углах площадки и одна в центре). Вокруг каждой из пяти точек на расстоянии 3-5 м отбирались еще по четыре почвенных керны на глубине 0-5 и 5-20 см с учетом мощности дерна (при толщине дерна 3 см отбор производился на глубину 8 см и, соответственно, происходило смещение нижнего горизонта на 3 см). Таким образом, смешанный образец составлялся из 25 индивидуальных проб. Отобранные почвенные керны сыпались на лист крафт-бумаги и тщательно перемешивались. Затем хорошо измельченная почва квартовалась: разравнивалась на листе в виде квадрата, делилась на четыре части, две противоположные отбрасывались, две оставшиеся снова перемешивались и разравнивались на листе, условно делились на 6-9 квадратов, из центров которых отбиралось примерно одинаковое количество почвы в полотняный мешочек или пакет из крафт-бумаги. Вес полученного таким образом смешанного образца (объединенной пробы) составлял около 0,5 кг. Образец снабжался непромокаемой этикеткой с указанием номера пробы. В регистрационном журнале записывались следующие характеристики: местоположение точки, направление, элемент ландшафта, дата отбора пробы.

Гранулометрический состав и кислотность (рН) определялись на рН-метре [5].

Исследования по определению валового содержания тяжелых металлов проводились при МГЭУ А.Д. Сахарова в Центре коллективного пользования исследовательским оборудованием и приборами с применением

рентгено-флуоресцентного метода, преимуществами которого являются быстрота, относительная простота исследований и информативность полученных результатов. Так, при минимальной пробоподготовке без разрушения образца в течение 20 минут возможно получить данные о массовой доле более 30 элементов в образце с погрешностью, не превышающей 25%.

Результаты и обсуждение

В ходе обработки полученных результатов выявлены приоритетные источники загрязнения почв. Для г. Витебска основными из них являются промышленные производства, сжигание топлива (стационарными объектами и передвижными средствами) и коммунально-бытовая деятельность. Поступление загрязняющих веществ в окружающую среду осуществляется с атмосферными выпадениями, водными потоками вследствие утечек и аварийных разливов сточных вод и технологических растворов, с твердыми отходами производства и потребления.

Фактические данные по содержанию основных химических элементов в почвах г. Витебска представлены в таблицах 2-7.

Загрязнение почв кобальтом. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 2.

Кобальт относится к числу биологически активных элементов и всегда содержится в организме животных и растений. Вместе с тем повышенное содержание элемента в почве является токсичным для растительных организмов [8].

Наибольшее содержание кобальта в верхнем горизонте (0-5 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: «Завод санитарно-технических заготовок» - 100,56 мг/кг (5,03 ПДК), «Станкостроительный завод» - 89,87 мг/кг (4,49 ПДК) и «Завод тракторных запасных частей» - 87,13 мг/кг (4,36 ПДК). Максимальные значения элемента в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечены

Таблица 2

Содержание кобальта в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска за 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Пределы вариации содержания Со в почве	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Завод металлоконструкций n=7	0-5	0,00	-	-
		5-20	0,00	-	-
2	Сталь n=3	0-5	19,71 (16,21-23,21)	1,16 (p<0,05)	33,30
		5-20	62,89 (49,48-76,3)	3,82 (p<0,05)	100
3	Механический завод n=5	0-5	34,79 (12,29-66,04)	3,30 (p<0,05)	40
		5-20	39,32 (13,18-62,95)	3,15 (p<0,05)	20
4	Завод тракторных запасных частей n=4	0-5	56,17 (43,71-87,13)	4,36 (p<0,05)	100
		5-20	42,55 (23,94-65,12)	3,26 (p<0,05)	100
5	Завод сантехзаготовок n=5	0-5	68,69 (38,28-100,56)	5,03 (p<0,05)	100
		5-20	72,63 (38,93-112,34)	5,62 (p<0,05)	100
6	Приборостроительный завод n=6	0-5	65,29 (48,18-85,96)	4,30 (p<0,05)	100
		5-20	58,83 (38,59-74,64,)	3,73 (p<0,05)	100
7	Мотороремонтный завод n=6	0-5	61,46 (39,97-77,96)	3,90 (p<0,05)	100
		5-20	69,81 (50,74-91,75)	4,59 (p<0,05)	100
8	Станкостроительный завод n=7	0-5	57,07 (30,31-89,87)	4,49 (p<0,05)	100
		5-20	54,92 (11,51-94,11)	4,71 (p<0,05)	14,30

вблизи следующих предприятий: «Завод санитарно-технических заготовок» – 112,34 мг/кг (5,62 ПДК), «Станкостроительный завод» – 94,11 мг/кг (4,71 ПДК) и «Мотороремонтный завод» – 91,75 мг/кг (4,59 ПДК). Накопление металла в местных почвах вблизи промышленных зон г. Витебска связано с промышленной и транспортной нагрузкой.

Загрязнение почв медью. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 3.

Медь - биологически незаменимый, жизненно важный элемент, необходимый для человека, животных и растений. Избыток элемента у животных вызывает поражение печени и развитие желтухи, у человека – ост-

рый панкреатит, язву, бронхиальную астму и др. [1].

Отмечено достоверное превышение ПДК (ОДК) элемента в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: «Мотороремонтный завод» - 149,59 мг/кг (4,53 ПДК), «Станкостроительный завод» – 83,44 мг/кг (2,53 ПДК) и «Приборостроительный завод» – 68,55 мг/кг (2,07 ПДК). В нижнем горизонте (5-20 см) максимум отмечен вблизи следующих предприятий: «Мотороремонтный завод» - 151,91 мг/кг (4,6 ПДК), «Механический завод» - 108,55 мг/кг (3,3 ПДК) и «Приборостроительный завод» – 57,09 мг/кг (1,73 ПДК).

Накопление металла в местных почвах г. Витебска связано с транспортной, бытовой и промышленной нагрузкой.

Загрязнение почв свинцом. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебс-

Таблица 3

Содержание меди в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска за 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Пределы вариации содержания Cu в почве	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Завод металлоконструкций n=7	0-5	15,67 (11,28-25,44)	0,77 (p<0,05)	0
		5-20	7,89 (3,76-16,49)	0,50 (p<0,05)	0
2	Сталь n=3	0-5	24,15 (10,7-34,93)	1,06 (p<0,05)	33,3
		5-20	28,77 (12,36-45,18)	1,37 (p<0,05)	33,3
3	Механический завод n=5	0-5	17,46 (7,31-35,01)	1,06 (p<0,05)	20
		5-20	29,39 (4,14-108,55)	3,29 (p<0,05)	20
4	Завод тракторных запасных частей n=4	0-5	27,21 (16,08-35,36)	1,07 (p<0,05)	25
		5-20	25,93 (17,52-31,15)	0,94 (p<0,05)	0
5	Завод сантехзаготовок n=5	0-5	14,23 (9,59-20,67)	0,63 (p<0,05)	0
		5-20	9,6 (5,31-12,14)	0,37 (p<0,05)	0
6	Приборостроительный завод n=6	0-5	41,65 (13,03-68,55)	2,07 (p<0,05)	60
		5-20	42,19 (20,60-57,09)	1,73 (p<0,05)	100
7	Мотороремонтный завод n=6	0-5	41,44 (16,18-149,59)	4,53 (p<0,05)	16,6
		5-20	40,56 (10,95-151,91)	4,60 (p<0,05)	16,6
8	Станкостроительный завод n=7	0-5	43,84 (20,18-83,44)	2,53 (p<0,05)	57,14
		5-20	31,01 (18,52-40,95)	1,24 (p<0,05)	57,14

ка вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 4.

Свинец – токсичный элемент, вызывающий изменения в нервной системе, крови и сосудах. Активно влияет на синтез белка, энергетический баланс клетки и ее генетический аппарат. По степени воздействия на живые организмы свинец относится к классу высокоопасных веществ. При высоких уровнях свинца в почве возможна аккумуляция свинца в растениях (в листовых овощах, на поверхности корнеплодов), однако он не накапливается в плодовых частях овощей и фруктов (яблоках, томатах) [8, 9].

Наибольшее содержание свинца в верхнем горизонте (0-5 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: «Механический завод» – 290,48 мг/кг (9,07 ПДК), «Завод тракторных запасных частей» – 147,56 мг/кг (4,61 ПДК) и «Приборостроительный завод»

– 114,39 (3,57 ПДК). Максимальное содержание свинца в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечено вблизи следующих предприятий: «Завод тракторных запасных частей» – 184,91 мг/кг (5,78 ПДК), «Станкостроительный завод» – 156,91 мг/кг (4,9 ПДК) и «Приборостроительный завод» – 94,25 мг/кг (2,95 ПДК).

Таким образом, основные выпадения пылевых свинецсодержащих выбросов происходят от промышленных предприятий, автомобильного и железнодорожного транспорта.

Загрязнение почв цинком. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 5.

Цинк является высокоподвижным биофильным и технофильным элементом широкого диапазона действия на живые организ-

Таблица 4

Содержание свинца в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска за 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Пределы вариации содержания Pb в почве	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Завод металлоконструкций n=7	0-5	21,68 (9,79-45,69)	1,43 (p<0,05)	14,29
		5-20	17,56 (7,46-33,22)	1,04 (p<0,05)	14,29
2	Сталь n=3	0-5	53,52 (47,42-59,63)	1,86 (p<0,05)	100
		5-20	70,04 (31,62-58,39)	1,82 (p<0,05)	33,3
3	Механический завод n=5	0-5	75,46 (12,67-290,48)	9,07 (p<0,05)	20
		5-20	17,01 (8,23-24,19)	0,76 (p<0,05)	0
4	Завод тракторных запасных частей n=4	0-5	68,3 (33,01-147,56)	4,61 (p<0,05)	100
		5-20	81,02 (40,52-184,91)	5,78 (p<0,05)	100
5	Завод сантехзаготовок n=5	0-5	30,5 (12,95-54,27)	1,70 (p<0,05)	40
		5-20	15,74 (7,34-25,95)	0,81 (p<0,05)	0
6	Приборостроительный завод n=6	0-5	47,66 (20,03-114,39)	3,57 (p<0,05)	66,66
		5-20	45,93 (30,26-94,25)	2,95 (p<0,05)	83,33
7	Мотороремонтный завод n=6	0-5	39,29 (17,04-78,28)	2,45 (p<0,05)	50
		5-20	35,12 (16,96-67,5)	2,11 (p<0,05)	33,33
8	Станкостроительный завод n=7	0-5	48,38 (23,1-99,38)	3,11 (p<0,05)	57,14
		5-20	21,31 (13,6-39,01)	1,22 (p<0,05)	10

мы [2]. При хроническом воздействии пыли цинка отмечаются желудочно-кишечные расстройства и гипохромная анемия. Повышена заболеваемость верхних дыхательных путей, распространен кариес зубов.

Максимальное содержание элемента достоверно отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: «Механический завод» – 470,38 мг/кг (8,55 ПДК), «Станкостроительный завод» – 320,55 мг/кг (5,83 ПДК) и «Приборостроительный завод» – 201,69 мг/кг (3,67 ПДК). Максимальные значения цинка в нижнем горизонте (5-20 см) достоверно отмечены вблизи следующих предприятий: «Станкостроительный завод» – 589,08 мг/кг (10,71 ПДК), «Приборостроительный завод» – 465,39 мг/кг (8,46 ПДК) и «Сталь» – 385,93 мг/кг (7,02 ПДК).

Основными источниками загрязнения почв цинком являются выбросы промышленных предприятий и автотранспорта, а также бытовые отходы (например, оцинкованная жесть, хозяйственно-бытовая посуда).

Загрязнение почв кадмием. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебска вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 6.

Растворимые соединения кадмия действуют в первую очередь на органы дыхания и желудочно-кишечный тракт. Резорбтивное действие проявляется в поражении центральной и нервной системы, внутренних органов, сердца, почек, печени, скелетной мускулатуры и костной ткани [8].

Таблица 5

Содержание цинка в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска за 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Пределы вариации содержания Zn в почве	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Завод металлоконструкций n=7	0-5	41,95 (30,26-79,43)	1,44 (p<0,05)	14,28
		5-20	28,93 (7,49-40,46)	0,73 (p<0,05)	0
2	Сталь n=3	0-5	165,33(144,31-186,36)	3,39 (p<0,05)	100
		5-20	254,19(122,45-385,93)	7,02 (p<0,05)	100
3	Механический завод n=5	0-5	138,06 (13,58-470,38)	8,55 (p<0,05)	80
		5-20	41,97 (3,9-60,57)	1,1 (p<0,05)	50
4	Завод тракторных запасных частей n=4	0-5	79,63 (44,38-114,35)	2,08 (p<0,05)	75
		5-20	82,26 (63,46-103,77)	1,89 (p<0,05)	100
5	Завод сантехзаготовок n=5	0-5	48,75 (12,73-85,95)	1,56 (p<0,05)	40
		5-20	28,74 (6,5-44,05)	0,80 (p<0,05)	0
6	Приборостроительный завод n=6	0-5	122,58 (30,77-201,69)	3,67 (p<0,05)	80
		5-20	174,7 (95,43-465,39)	8,46 (p<0,05)	100
7	Мотороремонтный завод n=6	0-5	71,94 (51,63-142,82)	2,60 (p<0,05)	50
		5-20	64,23 (29,74-142,97)	2,60 (p<0,05)	50
8	Станкостроительный завод n=7	0-5	126,73 (38,77-320,55)	5,83 (p<0,05)	85,71
		5-20	143,66 (39,84-589,08)	10,71 (p<0,05)	57,14

Наибольшее содержание элемента достоверно отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: «Завод тракторных запасных частей» – 6,8 мг/кг (13,68 ПДК), «Сталь» - 6,09 мг/кг (12,18 ПДК), «Завод металлоконструкций» - 5,31 мг/кг (10,62 ПДК) и мотороремонтного завода – 5,18 мг/кг (10,36 ПДК). Максимальные значения содержания кадмия достоверно отмечены в нижнем горизонте (5-20 см) вблизи следующих предприятий: «Приборостроительный завод» – 4,89 мг/кг (9,78 ПДК), «Завод металлоконструкций» - 3,66 мг/кг (7,32 ПДК) и «Станкостроительный завод» - 3,07 мг/кг (6,14 ПДК).

Основными источниками загрязнения почв кадмием по-прежнему остаются выбросы от промышленных производств и различных видов транспорта, в том числе авиационного, а также бытового загрязнения.

Загрязнение почв марганцем. Результаты обследования почвенного покрова г. Витебс-

ка вблизи промышленных предприятий по двум обследуемым горизонтам 0-5 см и 5-20 см по состоянию на 2009 г. представлены в таблице 7.

Высокие концентрации марганца приводят к появлению нейротоксических эффектов, прогрессирующего поражения центральной нервной системы, пневмониям у взрослых людей.

Наибольшее содержание элемента достоверно отмечено в верхнем горизонте (0-5 см) вблизи следующих предприятий: «Завод металлоконструкций» – 948,81 мг/кг (0,63 ПДК), «Станкостроительный завод» – 691,36 мг/кг (0,46 ПДК) и «Механический завод» – 658,85 мг/кг (0,44 ПДК). Максимальные значения содержания марганца достоверно отмечены в нижнем горизонте (5-20 см) вблизи следующих предприятий: «Механический завод» - 761,25 мг/кг (0,51 ПДК), «Завод металлоконструкций» – 740,02 мг/кг (0,49 ПДК) и

Таблица 6

Содержание кадмия в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска за 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Пределы вариации содержания Cd в почве	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Завод металлоконструкций n=7	0-5	0,75 (0-5,31)	10,62 (p<0,05)	14,29
		5-20	1,15 (1,43-3,66)	7,32 (p<0,05)	50
2	Сталь n=3	0-5	2,03 (0-6,09)	12,18 (p<0,05)	33,3
		5-20	1,77 (1,69-1,85)	3,7 (p<0,05)	66,6
3	Механический завод n=5	0-5	1,99 (0-4,15)	8,3 (p<0,05)	60
		5-20	1,09 (0-3,5)	7,0 (p<0,05)	40
4	Завод тракторных запасных частей n=4	0-5	1,71 (0-6,84)	13,68 (p<0,05)	25
		5-20	1,11 (1,52-2,9)	5,8 (p<0,05)	50
5	Завод сантехзаготовок n=5	0-5	0,36 (0-1,79)	3,58 (p<0,05)	20
		5-20	0,42 (0-2,11)	4,22 (p<0,05)	20
6	Приборостроительный завод n=6	0-5	0,27 (0-1,62)	3,24 (p<0,05)	16,66
		5-20	1,44 (0-4,89)	9,78 (p<0,05)	50
7	Мотороремонтный завод n=6	0-5	1,73 (0-5,18)	10,36 (p<0,05)	50
		5-20	0,87 (0-1,88)	3,76 (p<0,05)	50
8	Станкостроительный завод n=7	0-5	0,92 (0-4,77)	9,54 (p<0,05)	28,57
		5-20	0,94 (0-3,07)	6,14 (p<0,05)	42,86

«Станкостроительный завод» – 4,61 мг/кг (0,48 ПДК).

Основными источниками загрязнения почв марганцем в г. Витебске являются преимущественно металлообрабатывающие предприятия и сварочные работы.

Преобладающим типом почвы были дерново-подзолистые почвы на супесях со средним содержанием гумуса в исследуемом горизонте (0-20 см) около 1,5-3 %, что в первую очередь связано с тем, что исследовался верхний слой.

Почвенный покров г. Витебска на значительной территории испытывает негативное химическое воздействие в основном промышленного комплекса (стационарные источники), а также выбросов автотранспорта. Проанализировав полученные данные о содержании тяжелых металлов в почве вблизи промышленных предприятий, можно прийти к выводу о том, что промышленная зона явля-

ется самой загрязненной наряду с придорожной полосой по сравнению с другими функциональными зонами.

В отобранных почвенных образцах промышленной функциональной зоны в сравнении со средними значениями 1980-х гг. [3] содержание элементов в почве значительно выросло, а это означает, что в городе наблюдается степенное строительство новых предприятий, заводов и котельных установок, а также увеличение транспортной нагрузки на урбанизированную территорию. Следствие этого есть закономерность: чем ближе к источнику загрязнения, тем выше содержание химических элементов в почве, а, соответственно, и в растениях.

Заключение

Проведенные исследования по изучению и оценке состояния геохимического за-

Таблица 7

Содержание марганца в почвах вблизи наиболее загрязненных промышленных предприятий г. Витебска за 2009 г., мг/кг сухого вещества

№	Название предприятия	Слой почвы, см	Пределы вариации содержания Мп в почве	Превышение ПДК максимального содержания элемента, кол-во раз	% проб с превышением ПДК (ОДК)
1	Завод металлоконструкций n=7	0-5	694,84 (286,17-948,81)	0,63 (p<0,05)	0
		5-20	506,4 (191,16-740,02)	0,49 (p<0,05)	0
2	Сталь n=3	0-5	328,51 (196,36-523,7)	0,35 (p<0,05)	0
		5-20	346,76 (318,72-374,8)	0,30 (p<0,05)	0
3	Механический завод n=5	0-5	460,04 (262,69-658,85)	0,44 (p<0,05)	0
		5-20	607,49 (162,77-761,25)	0,51 (p<0,05)	0
4	Завод тракторных запасных частей n=4	0-5	427,97 (315,36-532,01)	0,35 (p<0,05)	0
		5-20	476,57 (323,4-589,94)	0,39 (p<0,05)	0
5	Завод сантехзаготовок n=5	0-5	350,77 (244,76-458,45)	0,31 (p<0,05)	0
		5-20	412,59 (226,04-414,72)	0,28 (p<0,05)	0
6	Приборостроительный завод n=6	0-5	388,67 (327,42-537,69)	0,36 (p<0,05)	0
		5-20	336,57 (277,21-477,47)	0,32 (p<0,05)	0
7	Мотороремонтный завод n=6	0-5	458,77 (344,64-600,97)	0,40 (p<0,05)	0
		5-20	440,01 (363,89-533,18)	0,36 (p<0,05)	0
8	Станкостроительный завод n=7	0-5	507,48 (302,32-691,36)	0,46 (p<0,05)	0
		5-20	506,51 (285,59-714,61)	0,48 (p<0,05)	0

рязнения почв г. Витебска позволили сделать следующие выводы:

1. Приоритетными загрязнителями почв г. Витебска являются цинк, свинец, медь, кадмий, кобальт и, в меньшей степени, марганец.

2. Основными источниками поступления тяжелых металлов в окружающую среду являются пыле-газовые выбросы промышленных предприятий, котельные и энергетические установки, твердые и коммунальные отходы, выбросы автотранспорта. Из потоков веществ наиболее значительным является воздушный, который функционирует практически непрерывно, оказывая постоянное воздействие на организм человека и растения. Немаловажную роль в загрязнении почвы города играет несанкционированное складирование и сжигание бытовых отходов, отходов ландшафтной уборки территорий (особенно характерно для зон индивидуальной застройки). В связи с этим наблюдается тенденция возра-

стания уровня загрязнения почвы медью, цинком в центральной старообжитой части города, где почвенный покров в наибольшей степени преобразован и верхние его слои обычно сформированы со значительным участием отходов.

3. Необходимо провести комплекс мер, направленных на снижение техногенного загрязнения почв г. Витебска: совершенствование технологий в сфере производства, обеспечивающих сокращение выбросов и сбросов вредных веществ в окружающую среду, расширение сети предприятий по вторичному использованию и переработке отходов, строительство и реконструкция очистных сооружений, а также выявление и ликвидация источников загрязнения.

Литература

1. Грушко, Я.М. Вредные неорганические соединения в промышленных выбросах в атмосферу / Я.М.

- Грушко. – Л.: Химия, 1987. – 160 с.
2. Иванов, В.В. Экологическая геохимия элементов: справочник: в 6 кн. / В.В. Иванов; под ред. Э.К. Буренкова. – М.: Недра, 1994-1997. – Кн. 4: Главные элементы, 1996. – 416 с.
 3. Лукашев, О.В. Ретроспективная оценка загрязнения почв и растительности г. Витебска тяжелыми металлами / О.В. Лукашев, Н.В. Жуковская // Природные ресурсы, 2006. №4. – С. 52-57.
 4. Медицинская экология: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / А.А. Королев [и др.]; под ред. А.А.Королева. – М.: Академия, 2003. – 192 с.
 5. Охрана природы. Почвы. Методы определения удельной электрической проводимости, рН и плотного остатка водной вытяжки: ГОСТ 26423-85, утв. пост. Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 08.02.1985, № 283. – М.: Изд-во стандартов, 1985. – 9 с.
 6. Охрана природы. Почвы. Методы отбора, подготов-
 - ки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа: ГОСТ 17.4.4.02-84, утв. пост. Гос. комитета стандартов Совета Министров СССР 19.12.1984, № 4731. – М.: Изд-во стандартов, 1985. – 11 с.
 7. Перечень предельно допустимых концентраций (ПДК) и ориентировочно допустимых концентраций (ОДК) химических веществ в почве: ГН 2.1.7.12-1-2004, утв. пост. Глав. гос. сан. врачом РБ 25.02.2004, № 28. – Минск, 2004. – 18 с.
 8. Петухова, Н.Н. К кларкам микроэлементов в почвенном покрове Беларуси / Н.Н. Петухова, В.А. Кузнецов // Докл. НАН Беларуси. – 1992. – Т. 36, №5. – С. 461-465.
 9. Gzil, J. Ecological Impact and Remediation of Contaminated Sites Around Lead Smelters in Poland / J. Gzil // Journal of Geochemical Exploration. – 1995. – Vol. 52. – P. 251-258.

Поступила 09.02.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

© ДЕНИСЕНКО А.Г., 2011

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА В-ЛИМФОЦИТОВ МЕТОДОМ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ С АНТИ-CD22 ДИАГНОСТИКУМОМ 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 (ДНС) определяли в динамике количество В-лимфоцитов методом розеткообразования с эритроцитарным анти-CD22 диагностикумом. Количество В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD22, определяли в крови 10 трупов людей, умерших от механических травм и асфиксий. В ходе проведенных исследований выявлены статистически значимые изменения В-клеточного звена иммунитета со снижением В-лимфоцитов на протяжении до трех суток.

Снижение медианы для рецепторов, экспрессирующих CD22 на В-лимфоцитах в интервале времени 27-36 часов, составило 10% [25-ый и 75-ый процентиля - 8, 12], через 51-64 часов 4,5% [4, 5], 65-78 часов 2,5% [2, 3] ($p < 0,001$) и спустя 17-26 часов 12% [10, 14], 37-50 часов после наступления смерти 8% [6, 9] ($p < 0,01$).

Преимущество использования эритроцитарного диагностикума с моноклональными антителами для определения ДНС заключается в простоте метода и возможности проведения реакции в стандартных условиях.

Ключевые слова: давность наступления смерти, В-лимфоциты, фенотипирование с CD22 диагностикумом.

Abstract. To determine the remoteness of death the amount of B-lymphocytes was analyzed in dynamics by the method of rosetting with erythrocytic anti-CD22 diagnosticum. The quantity of CD22 expressing B-lymphocytes was determined in blood of 10 deceased who died of mechanical traumas and asphyxia. Our research revealed statistically significant changes in B-cellular component of immune system with the decrease of B-lymphocytes levels over up to three days period.

Median decrease for receptors, expressing CD22 on B-lymphocytes made up 10% [25th and 75th percentiles = 8, 12] at the interval of 27-36 hours after death; 4,5% [4, 5] 51-64 hours after death; 2,5% [2, 3] 65-78 hours after death ($p < 0.001$); 12% [10, 14] 17-26 hours after death and 8% [6, 9] ($p < 0.01$) 37-50 hours after death.

The advantage of using erythrocytic diagnosticum with monoclonal antibodies for the determination of the remoteness of death consists in the simplicity of this method and the possibility to perform the reaction under standard conditions.

Проблема определения давности наступления смерти (ДНС) была и продолжает оставаться одной из наиболее актуальных и сложных в судебной медицине

Адрес для корреспонденции: 210027, г. Витебск, ул. Чкалова, д. 11, корп. 10, кв. 91. Тел. моб.: 8 (029) 811-18-92 – Денисенко А.Г.

[1-4]. К настоящему времени разработан широкий спектр методов для определения ДНС, которые включают использование инструментальных методик [5], методов, построенных на изучении морфо-функциональных изменений, происходящих в органах, тканях и жидкостях трупа [6-8], а также методов, в основе которых лежит создание математических мо-

делей, позволяющих учитывать многообразие многих индивидуальных признаков [9-12]. Различными авторами [9-12] выявлены закономерности характера охлаждения ткани головного мозга трупа, в отличие от аналогичного процесса в печени и прямой кишке. Исследованиями [13] установлено, что для оценки времени наступления смерти можно использовать белковый сердечный маркер тропонин I.

Во многих работах оцениваются такие параметры трупной крови, как электролиты (натрий, калий, кальций, магний, фосфор, глюкоза), азотистые соединения (мочевина, креатинин), ферменты (кислая и щелочная фосфатаза, амилаза, лактатдегидрогеназа) [14-19].

Thomsen, H. [20] изучал количество тромбоцитов трупной крови в раннем посмертном периоде с помощью иммуногистохимических методов с использованием моноклональных CD61, антифибриногена и иммуноэлектронной микроскопии с моноклональными антителами. Выявлено, что первичное возрастание числа тромбоцитов в трупной крови было вызвано гипостатическим феноменом, и эти изменения вызывают потенциально обратимую адгезию преаггированного фибриногена на эритроцитах. Дальнейшее уменьшение числа тромбоцитов в посмертной крови объясняют снижением числа тромбоцитов, которые можно подсчитать в трупной крови.

Работа М.Л. Казарновской [21] посвящена вопросам оценки репродуктивной активности лимфоцитов трупной крови, отражающей прижизненное влияние различных физиологических и патофизиологических факторов, возможности использования установленных закономерностей в судебно-медицинской практике при определении срока наступления смерти, а также предшествовавшего ей эмоционального и физического состояния. Автором установлена обратная зависимость между продолжительностью агонального периода и давностью наступления смерти, с одной стороны, и интенсивностью репродукции лимфоцитов трупной крови – с другой.

Авторами [21-23] показано, что лимфоциты сохраняются в трупной крови до 72 часов, и определение их может быть использовано в качестве дополнительного критерия давности наступления смерти в ранние сроки после смерти.

Установлено, что в раннем посмертном периоде (до 3-х суток включительно) лимфоциты трупной крови отличаются от других клеточных ее элементов высокой устойчивостью к аутолитическому процессу и сохраняют способность участвовать в реакции бластотрансформации и розеткообразования. Это позволяет использовать их для установления сроков давности смерти [24-27]. Согласно данным Д.К. Новикова [28], использование метода “теофиллинчувствительности” для характеристики Тх и Тс является неприемлемым, так как нет корреляции его показателей с уровнем CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов и поэтому значение уменьшения розеткообразования под влиянием теофиллина остается неясным.

Нами [29] определялась функциональная активность нейтрофильных лейкоцитов для установления давности наступления смерти у 28 умерших: из них от ишемической болезни сердца – 13, от отравления этиловым алкоголем – 9 и от прочих причин смерти – 6. В результате изучения показателей (НСТ-теста и фагоцитоза) установлено статистически значимое снижение среднего значения показателей, что позволяет использовать полученные данные для определения давности наступления смерти. С помощью регрессионного анализа установлены зависимости определения давности наступления смерти от показателей спонтанного НСТ-теста и фагоцитарного индекса для лиц, умерших от ишемической болезни сердца.

Кроме того, в предварительных экспериментах нам удалось показать [30], что при исследовании крови в динамике от трупов людей, умерших от механических травм и асфиксий в результате повешения, отмечено достоверное снижение показателей Т-клеточного иммунитета с падением их общего количества: CD3 до 65-78 часов, CD4, CD8 и гиперэкспрессией к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах – CD25 до 79-85 часов. Отмечено, что метод феноти-

пирования с эритроцитарными диагностикумами (CD3, CD8 и CD25) имеет максимальную статистическую значимость на протяжении длительного времени после смерти (до 79-85 часов) по сравнению с методом спонтанного розеткообразования. Отсюда он имеет преимущество при его использовании в судебно-медицинской практике.

В литературе не изучалось определение количества В-лимфоцитов в трупной крови, экспрессирующих рецепторы CD22 фенотипированием с помощью анти-CD диагностикума.

Целью нашего исследования было установление ДНС по изменению в динамике количества В-лимфоцитов методом фенотипирования с использованием анти-CD22 диагностикума.

Методы

Исследовали кровь, взятую из правого отдела сердца и крупных сосудов у трупов людей, умерших от насильственной смерти (множественных травм и механических асфиксий в результате повешения) (10). Из них мужчин - 7, женщин - 3. Трупы находились в морге при температуре от 15 до 20°C (осенне-зимний период) и от 20 до 25° (весенне-летний период).

Забор крови осуществляли стерильными шприцами из правого отдела сердца и бедренной вены в объеме по 10 мл. Последующие заборы крови от трупов осуществлялись с интервалами времени 7-16; 17-36; 27-36; 37-50; 51-64; 65-78; 79-85 час. Кровь обрабатывали методом розеткообразования с помощью эритроцитарного диагностикума (CD22) [31]. К крови в количестве 10 мл добавляли 0,1 мл гепарина, который был предварительно разведен в 0,9% растворе хлорида натрия (10 ЕД в 1 мл). Кровь центрифугировали 10 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, предварительно 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 последнего отмывания осадок клеток ресуспензировали в 0,5 мл р-ра Хенкса. Проверяли суспензию клеток в камере Горяева на их жизнеспособность. Подсчитывали не менее 100 клеток, среди них определяли процент окрашенных (погибших). Затем проверяли суспензию клеток в камере Горяева, где доводили 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% суспензию эритроцитарного диагностикума CD22 и взвесь лейкоцитов. Смесь инкубировали в термостате при 37°C 15 минут, затем центрифугировали при 1000 об/мин 1-2 минуты. 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 процент розеткообразующих лимфоцитов, явно имевших не менее 3-х эритроцитов с анти-CD22 диагностикумом.

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 [32]. При сравнении достоверности отличий между группами был использован U-критерий Манна-Уитни [32]. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе умерших ($n=10$) при определении количества В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы CD22, отмечалось стати-

Таблица 1

Показатели гуморального иммунитета у лиц, умерших от механических травм и асфиксий

Показатель Процентили 25-75	Время, прошедшее с момента наступления смерти (часы)					
	7-16	17-26	27-36	37-50	51-64	65-78
CD22	15(13-16)	12(10-14)**	10(8-12)***	8(6-9)**	4,5(4-5)***	2,5(2-3)***

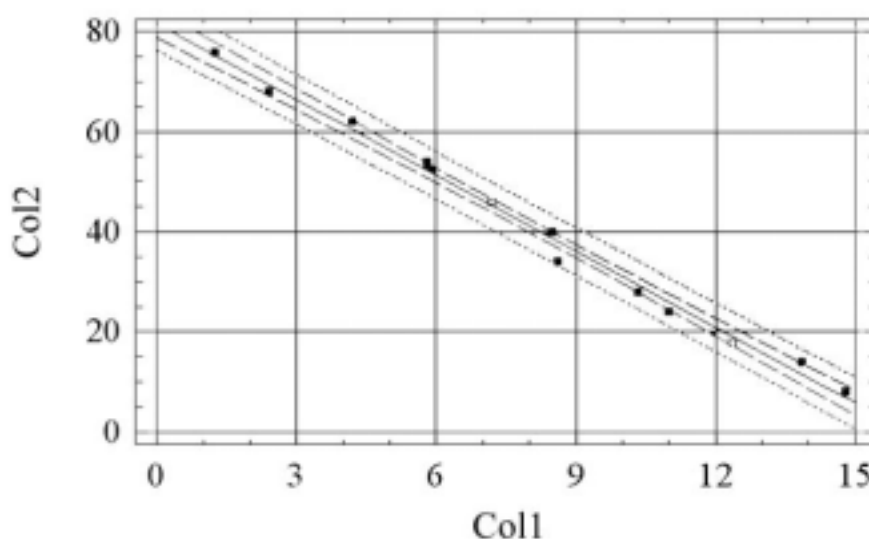


Рис. 1. Содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD22.

Примечание: по оси X – среднее время наступления смерти, по оси Y- процент CD22 лимфоцитов.

стически значимое снижение этого показателя во всех интервалах времени (до 65-78 часов).

Снижение экспрессии рецептора CD22 на В-лимфоцитах (табл. 1) отмечалось в интервалах времени: 27-36 часов 10% [8,12], 51-64 часов 4,5% [4,5], 65-78 часов 2,5% [2, 3] ($p < 0,001$) и спустя 17-26 часов 12% [10, 14], 37-50 часов после наступления смерти 8% [6, 9] ($p < 0,01$).

Регрессионный анализ данных проводили с помощью программы Statgraphics 2.1.

В результате получили уравнение (1), по которому, зная процент содержания CD22 лимфоцитов, определяли срок ДНС.

$$t = 81,6148 - 40,46 \times a, \quad (1)$$

где t — ДНС; a – процент содержания CD22 лимфоцитов.

Построение осуществляли в линейной регрессионной зависимости. Коэффициент корреляции = -0,9961; $p < 0,001$.

Пример использования, предложенного нами метода.

Женщина, 44 года, умершая от множественных повреждений. Исследуется кровь в промежутке времени от 37 часов до 43 часов после наступления смерти. Исследованием определяем содержание В-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD22 (8%). Используя формулу, находим, что с момента наступления смерти прошел 41 час.

Заключение

В ходе проведенных исследований крови, в динамике от трупов людей, умерших в результате механических травм и асфиксий, отмечено статистически достоверное снижение содержания В-лимфоцитов. Такая динамика изменения экспрессии CD22 В-лимфоцитами сохраняется до трех суток, что имеет прикладное значение для судебно-медицинской практики.

Преимущество использования эритроцитарного диагностикума с моноклональными антителами для определения ДНС заключается в простоте метода и возможности проведения реакции в стандартных условиях.

Литература

- Swift, B. Methods of time since death estimation within the early post-mortem interval / B. Swift // *The journal of Homicide and major incident investigation*. – 2010, Vol.6. – Is.1. – P. 97-112.
- Пиголкин, Ю.И. Современные методы определения давности наступления смерти / Ю.И. Пиголкин, Д.В. Богомолов, А.А. Коровин // *Судебно-медицинская экспертиза*. – 1999. – Т.42, № 3. – С. 31-33.
- Витер, В.И. Современное состояние проблемы давности наступления смерти / В.И. Витер, В.Ю. Толстоуцкий // *Казан. мед. журн.* – 1994. – С. 320-324.
- The estimation of the death en early postmortem period / C. Henssge [et al.]. – London: Edward Arnold, 2002. – 271 p.
- Evaluation of postmortem oxymetry with reference to the cause of death / H. Maeda [et al.] // *Forensic Science International*. – 1997. – Vol. 87. – P. 201-210.
- 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, N. Arican [et al.] // *Forensic Science International*. – 2001. – Vol.124, N 1. – P. 25-51.
- Mohammed, M.A. Blood Changes as a Possible Tool for Estimation of the postmortem Interval / M.A. Mohammed // *Thesis, faculty of medicine. Cairo University*. – 2004. – P. 43-44.
- Морфометрические подходы к диагностике давности наступления смерти / А.А. Коровин [и др.] // *Суд. мед. экспертиза*. – 2001. – № 1. – С. 3-5.
- Cataneo, C. Infrared tympanic thermography as a substitute for a probe in the evaluation of ear temperature for post-mortem interval determination: a pilot study / C. Cataneo // *Journal of Forensic and Legal medicine*. – 2009. – Vol.16. – P. 215-217.
- Особенности термометрического исследования трупа на месте его первоначального обнаружения / А.Ю. Вавилов [и др.] // *Проблемы экспертизы в медицине*. – 2005. – № 2. – С. 15-17.
- Вавилов, А.Ю. Судебно-медицинские аспекты посмертной гемодинамики: Монография / А.Ю. Вавилов, А.А. Халиков, С.В. Щепочкин. – Ижевск-Уфа: Экспертиза, 2004. – 80 с.
- Щепочкин, О.В. О перспективах посмертной термометрии головного мозга для определения давности наступления смерти / О.В. Щепочкин, А.Ю. Вавилов, А.Л. Костылев // *Труды молодых ученых ИГМА*. – Ижевск. экспертиза, 1999. – С. 21-23.
- Sabucedo, A.J. Estimation of the postmortem interval using the protein marker cardiac Troponin I / A.J. Sabucedo, K.G. Furton // *Forensic Science international*. – 2003. – Vol. 134, N 1. – P. 55-62.
- Querido, D. Linearization of the relationship between postmortem plasma chloride concentration and postmortem interval in rats / D. Querido // *Forensic Science International*. – 1990. – Vol.45, N 1. – 117 p.
- Untefer, S. Evaluation of an electrolyte analyzer for measurement of ionized calcium and magnesium concentrations in blood, plasma and serum of dogs / S. Untefer // *Am. J. Vet. Res.* 2004. – Vol.65, N 2. – P. 183-187.
- Decomposition chemistry of human remains: a new methodology for determining the post-mortem interval / A.A. Vass [et al.] // *Journal of Forensic Sciences*. – 2002. – Vol. 47, N 3. – P. 542-553.
- Schleyer, F. Todeszeitbestimmung in fruh-postmortalen Intervall / F. Schleyer // *Gerichtliche Medizin / Ed B. Mueller B.* – Berlin: Heidelberg. Springe, 1975. – Vol.1. – P. 55-62.
- Ботезату, Г.А. Посмертная динамика остаточного азота в сыворотке крови трупов лиц, погибших от травмы грудной клетки и живота / Г.А. Ботезату, Г.Х. Котеля, В.Г. Ункуца // *Вопросы судебной медицины экспертной практики*. – Чита, 1977. – С. 43-44.
- Ушаков, В.В. Динамика активности холинэстеразы трупной крови / В.В. Ушаков, А.М. Наумова // *Давность происхождения процессов и объектов суд.-мед. экспертизы и вопросы переживаемости тканей и органов*. – М.: 2 МОЛГМИ, 1973. – С. 22-23.
- How and why does the platelet count in postmortem blood change during the early postmortem interval / H. Thomsen [et al.] // *Forensic Science international*. – 1999. – Vol. 101, N 3. – P. 185-194.
- Казарновская, М.Л. Лимфоциты крови в условиях посмертного аутолиза / М.Л. Казарновская // *Репродукция лимфоцитов трупной крови*. – Кишинев: Штиинца, 1983. – С. 22-37.
- Bardale, R. Evaluation of morphological changes in blood cells of human cadaver for the estimation of postmortem interval / R. Bardale, R. Dixit // *Medical journal issues contents editorial board*. – 1999. – Vol. 7, N 2. – P. 1-6.
- Сафин, Р.Я. Применение иммунологических методов исследования трупной крови для определения давности наступления смерти / Р.Я. Сафин // *Есте-*

- ствознание и гуманизм: сб. науч. трудов; под ред. Н.Н. Ильинских. – Томск, 2006. – Т. 3, № 2. – С. 94-95.
24. Зависимость иммунных показателей крови умерших от заболеваний в динамике раннего посмертного периода / В.И. Костылев [и др.] // Вопросы теории и практики суд.-мед. экспертизы. – Запорожье, 1999. – С. 76-77
25. Костылев, В.И. Реакция лимфоцитов к бласттрансформации в ранние сроки после смерти / В.И. Костылев // Материалы II Все союз. съезда судебных медиков. – Иркутск, 1987. – С. 236-237.
26. Sebastiao, A.M. Посмертна динаміка вмісту імунних показників розеткоутворення крові осіб, що загинули від странгуляційної асфіксії / А.М. Sebastiao // Укр. судово-мед. вісник. – 2000. – № 2. – С. 26-27.
27. Костылев, В.И. Влияние алкоголя на состояние иммунных показателей при установлении давности наступления смерти / В.И. Костылев, Д.В. Костылев, О.В. Дунаев // Вісник МВС України. Спец. вип. – 1999. – № 2. – С. 43-45.
28. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
29. Денисенко, А.Г. Определение функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов для установления давности наступления смерти / А.Г. Денисенко // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 161-166.
30. Денисенко, А.Г. Некоторые показатели Т-клеточного иммунитета в различные промежутки после наступления смерти / А.Г. Денисенко // Вестн. ВГМУ. – 2010. – Т. 10, № 4. – С. 146-152.
31. Новиков, Д.К. Методы определения Т- и В-лимфоцитов диагностикумами на основе моноклональных антител / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, В.В. Янченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 31-33.
32. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – С. 9-312.

Поступила 22.01.2011 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ДЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ И РЕМИНЕРАЛИЗАЦИИ ЭМАЛИ ЗУБОВ

БУТВИЛОВСКИЙ А.В.*, БАРКОВСКИЙ Е.В.** , КАРМАЛЬКОВА И.С.***

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

Центральная научно-исследовательская лаборатория ,*

*кафедра общей химии** ;*

*ГУ «Республиканская клиническая стоматологическая поликлиника»****

Резюме. В статье рассмотрены современные представления о химическом составе эмали зубов, ее свойствах и механизмах минерализации. Большое внимание уделено изоморфным и изоионным замещениям в структуре апатитов, этапам проникновения веществ в них, химическим основам деминерализации твердых тканей зуба и условиям восстановления их минерального состава под воздействием ротовой жидкости и реминерализующих растворов.

Ключевые слова: деминерализация, реминерализация, химический состав эмали зуба, проницаемость эмали.

Abstract. In this article modern conceptions of chemical composition of teeth enamel, its properties and mechanisms of mineralization are surveyed. Great attention is given to isomorphous and isoionic substitutions in the structure of apatites, the stages of substances penetration into them, chemical foundations of tooth hard tissues demineralization and conditions of their mineral composition restoration under the influence of oral fluid and remineralizing solutions.

В основе патогенеза начального кариеса лежит деминерализация эмали под воздействием кислот, продуцируемых микроорганизмами зубного налета. Процесс деминерализации приводит к возникновению узких воронкообразных дефектов с диаметром входа около 10 нм (ширина 2-х кристаллов апатита), глубиной 1000 нм. При прогрессировании деминерализации, приводящей к стиранию краев воронок, размер дефекта достигает длины средних волн видимого спектра (около 500 нм) и становится заметен визуально (меловидное пятно) [3].

Известно, что вероятность исчезновения кариозного пятна определяется сохранностью белковой матрицы, размером и степенью его деминерализации, составом и свойствами ротовой жидкости, а также грамотным проведением реминерализующей терапии, основанном на знании состава и свойств эмали, механизмов потери и накопления в ней минеральных компонентов.

Химический состав эмали

Эмаль состоит из органического, неорганического вещества и воды. Вода составляет 3,8-4,3% от массы эмали и содержится в двух формах – свободной и связанной. Свободная вода (0,8-1%) испаряется при нагре-

Адрес для корреспонденции: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. Тел. 8 (017) 272-78-52, тел. моб. 8 (029) 565-50-00 – Бутвиловский А.В.

вании до 105°C, а связанная (3-3,3%) образует гидратную оболочку кристаллов апатитов и испаряется лишь при 750°C.

Согласно общепринятым данным неорганические вещества составляют 98,7% от сухой массы эмали, а на долю органических веществ приходится лишь 1,3% [10].

Неорганическая часть эмали представлена апатитами и неапатитными формами (менее 2%; $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, CaCO_3 , MgCO_3 и др.). Состав апатитов может быть представлен формульной единицей $\text{A}_5(\text{BO}_4)_3\text{X}$, где А – это Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , K^+ , Na^+ *; В – Р, As, Si, С и X – F^- , OH^- , Cl^- , CO_3^{2-} . Необходимо отметить отличительную особенность карбонатных замещений в апатитах – их локализацию в двух анионных позициях (А-тип – в позиции X, В-тип – в позиции BO_4).

К основным апатитам эмали относятся гидроксиапатит (75%), карбонапатит (19%), хлорапатит (4,4%) и фторапатит (0,66%). Простейший состав гидроксиапатита выражается формульной единицей $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$. В состав элементарной ячейки кристалла гидроксиапатита входят две формульные единицы $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ **.

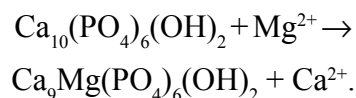
Основным структурным элементом апатитов являются фосфатные тетраэдры PO_4 , формирующие жесткий каркас. Ионы кальция занимают в структуре апатитов две кристаллографически разные позиции. Каждый из ионов Ca^{2+} связан с 9 атомами кислорода тетраэдров, ионы Ca^{2+} связывают ионы кислорода PO_4 -групп с анионом (F^- , OH^- , Cl^-) осевого канала [2]. Таким образом, уточненная формула структуры апатитов кальция может быть представлена как $(\text{Ca}1)_4(\text{Ca}2)_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$.

В структуре гидроксиапатита молярное соотношение кальция и фосфора составляет 10/6=1,67. Значение кальций/фосфорного коэффици-

циента может колебаться в пределах от 1,33 до 2,0 [5] по двум причинам:

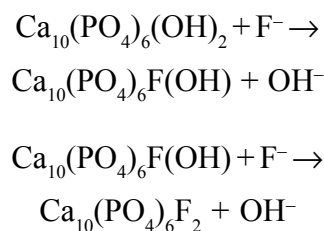
1) теоретическое отношение кальция к фосфору соответствует составу одной элементарной ячейки или монокристалла бесконечно больших размеров, а реальные кристаллы очень малы и их состав определяется составом ограничивающих его плоскостей;

2) модификации апатита. Например, в результате изоморфных замещений ионы кальция могут замещаться на ионы бария, магния, хрома, гидроксония (H_3O^+) или ионы других элементов с близкими свойствами, что приводит к уменьшению коэффициента Ca/P:

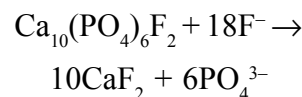


Так, образовавшийся в результате данной реакции апатит содержит 9 атомов кальция и 6 атомов фосфора, их молярное соотношение составляет 9/6=1,5.

Замещение гидроксильной группы ионами фтора не изменяет данного соотношения и приводит к возникновению кислотоустойчивых производных – гидроксифторапатита и фторапатита:



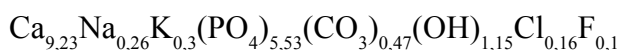
Воздействие высоких концентраций фтора, особенно в кислой среде приводит к разрушению апатита с образованием практически нерастворимого фторида кальция:



Модель химического состава неорганического вещества эмали зубов, основанную на учете только основных элементов, была предложена Ф. Дриссенсом (1978) и может быть представлена как:

* Компенсация заряда при замещении двухзарядного Ca^{2+} однозарядными ионами K^+ , Na^+ происходит, как правило, за счет замещения фосфатного аниона PO_4^{3-} ионом карбоната CO_3^{2-} .

** При описании структуры гидроксиапатита, хлорапатита и фторапатита уместно использовать символичные записи вида $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{Cl}_2$, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ соответственно, поскольку они отражают состав гексагональных элементарных ячеек.



Согласно модели, предложенной в 1997г. [9] и учитывающей еще и вакансии в катионных и анионных подрешетках, химический состав неорганического вещества эмали выглядит следующим образом:



Реакционная способность апатитов определяется их зарядом. Так в десятикальциевом апатите количество зарядов у положительно заряженных ионов ($2^+ \times 10 = 20^+$) равно количеству отрицательно заряженных ионов ($3 \times 6 + 1 \times 2 = 20^-$). Поскольку кристаллическая решетка апатитов не является идеальной, то в ней могут встречаться дефекты по любому из составляющих ее ионов (в анионной и катионной подрешетках). Так, например в восьмикальциевом апатите зарядов у положительно заряженных ионов ($2^+ \times 8 = 16^+$) значительно меньше количества отрицательно заряженных ионов ($3 \times 6 + 1 \times 2 = 20^-$), в результате чего апатит приобретает отрицательный заряд и повышенную реакционную способность. Значительно реже в апатите могут наблюдаться дефекты в анионных подрешетках, что приведет к появлению положительного заряда.

По данным разных исследователей процентные соотношения компонентов эмали могут отличаться, что связано с тем, что в системе “эмаль-слюна” протекают гетерогенные равновесия.



При закислении околозубной среды образовавшиеся при диссоциации гидроксиапатита ионы OH^- будут взаимодействовать с ионами H^+ с образованием H_2O и таким образом химическое равновесие приведенной выше реакции будет смещаться вправо (деминерализация). При условии, что околозубная среда будет пересыщена ионами Ca^{2+} , PO_4^{3-} , OH^- равновесие реакции будет смещаться влево (минерализация).

Каждый кристалл апатита покрыт гидратной оболочкой толщиной 1 нм. Таким об-

разом, любое проникновение веществ в кристалл связано с преодолением данной оболочки и протекает в 3 стадии:

1) Ионный обмен между гидратной оболочкой и окружением кристалла протекает за несколько минут, в его основе лежит процесс диффузии. В результате в гидратной оболочке накапливаются ионы, способные нейтрализовать заряд апатита (Ca^{2+} , Sr^{2+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} и др.).

2) Ионный обмен между гидратной оболочкой и поверхностью кристалла протекает часы. Некоторые ионы перемещаются с поверхности апатита в гидратный слой, а на их место встраиваются другие ионы из гидратного слоя (чаще ионы Ca^{2+} , Sr^{2+} , Na^+ , PO_4^{3-} , F^- , CO_3^{2-}), что приводит к нейтрализации заряда кристалла.

3) Внутрикристаллический обмен длится дни и месяцы. Внедрение ионов вглубь кристалла возможно лишь для ионов Ca^{2+} , Sr^{2+} , PO_4^{3-} , F^- [1].

Выделяют 4 порядка структуры апатитов:

I – ячейка гидроксиапатита (относительная формульная масса около 1000).

II – кристалл гидроксиапатита, состоящий приблизительно из 2500 ячеек (относительная формульная масса около $1000 \times 2500 = 2500000$).

III – эмалевая призма, начинающаяся у эмалево-дентинной границы и идущая к поверхности эмали, состоит из тысяч и миллионов кристаллов [6].

IV – пучок эмалевых призм.

Содержание химических элементов варьирует и в пределах слоев эмали. Так в поверхностном слое (по сравнению с подповерхностным) содержится больше кальция, фосфора и фтора, что и обуславливает его высокую твердость. Такое распределение имеет химическое обоснование, так, например, попадающие на поверхность зуба ионы фтора имеют высокую активность и быстро взаимодействуют с ионами кальция, не успевая проникнуть в более глубокие слои эмали. В подповерхностном слое, напротив увеличивается относительное содержание магния, натрия и карбонат-ионов. Ионы стронция, меди, алюминия и калия равномерно распределены по всей толще эмали [4].

В среднем на долю кальция (табл.) приходится 35-40% массы эмали, на долю фосфо-

ра – 16-18%, фтора – 5×10^{-5} – $5 \times 10^{-3}\%$, содержание железа, цинка, меди, стронция и свинца незначительно и колеблется в пределах от 10^{-5} до $10^{-4}\%$.

Содержание неорганических веществ в эмали постоянных и временных зубов имеет определенные отличия. Так, содержание кальция в этой ткани постоянных зубов больше (36,4%), чем в таковой временных (35,0%). Более высокое содержание фосфора напротив характерно для временных зубов (18,5%) по сравнению с постоянными (17,4%).

Среди органических веществ эмали примерно третья часть по массе приходится на белки (0,25-0,45%). Белок в эмали содержится в малом количестве (0,5-4%) и отличается от белка дентина и цемента низким содержанием пролина, оксипролина и глицина. Белковые компоненты эмали зубов подразделяются на группы:

- белки, нерастворимые в кислотах и ЭДТА (амелогенины, молекулярная масса 30 кДа),
- водорастворимые белки (энамелины, молекулярная масса 50-70 кДа, предположительно остаточный компонент эмалевого органа),
- кальций-связывающий белок эмали (КСБЭ, молекулярная масса 20 кДа; в эмали зубов человека превалирует мономерный КСБЭ по сравнению с высокомолекулярным агрегатом).

По мере созревания эмали содержание белка в ней падает приблизительно в 100 раз. В эмали также обнаружены пептиды и сво-

бодные аминокислоты (глицин, валин, пролин, оксипролин).

Говоря о химическом составе эмали необходимо упомянуть об энамелоиде – фазе, располагающейся на границе раздела фаз между эмалью и дентином. Эта фаза состоит из кристаллов апатита, аналогичных таковым эмали, но располагающихся в органической матрице коллагена как в дентине и костной ткани [8].

Химические основы минерализации эмали

Минерализация – образование минеральных компонентов по принципу выпадения осадка из раствора. Известно, что в живых организмах процесс минерализации осуществляется только на белковых матрицах. Функцию такой матрицы в эмали зуба выполняет кальций-связывающий белок, фиксированный на волокнах амелогенинов («мягкий скелет» эмали).

При взаимодействии растворимых мономеров КСБЭ с ионами кальция (одна молекула может связать 8-10 ионов кальция) происходит их полимеризация и образуется нерастворимая в нейтральной среде трехмерная белковая сеть. Функциональные группы КСБЭ (вероятно, фосфат фосфосерина, свободные карбоксильные группы аспартата и глутамата, связанного с белком цитрата и др.) образуют центры (ядра) первичной нуклеации при кристаллизации. КСБЭ может связывать прямо не более 2,5-5,0% минеральной фазы эмали. Затем

Таблица

Сравнение неорганических компонентов эмали, дентина и гидроксиапатита (вес.%) [2, 9]

Компонент	Эмаль	Дентин	Гидроксиапатит
Минерал в ткани	97	72	-
Органика в ткани	1,5	20	-
Ca ²⁺	37,6	40,3	39,6
P ⁵⁺	18,3	18,6	18,5
Ca/P, ат%	1,59	1,67	1,67
CO ₃ ²⁻	3,5	5,6	-
F ⁻	0,01	0,07	-

происходит дальнейшая усиленная минерализация за счет гомогенной эпитаксии (осаждение на активных центрах) гидроксиапатита в уже сформированных зонах минерализации. КСБЭ и, возможно, амелогенины ориентируют ход кристаллизации, обеспечивая упорядоченность и равномерность структуры эмали и последовательность ее формирования [7].

Проницаемость эмали является одним из ее важнейших свойств, отражает уровень в ней физико-химических процессов и способствует поддержанию ее гомеостаза. Проницаемость эмали обеспечивается благодаря наличию в ней микропространств, заполненных водой, по которым способны проникать вещества в зависимости от их радиуса. Некоторые органические вещества (например, лизин) поступает в эмаль в основном по ламеллам. Одним из основных механизмов, обеспечивающих перемещение ионов в водной фазе эмали, принято считать осмотическое давление. Оно возникает из-за значительной разности концентраций ряда ионов на поверхности эмали и в эмалевой жидкости.

Проницаемость эмали необходимо рассматривать в двух направлениях: ротовая жидкость → эмаль и пульпа → дентин → эмаль. Большинство исследователей сходятся на том, что основным источником для поступления веществ в эмаль является ротовая жидкость. Так благодаря ее пересыщенности по отношению к ионам, входящим в состав основных компонентов эмали (Ca^{2+} , HPO_4^{2-} и F^-), преимущественно обеспечивается трофика эмали.

В прошлом столетии была изучена проницаемость эмали для большого количества ионов (калия, кальция, фтора, стронция, фосфат-ионов и т.д.) и ряда органических веществ (аминокислот и углеводов).

На проницаемость эмали оказывают влияние следующие факторы [1]:

1. *Постэруптивный возраст зуба.* Уровень проницаемости снижается с увеличением возраста, что связано с поступлением минеральных компонентов из слюны и отложением их в эмаль в процессе ее созревания.

2. *Деминерализация эмали.* Проницаемость увеличивается пропорционально степени деминерализации эмали.

3. *Кислотность среды.* При уменьшении pH наблюдается увеличение проницаемости эмали. Происходящий в зубном налете процесс гликолиза обеспечивает закисление среды и таким образом повышает проницаемость эмали.

4. *Ротовая жидкость.* В присутствии ротовой жидкости происходит уменьшение проницаемости эмали, что обусловлено наличием в ней муцина.

5. *Свойства проникающего вещества.* Проницаемость эмали для вещества определяется его биологической активностью, способностью связываться с элементами эмали, путем проникновения. По данным W. Newman & M. Newman (1961), коэффициент активности ионов Cl^- , F^- , OH^- , K^+ , NO_3^- равен 0,72, Ca^{2+} – 0,36, Ba^{2+} – 0,33, PO_4^{3-} – 0,06. Из органических веществ наибольшая проницаемость свойственна лизину, меньшая – глицину и наименьшая – глюкозе. Согласно мнению П.А. Леуса (1970), проницаемость эмали для неорганических и органических веществ отличается и не зависит от размера молекулы.

6. *Структура и состав эмали.* Зубы человека менее проницаемы, чем зубы животных. Проницаемость зубов человека снижается в следующем ряду: непрорезавшиеся → постоянные с незрелой эмалью → молочные → постоянные после завершения минерализации эмали.

7. *Групповая принадлежность, поверхность, участок зуба.* Проницаемость минимальна у резцов, максимальна у моляров, язычная поверхность более проницаема, чем вестибулярная, пришеечная область вестибулярной поверхности более проницаема.

8. *Ферменты.* Гиалуронидаза обладает способностью увеличивать проницаемость эмали, а щелочная фосфатаза – снижать ее. В качестве источников ферментов могут выступать как слюна, так и микроорганизмы.

9. *Физические факторы.* Воздействие электрического тока и ультразвука значительно увеличивает проницаемость эмали.

Деминерализация эмали

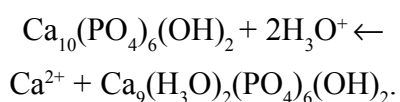
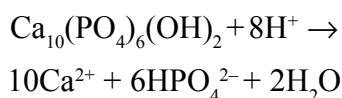
Деминерализация – потеря части минеральных компонентов. Поскольку ротовая жидкость сильно пересыщена ионами Ca^{2+} и PO_4^{3-} ,

то естественные колебания их концентраций оказывают слабое влияние на скорость де- и реминерализации. Таким образом, решающее влияние на растворение и кристаллизацию апатита оказывает концентрация гидроксильных ионов, то есть:



Установлено, что при снижении pH до уровня 5,5 и ниже скорость деминерализации гидроксиапатита значительно превышает таковую реминерализации [3]. Основным источником кислот являются микроорганизмы зубного налета.

Благодаря наличию ионного обмена протоны (ионы гидроксония) до определенного предела могут поглощаться эмалью без разрушения ее структуры. Леонтьев В.К. и Вершинина О.И. установили, что деминерализация эмали в кислых средах *in vitro* идет с преимущественным выходом ионов Ca^{2+} по сравнению с ионами PO_4^{3-} , т. е. процесс растворения сопровождается избирательной декальцинацией эмали и предположили параллельное течение двух реакций [1]:



Таким образом, эмаль является своего рода буферной системой по отношению к кислотам, действующим на ее поверхности. Вытесняя Ca^{2+} , ионы $\text{H}^+/\text{H}_3\text{O}^+$ связываются гидроксиапатитом. При этом структура гидроксиапатита сохраняется, но уменьшается его способность противодействовать кислоте из-за снижения избытка Са. Падение молярного кальций-фосфорного соотношения ниже 1,30 указывает на разрушение кристаллической решетки гидроксиапатита, исчерпание резерва кальция и неспособность эмали далее противостоять растворению. Таким образом, величина Са/Р коэффициента является показателем резистентности эмали к действию кислоты.

Степень деминерализации эмали связана с размером кариозного пятна по принципу: чем больше размер пятна, тем более выражена потеря кальция и фосфора. Деминерализация во всех слоях эмали прогрессирует в следующей последовательности: светло-коричневое → коричневое → черное кариозное пятно. Деминерализация при кариесе уменьшается в направлении от поверхности эмали к эмалево-дентинному соединению.

Условия реминерализации эмали

Реминерализация – восстановление минеральных компонентов эмали зуба за счет слюны или реминерализующих растворов. Теоретическим обоснованием реминерализации в профилактике и терапии кариеса является доказательство преобладания деминерализации эмали с сохранением в ней белковой матрицы на ранних стадиях кариеса и данные о возможности поступления различных веществ в эмаль.

Фазы реминерализации эмали

1) Доставка реминерализующих средств, содержащих ионы, предназначенные для замещения дефектов в кристалле апатита. Для протекания данной фазы необходимо подготовить поверхность эмали, удалив твердые и мягкие зубные отложения. Считается целесообразной и обработка поверхности эмали растворами слабых кислот для растворения карбонатных групп апатитов и их последующего замещения на фосфатные группы.

2) Проникновение ионов, предназначенных для реминерализации с поверхности эмали в гидратный слой кристаллов апатита.

3) Проникновение ионов из гидратного слоя на поверхность кристаллов апатита. Скорость второй и третьей фазы зависит от многих факторов: заряда, ионного радиуса, активности, химических свойств, концентрации ионов, состояния поверхности гидроксиапатита, ее заряда, наличия дефектов кристаллической решетки, концентрации ионов на поверхности.

4) Проникновение ионов с поверхности в глубину кристалла. Эта фаза является самой длительной и может осуществляться только за

счет дефектов кристаллической решетки, изоионных или изоморфных замещений в кристаллической решетке гидроксиапатита. Дефект кристаллической решетки преимущественно замещается тем ионом, который ранее был на этом месте, или сходным по ионному радиусу и химическим свойствам по принципу компенсации заряда. Так, место иона кальция может быть занято Ca^{2+} , Mg^{2+} , Ba^{2+} , H_3O^+ , фосфат-иона – PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , иона гидроксила – OH^- , F^- , Cl^- .

Установлено, что при концентрации фтора в питьевой воде 0,2-0,3 мг/л, критическое рН реминерализации составляет 5,5 (при более высоких значениях рН происходит – реминерализация, более низких – деминерализация). Однако путем компенсации ионами фтора недостатка гидроксильных ионов можно обеспечить реминерализацию при рН 4,5-5,5.

Зная химический состав и фазы реминерализации эмали, можно сформулировать следующие требования к идеальному реминерализующему средству:

- Длительная ретенция на поверхности эмали.

- Содержание ионов, способных к проникновению вглубь кристалла (Ca^{2+} , Sr^{2+} , PO_4^{3-} , F^-) и при этом не образующих модификации апатитов, способствующих развитию кариеса или нарушающих ход физико-химических и обменных процессов в тканях зуба (Ca^{2+} , PO_4^{3-} , F^-).

- Содержание минеральных веществ в ионизированном состоянии в концентрациях, превышающих их концентрации в гидратном слое.

- Соотношение кальция и фосфора 1,67 и выше, что обеспечит формирование апатитоподобных структур (при меньшем соотношении образуются другие кальций-фосфорные соединения).

- Низкая концентрация ионов фтора (0,1 мг/л), способствующая преципитации апатитов (высокая концентрация определяет образование нерастворимого фторида кальция, при отсутствии ионов фтора формируются растворимые субстанции – например, октакальцийфосфат).

Несмотря на большое количество созданных к настоящему времени соединений, препаратов, методик их применения, поиск и ап-

робация новых средств для проведения реминерализующей терапии не теряют свою актуальность и востребованность в практическом здравоохранении.

Однако эффективность данного поиска, равно как и применения существующих препаратов для реминерализующей терапии кариозных поражений зависит от знания химических основ деминерализации и реминерализации эмали, что позволяет нам надеяться, что данная статья будет полезна исследователям и врачам-стоматологам.

Литература

1. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е. В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Медицина. – 1991. – 304 с.
2. Данильченко, С. Н. Структура и свойства апатитов кальция с точки зрения биоминералогии и биоматериаловедения (обзор) / С.Н. Данильченко // Вісн. СумДУ. Сер. Фізика, математика, механіка. – 2007. – № 2. – С. 33-59.
3. Кнаппвост, А. Мифы и достоверные факты о роли фтора в профилактике кариеса. Глубокое фторирование / А. Кнаппвост // Стоматология для всех. – 2001. – №3. – С. 38-42.
4. Леонтьев, В.К. Кариес и процессы минерализации (разработка методических подходов, молекулярные механизмы, патогенетическое обоснование принципов профилактики и лечения): автореф. ... дис. д-ра. мед. наук: 14.00.21 / В.К. Леонтьев. – Омск, 1978. – 45 с.
5. Терехова, Т.Н. Современные данные о составе, структуре и свойствах твердых тканей зуба / Т.Н. Терехова // Современ. стоматология. – 2002. – № 1. – С. 27-31.
6. Терапевтическая стоматология детского возраста / Л.А. Хоменко [и др.]. – Киев: Изд-во «Книга плюс», 2007. – 813 с.
7. Чиркин, А.А. Биохимия: учебное руководство / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – М.: Мед. лит., 2010. – С. 593-603.
8. Dorozhkin, S.V. Calcium orthophosphates / S.V. Dorozhkin // J. Mater. Sci. – 2007. – Vol. 42. – P. 1061-1095.
9. Elliot, J. C. Calcium phosphate biominerals / J.C. Elliot // Phosphates: geochemical, geobiological and materials importance. Series: Reviews in mineralogy and geochemistry / Eds. M. J. Kohn, J. Rakovan, J. M. Hughes. – 2002. – Vol. 48. – Mineralogical Society of America, Washington, DC. – P. 427-454.
10. Jenkins, G.N. The physiology and biochemistry of the mouth / G.N. Jenkins. – 4th ed. – Oxford, 1978. – 599 p.

Поступила 16.11.2010 г.

Принята в печать 18.02.2011 г.

© ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П., КАВЕЦКИЙ В.П., 2011

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К УСТРАНЕНИЮ МАЛЫХ ДЕФЕКТОВ ЗУБНОГО РЯДА

ЧЕРНЯВСКИЙ Ю.П.*, КАВЕЦКИЙ В.П.**

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

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
кафедра общей стоматологии***

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к устранению малых включенных дефектов зубных рядов. Дана оценка приоритетности использования наиболее распространенных в Республике Беларусь классических и альтернативных замещающих методик. Изучены особенности выбора предлагаемых конструкций врачами-стоматологами в зависимости от стажа и места работы. Сопоставлены рекомендации по замещению малых дефектов зубного ряда врачами-стоматологами различной специализации. Определены закономерности выбора восстановительных конструкций врачами-стоматологами в различных клинических ситуациях. Даны практические рекомендации.

Ключевые слова: малые дефекты зубного ряда, адгезивные протезы, анкетирование, имплантация.

Abstract. The article deals with modern approaches to correction of minor dentition defects. The priority of using the conventional and alternative replacement techniques that are most widely spread in the Republic of Belarus has been assessed. The peculiarities of choosing the constructions proposed by the dentists depending on their experience and place of work have been studied. Recommendations for correction of minor dentition defects given by the dentists of different specialization have been compared. The choice of restorative constructions made by dentists in various clinical situations has been grounded. Practical recommendations have also been given.

Актуальная проблема современной стоматологии - восстановление целостности зубного ряда при частичных включенных дефектах малой протяженности [1]. Малый дефект зубного ряда может не вызывать значительного нарушения жевательной функции, однако с течением времени в полости рта развивается деформация зубного ряда и прикуса, а также серьезные эстетические нарушения [2]. Исторически данную пробле-

му решали с помощью классических мостовидных протезов, изготовление которых предполагает сошлифовывание твердых тканей опорных зубов, а в некоторых ситуациях проводится их депульпирование, что абсолютно не физиологично при наличии интактных опорных зубов.

Современная стоматология, для восстановления целостности зубного ряда, при потере отдельных зубов предлагает альтернативные методы лечения: операцию имплантации отдельных зубов, использование частичного съемного пластинчатого протеза (ЧСПП), адге-

Адрес для корреспонденции: 210029, г. Витебск, ул. Правды, д. 66, корп. 1, кв. 143. Тел. моб.: 8 (029) 621-18-28 – Чернявский Ю.П.

живные мостовидные протезы на волоконных (АМПв) и цельнолитых основах (АМПц) [3, 4].

Цель исследования - оценить частоту рекомендаций к использованию различных методов восстановления целостности зубного ряда при малых частичных включенных дефектах.

Методы

Для оценки частоты рекомендаций различных видов конструкций и методов устранения единичных включенных дефектов зубного ряда в практическом здравоохранении нами была разработана специальная анкета для врачей, включающая 28 вопросов. Она содержит общие сведения (возраст, стаж и место работы) и специальные, касающиеся выбора замещающих конструкций в различных клинических ситуациях. Анкетный опрос осуществлялся раздаточным способом. Исследователь лично вручал анкету респондентам и ожидал её заполнения. Инструкции по заполнению анкеты излагались в устной форме непосредственно перед началом анкетирования. Обработка полученной информации проводилась с применением методов описательной статистики. Было опрошено 258 врачей-стоматологов различной специализации, проходивших курсы повышения квалификации на кафедре общей стоматологии БелМАПО в 2006-2008 гг. Средний врачебный стаж респондентов составил 18,09 года. Стоматологические специальности врачей-стоматологов: терапевт – 183 человека (70,93%), ортопед – 33 (12,79%), врач-стоматолог, ведущий общий прием – 42 (16,28%).

Место работы опрошенных врачей: государственные поликлиники - 139 человек (53,88%), платные кабинеты государственных стоматологических поликлиник - 27 человек (10,47%), частные кабинеты - 65 человек (25,19%); здравпункты, кабинеты на предприятиях - 27 человек (10,47%).

Результаты и обсуждение

На основании результатов анализа анкет установлено, что в своей профессиональной деятельности 85 врачей-стоматологов (32,95%) всегда рекомендуют устранение одиночного

включенного дефекта зубного ряда своим пациентам, 166 врачей (64,34%) рекомендуют устранение одиночного включенного дефекта зубного ряда ортопедической конструкцией в зависимости от клинической ситуации, 7 врачей-стоматологов (2,7%) считают необязательным восстановление целостности зубного ряда при малом включенном дефекте.

Та же тенденция к необязательности восстановления целостности зубного ряда в случае одиночного включенного дефекта прослеживается у опрошенных врачей и при выборе замещающей конструкции применительно к себе. При ответе на вопрос: «Какую замещающую конструкцию Вы бы выбрали для себя в случае одиночного включенного дефекта зубного ряда?» - 7,07% врачей написали «никакую».

Большинство опрошенных врачей (83,4%, т.е. 211 чел.) во время планирования лечения предлагают своим пациентам выбор из всего спектра реконструктивных мероприятий при одиночном включенном дефекте зубного ряда. Почти всегда (97,29%) проводится мотивация пациента и разъяснение преимуществ и недостатков различных методов восстановления целостности зубного ряда. Традиционно чаще врачи стоматологи рекомендуют устранение одиночного включенного дефекта зубного ряда во фронтальном отделе – в 36,6% случаев, что связано с серьезными эстетическими недостатками, во фронтальном и боковом – в 45,6%, и в боковом отделе – в 17,6% случаев.

Использование традиционных мостовидных протезов рекомендуется: во фронтальном отделе зубного ряда – в 36,5% (в том числе металлокерамических протезов (МКП-30,1%), штампованно-паянных протезов (ШПП-6,4%), в жевательном отделе зубного ряда – в 49,1% (в том числе МКП-37,4%, ШПП-11,7%), что объясняется повышенной жевательной нагрузкой в боковом отделе зубного ряда (табл. 1).

Однако при наличии интактных опорных зубов традиционные мостовидные протезы врачи рекомендуют в 2 раза реже – лишь в 22,97% случаев. Это связано с необходимостью значительного препарирования твердых тканей

Таблица 1

Частота рекомендаций замещающих конструкций, %

Вид протеза	Группа зубов			Применительно к себе
	Фронтальные	Жевательные	Интактные	
МКП	30,1	37,4	16,57	9,09
ШПП	6,4	11,7	6,4	0
Операция имплантации	19,06	18,6	24,58	29,34
ЧСПП	12,4	13,42	17,13	7,43
АМПл	9,53	11,24	12,84	3,13
АМПв	22,35	7,55	22,7	44,21

опорных зубов, их возможного депульпирования, а также с повышенной психологической нагрузкой на пациента. А выбор этой конструкции применительно к себе, в случае одиночного включенного дефекта зубного ряда, лишь 9,09% врачей подтверждает наши выводы.

Среди опрошенных курсантов лишь в 65,38% лечебных стоматологических учреждений есть возможность оказания ортопедической помощи, зуботехнических лабораторий (литейных) еще меньше – 47,54%. Поэтому некоторые респонденты, несмотря на низкую эстетичность, вынуждены рекомендовать классические мостовидные протезы на основе штампованно-паянных коронок: 6,4% - во фронтальном отделе, 11,7% - в области жевательной группы зубов, 6,14% - при интактных опорных зубах. При выборе замещающей конструкции применительно к себе классические мостовидные протезы на основе штампованно-паянных коронок не упоминаются.

Операцию имплантации для замещения одиночного включенного дефекта зубного ряда рекомендуется врачами достаточно часто: во фронтальном отделе зубного ряда в 19,06% случаев, в жевательном отделе зубного ряда – 18,06%, в случае наличия у пациента интактных опорных зубов - 24,58%. Однако проведение операции имплантации возможно лишь в 18,06% лечебных учреждений наших респондентов.

Хотя частичные съемные пластиночные протезы (ЧСПП) имеют много недостатков, наши респонденты рекомендовали их своим пациентам от 12,4% до 17,13%. Для себя эту конструкцию выбрали лишь 7,43% врачей.

Во фронтальном отделе 31,88% опрошенных врачей рекомендовали замещение одиночного включенного дефекта зубного ряда при помощи адгезивных мостовидных протезов, что сопоставимо с рекомендациями по частоте изготовления металлокерамических конструкций - 30,1%. При интактных опорных зубах интерес респондентов к адгезивным мостовидным протезам значительно возрастает – до 35,54%, что по сравнению с металлокерамическими конструкциями выше в 2 раза. Недоверие к применению адгезивных конструкций сохраняется при наличии дефекта в боковом отделе зубного ряда – 18,79%, что, по нашему мнению, объясняется повышенной жевательной нагрузкой в боковом отделе и отсутствием информации об отдаленных результатах их использования.

Для себя адгезивные мостовидные протезы выбрали 47,5% опрошенных врачей. Эта цифра сопоставима лишь суммарно с рекомендациями всех остальных замещающих конструкций. Речь в данном случае идет об адгезивных мостовидных протезах, армированных волокном.

Адгезивные мостовидные протезы на волоконной основе рекомендуются в среднем в 2 раза чаще, чем адгезивные мостовидные протезы на цельнолитой основе. Для сравнения: во фронтальном отделе зубного ряда соответственно 22,35% и 9,53%; при интактных опорных зубах 22,7% и 12,84% соответственно. Исключением является лишь область жевательной группы зубов, где цельнолитых адгезивных мостовидных протезов рекомендуется немного больше: 11,24% против 7,55%

волоконных адгезивных мостовидных протезов. Мы объясняем такой выбор врачей повышенной жевательной нагрузкой в области жевательных зубов и опасения возникновения поломки конструкции.

По данным анкет, при обследовании и планировании лечения для восстановления одиночного включенного дефекта зубного ряда практически всегда (в 97,29% случаев) проводится мотивация пациента и разъяснение преимуществ и недостатков различных методов. В 83,4% случаев пациентам предлагается выбор из всего спектра реконструктивных мероприятий. Возможность изготовления сложных альтернативных конструкций определяется материально-технической базой клиник наших респондентов. Традиционно чаще врачи-стоматологи рекомендуют восстановление одиночного включенного дефекта зубного ряда во фронтальном отделе (36,6 %) и значительно реже – в боковом (17,6 %), несмотря на развивающиеся со временем деформации зубного ряда и прикуса. Во фронтальном отделе безусловные фавориты – АМП (волоконный + литой), металлокерамические протезы, операция имплантации отдельных зубов, (соответственно 31,88%, 30,1 %, 19,06 %). В боковом отделе зубного ряда картина меняется: 18,79 %, 37,4 %, 18,6 % соответственно, что связано с повышенной жевательной нагрузкой в этом отделе. Таким образом, альтернативные методики рекомендуются в 2 раза реже по отдельности. Лишь суммарно рекомендации по использованию АМП и операции имплантации отдельных зубов можно сопоставить с рекомендациями по изготовлению классических мостовидных протезов на литой основе. В случае интактных опорных зубов картина кардинально меняется: АМП (волоконный + литой), металлокерамические протезы, операция имплантации отдельных зубов – 35,54 %, 16,57 %, 24,58 % соответственно. Альтернативные варианты суммарно рекомендуются в 3 раза чаще, что связано с их малой инвазивностью. Интерес к металлокерамическим конструкциям резко падает при выборе метода лечения для себя (9,09 %). К альтернативным методикам и операции имплантации отдельных зубов интерес остается стабильно высо-

ким: 29,34 % выбрали операцию имплантации и 47,51% – АМП.

Заключение

1. Полученные данные свидетельствуют о высоком интересе практических врачей к альтернативным методикам восстановления целостности зубного ряда.

2. Из различных АМП практические врачи чаще рекомендуют конструкции на волоконной основе по сравнению с литой, что связано с малой инвазивностью, быстротой изготовления, экономичной эффективностью и возможностью изготовления конструкции на приеме врача-стоматолога любой специализации, без применения дополнительного зуботехнического оборудования и персонала.

3. Анализ рекомендаций предполагает, что методик свидетельствует о необходимости детализации показаний и противопоказаний к изготовлению альтернативных конструкций, более широкому использованию их в повседневной практике врача-стоматолога, что, в свою очередь, улучшит доступность и качество оказания стоматологической помощи населению Республики Беларусь.

Литература

1. Чернявский, Ю.П. Опыт восстановления целостности зубного ряда волоконными адгезивными мостовидными протезами / Ю.П. Чернявский, В.П. Кавецкий // Настоящее и будущее последипломного образования: Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию БелМАПО, Минск, 19-20 октября 2006. – С. 145–147.
2. Чернявский, Ю.П. Реконструкция фронтального отдела зубной дуги / Ю.П. Чернявский // Актуальные вопросы антропологии. – Минск: «Право и экономика», 2008. – С. 220–222.
3. Юдина, Н.А. Временное шинирование в комплексном лечении болезней пародонта. Учебно-метод. пособие / Н.А.Юдина, В.И. Азаренко, Н.В. Терехова. – Мн., 2006. – 38 с.
4. Чернявский, Ю.П. Клиническая эффективность шинирующих волоконных адгезивных мостовидных протезов / Ю.П. Чернявский, В.П. Кавецкий // Современная стоматология. – № 3. – 2007. – С. 49-51.

Поступила 10.12.2010 г.
Принята в печать 18.02.2011 г.

МИЕЛОПЕРОКСИДАЗА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ

КАБАНОВА А.А., ОКУЛИЧ В.К., БОГДАН Н.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Цель исследования – изучить содержание миелопероксидазы (МПО) в ротовой жидкости при одонтогенных флегмонах и определить ее диагностическую значимость. Использовано 214 проб ротовой жидкости, полученной от 64 пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложнившимся флегмоной одного клетчаточного пространства (38 пациентов) и двух и более клетчаточных пространств (26 пациентов). Определение МПО проводилось по методике Шиндлера. В результате определено, что уровень МПО ротовой жидкости у пациентов с одонтогенными флегмонами выше уровня здоровых людей, при этом уровень МПО пациентов с распространенными флегмонами выше, чем у пациентов с ограниченными флегмонами. Предложена формула для определения распространенности гнойно-воспалительного процесса по содержанию МПО в ротовой жидкости.

Ключевые слова: миелопероксидаза, ротовая жидкость, одонтогенные флегмоны.

Abstract. The aim of this research is to study the content of myeloperoxidase (MPO) in the oral liquid in patients with odontogenic phlegmons and to determine its diagnostic value. 214 samples of the oral liquid received from 64 patients with acute odontogenic osteomyelitis of the lower jaw complicated by phlegmon of one of the cellular spaces (38 patients) and phlegmon of two or more cellular spaces (26 patients) have been studied. MPO was determined by means of the modified Schindler's technique. As a result it has been established, that MPO level of the oral liquid in patients with odontogenic phlegmons is above its level in healthy people, MPO level in patients with the widespread phlegmons being higher than that in patients with the limited phlegmons. The formula to determine the prevalence of pyo-inflammatory process according to MPO content in the oral liquid has been proposed.

Проблемы хирургической инфекции остаются одними из наиболее приоритетных, несмотря на внедрение новых высоких технологий в хирургии [1, 2]. Диагностика распространенности гнойного процесса, прогнозирование тяжелого течения хи-

рургической инфекции, вероятность неблагоприятного исхода традиционно основываются на изменениях, происходящих в макроорганизме [3], в том числе и на изменениях его неспецифической резистентности.

Известно, что реакции неспецифической резистентности организма являются основой невосприимчивости к инфекционным агентам [4]. Противомикробная защита осуществляется благодаря совокупности влияния как клеточных,

Адрес для корреспонденции: 210000, г. Витебск, ул.Пешеходная, 21. Тел. моб.: 8 (029) 295-33-54 – Кабанова А.А.

так и гуморальных факторов [5, 6]. Фоновое состояние неспецифической резистентности организма во многом определяет развитие и исход любого инфекционного процесса [7]. Нейтрофильные гранулоциты осуществляют первую линию антимикробной защиты, и от их функционального потенциала во многом зависят течение и исход воспалительного процесса. В нейтрофилах и моноцитах/макрофагах локализована миелопероксидаза, которая является наиболее универсальным показателем противомикробного иммунитета [8-10]. Она входит в качестве фермента в состав микробоцидной миелопероксидазной системы [11]. Нарушение равновесия между активностью миелопероксидазы и микробными факторами приводит к изменению резистентности организма, являясь важным звеном патогенеза различных заболеваний. Так, выявлено увеличение содержания миелопероксидазы в слюне при заболеваниях тканей периодонта [12]. Однако содержание миелопероксидазы в ротовой жидкости при одонтогенных флегмонах челюстно-лицевой области до сих пор не изучено. Не определена диагностическая значимость данного показателя в определении распространенности гнойно-воспалительного процесса.

Цель исследования – изучить содержание МПО в ротовой жидкости при одонтогенных флегмонах и определить ее диагностическую значимость.

Методы

Использовано 214 проб ротовой жидкости, полученной от 64 пациентов с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложнившимся флегмоной окологлазничных мягких тканей, находившихся на стационарном лечении в стоматологическом отделении Витебской областной клинической больницы. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от распространенности гнойно-воспалительного процесса: у группы 1 (38 человек) имела место одонтогенная флегмона одного клетчаточного пространства, у группы 2 (26 человек) – двух и более клетчаточных пространств. Группу контроля составили 15 человек без общесоматической и гнойно-воспа-

лительной патологии челюстно-лицевой области. Все исследуемые группы были сопоставимы по возрасту и полу. Всем пациентам в день поступления проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО) гнойного очага, назначалась антибактериальная, десенсибилизирующая, дезинтоксикационная терапия. По истечении среднего для данной патологии срока лечения пациенты были выписаны, у них не наблюдалось дальнейшего распространения процесса, не было тяжелых осложнений, таких, как флегмона шеи и медиастинит. Забор ротовой жидкости производился натошак 4 раза в течение срока госпитализации: 1 проба – в день поступления в стационар перед проведением ПХО гнойного очага, 2 проба – на 2 день госпитализации, т.е. на следующий день после ПХО, 3 проба – на 4 день госпитализации, 4 проба – в первый день клинического выздоровления, совпадающий с выпиской пациента из стационара. Определение миелопероксидазы (МПО) в ротовой жидкости проводилось по предложенной нами модификации метода Шиндлера и соавторов. Для постановки метода использовался 0,1 мМ хромогенный субстрат 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) и гидропирит как источник 0,05 мМ перекиси водорода, который готовился на 0,1 М ацетатном буфере с pH 4,4. В качестве стоп-раствора использовали азид натрия в конечной концентрации в растворе 20 мМ. При расщеплении перекиси водорода атомарный кислород окислялся хромогенным субстратом, который пропорционально менял цвет с бесцветного до сине-зеленого, с максимальным спектром поглощения при длине волны 412 нм. Пересчет активности в Unit проводили по калибровочному графику с коэффициентом корреляции 0,96 ($p < 0,001$), построенному по стандартной пероксидазе коровьего молока производства «Sigma».

Полученные результаты обрабатывались с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 и «Excel». Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков. При распределении признака, отличным от нормального, вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ), результаты представляли в виде Me (LQ; UQ). Оценку статисти-

ческой значимости различий между зависимыми группами (уровень МПО в динамике лечения) проводили с учетом распределения признака с использованием дисперсионного анализа по Фридмену и непараметрического теста Вилкоксона. Для оценки статистической значимости между независимыми группами использовался критерий Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$, при множественных сравнениях использовалась поправка Бонферони [13].

Результаты и обсуждения

В контрольной группе уровень миелопероксидазы в ротовой жидкости составил $4,88 \pm 0,04$ Unit.

Содержание миелопероксидазы в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного и двух и более клетчаточных пространств представлены в таблицах 1 и 2.

В группах 1 и 2 выявлены отличия между показателями МПО в ротовой жидкости на разных сроках лечения с помощью непараметрического метода Фридмена ($p < 0,05$). В группе 1 с учетом поправки Бонферони выявлено статистически значимое повышение уровня МПО в ротовой жидкости на 2-ой день лечения от-

носительно дня поступления – $p = 0,04$, $p < 0,05$. По завершении лечения в пробе 4 изучаемый показатель был ниже, чем в пробе 1,2,3: соответственно $p = 0,003$; $p = 0,0001$; $p = 0,001$, $p < 0,05$. В группе 2 динамика показателей МПО была сопоставима с группой 1, имелись статистически значимые отличия между аналогичными пробами. Так, на следующий день после ПХО гнойного очага уровень МПО был выше, чем в день поступления пациента в стационар до проведения ПХО – $p = 0,03$, $p < 0,05$. В конце лечения содержание МПО в ротовой жидкости снижалось относительно 1-го, 2-го и 4-го дня лечения: $p = 0,006$, $p = 0,004$, $p = 0,03$, $p < 0,05$.

Таким образом, полученные колебания уровня МПО ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного и двух и более клетчаточных пространств свидетельствуют о повышении уровня МПО после проведения оперативного вмешательства и его снижении со дня поступления к моменту выписки из стационара.

Сравнение содержания МПО пациентов с различной распространенностью гнойно-воспалительного процесса с помощью критерия Манна-Уитни выявлен статистически значимый более высокий уровень МПО в группе 2 во всех пробах ротовой жидкости ($p_1 = 0,0003$, $p_2 = 0,0001$,

Таблица 1

Содержание МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства, Unit

Проба	n	Me	LQ	UQ
1	32	6,16	5,32	11,58
2	32	14,74	6,61	23,8
3	28	6,16	5,34	12,13
4	31	4,69	4,36	5,72

Таблица 2

Содержание МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств, Unit

Проба	n	Me	LQ	UQ
1	20	11,05	9,57	18,75
2	20	57,49	18,13	68,61
3	26	9,33	6,12	28,3
4	25	5,09	4,76	6,4

$p_3=0,04$, $p_4=0,02$, $p<0,05$) (табл. 3). Это свидетельствует о более выраженных изменениях неспецифических иммунных реакций при распространенном на два и более клетчаточных пространства гнойно-воспалительном процессе.

При сравнении пациентов первой группы со здоровыми людьми контрольной группы выявлено статистически значимое повышение уровня МПО в ротовой жидкости в первый ($p=0,00007$), второй ($p=0,0000$) и четвертый день лечения ($p=0,00006$), $p<0,001$. Однако, в конце лечения содержание МПО у опытной группы с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства не отличалось от уровня МПО контрольной группы, $p>0,05$. При сравнении пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств с контрольной группой статистически значимое повышение уровня МПО наблюдалось во всех пробах, в том числе и в пробе 4 (первый день клинического выздоровления). Соответственно, уровень значимости отличий уровня МПО здоровых людей от уровня МПО в различных пробах пациентов группы 2 составил: $p_1=0,000001$, $p_2=0,000001$, $p_3=0,000001$ ($p<0,001$), $p_4=0,02$ ($p<0,05$).

Таким образом, уровень МПО у пациентов с одонтогенными флегмонами выше уровня здоровых людей. К моменту клинического выздоровления у пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства изучаемый показатель не отличался от показателя контрольной группы, в то же время в пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств к моменту купирования воспалительных явлений уровень МПО ротовой жидкости оставался повышенным.

Проведен нелинейный регрессионный анализ зависимости принадлежности к группе пациентов с одонтогенной флегмоной одного клетчаточного пространства или к группе с распространением гнойно-воспалительного процесса на два и более пространства от уровня МПО в ротовой жидкости, определенной в момент поступления пациента в стационар. Использована функция в программе «Statistica 6,0» логит-регрессия. Вычислены коэффициенты регрессии $b_0=-1,76$ ($p=0,005$), $b_1=0,107$ ($p=0,02$), r для модели в целом составляет 0,005.

В результате получено уравнение для определения вероятности (шанса) отнесения пациента ко второй группе:

$$y = e^{0,107x - 1,76} / (1 + e^{0,107x - 1,76}),$$

где y – шанс попадания пациента в группу 2;

$e - \text{const} = 2,72$;

x – значение МПО в пробе 1.

Вероятность отнесения пациента к группе 1 составляет 1- y .

Отношение шансов (ОШ) – это соотношение вероятности отнесения пациента к одной группе и вероятности отнесения к другой группе.

Пример. В стационар челюстно-лицевой хирургии поступил пациент с жалобами на болезненную припухлость в подчелюстной области справа, 4 дня назад заболел зуб на нижней челюсти справа, появилась и медленно увеличивалась припухлость. Объективно определяется отек, плотный воспалительный инфильтрат в правой подчелюстной области резко болезненный при пальпации, открывание рта болезненно. Содержание МПО в ротовой жидкости составило 4,9 Unit. Ввели по-

Таблица 3

Результаты сравнения содержания МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенным флегмонами различной распространенности

Сравниваемые показатели МПО	Группа 1 (Me), Unit	Группа 2 (Me), Unit	p
Проба 1	6,16	11,05	0,0003
Проба 2	14,73	57,49	0,0001
Проба 3	6,16	9,33	0,04
Проба 4	4,69	5,09	0,02

лученный результат в формулу в качестве переменной x . Получили шанс попадания пациента во вторую группу 23,5 %, а шанс попадания в первую группу $100\%-23,5\%=76,5\%$.

$$\text{ОШ}=76,5\%/23,5\%=3,24.$$

Следовательно, вероятность того, что у пациента имеется флегмона одного клетчаточного пространства, в 3,24 раза выше, чем вероятность развития распространенной флегмоны. Данный показатель будет использован при постановке диагноза до проведения ПХО гнойного очага.

Заключение

В результате проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Уровень МПО в ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств выше, чем у пациентов с флегмоной одного клетчаточного пространства, в течение всего срока госпитализации вплоть до клинического выздоровления: соответственно МПО1 11,05 и 6,16 Unit; МПО2 57,49 и 14,74 Unit; МПО3 9,33 и 6,16 Unit; МПО4 5,09 и 4,69 Unit. Динамика уровня МПО ротовой жидкости пациентов с одонтогенными флегмонами одного и двух и более клетчаточных пространств в течение срока госпитализации свидетельствует о повышении уровня МПО после проведения оперативного вмешательства и его статистически значимом снижении со дня поступления к моменту выписки из стационара.

2. Уровень МПО ротовой жидкости у пациентов с одонтогенными флегмонами выше уровня здоровых людей. К моменту клинического выздоровления у пациентов с одонтогенными флегмонами одного клетчаточного пространства содержание МПО (4,69 Unit) не отличается от показателя контрольной группы (4,88 Unit), в то же время у пациентов с одонтогенными флегмонами двух и более клетчаточных пространств к моменту купирования воспалительных явлений уровень МПО ротовой жидкости остается повышенным (5,09 Unit).

3. Полученная формула определения шанса наличия у пациента флегмоны двух и более клетчаточных пространств позволяет

более точно поставить диагноз до проведения ПХО гнойного очага.

Литература

1. Светухин, А.М. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы / А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов // 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева. – М.: Медия Медика, 2003 – С. 235–242.
2. Жуков, Б.Н. Хирургия: учебник. / Б.Н. Жуков, С.А. Быстров. – М.: 2008. – 384 с.
3. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.L. Vincent [et al.] // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22: – P.707–710.
4. Маянский, А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А.Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №4. – С. 3-10.
5. Jie, Y.H. Immunomodulatory effects of Panax Ginseng C.A. Meyer in the mouse / Y.H. Jie, S. Cammisuli, M. Baggiolini // Agents Actions. – 1984. – №15. – P. 386–391.
6. Alam, M. Purification, reconstitution and polymorphic transition of halobacterial flagella / M. Alam, D. Oesterhelt // J. Mol. Biol. – 1987. – №194(3). – P. 495–499.
7. Нагоев, Б.С. Состояние показателей свободнорадикального окисления липидов у больных бактериальной ангиной / Б.С. Нагоев, М.Х. Нагоева // Вестн. оториноларингологии. – 2008. – №5. – С. 36-40.
8. Саидов, М.З. Спектрофотометрический способ определения активности миелопероксидазы в фагоцитирующих клетках / М.З. Саидов, Б.В. Пинегин // Лаб. дело. – 1991. – №3. – С. 56–59.
9. Драгомирецкая, Н.В. Диагностическое значение определения лизосомальных катионных белков и активности миелопероксидазы лейкоцитов в дуоденальном содержимом при вирусном гепатите В / Н.В. Драгомирецкая, Ю.И. Бажора // Клин. лаб. диагностика. – 1992. – №7 – С.52- 54.
10. Ашкинази, В.И. Функциональная активность нейтрофилов ротовой полости человека: автореф. ... дис. канд.-мед.наук / В.И. Ашкинази. – Н. Новгород, 1998. – 119 с.
11. Клебанов, Г.И. Клеточные механизмы прайминга и активации фагоцитов / Г.И. Клебанов, Ю.А. Владимиров // Успехи современной биологии. – 1999. – Т.119, №5. – С. 462-475.
12. Novel assay system for myeloperoxidase activity in whole saliva / W.Sakamoto [et al.] // Clinical Biochemistry. – 2008. – №41. – P. 584-590.
13. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. / О.Ю. Реброва. – М.: МедияСфера, 2002. – 312 с.

Поступила 21.01.2011 г.

Принята в печать 18.02.2011 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 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.