

ISSN 1607-9906

ВЕСТНИК

ВИТЕБСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Том 8

№ 3

2009



*Ежеквартальный рецензируемый
научно-практический журнал*

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ВЕСТНИК

Витебского государственного медицинского
университета

Том 8

№3

2009

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

Редакционный совет:

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

Секретариат:

А.В. Гайдукова, Л.М. Родкина

Журнал «Вестник Витебского государственного медицинского университета» цитируется и
реферруется 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, 2009

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор**Волкова М.Н.**

Иммунологические механизмы патогенеза воспалительных заболеваний периодонта

5

Физиология**Городецкая И. В., Корневская Н.А.**

Устойчивость организма к хроническому стрессу зависит от тиреоидного статуса

13

Патологическая физиология**Милош Т.С., Максимович Н.Е.**

Эффект таурина в корригировании нарушений репродуктивной функции крыс при эндотоксинемии

21

Биохимия**Телепнева Е.Ю.**

Оценка эффективности транспорта холестерина при гипохолестеринемии

27

Фомченко Г.Н., Телепнева Е.Ю.

Общие и специфические особенности транспорта холестерина при гипохолестеринемии разного генеза

36

Гистология, эмбриология, клеточная биология**Мяделец В.О., Мяделец О.Д., Крылов Ю.В.**

Качественные и количественные показатели состояния эпидермиса человека при псориазической эритродермии и псориазе в стадии обострения

42

Кардиология**Козловский В.И., Акулёнок А.В., Быковский П.П., Николайкин С.В.**

Перспективы использования в клинической практике бензидинового метода определения свободного гемоглобина в крови

53

Аллергология и иммунология**Карпук И.Ю.**

Аллергические реакции на местные анестетики: диагностика и профилактика

61

Педиатрия**Клишо В.Е., Лысенко И.М., Баркун Г.К., Журавлева Л.Н.**

Клинико-диагностические критерии уреамикоплазменной инфекции у новорожденных

69

Хирургия**Павлов А.Г.**

Эпидемиология нетипичных трофических нарушений при хронической венозной недостаточности

75

Протас Р.Н., Кубраков К.М., Кейзеров О.С., Выхристенко К.С.

О некоторых нерешенных вопросах спонтанной риноликвореи

83

Внутренние болезни**Макаренко Е.В.**Эффекты эрадикации *Helicobacter pylori* у больных гастродуоденальными язвами

88

CONTENTS

Review**Volkova M.N.**

Immunological mechanisms of the pathogenesis of periodontal inflammatory diseases

5

Physiology**Gorodetskaya I.V., Korenevskaya N.A.**

Organism's resistance to chronic stress depends on thyroid status

13

Pathological anatomy**Milosh T.S., Maksimovich N.E.**

Taurine effect in correction of reproduction function disturbances in rats with endotoxemia

21

Biochemistry**Telepneva E.Y.**

Assessment of cholesterol transport efficacy in hypocholesterolemia

27

Fomchenko G.N., Telepneva E.Y.

General and specific features of cholesterol transport in hypocholesterolemia of different genesis

36

Histology, embriology and cellular biology**Myadelets V.O., Myadelets O.D., Krylov Y.V.**

Quantitative data of epidermal condition in patients with psoriatic erythroderma and acute psoriasis

42

Cardiology**Kozlovsky V.I., Akulyonok A.V., Bykovsky P.P., Nikolaykin S.V.**

Prospects for using benzidine method of determining free hemoglobin in the blood in the clinical practice

53

Immunology and allergology**Karpuk I.Y.**

Allergic reactions to local anesthetics: diagnosing and prevention

61

Pediatrics**Klisho V.E., Lysenko I.M., Barkun G.K., Zhuravleva L.N.**

Clinicodiagnosing criteria of ureamycoplasma infection in newborns

69

Surgery**Pavlov A.G.**

Epidemiology of atypic trophic derangements in chronic venous insufficiency

75

Protas R.N., Kubrakov K.M., Keyzerov O.S., Vykhristenko K.S.

On some pending problems of spontaneous rhinoliquorrhea

83

Internal medicine**Makarenko E.V.**The effects of *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastroduodenal ulcers

88

Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Влияние генотипов <i>helicobacter pylori</i> и курения на эффективность эрадикации	100	Pimanov S.I., Makarenko E.V. The influence of <i>Helicobacter pylori</i> genotype and smoking on the eradication effectiveness
Онкология		Oncology
Шульга А.В., Басинский В.А., Савицкий С.Э. Прогностическое значение экспрессии p53 и c-erbB-2 онкопротеинов при раке яичников	107	Shulga A.V., Basinsky V.A., Savitsky S.E. Prognostic value of p53, c-erbB-2 oncoproteins expression in ovarian carcinoma
Кожные и венерические болезни		Skin and venereal diseases
Мяделец В.О. Клинические признаки псориазических эритродермий	113	Myadelets V.O. Clinical manifestations of psoriatic erythroderma
Инфекционные и паразитарные болезни		Infectious and parasitic diseases
Жильцов И.В., Веремей И.С., Семенов В.М., Генералов И.И. Особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови больных аденовирусной инфекцией, острым гнойным тонзиллитом, серозными и гнойными менингитами	118	Zhiltsov I.V., Veremey I.S., Semenov V.M., Generalov I.I. Peculiarities of beta-lactamase activity of blood serum in patients with adenovirus infection, acute purulent tonsillitis, serous and purulent meningitis
Логишинец И.А., Бекиш О.-Я.Л. Эффективность терапии миграционного аскаридоза и ее влияние на тиреоидный статус хозяина	130	Logishinets I.A., Bekish O.-Ya.L. The efficacy of therapy for migratory ascariasis and its influence on thyroid status of the host
Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я. Состояние генома хозяина при миграционном аскаридозе	136	Bekish O.-Ya.L., Bekish V.Ya. Host genome status in migratory ascariasis
Фармакология		Pharmacology
Конахович И.И., Сачек М.М., Дыбаль А.Б. Инновационный подход к фармакотерапии острых отравлений веществами разъедающего действия	144	Konakhovich I.I., Sachek M.M., Dybal A.B. Innovation approach to pharmacotherapy of acute poisonings with corrosive substances
Стоматология		Dentistry
Корневская Н.А., Городецкая И. В. Влияние стресса на состояние тканей челюстно-лицевой области	155	Korenevskaya N.A., Gorodetskaya I.V. Stress effect on the condition of tissues in the maxillofacial region
Кабанова А.А. Биохимические показатели ротовой жидкости у практически здоровых лиц и больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области	164	Kabanova A.A. Biochemical indices of oral liquid in practically healthy persons and patients with pyo-inflammatory diseases of the maxillofacial area
Медицинская психология		Medical psychology
Волчек А.И., Девярых С.Ю., Жолнеровская И.В. Мнения врачей о целях и содержании полового просвещения	169	Volchek A.I., Devyatykh S.Y., Zholnerovskaya I.V. Medical workers about the aims and content of sex education
Общественное здоровье и здравоохранение		Public health and public health services
Артеменко Н.А. Приоритеты и параметры, определяющие эффективность медицинских технологий у врачей общей практики и врачей-терапевтов участковых	173	Artiomenko N.A. Advantages and succession of parameters defining quality and effectsaf medical technologies using by common therapeutists and district doctors
Педагогика и психология высшей школы		Pedagogics and psychology of higher school
Лазуко С.С., Городецкая И.В., Солодков А.П. Опыт использования полианализатора в физиологическом практикуме	179	Lazuko S.S., Gorodetskaya I.V., Solodkov A.P. The experience of using polyanalyzer in practical work in physiology
Смирнова О.В., Выхристенко Л.Р., Янченко В.В. Творческий подход к преподаванию на кафедре клинической иммунологии и аллергологии	185	Smirnova O.V., Vykhristenko L.R., Yanchenko V.V. The creative approach in the process of teaching at the chair of clinical immunology and allergology
Правила для авторов	190	Instructions for authors

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИОДОНТА

ВОЛКОВА М.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;
кафедра терапевтической стоматологии*

Резюме. Освещена современная концепция этиопатогенеза воспалительных заболеваний периодонта. Описаны факторы неспецифической резистентности местного иммунитета полости рта и факторы специфического иммунного ответа. Представлены механизмы специфического и неспецифического иммунитета, приводящие к развитию заболеваний периодонта. Рассматриваются основные виды иммунных нарушений при воспалительных заболеваниях периодонта. Описаны антигенные структуры бактерий, к которым возникает иммунный ответ. В статье показана регуляторная роль Т-клеток в поддержании гомеостаза костной ткани альвеолярного отростка. Представлена роль цитокинов как медиаторов костной резорбции, хемокинов – как молекул, селективно привлекающих клетки системы иммунитета в зону воспаления. Описаны механизмы активации остеокластов и их роль в развитии хронического периодонтита.

Ключевые слова: *воспалительных заболеваний периодонта, иммунный ответ резорбция костной ткани.*

Abstract. The paper highlights modern view on etiopathogenesis of periodontal inflammatory diseases. Local protective mechanisms and immunocompetence of the oral cavity are described. Factors of innate and adaptive immunity in the development of periodontal diseases are shown. Major types of the immune disorders in inflammatory diseases are discussed. Bacterial antigens inducing host immune response are described. The paper shows regulatory role of T-helpers in maintaining alveolar bone homeostasis. The role of cytokines as mediators of bone resorption and chemokines as molecules selectively attracting immune cells to inflammation site is demonstrated. The mechanisms of osteoclasts activation and osteoclasts role in chronic periodontitis development are specified.

Воспалительные заболевания периодонта относятся к числу наиболее распространенных у людей различных возрастных групп и поражают 98% населения Земли, являются наиболее частой причиной потери зубов у взрослых. Из них у 3% населения – тяжелые формы заболеваний периодонта, у 50% населения обнаруживаются симптомы заболеваний периодонта средней тяжести. Причем очень высокий уровень заболеваний периодонта падает на возраст 35-44 года (65-98%) и 15-19 лет (55-89%) [1].

Развитие воспалительных заболеваний периодонта – гингивитов и периодонтитов рассматривают как результат взаимодействия

микро- и макроорганизма. С одной стороны, очаг хронической инфекции влияет на весь организм, с другой – течение местной воспалительной реакции зависит от иммунологических свойств организма данного индивидуума. Нарушение равновесия между микроорганизмом и макроорганизмом приводит к появлению активно прогрессирующего поражения тканей периодонта.

Этиологические факторы маргинального периодонтита – грамотрицательные бактерии полости рта, которые колонизируют поверхность зубов и десневую борозду. К основным периодонтопатогенным бактериям (маркерным микроорганизмам) относят: микрофилы – группа *Bacteroides* (род *Porphyromonas*, род *Prevotella*), факультативные анаэробы

Actinobacillus actinomycetamcomitans (*A. actinomycetamcomitans*), *Eikenella corrodens*, важнейший фактор их вирулентности – липополисахаридный эндотоксин (ЛПС), находящийся на внешней мембране бактерий. Грамположительные: *Peptostreptococcus* (*P. micros*, *P. anaerobicus*) – обладают высокими адгезивными свойствами по отношению к эмали и эпителию, агрегируются с другими периодонтопатогенами, *Actinomyces* (*A. viscosus*, *A. odontolyticus*) – связывают с развитием гингивитов у взрослых. [2].

Изучение патогенеза периодонтитов традиционно концентрировалось на роли бактериальной инфекции, но в последнее время возросло количество исследований природы иммунного ответа, так как при заболеваниях периодонта в воспалительный процесс, возникающий в ответ на бактериальную инвазию, вовлекаются факторы как неспецифического, так и адаптивного (специфического) иммунитета, и именно система иммунитета является одним из ключевых звеньев патогенеза хронического воспалительного процесса в периодонте, определяющих развитие местных тканевых реакций на воздействия патогенов.

Исследования иммунных механизмов развития периодонтитов началось в 1965 году с выдвижения концепции об аутоиммунном характере периодонтальных заболеваний [3]. В 70-х годах 20 века основную роль в патогенезе периодонтитов отдавали клеточным неспецифическим механизмам иммунитета. Особое внимание исследователей фокусировалось на роли полиморфноядерных лейкоцитов, обсуждалась концепция развития периодонтитов у пациентов с дефектом хемотаксиса нейтрофилов. Предполагали, что периодонтальная деструкция возникает в результате серии острых воспалительных процессов. Следующий этап – изучение роли лимфоцитов и особенно регуляторной роли Т-клеток и цитокинов. Современные исследования в этой области имеют два основных направления, которые касаются взаимосвязанных процессов формирования иммуно-воспалительной реакции при заболеваниях периодонта. Первое направление изучает местные и общие реакции системы специфического иммунитета на

бактериальную инвазию. Второе направление связано с исследованием состояния и функциональной активности полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и макрофагов. Особое значение придается местным факторам специфической и неспецифической резистентности организма [3, 27].

В настоящее время в центре внимания остается регуляторная роль Т-лимфоцитов, соотношение Th1- и Th2 – цитокинового профиля.

Иммунная система осуществляет контроль за микроорганизмами зубодесневой борозды посредством клеточных и гуморальных механизмов. Зубодесневая борозда – узкое пространство в форме щели между зубом и десной, в которой находится десневая жидкость. Десневая жидкость (ДЖ) – это физиологическая среда организма, заполняет десневую борозду, характеризует состояние тканей периодонта [4]; содержит лейкоциты, микроорганизмы, белки, десквамированные клетки эпителия. Большое значение в патогенезе заболеваний периодонта имеют лейкоциты ДЖ, являющиеся источником лизосомальных ферментов. ДЖ взрослых содержит 95-97% нейтрофилов, 1-2% лимфоцитов, 2-3% моноцитов. Среди лимфоцитов – 24% приходятся на Т-лимфоциты, 58% на В-лимфоциты, 18% на естественные киллеры (ЕК) [5]. ДЖ обладает протективными свойствами за счет секреции нейтрофилами бактерицидных белков (лактоферрина, калпротектина), их количество в ДЖ варьирует в пределах от 0,5 мкг/мл до 1000 мкг/мл [5]. Уровень этих белков >20 мкг/мл является достаточным для бактерицидного действия. Компоненты комплемента: C₃, b-фактор, C₄ составляют в ДЖ 25%, 62%, 85% соответственно от их сывороточного уровня [6]. Комплемент ДЖ осуществляет привлечение клеток системы иммунитета, опсонизацию, нейтрализацию патогенов и их токсинов.

Неспецифический иммунитет

Первоначальный ответ на бактериальную инфекцию приводит к активации неспецифического иммунитета. Фагоцитирующие клетки, такие как нейтрофилы и макрофаги, образуют первую линию защиты против бак-

териальной инфекции. В десневой борозде нейтрофилы формируют барьер между эпителием и налетом, осуществляют фагоцитоз и предотвращают инвазию эпителия и подлежащей соединительной ткани [7]. В цитоплазме нейтрофилов имеются азурофильные и специфические гранулы. Азурофильные гранулы содержат глюкоксидазу, катепсины, кислые гидролазы, протеазы, эластазы, миелопероксидазу. В специфических – коллагеназа, лизоцим [8]. Нейтрофилы имеют на своей поверхности рецепторы к компонентам комплемента, многим цитокинам и хемокинам, а нейтрофилы десневой борозды – рецепторы к IgA. Кроме фагоцитирующей функции, нейтрофилы действуют как секретирующие клетки, продуцируя ряд цитокинов, включая IL1 и рецептор антагониста IL1, и таким образом выполняют и регуляторную функцию в патогенезе периодонтитов [9].

У пациентов с нейтропениями и функциональными нарушениями активности нейтрофилов (циклическая нейтропения, хроническая гранулематозная болезнь, синдром Чедиака-Хигаши, синдром дефицита адгезии лейкоцитов) развивается выраженная периодонтальная деструкция. При тяжелых формах заболеваний периодонта (локализованный ювенильный периодонтит, генерализованный ювенильный периодонтит, быстро прогрессирующий периодонтит) находят нарушения в деятельности лейкоцитов. Хроническая гранулематозная болезнь характеризуется тем, что полинуклеары способны к фагоцитозу, но не переваривают поглощенные микробы [10]. При синдроме Чедиака-Хигаши наблюдается нейтропения, структуральные дефекты нейтрофилов – слияние специфических и азурофильных гранул в гигантские гранулы, в результате этого – ослабленные хемотаксис и секреция, замедленная микробицидная активность, повышенная продукция H_2O_2 . У пациентов с локализованным ювенильным периодонтитом (ЛЮП) в 70-80% случаев наблюдается дефект хемотаксиса нейтрофилов [11], нейтрофилы характеризуются ослабленным ответом на различные хемотаксические факторы: C_5a , лейкотриен B_4 , уменьшение хемотаксических рецепторов на поверхности ПЯЛ

[12]. А также: в эксперименте нейтропения у животных ведет к быстрому развитию поврежденных периодонта [13].

В ходе эволюции ряд бактерий приобрел способности обходить механизмы врожденного иммунитета. *P. gingivalis*, например, не стимулирует экспрессию нейтрофилсвязывающих молекул E – селектина на эндотелиальных клетках, при этом блокируется их миграция в ткани. *P. gingivalis* также блокирует экспрессию адгезионных молекул другими грамотрицательными бактериями и их ЛПС [14]. Исследования, проводимые на моделях мышей, продемонстрировали, что *P. gingivalis* ингибирует миграцию нейтрофилов [15]. Бактерии, входящие в род *Porphyromonas*, продуцируют протеазы, которые могут разрушать комплемент и иммуноглобулины, тем самым не допуская опсонизацию и последующий киллинг бактерий нейтрофилами [16]. Некоторые штаммы *P. gingivalis* выделяют энзимы, которые отделяют Fc-фрагмент иммуноглобулинов, связывающих бактерии, предотвращая фагоцитоз, а также разрушают C_3b компонент комплемента, ослабляя действие нейтрофилов [17]. Механизмы адгезии – фимбрии и пили – обеспечивают фиксацию в белковом матриксе клеточной мембраны хозяина. Были идентифицированы рецепторы ЛПС *P. gingivalis*: CD14. ЛПС бактерий, связывая CD14 на моноцитах, макрофагах, нейтрофилах, вызывают секрецию цитокинов [18]. Вирулентные факторы *A. actinomycetamcomitans* делятся на 3 группы: иммуномодулирующие; вызывающие деструкцию костной ткани; ингибирующие репарацию тканей. Наиболее изученным из иммуномодулирующих факторов *A. actinomycetamcomitans* является лейкотоксин, имеющий клеточные рецепторы β_2 -интегрины, оказывающий селективное действие на лейкоциты [19], лизирующий нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты [20]. *A. actinomycetamcomitans* продуцирует протеины, ингибирующий хемотаксис нейтрофилов, продукцию H_2O_2 [21], блокирующие G2 фазу клеточного цикла, а также Fc-связывающий протеин, ингибирующий функции лимфоцитов и моноцитов [19]. *A. actinomycetamcomitans* индуцирует продукцию цитокинов (IL1- β , IL8, TNF- α), активирующих остеокласты, причем протеины

A. actinomycetamcomitans являются значительно большим индуктором цитокинов, чем ЛПС *A. actinomycetamcomitans* [22]. При этом бактерии сами не вызывают тканевой деструкции, а течение воспалительного процесса определяется характером иммунного ответа.

Макрофаги при воспалении инфильтрируют соединительную ткань, где они продуцируют провоспалительные цитокины и выполняют антигенпрезентирующую функцию, так как для полной элиминации патогена необходимо вовлечение антигенспецифичных Т- и В-клеток. Исследования роли макрофагов в патогенезе периодонтальных заболеваний установили, что: *P. gingivalis*, *A. actinomycetamcomitans* активируют моноциты и макрофаги, стимулируют секрецию провоспалительных цитокинов и медиаторов, вызывающих деструкцию тканей [23]; отличие в активности макрофагов при стабильных и быстро прогрессирующих периодонтитах незначительно [24] и более того, появились данные о тормозящем действии маркерных микроорганизмов на моноциты/макрофаги [25]. Дальнейшие исследования показали, что основным источником ИЛ-1 в периодонтальных тканях, в большей степени являются лимфоциты, чем макрофаги, которые влияют на Т-клеточную дифференцировку секретацией цитокинов, таким образом регулируют специфический иммунный ответ.

Специфический иммунитет

Дальнейшие исследования показали, что основным источником ИЛ-1 в периодонтальных тканях в большей степени являются лимфоциты, чем макрофаги, которые влияют на Т-клеточную дифференцировку секретацией цитокинов, таким образом регулируют специфический иммунный ответ.

Лимфоциты и моноциты инфильтрируют подлежащую к соединительному эпителию соединительную ткань; осуществляют несколько видов взаимодействий: продукцию антител В-клетками, секретирование цитокинов, распознавание антигенов, связанных с молекулами МНС II класса.

Ранние иммуногистологические исследования тканей десны показали, что при пе-

реходе от гингивитов к периодонтитам преимущественно Т-клеточная инфильтрация изменяется к В-клеточной [26,27]. Несколько исследований продемонстрировали уменьшение соотношения CD4/CD8 Т-лимфоцитов при последовательном исследовании гингивитов и периодонтитов [28], что говорит о местном дисбалансе этих клеток. При быстро прогрессирующем периодонтите (БПП) в крови пациентов также обнаруживают нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. Исследования показывают присутствие в соединительной ткани Т- и В-клеток при периодонтальных заболеваниях [23]. Т и В-клетки, взятые из гингивальных тканей, находятся на более высокой стадии дифференциации, чем Т- и В-клетки периферической крови, указывая на их активацию в тканях периодонта. И большинство Т-клеток превращаются в клетки памяти [29]. ЛПС грамотрицательных бактерий в высоких концентрациях являются поликлональными В-клеточными активаторами [12]. Несколько исследований показали, что поликлональная В-клеточная активация в ответ на маркерные микроорганизмы, является значительным фактором в патогенезе периодонтитов, но зависит от присутствия Т-клеток [30].

Исследования подклассов Ig G в ДЖ пациентов БПП, хронических периодонтитов (ХП) и здоровых показали, что средние уровни концентраций Ig G₁ и Ig G₄ были выше в ДЖ от БПП, чем при ХП, подтверждая то, что эти антитела были неэффективны (обладали низкой аффинностью), чтобы элиминировать патоген. В то же время, средние уровни этих антител были значительно выше, чем в сыворотке, особенно для Ig G₄ [26]. Этот подкласс антител может быть индикатором иммунологических изменений при активных периодонтитах, хотя уровень антител к периодонтальным бактериям не всегда несет информацию об активности процесса. Существует предположение, что у восприимчивых к периодонтитам продуцируются антитела, не обладающие протективными свойствами [27].

Эндотоксины бактерий вызывают поликлональную В-клеточную активацию, продукция неспецифических Ig M к ЛПС бактерий и антител с низкой авидностью ведет к прогрес-

сированию болезни. Продолжительная В-клеточная активация ведет к образованию высокого уровня IL1 и, как результат – к периодонтальной деструкции. Эти наблюдения согласуются с концепцией, в соответствии с которой деструктивные изменения при периодонтитах являются результатом дисфункции клеточного иммунитета. Т-клетки играют фундаментальную роль и являются доминантным типом клеток в клеточном иммунном ответе, необходимы как для продукции специфических антител, так и для поликлональной В-клеточной активации, а доминирование В-клеток при прогрессирующих периодонтитах может быть объяснено преимущественно активацией Т2 хелперов. CD4-клетки являются наиболее важными в определении Т-клеточного иммунного ответа против патогенов. Эффекторные Т-клетки классифицируются на Th1 и Th2. Под влиянием IL2, ИФН- γ и IL12 нулевые Т-лимфоциты дифференцируются в Th1, а IL4 и IL10 ведут к образованию Th2. Th1 и Th2 полностью отличаются по спектру выделяемых цитокинов. Это определяет направление, в каком иммунный ответ будет развиваться далее.

Seymour et al (1993) предположили, что предрасположенность к периодонтальным заболеваниям проявляется вовлечением в иммунный ответ в основном Th 2, которые продуцируют цитокины (IL4, IL6, IL10, IL13), необходимые для В-клеточной пролиферации и дифференциации. В то же время Ebersole и Taubman (1994) выдвинули предположение, что именно Th 1 ответственны за тяжесть заболевания периодонта, т.к. Th 2 продуцируют цитокины, обладающие противовоспалительным действием (IL4, IL10 увеличивают секрецию рецептора антагониста IL1). В настоящее время преимущественно активацию Th1 связывают со стабильным течением заболеваний периодонта, активацию Th2 – с прогрессирующими заболеваниями периодонта. Изучение Th1/Th2 профиля цитокинов в десневой жидкости и тканях десны занимает значительное место при исследовании патогенеза заболеваний периодонта. Как Th1 цитокины (IL2, IL12p40, TNF, INF- γ , так и Th2 цитокины (IL4, IL10, IFN- β) играют важную роль в под-

держании гомеостаза костной ткани. IFN- γ , продуцируется преимущественно Th1, ингибирует IL1, TNF- α и тормозит дифференциацию и пролиферацию остеокластов. Исследования провоспалительных цитокинов указывает на то, что они необходимы для образования специфических антител для *A. actinomycetemcomitans* [30].

Если провоспалительные цитокины (IL1, IL6, IL11, IL17, TNF- α), которые вместе с кининами, такими, как брадикинин, тромбин, различными хемокинами оказывают стимулирующий эффект на резорбцию костной ткани, то противовоспалительные цитокины (IL4, IL10, IL12, IL13, IL18) ингибируют костную резорбцию. Хемокины-большое семейство хемотаксических цитокинов, продуцируются большим количеством клеток периодонта – фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, остеокластами, эпителиоцитами, нейтрофилами, моноцитами, лимфоцитами; связываясь со специальными рецепторами, селективно привлекают различные клетки, взаимодействуют с цитокинами и модулируют местный иммунный ответ. Некоторые хемокины участвуют в резорбции кости как активаторы и хемоаттрактанты остеокластов, стимулируют один или несколько этапов резорбции (дифференциация и созревание клеток-предшественников остеокластов), а также связаны с миграцией Th1 и НК.

Есть сообщения и о защитной роли хемокинов путем привлечения нейтрофилов. Достижение критической концентрации медиаторов воспаления, которые приводят к деструкции кости, зависит от экспрессии провоспалительных цитокинов: IL1- α , IL1- β , TNF- α , IL-6. Эти цитокины, стимулируя остеокластогенез, участвуют в периодонтальной резорбции. Исследования показали, что при деструктивных процессах в периодонте уровень IL-1 α , IL-1 β , TNF- α в ДЖ и тканях десны был значительно выше уровня этих цитокинов в клинически здоровых тканях: 0,3; 11,7; 0,4 нг/мл и 0,07; 3,1; 0,03 нг/мл соответственно [31]. Исследования, проводимые на моделях приматов, показали, что при использовании растворимого ингибитора рецептора IL1(IL1R), синтезируемого в основном моно-

цитами, значительно уменьшалось воспаление, потеря соединительного прикрепления, резорбция альвеолярной кости по сравнению с контрольной группой [32].

Изучается роль простагландина E_2 (PGE_2) в резорбции костной ткани (PGE_2 выделяется моноцитами и макрофагами в присутствии бактериальных ЛПС или компонента комплекса C_6), повышенный уровень PGE_2 значительно коррелирует с периодами обострения периодонтитов. Несколько исследований показали, что блокирование активности циклооксигеназы нестероидными противовоспалительными средствами может значительно уменьшить потерю альвеолярной кости [33]. Рецепторы для PGE_2 определены на остеокластах. Гистохимические исследования показали, что PGE_2 регулирует продукцию гингивальными лимфоцитами иммуноглобулинов [33]: высокие дозы PGE_2 подавляют синтез Ig G.

В течение воспалительного процесса цитокины, хемокины и другие медиаторы стимулируют периостальные остеобласты, изменяя экспрессию RANKL (лиганд рецептора активатора нуклеотидного фактора) на поверхности остеобластов [34]. RANKL соединяется с RANK и является одним из наиболее потенциальных индукторов остеокластов. Кроме остеобластов RANKL экспрессируется большим количеством других клеток, включая фибробласты, Т- и В-лимфоциты. Экспрессия RANKL фибробластами вызывается в ответ на цитотоксический токсин *A. actinomycetemcomitans* [35].

Исследования показали, что Т- и В-клетки вовлеченной в воспалительный процесс десны имеют больший процент клеток с экспрессированным RANKL (>50% Т-клеток, 90% В-клеток) по сравнению с клетками здоровой десны (<20% Т- и В-клеток) [37]. Резорбция кости регулируется относительными концентрациями RANKL и растворимого рецептора остеопротегерина (OPG)-ингибиторной молекулы, синтезируемой остеобластами и, имеющего структуру, сходную с RANK [34]. Стимуляция RANK может быть уменьшена OPG, который соединяется с RANKL и ингибирует взаимодействие между RANKL и RANK. Соотношение экспрес-

сии RANKL и OPG является важным фактором в развитии резорбции костной ткани, вызванной воспалением периодонтальных тканей. Обнаруживали повышенный уровень соотношения RANKL/OPG в ДЖ у пациентов с периодонтитами в сравнении с контрольной группой [36, 37].

В воспалительных инфильтратах Т-лимфоциты секретируют определенное количество секреторных молекул, которые напрямую ингибируют образование остеокластов из клеток-предшественников (IL4, IL10, IL13, IFN- γ), но и экспрессируют RANK. Баланс между провоспалительными цитокинами, наряду с регуляцией уровня их рецепторов, определяет различный характер заболеваний (стабильный или прогрессирующий) и уровень деструкции тканей периодонта.

Заключение

Понимание взаимосвязи между иммунным процессом и метаболизмом костной ткани привело к появлению новой области исследования – остеоиммунологии.

Исследования защитных сил организма при воспалительных заболеваниях периодонта позволили сделать вывод, что основные клинические проявления заболеваний периодонта в большей степени зависят от активности клеток иммунитета, чем от прямого воздействия микроорганизмов и неадекватный иммунный ответ определяет патологические изменения в периодонте: разрушение соединительной ткани, костную деструкцию, т.е. степень тяжести заболевания.

Изучение различных звеньев иммунного ответа на бактериальную инвазию, исследование регуляторной роли Т-клеток, цитокинов в патогенезе хронического периодонтита, понимание иммунологических механизмов, лежащих в основе деструктивных процессов в периодонте, необходимо для создания рациональной схемы лечения воспалительных заболеваний периодонта, назначения иммунокорректирующей терапии. Воздействуя на механизмы регенерации костной ткани, регулируя баланс про- и противовоспалительных цитокинов, учитывая индивиду-

альные особенности пациента, возможно приостановить прогрессирующее заболевание периодонта.

Литература

1. Современные аспекты клинической пародонтологии / Под редакцией Л.А. Дмитриевой. - М.: МЕДпресс, 2001. - 128с.
2. Flemmig, Th. F. Микробиологическая диагностика маргинального периодонтита / Th. F. Flemmig, H. Korch. // Квинтэссенция. - Пародонтология. Спецвыпуск. - 1998. - С. 11-15.
3. Brandtzaeg, P. Autoimmunity and periodontal diseases / P. Brandtzaeg, F.W.Kraus // Odontol. - 1965. - N 73. - P. 285-393.
4. Боровский, Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. - М.: Медицинская книга, 2001. - С. 217-226.
5. Miyasaki, K.T. Analysis of gingival crevice fluid and risk of progression of periodontitis / K.T. Miyasaki // Periodontol. 2000. - 2004. - Vol. 34 (1). - P. 109-119.
6. Schenkein, H.A. The role of complement in periodontal diseases / H.A. Schenkein // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. - 1991. - Vol. 2 (1). - P. 65-81.
7. Hemmerle, J. Bacterial invasion of periodontal tissues after experimental immunosuppression in rats / J. Hemmerle, R.M. Frank // J. Biol. Buccale. - 1991. - N 19. - P. 271-282.
8. Новиков, Д.К. Медицинская иммунология / Д.К. Новиков. - Витебск, 2002. - 234 с.
9. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal diseases: cellular and molecular mechanisms / G.J. Seumour [et al.] // J. Periodont. Res. - 1993. - N 28. - P. 478-486.
10. Новиков, Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунология / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. - Витебск, 2006. - 392 с.
11. Intragingival occurrence of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in active destructive periodontal lesions / F.R. Saglie [et al.] // J. Periodontol. - 1988. - N 59. - P. 259-265.
12. Inhibition of neutrophil chemotaxis by soluble bacterial products / T.E. Van Dyke [et al.] // J. Periodontol. - 1992. - N 53. - P. 502-508.
13. Periodontal manifestation of the heritable Mac-1, LFA-1, deficiency syndrome. Clinical, histopathologic and molecular characteristics / T.C. Waldrop [et al.] // J. Periodontol. - N 58. - P. 400-416.
14. Ability of bacteria associated with chronic inflammatory diseases to stimulate E-selectin expression and promote neutrophil adhesion / R.P. Darveau [et al.] // Infect. Immun. - 1995. - N 63. - P. 1311-1317.
15. Protective immunity to Porphyromonas gingivalis infection in murine model / P.S. Bird [et al.] // J. Periodontol. - 1995. - N 66. - P. 351-362.
16. Cleavage and activation of proteinase - activated receptor - 2 on human neutrophils by gingipain - R from Porphyromonas gingivalis / A. Lourbacos [et al.] // FEBS Lett. - 1998. - N 435. - P. 45-48.
17. Schenkein, H.A. / The effect of periodontal proteolytic Bacteroides species on proteins of the human complement system // H.A. Schenkein // J. Periodont. Res. - 1988. - N 23. - P. 187-192.
18. Lipopolysaccharide-induced protein tyrosine phosphorylation in human macrophages is mediated by CD 14 / S.L. Weinstein [et al.] // J. Immunol. - 1993. - N 151. - P. 3829-3838.
19. Nalbant, A. Evidence for apoptosis of the majority of T cells activated in vitro with Actinobacillus actinomycetemcomitans / A. Nalbant, H.H. Zadeh // Oral. Microbiol. Immunol. - 2000. - N 15. - P. 290-298.
20. Early changes in cytosolic calcium and membrane potential induced by Actinobacillus actinomycetemcomitans leukotoxin in susceptible and resistant target cells / N.S. Taichman // J. Immunol. - 1991. - N 147. - P. 3587-3594.
21. Neutrophil modulation by Actinobacillus actinomycetemcomitans. II. Phagocytosis and development of respiratory burst / M. Ashkenazi [et al.] // J. Periodont. Res. - 1992. - N 27. - P. 457-465.
22. Relative cytokine - stimulating activities of surface components of the oral periodontopathogenic bacterium Actinobacillus actinomycetemcomitans / K. Reddy [et al.] // Cytokine. - 1995. - N 7. - P. 534-541.
23. The role of the cell - mediated immune response to Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis in periodontitis / H.H. Zadeh [et al.] // Periodontol. - 2000. - N 20. - P. 239-288.
24. Failure of macrophage activation in destructive periodontal disease / C.C. Chapple [et al.] // J. Pathology. - 1998. - N 186. - P. 281-286.
25. Chemokine expression in Porphyromonas gingivalis - specific T-cell lines / E. Gemmell [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. - 2000. - N 15. - P. 166-171.
26. In situ lymphocyte subpopulations from active versus stable periodontal sites / R.A. Reinhard [et al.] // J. Periodontol. - 1988. - N 59. - P. 656-670.
27. Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: cellular and molecular mechanisms / G.J. Seumour [et al.] // J. Periodont. Res. - 1993. - N 28. - P. 478-486.
28. Ebersole, J.L. The protective nature of host responses in periodontal diseases / J.L. Ebersole, M.A. Taubman // Periodontol. 2000. - 1994. - N 5. - P. 112-141.
29. T cell responses of periodontal disease patients and healthy subjects to oral microorganisms / P. Stashenko [et al.] // J. Periodont. Res. - 1983. - N 18. - P. 587-600.
30. Local and systemic antibody response to putative periodontopathogens in patients with chronic periodontitis: correlation with clinical indices / D.F. Kinane [et al.] // Oral Microbiol. Immunol. - 1993. - N 8. - P. 65-68.
31. Influence of proinflammatory cytokines on Actinobacillus actinomycetemcomitans specific IgG

- responses / S. Tanaka [et al.] // J. Periodont. Res. – 2006. – N 41. – P. 1-9.
32. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibit loss of tissue attachment in experimental periodontitis / A.J. Delima // J. Clin. Periodontol. – 2001. – N 28. – P. 233-240.
33. Prostaglandin E2-mediated regulation of immunoglobulin G2 via interferon gamma / S. Tanaka / J. Periodontol. – 2003. – N 74. – P. 771-779.
34. Osteoclast differentiation and activation / W.J. Boyle [et al.] // Nature. – 2003. – N 423. – P. 337-342.
35. Lerner, U.N. Inflammation- induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of postmenopausal osteoporosis / U.N. Lerner // J. Dent. Res. – 2006. – N 85. – P. 596-607.
36. Cross- reactive adaptive immune response to oral commensal bacteria results in an induction of reseptor activator of nuclear factor – kappa ligand (RANKL) – dependent periodontal bone resorption un mouse model / T. Kawai // Oral Microbiol. Immunol. – 2007. – N 22. – P. 208-215.
37. Identification of the osteoprotegerin / reseptor activator of nuclear factor – kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue patients with chronic periodontitis / H.K. Lu [et al.] // J. Periodont. Res. – 2006. – N 41. – P. 354-360.

*Поступила 24.06.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.*



УСТОЙЧИВОСТЬ ОРГАНИЗМА К ХРОНИЧЕСКОМУ СТРЕССУ ЗАВИСИТ ОТ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА

ГОРОДЕЦКАЯ И. В., КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В опытах на 108 беспородных белых крысах-самцах показано, что устойчивость организма, которую оценивали по степени изменений массы тела, относительной массы надпочечников, селезенки, тимуса, состояния слизистой оболочки желудка, физической выносливости животных (по времени плавания), не только к острому (иммобилизация в течение 3 ч), но и к значительно более тяжелому – хроническому (иммобилизация по 3 ч ежедневно в течение 5 дней) стрессу зависит от тиреоидного статуса, поскольку угнетение функции щитовидной железы мерказолилом (1,2 мг на 100 г массы тела интражелудочно в течение 28 дней) вызывает большие изменения изученных показателей резистентности в условиях обоих стрессов, тогда как близкие к физиологическим дозы тироксина (5,0 - 8,0 мкг на кг массы интражелудочно в течение 28 дней), напротив, минимизируют их. Данные результаты доказывают важную роль йодтиронинов в антистресс-системе организма.

Ключевые слова: хронический стресс, тиреоидный статус.

Abstract. It was shown in experiments on 108 male rats, that organism's resistance, which was evaluated by the degree of changes in body weight, adrenal glands, spleen, thymus relative mass, gastric mucosa state, animals' physical endurance (by swim time) not only to acute (immobilization during 3 h) but also to much harder chronic (immobilization of 3 h during 5 days) stress depends on thyroid status, because thyroid function suppression with mercazolil (1,2 mg per 100 g of body weight intragastrally during 28 days) causes great changes of the investigated organism's resistance parameters in both stress conditions, while close to physiological doses of thyroxin (5,0-8,0 mkg per kg of body weight intragastrally during 28 days), on the contrary, minimize them. These results prove an important role of iodothyronines in organism' antistress-system.

Известно, что устойчивость организма к острому действию некоторых стрессоров (холодового, теплового, геморрагического, функционального, гипоксического) зависит от тиреоидного статуса [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Вместе с тем, в реальных условиях существования организм, как правило, подвергается хроническому воздействию стрессовых факторов. Имеются сведения о том, что, с одной стороны, тиреоидная функция изменяется при длительном действии стрессоров [7, 8],

а, с другой, некоторые реакции при хроническом стрессе, в частности Т-клеточный ответ на конканавалин и фитогемагглютинин, зависят от уровня йодтиронинов [9].

Цель настоящей работы – изучить зависимость устойчивости организма к хроническому стрессу от тиреоидного статуса.

Методы

Работа выполнена на 108 половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой 250-300 г. Опыты поставлены в летний период. При содержании животных и при проведении экспериментов с ними соблюдались международ-

ные правила «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» и закон Республики Беларусь «О защите животных от жестокого обращения».

Острый стресс воспроизводили путем привязывания крыс к деревянному столику в положении на спине за 4 конечности без ограничения подвижности головы на 3 ч, хронический – ежедневной иммобилизацией в таком же режиме в течение 5 дней.

Изменение тиреоидного статуса достигалось, с одной стороны, путем повышения уровня тиреогормонов в крови до верхних границ физиологических колебаний в результате введения «L – тироксина» (Berlin – Chemie AG, Менарини Групп, Германия) в малых дозах (от 5,0, до 8,0 мкг на кг массы), а с другой – путем его снижения в результате введения «Мерказолила» (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в дозе 1,2 мг на 100 г массы тела. Препараты вводились внутривентрикулярно в 1% крахмальном клейстере в течение 28 дней. Для исключения влияния на изучаемые параметры самой процедуры введения контрольные крысы так же как, и подвергнутые затем стрессам без применения препаратов, получали крахмальный клейстер тем же образом и в течение такого же срока. В течение всего эксперимента животные находились по 6 особей в клетках. Забой осуществляли декапитацией через 2 ч после окончания стрессорных воздействий.

Содержание общего трийодтиронина и общего тироксина в крови контролировали радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биорганической химии НАН Беларуси – рию-Т3-ПГ, рию-Т4-ПГ.

Устойчивость организма оценивали по изменениям массы тела, относительной массы органов-маркеров стресса (надпочечников, селезенки, тимуса), состояния слизистой оболочки желудка, физической выносливости.

Стресс-сенситивные органы извлекали сразу после забоя животных и освобождали от окружающих тканей. Их массу измеряли взвешиванием влажной ткани на торсионных весах «BT-500». Относительную массу органов рассчитывали как отношение абсолютной массы к массе тела и выражали в мг/г.

Для исследования ulcerации слизистой оболочки желудка за сутки до эксперимента животных лишали пищи, сохраняя свободный доступ к воде. Желудок удаляли, вскрывали вдоль большой кривизны и промывали физиологическим раствором. Состояние слизистой оболочки изучали визуально в отраженном свете под малым увеличением. Учитывали собственно язвы – полости, захватывающие слизистую и мышечную оболочки, и эрозии – неглубокие продолговатые поражения различной длины. Геморрагические поражения слизистой оболочки желудка, представленные массивными и точечными кровоизлияниями, не учитывали. Для обобщенной оценки степени повреждения определяли: тяжесть поражения, выражаемую средним баллом по 4-балльной шкале: 1 балл – эрозии, 2 балла – единичные язвы, 3 балла – множественные язвы, 4 балла – пенетрирующие или прободные язвы; частоту поражения – отношение числа животных, имевших дефекты слизистой, к общему количеству крыс в группе; множественность поражения – отношение числа повреждений у всех крыс к числу животных в группе; язвенный индекс, являющийся интегральным показателем степени повреждения, – сумма тяжести, частоты и множественности поражения [10].

Физическую выносливость исследовали по времени плавания крыс с прикрепленным к основанию хвоста грузом, составлявшим 5% от массы тела, в воде комнатной температуры до опускания на дно.

Полученные данные были распределены по нормальному закону, с достоверностью не менее 95%, поэтому их статистический анализ проводили с использованием t-критерия Стьюдента при помощи пакета прикладных программ «STATGRAPHICS Plus 5.1».

Результаты исследования

У контрольных животных наблюдалось незначительное поражение слизистой желудка, вероятно, связанное с эмоциональным стрессом, сопровождавшим введение крахмального клейстера.

Острый стресс, вызывающий снижение концентрации Т3 в крови на 40% (с 1,54±0,21

Таблица 1

Влияние тиреоидного статуса на изменения массы тела, относительной массы надпочечников, селезенки и тимуса крыс при остром и хроническом стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	Масса тела, г	Относительная масса надпочечников, мг/г	Относительная масса селезенки, мг/г	Относительная масса тимуса, мг/г
1. Контроль (n=6)	296,5±6,54	0,23±0,02	3,03±0,06	1,71±0,05
2. Острый стресс (n=6)	273,8±8,91	0,29±0,02	2,26±0,08	1,44±0,05
P 1-2	<0,05	<0,05	<0,001	<0,005
3. Хронический стресс (n=6)	257,8±4,69	0,33±0,02	2,03±0,02	1,20±0,02
P 1-3	<0,001	<0,005	<0,001	<0,001
P 2-3	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001
4. Мерказолил (n=6)	258,2±4,69	0,20±0,02	2,89±0,10	1,35±0,06
P 1-4	<0,001	>0,05	>0,05	<0,001
5. Мерказолил и острый стресс (n=6)	250,0±6,01	0,23±0,02	2,41±0,05	1,37±0,07
P 4-5	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
P 1-5	<0,001	>0,05	<0,001	<0,005
P 2-5	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
6. Мерказолил и хронический стресс (n=6)	201,2±4,59	0,21±0,01	2,11±0,11	0,75±0,03
P 4-6	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P 1-6	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
P 5-6	<0,001	>0,05	<0,05	<0,001
P 3-6	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001
7. Тироксин (n=6)	299,0±6,76	0,25±0,01	3,58±0,11	1,71±0,03
P 1-7	>0,05	>0,05	<0,005	>0,05
8. Тироксин и острый стресс (n=6)	285,2±5,02	0,26±0,02	3,22±0,05	1,56±0,05
P 7-8	>0,05	>0,05	<0,025	<0,025
P 1-8	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P 2-8	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05
9. Тироксин и хронический стресс (n=6)	271,3±6,19	0,28±0,01	3,16±0,12	1,71±0,06
P 7-9	<0,025	>0,05	<0,025	>0,05
P 1-9	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
P 8-9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P 3-9	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001

нМоль/л до 0,92±0,11 нМоль/л), приводил к снижению массы тела на 8%, возрастанию относительной массы надпочечников на 26%, уменьшению относительной массы селезен-

ки на 25%, тимуса – на 16% (табл. 1), а также к поражению слизистой оболочки желудка с большими, чем в контроле, тяжестью (в 4,5 раза), частотой (в 2,5 раза), множественнос-

Таблица 2

**Влияние тиреоидного статуса на поражения слизистой оболочки желудка крыс,
вызванные острым и хроническим стрессом (M±m)**

Группа животных	Тяжесть поражения, баллы	Частота поражения, %	Множественность поражений, язв на крысу	Язвенный индекс
1. Контроль (n=6)	0,33±0,11	33,33	0,67±0,22	1,33
2. Острый стресс (n=6)	1,50±0,50	83,33	2,33±0,49	4,66
P 1-2	<0,025		<0,005	
3. Хронический стресс (n=6)	2,33±0,33	100,00	3,67±0,33	7,00
P 1-3	<0,001		<0,001	
P 2-3	>0,05		<0,005	
4. Мерказолил (n=6)	1,00±0,26	83,33	1,83±0,48	3,66
P 1-4	<0,025		<0,025	
5. Мерказолил и острый стресс (n=6)	2,33±0,21	100,00	3,83±0,31	7,16
P 4-5	<0,001		<0,001	
P 1-5	<0,001		<0,001	
P 2-5	<0,025		<0,005	
6. Мерказолил и хронический стресс (n=6)	3,00±0,01	100,00	5,17±0,40	9,17
P 4-6	<0,001		<0,001	
P 1-6	<0,001		<0,001	
P 5-6	<0,001		<0,001	
P 3-6	<0,001		<0,001	
7. Тироксин (n=6)	0,17±0,17	16,67	0,33±0,33	0,67
P 1-7	>0,05		>0,05	
8. Тироксин и острый стресс (n=6)	1,00±0,45	50,00	1,33±0,61	2,83
P 7-8	<0,05		>0,05	
P 1-8	>0,05		>0,05	
P 2-8	>0,05		>0,05	
9. Тироксин и хронический стресс (n=6)	1,50±0,56	66,67	1,67±0,56	3,84
P 7-9	<0,025		<0,05	
P 1-9	<0,05		>0,05	
P 8-9	>0,05		>0,05	
P 3-9	>0,05		<0,05	

тью и язвенным индексом (в 3,5 раза) (табл. 2) и не вызывал изменения времени плавания животных (табл. 3).

Хронический стресс, развивающийся на фоне сниженной концентрации в крови и Т3

– на 55% (до 0,70±0,09 нМоль/л), и Т4 – на 51% (с 62,0±6,2 нМоль/л до 30,6±4,5 нМоль/л), сопровождался такими же, как острый, падением массы тела – на 13% и повышением относительной массы надпочечников – на

Таблица 3

Влияние тиреоидного статуса на изменения физической выносливости животных при остром и хроническом стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	Время плавания, мин
1. Контроль (n=6)	10,56±0,81
2. Острый стресс (n=6)	12,62±1,76
P 1-2	>0,05
3. Хронический стресс (n=6)	5,14±0,61
P 1-3	<0,001
P 2-3	<0,005
4. Мерказолил (n=6)	7,19±0,62
P 1-4	<0,01
5. Мерказолил и острый стресс (n=6)	5,45±0,64
P 4-5	>0,05
P 1-5	<0,001
P 2-5	<0,001
6. Мерказолил и хронический стресс (n=6)	3,47±0,27
P 4-6	<0,001
P 1-6	<0,001
P 5-6	<0,025
P 3-6	<0,005
7. Тироксин (n=6)	13,59±1,36
P 1-7	>0,05
8. Тироксин и острый стресс (n=6)	15,18±1,83
P 7-8	>0,05
P 1-8	<0,05
P 2-8	>0,05
9. Тироксин и хронический стресс (n=6)	10,87±0,85
P 7-9	>0,05
P 1-9	>0,05
P 8-9	<0,05
P 3-9	<0,001

44%, более выраженными снижением относительной массы селезенки – на 33% и тимуса – на 30% и поврежденными слизистой оболочки желудка с большей частотой (в 1,2 раза), множественностью (в 1,6 раза), и язвенным индексом (в 1,5 раза), в результате чего все показатели ulcerации были больше, чем в контроле: тяжесть – в 7,1 раза, частота – в 3,0 раза, множественность – в 5,5 раза, язвенный индекс – в 5,3 раза. В отличие от острого стресса хронический приводил к уменьшению времени плавания крыс – на 51%.

Следовательно, хронический стресс, протекающий на фоне сниженного уровня Т3 и Т4 в крови, вызывает более значительные, чем острый, характеризующийся падением содержания только Т3, изменения со стороны

селезенки, тимуса, слизистой оболочки желудка и сопровождается уменьшением физической выносливости животных, что свидетельствует о большем падении устойчивости организма в этих условиях.

У животных, получавших мерказолил, концентрация трийодтиронина в сыворотке крови снижалась на 58% (с 1,54±0,21 до 0,65±0,13 нМоль/л), тироксина на 60% (с 62,0±6,2 до 24,7±3,1 нМоль/л). Вместе с тем у них уменьшалась масса тела – на 13%, относительная масса тимуса – на 21%. Повреждения слизистой оболочки желудка развивались у 83% гипотиреоидных крыс, что в 2,5 раза чаще, чем в контроле, и характеризовались большими по сравнению с ним тяжестью, множественностью и язвенным индексом

(соответственно в 3,0; 2,7 и 2,8 раза). Время плавания гипотиреоидных животных было меньшим, чем контрольных, на 32%.

Острый стресс у животных, получавших мерказолил, не вызывал изменения массы тела, относительной массы надпочечников и тимуса, времени плавания, но сопровождался падением относительной массы селезенки на 16% и нарастанием повреждений слизистой оболочки желудка – они наблюдались у всех крыс и имели большую тяжесть (в 2,3 раза), множественность (в 2,1 раза) и язвенный индекс (в 2,0 раза). По отношению к контролю вес животных был меньше на 16%, относительная масса селезенки – на 21%, тимуса – на 20%, время плавания – на 48%; тяжесть, частота, множественность поражений слизистой желудка и язвенный индекс, напротив, больше – соответственно в 7,1; 3,0; 5,7 и 5,4 раза. По сравнению со стрессированными эутиреоидными крысами у гипотиреоидных после стресса относительная масса надпочечников была меньше на 26%, время плавания короче на 68%, а повреждение слизистой желудка более выражено: тяжесть и множественность – в 1,6 раза, частота – в 1,2 раза, язвенный индекс – в 1,5 раза.

Хронический стресс на фоне гипотиреоза, в отличие от острого, приводил к уменьшению массы тела – на 19% и относительной массы тимуса – на 35% и так же, как и он, вызывал падение относительной массы селезенки – на 26% и повреждение слизистой желудка с большими, по сравнению с крысами, получавшими тиреостатик, параметрами: тяжестью – в 3,0 раза, частотой – в 1,2 раза, множественностью – в 2,8 раза и язвенным индексом – в 2,5 раза. В результате по сравнению с контролем были меньшими: вес животных – на 32%, относительная масса селезенки – на 30%, тимуса – на 56% и, напротив, большими тяжесть, частота, множественность поражения слизистой и язвенный индекс – в 9,1; 3,0; 7,7 и 6,9 раза соответственно.

Время плавания гипотиреоидных крыс после хронического стресса, в отличие от острого, уменьшалось на 35%, вследствие чего становилось меньше по сравнению с контролем на 67%.

По сравнению с гипотиреоидными животными, перенесшими острый стресс, у подвергнутых хроническому на фоне мерказолила были меньше: масса тела – на 16%, относительная масса селезенки – на 10%, тимуса – на 36%, время плавания – на 19%; тяжесть, множественность повреждений слизистой желудка и язвенный индекс, напротив, были большими – в 1,3 раза. По отношению к хроническому стрессу у эутиреоидных крыс у гипотиреоидных в этих условиях вес тела, относительная масса надпочечников и тимуса были меньше на 19%, 53% и 26% соответственно, время плавания короче на 16%, а параметры ulcerации слизистой больше: тяжесть и язвенный индекс – в 1,3 раза, множественность – в 1,4 раза.

Следовательно, мерказолил вызывает уменьшение массы тела, относительной массы тимуса, физической выносливости и усугубляет ulcerацию слизистой желудка у интактных животных. При гипотиреозе не развиваются характерные для острого стресса снижение массы тела и относительной массы тимуса, как и увеличение относительной массы надпочечников. При хроническом стрессе гипотиреоз способствует большему уменьшению массы тела и относительной массы тимуса. Угнетение функции щитовидной железы провоцирует более выраженное изъязвление слизистой желудка и снижение устойчивости крыс к физической нагрузке в условиях обоих стрессов.

У животных, получавших тироксин, концентрация эндогенных йодсодержащих гормонов в крови достоверно не изменялась, частота сердечных сокращений и прирост массы тела были такими же, как у контрольных крыс. Это позволило классифицировать примененные дозы тироксина как близкие к физиологическим. После введения препарата у крыс увеличивалась относительная масса селезенки – на 18%, а параметры ulcerации слизистой желудка – частота поражения и язвенный индекс – были в 2,0 раза меньше, чем в контроле. Острый стресс у животных, получавших тироксин, не вызывал изменения массы тела, относительной массы надпочечников, времени плавания. Относительная масса селезенки уменьшалась на 12%, но, учитывая ее возрастание под влиянием тироксина, была выше,

чем в контроле – на 6%. Относительная масса тимуса снижалась на 9%. Повреждения слизистой оболочки желудка характеризовались такой же, как у животных, получавших тироксин, множественностью, но наблюдались у 50% крыс, что в 3,0 раза чаще по сравнению с ними, и имели большую тяжесть – в 5,9 раза, поэтому язвенный индекс был в 4,2 раза большим. По отношению к контролю относительная масса тимуса была ниже на 9%, параметры изъязвления слизистой желудка – большими: тяжесть повреждения – в 3,0 раза, частота – в 1,5 раза, язвенный индекс – в 2,1 раза. Время плавания превышало таковое для контрольных животных на 44%. По сравнению со стрессированными эутиреоидными крысами у получавших тироксин после стресса относительная масса селезенки была выше на 32%, а повреждение слизистой желудка менее выражено: частота – в 1,7 раза, язвенный индекс – в 1,6 раза.

Хронический стресс на фоне тироксина, в отличие от острого, приводил к уменьшению массы тела – на 9% и не вызывал изменения относительной массы тимуса и так же, как острый, сопровождался падением относительной массы селезенки – на 14% и повреждениями слизистой желудка с большими, по сравнению с крысами, получавшими тироксин, параметрами: тяжестью – в 8,8 раза, частотой – в 4,0 раза, множественностью – в 5,1 раза и язвенным индексом – в 5,7 раза. В результате по сравнению с контролем вес животных был меньше на 9%, относительная масса надпочечников, напротив, больше – на 22%, как и тяжесть, частота, множественность поражений слизистой и язвенный индекс – в 4,5; 2,0; 2,5 и 2,9 раза соответственно.

Время плавания крыс, получавших тироксин, после хронического стресса, как и после острого, не изменялось.

По сравнению с животными, перенесшими острый стресс на фоне тироксина, у подвергнутых хроническому после его введения время плавания было меньшим – на 41%; повреждения слизистой желудка, напротив, были большими: частота – в 1,3 раза, язвенный индекс – в 1,4 раза. По отношению к хроническому стрессу у эутиреоидных крыс у получавших тироксин в этих условиях были меньше

относительная масса надпочечников – на 22% и параметры ulcerации слизистой: частота, множественность и язвенный индекс – в 1,5; 2,2 и 1,8 раза, а относительная масса селезенки и тимуса – больше на 37 и 30% соответственно, как и время плавания – на 54%.

Следовательно, тироксин увеличивает относительную массу селезенки и ограничивает повреждения слизистой желудка у интактных крыс. При остром стрессе он предупреждает изменения массы тела и относительной массы надпочечников и снижение относительной массы селезенки, ограничивает изъязвление слизистой желудка, определяет увеличение физической выносливости животных. При хроническом стрессе тироксин лимитирует изменения со стороны всех изученных стресс-сенситивных органов и предупреждает снижение устойчивости крыс к физической нагрузке.

Обсуждение результатов

Итак, нами установлено, что хронический стресс, развивающийся на фоне уменьшенной концентрации Т3 и Т4 в крови, вызывает более выраженное по сравнению с острым, сопровождающимся падением уровня только Т3, снижение устойчивости организма крыс, судя по более значительному уменьшению относительной массы селезенки и тимуса, поражению слизистой оболочки желудка, снижению физической выносливости животных в этих условиях. При остром стрессе, воспроизведенном после угнетения функции щитовидной железы, не происходит уменьшение массы тела и относительной массы тимуса и повышение относительной массы надпочечников, что согласуется с установленным другими авторами фактом подавления развития ответа гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы на стрессорные воздействия при гипотиреозе [11]. В этих условиях кора надпочечников не в состоянии обеспечить повышенный выброс кортикостероидов в кровь, что снижает адаптивные возможности организма [12] и приводит к обнаруженным нами большим по сравнению со стрессированными эутиреоидными крысами повреждениям слизистой оболочки желудка и большему угнетению устой-

чивости животных к физической нагрузке при остром стрессе и большим уменьшению массы тела, относительной массы тимуса, физической выносливости и изъязвлению слизистой желудка при хроническом стрессе. С другой стороны, предварительное введение тироксина в близких к физиологическим дозам предупреждает изменения массы тела, относительной массы надпочечников и селезенки, лимитирует поражение слизистой желудка и повышает устойчивость к физической нагрузке при остром стрессе, а при хроническом – ограничивает изменения со стороны всех изученных стресс-сенситивных органов и устраняет уменьшение физической выносливости крыс.

Таким образом, устойчивость организма не только к острому, но и к значительно более тяжелому – хроническому стрессу снижается при гипотиреозе и, напротив, повышается после введения малых доз тироксина, т.е. зависит от тиреоидного статуса. Это доказывает важное значение йодтиронинов в антистресс-системе организма, лимитирующей активность стресс-системы, что препятствует реализации дизадаптивных, патогенных эффектов стресса и превращению физиологического стресса в патологический.

Молекулярной основой зависимости устойчивости организма от тиреоидного статуса организма может служить стимулирующее влияние йодтиронинов на активность локальных стресс-лимитирующих систем [13] – белков теплового шока и антиоксидантных ферментов, обусловленное их специфическим влиянием на генетический аппарат клеток [14]. В результате тиреоидные гормоны индуцируют механизмы общей резистентности, вследствие чего их защитный антистрессорный эффект может быть расценен как неспецифический.

Литература

- Божко, А. П. Повышение устойчивости организма к тепловому стрессу тиреоидными гормонами / А. П. Божко, И. В. Городецкая // Весці НАН Беларусі. Сер. біял. навук. – 1998. – № 2. – С. 80-83.
- Городецкая, И. В. Уменьшение тиреоидными гормонами интенсивности общего адаптационного синдрома при антагонистических стрессах / И. В. Городецкая // Здоровоохранение. – 2000. – № 7. – С. 25-28.
- Соболев, В. И. Влияние трийодтиронина и катехоламинов на стойкость следовых эффектов холодовой адаптации у крыс / В. И. Соболев, В. А. Анохин // Физиол. журн. СССР. – 1989. – Т. 75, № 1. – С. 110-116.
- Фурдуй, Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов / Ф. И. Фурдуй. – Штиинца: Кишинев, 1986. – 240 с.
- Bauman, T. R. The effect of varying temperatures on thyroid activity and the survival of rats exposed to cold and treated with l-thyroxine or corticosterone / T. R. Bauman, C. W. Turner // J. Endocrinol. – 1967. – Vol. 37, N 4. – P. 355-350.
- Gallick, H. L. Detrimental effect of recent thyroidectomy on hemorrhagic shock and resuscitation / H. L. Gallick, C. E. Lucac, A. M. Ledgerwood // Circ. Shock. – 1987. – Vol. 21, N 2. – P. 111-119.
- Нейрофизиологический анализ формирования эндокринных и гипертензивных реакций при длительном эмоциональном напряжении / М. Г. Амирагова [и др.] // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1985. – Т. 100, № 8. – С. 153-157.
- Положенцев, Д. С. Динамика показателей функции щитовидной железы при адаптации организма к длительным психоэмоциональным и физическим нагрузкам / Д. С. Положенцев // Физиол. человека. – 1992. – Т. 18, № 2. – С. 155-157.
- Silberman, D. M. Effects of chronic mild stress on lymphocyte proliferative response. Participation of serum thyroid hormones and corticosterone / D. M. Silberman, M. Wald, A. M. Genaro // Int. Immunopharmacol. – 2002. – Vol. 2, N 4. – P. 487-497.
- Виноградов, В. А. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс / В. А. Виноградов, В. М. Полонский // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 1983. – № 1. – С. 3-7.
- Tohei, A. Influence of thiouracil-induced hypothyroidism on adrenal and gonadal functions in adult female rats / A. Tohei, A. Imai, G. Watanabe // J. Vet. Med. Sci. – 1998. – Vol. 60, N 4. – P. 439-446.
- Функция некоторых желез внутренней секреции при действии на организм чрезвычайных раздражителей / Ф. И. Фурдуй [и др.] // Стресс и его патогенетические механизмы. – Штиинца: Кишинев, 1973. – С. 43-45.
- Роль локальных стресс-лимитирующих систем миокарда в протекторном кардиальном эффекте малых доз тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе / И. В. Городецкая [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 1. – С. 62-67.
- Городецкая, И. В. Роль белкового синтеза в реализации протекторных кардиальных эффектов тиреоидных гормонов при иммобилизационном стрессе / И. В. Городецкая, А. П. Божко // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 3. – С. 349-357.

Поступила 03.06.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

ЭФФЕКТ ТАУРИНА В КОРРИГИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ КРЫС ПРИ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

МИЛОШ Т.С., МАКСИМОВИЧ Н.Е.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Резюме. В опытах на 179 беременных крысах с эндотоксинемией установлено нарушение репродуктивной функции, характер которого зависел от дозы липополисахарида и сроков его введения, выявлен корригирующий эффект таурина в отношении её нарушений, зависимый от дозы вводимого препарата.

Ключевые слова: беременность, липополисахарид, репродуктивная функция, таурин.

Abstract. The disturbance of reproduction function was revealed during experiments on 179 pregnant rats with endotoxemia. Its character depended on lipopolysaccharide dose and the period of introduction. The corrective effect of taurine on reproduction function disturbance, dependent on the dose of preparation introduced was determined.

Основная задача акушерства – сохранение здоровья беременной женщины и обеспечение рождения здорового ребёнка. Ведущая роль внутриутробных инфекций среди причин неблагоприятных перинатальных исходов определяет актуальность всестороннего изучения данной проблемы. В РБ показатель перинатальной смертности за 11 месяцев 2008 года составил 5,0‰ (мертворождаемость – 3,5‰), младенческой смертности – 4,4‰ (БЕЛТА, 2009), причем доля инфекции среди перинатальных потерь занимает 2-3-е место [2, 3]. Внутриутробные инфекции в связи с высоким уровнем вирусно-бактериальных заболеваний беременных, рожениц и родильниц являются источником поражения плода и новорожденного [5].

Недостатком применяемых в настоящее время для профилактики осложнений инфекции в период беременности и предотвраще-

ния внутриутробной инфекции препаратов является их токсичность для плода, возможность возникновения внутриутробных пороков развития, недостаточная эффективность. Поиск новых, нетоксичных корригирующих препаратов обратил внимание на аминокислоту таурин, которая содержится в большом количестве в ЦНС, обладает свойствами нейромодуляции, играет важную роль в развитии кортикальных нейронов головного мозга, обладает антиоксидантными, детоксикационными, противовоспалительными, антиапоптотическими свойствами [10], повышает элиминацию ЛПС из организма [9], участвует в регуляции секреции гормонов, в реализации репродуктивной функции грызунов, активизирует развитие эмбрионов [8]. Концентрация таурина в плаценте плода с гипотрофией значительно меньше, чем в плаценте плода с нормальным развитием [6], а его дефицит приводит к перинатальным нарушениям [7]. Предполагается, что введение в организм беременных самок крыс аминокислоты таурин может быть использовано для предотвращения перина-

Адрес для корреспонденции: 230015, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, тел. 8-0152-74-24-94. – Милош Т.С.

тальных нарушений, вызванных инфекционными агентами (эндотоксинами).

Целью исследований явилось выяснение эффективности таурина в коррекции нарушений репродуктивной функции самок крыс при эндотоксинемии.

Методы

Исследования выполнены на 179 белых беспородных беременных крысах массой 200-250 г, разделенных на 3 серии: крысы I-й серии внутримышечно получали стерильный изотонический раствор NaCl в объеме 0,5 мл в различные периоды беременности – в 1-й период (имплантации и эмбриогенеза на 4-е сутки), контроль 1 (n=8), во 2-й период (плацентации на 11-е сутки), контроль 2 (n=9), в 3-й период (завершения органогенеза, на 17-е сутки), контроль 3 (n=8). Крысы II-й серии (n=46) внутримышечно получали ЛПС (Lipopolysaccharide E.coli Serotype 0127:B8 «Sigma») в дозе 0,4 мг/кг, соответственно трём периодам беременности. Крысам III-й серии (n=108) в аналогичные сроки беременности наряду с ЛПС в дозе 0,4 мг/кг вводили таурин, растворённый в 0,5 мл стерильного изотонического раствора NaCl соответственно срокам введения ЛПС (1-й, 2-й, 3-й периоды беременности), разделены на 3 группы. Каждая из групп, в свою очередь, была разделена на несколько подгрупп: наряду с ЛПС им вводили таурин в дозах: 10 мг/кг (n=39), 70 мг/кг (по 10 мг/кг в течение 7 суток в первый и второй периоды беременности), n=27 и 40 мг/кг (по 10 мг/кг ежедневно, начиная с 17-го дня беременности – в третий период беременности), n=8 и 100 мг/кг однократно (n=34).

Изучение репродуктивной функции крыс осуществляли с помощью общепринятых тестов [1]. После лапаротомии в условиях наркоза (внутримышечно тиопентал натрия, 40-60 мг/кг) в яичниках самок крыс 20-го дня беременности определяли количество жёлтых тел (ЖТ), в рогах матки подсчитывали количество мест имплантации (МИ), живых плодов (ЖП), определяли массу плацент (МП). Рассчитывали показатели эмбриональной или доимплантационной смертности (ДИС) и плодовой или

постимплантационной смертности (ПИС), плацентарно-плодовый коэффициент (ППК).

Результаты исследований обрабатывали общепринятыми непараметрическими методами статистической обработки с определением средней, среднеквадратичного отклонения с помощью критерия Манна-Уитни [4].

Результаты и их обсуждение

Изучение репродуктивной функции крыс после введения ЛПС в период беременности выявило наличие её нарушений в виде увеличения ДИС и ПИС, полной или частичной резорбции плодов у части крыс, задержки антенатального развития плодов и изменения ППК.

После введения ЛПС на 4-е сутки беременности количество ЖТ в яичниках беременных крыс не отличалось от значений данного показателя в контрольной группе ($p > 0,05$), количество МИ ($3,5 \pm 0,53$, n=8) было меньше ($p < 0,001$), чем в контроле – $10,8 \pm 1,28$ (n=8) (табл. 1). Количество ЖП ($2,6 \pm 0,52$, n=8) также было на 75,5% меньше ($p < 0,001$), чем у крыс 1-й контрольной группы ($10,6 \pm 0,52$, n=8), а показатели ДИС (67,6%) и ПИС (25,7%) были больше ($p < 0,001$), чем в контроле (7,8% и 1,0%, соответственно). Также отмечалось увеличение количества крыс с полной резорбцией плодов до 70% (n=19). Абсолютная МП в подопытных группах с введением ЛПС в первый период была ниже ($453,3 \pm 22,36$ мг n=9, $p < 0,001$), чем в контрольной группе ($545,6 \pm 28,47$ мг n=8) (табл. 2). Масса плодов подгруппы с введением ЛПС в период имплантации и эмбриогенеза также была меньше ($p < 0,001$), чем в контроле, и составила $5,5 \pm 0,32$ г (n=18). ППК снизился до 8,2% (в контроле – 9,2%).

При введении ЛПС на 11-е сутки беременности количество ЖТ и МИ не отличались от их значений во 2-й контрольной группе, однако количество МИ ($10,8 \pm 0,46$, n=8) было больше ($p < 0,001$), чем в группе с введением ЛПС в 1-й период ($3,5 \pm 0,53$, n=8). Также наблюдалось уменьшение количества ЖП в помете до $6,9 \pm 0,99$ (n=8) или на 37,8%, по сравнению с количеством ЖП во 2-й контрольной группе ($p < 0,001$) и было на 62,3% больше

Таблица 1

**Показатели репродуктивной функции у самок крыс и антенатального развития плодов
в условиях введения липополисахарида (ЛПС) и таурина (Т)
в период беременности (M±STD)**

Группа животных	n ₁	Кол-во ЖТ	Кол-во МИ	ДИС (%)	Кол-во ЖП	ПИС (%)	% (n ₂)	
Контроль 1 (n=8)	8	11,6±0,92	10,8±1,28	7,8	10,6±0,52	1,0	0	
ЛПС (1-й период), n=27	8	10,8±1,04	3,5±0,53 ^{**α}	67,6	2,6±0,52 ^{**α}	25,7	70 (n=19)	
ЛПС + Т (1-й период) (n=58)	Т (10 мг/кг), n=22	7	11,3±1,11	5,0±0,58 ^{**#}	55,8	3,9±0,38 ^{**#}	22,0	68 (n=15)
	Т (70 мг/кг), n=18	9	11,7±1,00	6,1±0,78 ^{**#}	47,9	5,3±0,87 ^{**#α}	13,1	50 (n=9)
	Т (100 мг/кг), n=18	8	11,3±1,04	6,0±0,76 ^{**#}	46,9	4,9±0,99 ^{**#α}	18,3	55 (n=10)
Контроль 2 (n=9)	9	12,2±0,83	11,4±0,88	6,6	11,1±0,99	2,6	0	
ЛПС (2-й период), n=11	8	11,6±0,92	10,8±0,46 ^ψ	6,9	6,9±0,99 ^{**αψ}	36,1	27 (n=3)	
ЛПС + Т (2-й период) (n=29)	Т (10 мг/кг), n=10	8	11,6±1,06	10,9±0,64	6,0	7,8±0,71 ^{**}	28,4	20 (n=2)
	Т (70 мг/кг), n=9	8	11,5±0,76	10,8±0,46	6,1	8,0±0,53 ^{**#}	25,9	11 (n=1)
	Т (100 мг/кг), n=10	9	11,8±1,2	11,0±0,71	6,8	7,9±0,60 ^{**#}	31,9	10 (n=1)
Контроль 3 (n=8)	8	11,9±0,64	11,0±0,53	7,6	10,8±0,46	1,8	0	
ЛПС (3-й период), n=8	8	10,0±0,76	9,1±1,25 ^λ	9,0	7,9±0,83 ^{**αψ}	13,2	0	
ЛПС + Т (3-й период) (n=21)	Т (10 мг/кг), n=7	7	11,1±0,69	10,4±0,79	6,3	9,7±0,49 [#]	6,7	0
	Т (40 мг/кг), n=8	8	11,0±0,53	10,3 ±0,71	6,4	10,1±0,35 ^{**#}	1,9	0
	Т (100 мг/кг), n=6	9	10,9±1,17	10,1±0,78	7,3	9,3±1,00 [#]	7,9	0

Примечание: n₁ – количество крыс без полной резорбции плодов, ЖТ – жёлтые тела, МИ – места имплантации, ДИС – доимплантационная смертность плодов, ЖП – живые плоды, ПИС – постимплантационная смертность плодов, n₂ – количество крыс с полной резорбцией плодов; * – p<0,05, ** – p<0,001 – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп; # – p<0,05, ## – p<0,001 – различия статистически значимы между показателями опытных групп; α – p<0,05, αα – p<0,001 – различия статистически значимы между подгруппами в пределах одной группы; ψ – p<0,05, ψψ – p<0,001 – различия достоверны между показателями группы с введением ЛПС в 1-м периоде и группе с введением ЛПС во 2-м либо 3-м периодах; λ – p<0,05, λλ – p<0,001 – различия достоверны между показателями группы с введением ЛПС во 2-м и 3-м периодах.

(p<0,05), чем в группе с введением ЛПС в аналогичной дозе в 1-й период. Показатель ДИС не изменился (6,9%, p>0,05), и отмечалось увеличение показателя ПИС (36,1%, p<0,001), в сравнении с ПИС в контрольной группе (2,6%), и было больше (p<0,001), чем у крыс, получавших препарат в аналогичной дозе в первый период. Наблюдалось увеличение МП до 640,0±11,46 мг (n=9, p<0,001), значение

ППК повысилось до 13,1%. Вес плодов подгруппы с введением ЛПС в период плацентации стал меньше (4,9±0,28 г, n=12, p<0,05), чем в 1-й контрольной группе (5,9±0,39 г, n=17).

При использовании ЛПС на 17-е сутки беременности количество МИ (9,1±1,25, n=8, p<0,05) было меньше, по сравнению с этим показателем при введении ЛПС в аналогичной дозе во 2-м периоде. Количество ЖП в

Таблица 2

Показатели антенатального развития плодов крыс с введением липополисахарида (ЛПС) и таурина (Т) в дозе 70 мг/кг в различные сроки беременности (M±STD)

Группы животных	Вес новорожденного крысенка (г)	Масса плаценты (мг)	ППК (%)
Контроль	5,9±0,39 (n=17)	545,6±28,47 (n=8)	9,2
ЛПС (1-й период)	5,5±0,32 (n=18)	453,3±22,36** (n=9)	8,2
ЛПС+Т (1-й период)	5,9±0,36 (n=10)	483,0±20,03**# (n=10)	8,2
ЛПС (2-й период)	4,9±0,28* (n=12)	640,0±11,46** (n=9)	13,1
ЛПС+Т (2-й период)	6,0±0,54# (n=12)	580±20,62*## (n=9)	9,7
ЛПС (3-й период)	5,5±0,63 (n=8)	622,2±16,98** (n=9)	11,3
ЛПС+Т (3-й период)	5,7±0,83# (n=13)	609,4±12,08** (n=8)	10,7

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями опытной и контрольной групп; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями опытных групп; ППК – плацентарно-плодовый коэффициент.

помёте (7,9±1,05, n=9, $p < 0,001$) было на 26,9% меньше, чем в 3-й контрольной группе (10,8±0,46, n=8), а также после введения препарата в аналогичной дозе в 1-й период ($p < 0,05$). Показатель ДИС (9%) не отличался от значения в подгруппе с введением ЛПС во 2-м периоде (6,9%, $p > 0,05$), а показатель плодовой гибели (13,2%), был меньше, чем при введении ЛПС в аналогичной дозе в 1-й период (25,7%, $p < 0,001$) и во 2-й период (36,1%, $p < 0,001$) беременности. Наблюдалось увеличение МП до 622,2±16,98 мг (n=9, $p < 0,001$) и значения ППК (11,3%), в сравнении с контролем.

Таким образом, выявлена зависимость нарушения репродуктивной функции после введения ЛПС от сроков беременности, в которые осуществляли его введение. Наибольшая чувствительность к ЛПС отмечена при его введении в период имплантации и эмбриогенеза, наименьшая – в период завершения органогенеза.

После введения ЛПС и аминокислоты таурин в период беременности выявлено наличие корректирующих эффектов на репродуктивную функцию крыс со снижением ДИС и ПИС, полной или частичной резорбции плодов у части крыс, нормализацией антенатального развития плодов и ППК, которое зависело от дозы таурина. У крыс, получавших ЛПС и таурин в дозе 10 мг/кг, 70 мг/кг и 100 мг/кг в период имплантации и эмбриогенеза количество МИ было выше: 5,0±0,58 (n=7, $p < 0,05$); 6,1±0,78 (n=9, $p < 0,001$); 6,0±0,76 (n=8, $p < 0,001$),

соответственно, чем в группе крыс с введением ЛПС в 1-й период (3,5±0,53, n=8), но оставалось ниже, чем у крыс 1-й контрольной группы (10,8±1,28, n=8, $p < 0,001$). Отмечалось повышение количества ЖП в помёте до 3,9±0,38 (n=7, $p < 0,05$) после введения таурина в дозе 10 мг/кг, до 5,3±0,87 (n=9, $p < 0,05$) после введения таурина в дозе 70 мг/кг и до 4,9±0,99 (n=8, $p < 0,05$) – после введения таурина в дозе 100 мг/кг, по сравнению с группой крыс, получавших ЛПС в 1-м периоде (2,6±0,52, n=8). Количество ЖП было больше при введении таурина в дозах 70 мг/кг ($p < 0,05$) и 100 мг/кг ($p < 0,05$), в сравнении с их количеством после введения таурина в дозе 10 мг/кг. При этом количество плодов в помёте оставалось меньше на 63,2%, 50%, 53,8%, соответственно, чем в контроле (10,6±0,52, n=8, $p < 0,001$). Показатель ДИС (55,8%, 47,9%, 46,9%) соответственно введению таурина в дозе 10 мг/кг, 70 мг/кг, 100 мг/кг был ниже ($p < 0,001$) значения ДИС в группе с введением ЛПС в 1-й период (67,6%), но выше, чем в контроле (7,8%, $p < 0,05$). Показатель ПИС также был меньше 22%, 13,1%, 18,3%, соответственно, $p < 0,05$, чем в группе с введением ЛПС в 1-й период (25,7%) и выше, чем в контроле – 1% ($p < 0,001$). Количество крыс с полной резорбцией плодов в группах с введением вышеперечисленных доз таурина составило 68% (n=15), 50% (n=9) и 55% (n=10), соответственно, и только при введении таурина в дозе 70 мг/кг и 100 мг/кг было несколько

меньше, чем в группе с введением ЛПС (70%, $n=19$, $p>0,05$).

Введение таурина оказывало корректирующее влияние на изменение массы плаценты под влиянием ЛПС. При введении ЛПС и таурина в дозе 70 мг/кг в период имплантации и эмбриогенеза абсолютная масса плаценты $483,0\pm 20,03$ мг ($n=10$, $p<0,05$) была больше, чем у крыс с введением ЛПС ($453,3\pm 22,36$ мг, $n=9$), но оставалась меньше, чем в контроле ($545,6\pm 28,47$ мг, $n=8$). При этом ППК после введения ЛПС и таурина в 1-й период беременности составил 8,2%, что равно данному показателю у крыс, получавших ЛПС (8,2%), и ниже, чем в контроле (9,2%).

Таким образом, введение аминокислоты таурин в дозе 70 мг/кг оказывало корректирующее действие в отношении изменения изучаемых показателей, хотя и не устраняло полностью имеющих место нарушений репродуктивной функции крыс, вызванных введением ЛПС.

При введении ЛПС и таурина в период плацентации в дозах 10 мг/кг, 70 мг/кг и 100 мг/кг количество МИ не отличалось ($p>0,05$, $n=8$) от значения данного показателя в опытной и контрольной группах, что обусловлено более поздними сроками введения препарата. Количество ЖП в помете с введением ЛПС и таурина в дозе 10 мг/кг ($7,8\pm 0,71$, $n=8$) не отличалось от их количества во 2-й группе ($p>0,05$) и было на 29,7% меньше ($p<0,05$), чем у крыс 2-й контрольной группы ($11,1\pm 0,99$, $n=9$). Полная резорбция плодов отмечалась у 20% крыс ($n=2$), получавших таурин в дозе 10 мг/кг, в то время как во 2-й опытной группе без введения таурина этот показатель составил 27% ($p>0,05$). Различий показателя ДИС, по сравнению с его значениями в контроле и при введении ЛПС, также не отмечалось, 6,0%, 6,1%, 6,8%, соответственно, ($p>0,05$). Показатель ПИС при использовании ЛПС и таурина в дозе 10 мг/кг (28,4%) был несколько ниже ($p>0,05$), чем в группе крыс с введением ЛПС (36,1%), но значительно выше, чем у крыс 2-й контрольной группы (2,6%, $p<0,001$).

Итак, таурин, введенный в период плацентации в дозе 10 мг/кг, не оказывал суще-

ственного корректирующего влияния на изменение репродуктивной функции крыс, получавших ЛПС. У крыс, получавших таурин в дозе 70 мг/кг и 100 мг/кг в период плацентации, отмечалось повышение ($p<0,05$) количества ЖП в помете до $8,0\pm 0,53$ ($n=8$) и $7,9\pm 0,60$ ($n=9$), что, соответственно, на 13,8% и 13,9% больше, в сравнении с количеством ЖП в группе крыс, получавших ЛПС во 2-й период ($6,9\pm 0,99$, $n=8$, $p<0,001$), но оставалось 27,9% и 28,8% меньше ($p<0,001$), чем у крыс 2-й контрольной группы. Показатель ПИС составил 25,9%, 31,9% соответственно, что меньше ($p<0,05$), чем у крыс, получавших ЛПС во 2-й период (36,1%), но больше ($p<0,001$), чем у крыс 2-й контрольной группы (2,6%). Полная резорбция плодов отмечалась у 11% и 10% беременных крыс, после введения таурина в дозе 70 и 100 мг/кг, соответственно, что меньше, чем у крыс 2-й опытной группы (27%).

ППК составил 9,7%, что ниже, чем у крыс с введением ЛПС (13,1%), но выше, чем в контроле. Отмечено уменьшение МП ($580\pm 20,62$ мг, $n=9$, $p<0,001$), но она была больше, чем в контрольной группе ($545,6\pm 28,47$ мг, $n=8$, $p<0,05$), снижение ППК (9,7%), чем у крыс 1-й опытной группы (13,1%), но выше, чем в контроле (9,2%).

Таким образом, введение таурина в дозах 70 мг/кг и 100 мг/кг оказывало корректирующий эффект в отношении нарушений репродуктивной функции, вызванных введением ЛПС в период плацентации.

При введении ЛПС и таурина в третий период беременности в дозе 10 мг/кг, 70 мг/кг и 100 мг/кг в период завершения органогенеза количество МИ ($10,4\pm 0,79$, $n=7$; $10,3\pm 0,71$, $n=8$ и $10,1\pm 0,78$, $n=9$, соответственно) не отличалось ($p>0,05$) от значений данного показателя у крыс 3-й контрольной группы ($11,0\pm 0,53$, $n=9$) и в группе с введением ЛПС в 3-й период ($9,1\pm 1,25$, $n=8$). Отмечалось повышение количества ЖП в помете, по сравнению с их количеством после введения ЛПС ($7,9\pm 0,83$, $n=9$) при дозе таурина 10 мг/кг – до $9,7\pm 0,49$ ($n=8$, $p<0,05$) или на 18,6%; при дозе таурина 40 мг/кг – до $10,1\pm 0,35$ ($n=8$, $p<0,001$) или на 21,8%; при дозе таурина 100 мг/кг – до $9,3\pm 1,00$ ($n=9$, $p<0,05$) или на 15,1% и было ниже ($p<0,05$)

на 10,2%, 6,5%, 13,9%, соответственно, чем в контроле 3 (10,8±0,46, n=8). Крыс с полной резорбцией плодов в этой группе не наблюдалось. Показатель ДИС составил 6,3%, 6,4%, 7,3%, соответственно, что несколько меньше, чем после введения ЛПС (9,0%). ПИС составила 6,7%, 1,9%, 7,9%, что также ниже ($p < 0,05$), чем у крыс, получавших ЛПС в 3-й период (13,2%), но незначительно больше ($p < 0,05$), чем в контроле-3 (1,8%). При введении таурина в дозе 70 мг/кг отмечалась тенденция к снижению МП (609,4±12,08 мг, n=8, $p > 0,05$), в сравнении с МП в группе крыс, получавших ЛПС 622,2±16,98 мг, (n=9, $p < 0,001$), оставаясь больше, чем в контрольной группе (545,6±28,47, n=8). ППК составил 10,7%, что также ниже ($p < 0,05$), чем у крыс с введением ЛПС (11,3%), но выше ($p < 0,05$), чем в контроле (9,2%).

Заключение

1. Выявлена зависимость нарушения репродуктивной функции после введения ЛПС от сроков беременности, в которые осуществляли его введение.

2. Наибольшая чувствительность к ЛПС отмечена при его введении в период имплантации и эмбриогенеза, наименьшая – в период завершения органогенеза.

3. Введение таурина оказывало корригирующее действие в отношении нарушений репродуктивной функции во все периоды беременности, в большей степени – после введения ЛПС в период плацентации. Выявлена дозозависимая коррекция имеющихся нарушений.

Литература

1. Бурькин, Г. Н. Введение димефосфана в ранние сроки беременности и оценка его действия на потомство крыс / Г. Н. Бурькин, Р. Х. Алеева, Р. Х. Хафизьянова // Эксперимент. и клин. фармакол. – 2004. – Т. 67, № 2. – С. 35-37.
2. Организационное обеспечение безопасного материнства в Республике Беларусь / В. И. Жарко [и др.] // Безопасное материнство в XXI в.: сборник мат. VIII съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь. – 2007. – С. 3-13.
3. Орджоникидзе, Н. В. Диагностика внутриутробной инфекции / Н. В. Орджоникидзе, Е. К. Ушницкая // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 12-14.
4. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ статистика / О. Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
5. Ушницкая, Е. К. Патогенетическое и клиническое обоснование применения плазмофереза в лечении внутриутробной инфекции / Е. К. Ушницкая, Н. В. Орджоникидзе, Т. А. Фёдорова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 6 – С. 6-9.
6. Placental taurine and low birth weight infants / J. Ghisolfi [et al.] // Biol. Neonate. – 1989. – N 56 (4). – P. 181-185.
7. Gottschall-Pass, K. T. Effect of taurine deficiency on tissue taurine concentrations and pregnancy outcome in the rat / K. T. Gottschall-Pass, D. K. Gorecki, P. G. Paterson // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1995. – N 73 (8). – P. 1130-1135.
8. Nagasawa, H. Effects of taurine on reproduction and behaviour in GR/A mice / H. Nagasawa, M. Yasuda, Z. H. Feng // In Vivo. – 1997. – N 11 (5). – P. 403-407.
9. Taurine chloramines inhibits the synthesis of nitric oxide and release of tumor necrosis factor in activated RAW 264.7 cells / E. Park [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 1993. – Vol. 54. – P. 119-124.
10. Host defense role for the amino acid taurine? / P. P. Stapleton [et al.] // JPEN-J-Parenter-Enteral. - Nutr. – 1998. – N 22 (1). – P. 42-48.

Поступила 12.05.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИИ

ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. В статье проводится анализ показателей холестеринowego профиля сыворотки крови в обследованных группах с гипохолестеринемией: здоровые лица; больные, перенесшие инфаркт миокарда; больные лекарственным гепатитом; больные раком желудка 2-3 стадии; женщины со сроком беременности 6-12 недель (I триместр) и небеременные женщины из группы здоровых лиц. Полученные данные свидетельствуют о том, что в порядке возрастания вариабельности показатели липидного профиля крови у пациентов с гипохолестеринемией располагаются следующим образом: ХС-ЛПВП: ИМ, первый триместр беременности (величина энтропии 0) г гепатит (величина энтропии 0,650) г здоровые (величина энтропии 0,811) г рак желудка (величина энтропии 0,980); ХС-ЛПНП: гепатит, первый триместр беременности (величина энтропии 0) г ИМ (величина энтропии 0,650) г здоровые (величина энтропии 0,918) г рак желудка (величина энтропии 1,325); триацилглицерины: ИМ, рак желудка, первый триместр беременности (величина энтропии 0) г гепатит (величина энтропии 0,650) г здоровые (величина энтропии 1,041). Установлены биохимические показатели, определяющие прямой и обратный транспорт холестерина при гипохолестеринемии.

Ключевые слова: гипохолестеринемия, энтропия, транспорт холестерина, регрессионный анализ.

Abstract. In the article the analysis of blood lipids profile characteristics is made in the following groups with hypocholesterolemia: healthy people; patients who had myocardial infarction; patients with medicinal hepatitis; patients with stomach cancer of the 2nd-3rd stages; women with pregnancy term of 6-12 weeks (I trimester) and nonpregnant women from the group of healthy persons.

The obtained data testify to the fact that in increasing order variability indices of blood lipids profile in patients with hypocholesterolemia are arranged in the following way: HDL-C: myocardial infarction, the first trimester of pregnancy (entropy value 0) g medicinal hepatitis (entropy value 0,650) g healthy people (entropy value 0,811) g stomach cancer (entropy value 0,980); LDL-C: medicinal hepatitis, the first trimester of pregnancy (entropy value 0) g myocardial infarction (entropy value 0,650) g healthy people (entropy value 0,918) g stomach cancer (entropy value 1,325); triglycerides: myocardial infarction, stomach cancer, the first trimester of pregnancy (entropy value 0) g medicinal hepatitis (entropy value 0,650) g healthy people (entropy value 1,041). Biochemical characteristics determining direct and reverse transport of cholesterol in hypocholesterolemia are ascertained.

Общеизвестна роль холестерина (ХС) в процессе метаболизма как предшественника стероидных гормонов и желчных кислот, витамина Д, структурная роль в плазматической мембране. Весь фонд холестерина организма складывается из посту-

пившего извне и эндогенно синтезированного стероида, причем более 80% его синтезируется в печени. Находится он в организме преимущественно в виде свободного холестерина мембран и эстерифицированного холестерина липопротеиновых комплексов. Свободный холестерин (СХС) плазматической мембраны составляет один из наиболее важных ее структурных компонентов, благодаря

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. – Телепнева Е.Ю.

которому сохраняются постоянными ее физико-химические свойства, что крайне необходимо для нормального функционирования мембран [1].

Инфаркт миокарда (ИМ) часто поражает лиц трудоспособного возраста, при этом заболевании наблюдаются тяжелые осложнения и высокая летальность [2]. Ранее проведенные исследования выявили особенности в содержании липидов и липопротеинов (ЛП) в крови больных инфарктом миокарда [3]. Закономерно, что при ИМ как воспалении в первые дни понижается уровень ХС и триацилглицеринов (ТГ) в крови. Гипохолестеринемия характеризует любой воспалительный процесс, и ее предлагают рассматривать как негативный тест острой фазы воспаления. При этом, что также характерно для воспалительного процесса, за умеренной гипохолестеринемией и гипотриглицеридемией следует гипертриглицеридемия, причиной которой является накопление в крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).

Повреждения печени, связанные с воздействием этиологических факторов – алкоголь, вирус, медикаменты, гепатотоксические факторы и т.п., – ведут к нарушениям липидтранспортной системы [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Заболевания печени отличаются от других случаев вторичной дислипидемии тем, что циркулирующие липопротеины не только присутствуют в аномальных количествах, но и часто имеют аномальный состав, электрофоретическую активность и подвижность. Пре-бета и альфа-полосы могут отсутствовать на диск-электрофореze при всех типах заболеваний печени, хотя ЛПОНП и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) могут выделяться ультрацентрифугированием. При холестазах гиперхолестеринемия обусловлена повышением свободного холестерина и фосфолипидов. Это происходит в основном из-за присутствия ЛП-Х – аномальных ЛПНП. Эти изменения специфичны для состояний холестаза и семейного дефицита лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). ЛПНП при холестазах гетерогенны и могут также состоять из богатых ТГ частиц, а также более нормальных частиц, но с повышенным содержанием

эфиров холестерина (ЭХС) и триацилглицеринов. Если пациенты с холестазами имеют гипертриглицеридемию, избыток ТГ обнаруживается преимущественно в этих двух фракциях ЛПНП, а не в ЛПОНП. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) при холестазах могут быть представлены дисковидными частицами, подобными тем, что секретируются печенью и кишечником, а также сферическими частицами.

При внепеченочной обструкции концентрации ЛПВП и апо-А1, апо-А2 часто снижены, а апо-Е – часто увеличены. Но на всех стадиях внутривнутрипеченочного холестаза вплоть до поздних стадий из-за первичного билиарного цирроза концентрации ЛПВП, особенно ЛПВП₂, увеличиваются, вероятно, из-за присутствия циркулирующего ингибитора печеночной липазы. Изменения этих липопротеинов часто обусловлены семейной недостаточностью ЛХАТ, хотя в таких случаях гиперхолестеринемия не такая тяжелая. У пациентов с холестазами и нормальной активностью ЛХАТ многие характерные изменения липопротеинов, как, например ЛП-Х, ЛП-У и дискоидальные ЛПВП, могут не наблюдаться. При острых заболеваниях печени, таких как алкогольный и вирусный гепатиты, может наблюдаться значительная гиперхолестеринемия, а при циррозе без холестаза – незначительная, а в некоторых случаях ХС и апо-В уровни могут быть снижены и присутствовать дискоидальные ЛПВП-частицы [14, 15].

В мировой литературе накоплен обширный материал о нарушении холестерина обмена при канцерогенезе, позволивший высказать предположение, что опухолевая клетка в определенном смысле является «антиподом» атеросклеротически измененной клетки. Исследование теорий злокачественного роста, в которых действующим звеном является генетический аппарат клетки, отодвинуло на задний план все другие теории и направления. Однако имеется много данных о нарушении метаболизма при канцерогенезе, главным образом холестерина обмена.

В соответствии с классификацией холестериноза и холестеринопатий злокачественные образования отнесены к холестериндефи-

цитным состояниям [5]. При наличии опухолевого роста на фоне часто регистрируемой гипохолестеринемии констатированы ускоренный синтез холестерина в опухолевой клетке, отсутствие контроля экзогенным холестерином его внутриклеточного синтеза, замедление выведения холестерина из клетки, накопление стероида во внутриклеточных мембранах [16, 17, 18, 19, 20].

Сведения об изменении транспортных систем холестерина в злокачественных клетках в литературе весьма ограничены. При их оценке приходится ориентироваться на липопротеины плазмы крови. В некоторых случаях, особенно при лейкозе, было выявлено отчетливое снижение уровня холестерина в плазме крови. У других онкологических больных наблюдается снижение уровня липопротеинов ЛПОНП и ЛПВП [21]. Опухолевые клетки гепатом теряют способность накапливать и хранить холестерин в виде эфиров. Лекарственное снижение уровня холестерина в плазме увеличивает чувствительность мышей к перевиваемым опухолям [22]. Следовательно, представление о том, что развитие злокачественных опухолей в некоторых случаях сопряжено с гипохолестеринемией, находит подтверждение в эксперименте и клинике. Отсюда становится вполне понятной пониженная частота опухолевых заболеваний у людей с коронарной недостаточностью.

Обнаружена обратная корреляционная зависимость между интенсивностью клеточной пролиферации и уровнем холестеринемии, а также скоростью эстерификации холестерина в кровеносном русле [20]. Следовательно, изучение состояния транспорта холестерина при опухолевом росте приобретает важное диагностическое значение.

Изменения обмена липидов во время беременности обеспечивают важнейшие функции в организме женщины, рост и развитие плода. При физиологически протекающей беременности на ранних этапах антенатального онтогенеза плод получает липиды исключительно из организма матери, а в течение последнего триместра синтезирует самостоятельно [23].

В первом триместре беременности происходит накопление в крови ЛПОНП, которые

являются основными переносчиками ТГ – главного энергетического материала клетки. Накопление в крови ЛПОНП может происходить только в условиях подавления активности липопротеинлипазы. Данное предположение подтверждается тем, что уровень ХС-ЛПНП в этих условиях остается в пределах нормы. Имеющееся повышение уровня ХС-ЛПВП может быть связано с усилением синтеза печенью насцентных ЛПВП или с замедлением катаболизма зрелых ЛПВП. Обнаруженное синхронное увеличение уровня белка и липидов в ЛПВП без изменения их соотношения позволяет говорить об увеличении синтеза этих частиц в печени. Кроме того, имеющееся снижение содержания ЭХС в ЛПВП подтверждает их насцентный характер [24]. Повышение уровня насцентных ЛПВП, основного субстрата для ЛХАТ [25], не сопровождается повышением активности данного фермента, а, следовательно, и активацией обратного транспорта ХС, что является целесообразным для сохранения ХС в организме матери в качестве строительного материала для мембран клеток плода [26]. Наряду с этим увеличивается активность фосфолипазы A_2 . В результате ее действия в крови увеличивается концентрация ненасыщенных жирных кислот, которые являются непосредственным субстратом для перекисного окисления.

Целью работы явилось исследование эффективности транспорта холестерина при гипохолестеринемии.

Методы

Был изучен холестериновый профиль крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеринемией: здоровые лица, женщины со сроком беременности 6-12 недель (1 триместр) и небеременные женщины из группы здоровых лиц; больные с верифицированным диагнозом: инфаркт миокарда, токсическое повреждение печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением аминазина), рак желудка 2-3 стадии. Во всех группах было по 12 человек.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), ТГ, холесте-

рина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, белково-липидный спектр основных классов липопротеинов (белки, липиды ЛПВП, ЛПНП+ЛПОНП) с помощью спектрофотометра фирмы «Солар» (Минск) с использованием стандартных диагностических наборов фирмы «Анализ плюс» (Республика Беларусь).

Активность ЛХАТ определяли по методу М. Dobiasova [27].

Содержание свободного холестерина (СХС) в сыворотке определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Уровень эфиров холестерина в сыворотке рассчитывали как разность ОХС и СХС.

Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле, рекомендованной акад. А.Н.Климовым: $ИА = (ХС_{общ} - ХС - ЛПВП) / ХС - ЛПВП$. ИА здоровых людей 3-3,5.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0. Были использованы следующие методы: многомерный регрессионный анализ, описание энтропии показателей обследованных групп.

Результаты и обсуждение

Важнейшим свойством организма является поддержание оптимального функционирования в процессе адаптации к факторам внешней и внутренней среды за счёт изменения взаимосвязей компонентов метаболизма. Лабильность показателей – это неотъемлемое свойство организма. Для оценки состояния липидтранспортной системы крови у пациентов с гипохолестеринемией была изучена энтропия её основных показателей.

Энтропия системы характеризует ее хаотичность, неорганизованность. Если система предпочитает одни состояния другим, то энтропия системы уменьшается. Уменьшение неопределённости системы можно связать с увеличением её организации.

У здоровых лиц с гипохолестеринемией наиболее низкая величина энтропии была отмечена для показателя уровня ХС-ЛПВП – 0,811 и наиболее высокая – для уровней ТГ – 1,041 и ХС-ЛПНП – 0,918 (табл. 1). Следова-

тельно, у здоровых лиц более стабильным является содержание в крови ХС-ЛПВП – у 75% обследованных была норма, у остальных – гипоальфахолестеринемия, и наиболее подвижна, вариабельна величина ТГ – колебания от гипотриглицеридемии (у 8% лиц) до лёгкой степени гипертриглицеридемии (у 17%), в 75% случаев отмечалась нормотриглицеридемия. У 67% здоровых лиц отмечалась гипобетахолестеринемия и у 33% – нормобетахолестеринемия.

Обращает на себя внимание высокая организация липидтранспортной системы при гипохолестеринемии у беременных в первом триместре – величина энтропии – 0 по всем показателям липидного профиля (табл. 1). Система предпочитает состояние нормоальфахолестеринемии, гипобетахолестеринемии, нормотриглицеридемии.

У больных ИМ с гипохолестеринемией стабильными являются показатели ХС-ЛПВП и ТГ (величина энтропии 0), характерна гипоальфахолестеринемия и нормотриглицеридемия. Вариабельной величиной оказалось содержание в крови ХС-ЛПНП (величина энтропии 0,650), у 17% пациентов была лёгкая степень гипербетахолестеринемии, у остальных – нормобетахолестеринемия.

У больных с гипохолестеринемией с гепатитом липидтранспортная система стабилизирована по уровню ХС-ЛПНП (величина энтропии 0), у 100% пациентов гипобетахолестеринемия. Величина энтропии показателей ХС-ЛПВП и ТГ – 0,650, у 17% больных гипоальфахолестеринемия и высокая степень гипертриглицеридемии и у 83% – нормоальфахолестеринемия и нормотриглицеридемия.

При раке желудка у пациентов с гипохолестеринемией предпочтительным является состояние нормотриглицеридемии (величина энтропии 0), вариабельно содержание в крови ХС-ЛПВП (величина энтропии 0,980) – у 58% больных гипоальфахолестеринемия и у 42% – нормоальфахолестеринемия, ХС-ЛПНП (величина энтропии 1,325) – у 50% больных гипобетахолестеринемия, у 42% – нормобетахолестеринемия и у 8% – лёгкая степень гипербетахолестеринемии.

Таблица 1

Энтропия показателей липидтранспортной системы у пациентов с гипохолестеринемией

Показатель	Величина энтропии				
	Здоровые лица	ИМ	Гепатит	Рак желудка	Первый триместр беременности
ХС-ЛПВП	0,811	0	0,650	0,980	0
ХС-ЛПНП	0,918	0,650	0	1,325	0
ТГ	1,041	0	0,650	0	0

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у здоровых лиц в условиях гипохолестеринемии основные показатели липидтранспортной системы крови вариабельны, а значит, ЛТС может адекватно функционировать в условиях постоянно изменяющейся внешней и внутренней среды.

Стабильность всех показателей ЛТС у беременных в первом триместре можно расценить как выбор наиболее оптимального состояния системы в условиях гипохолестеринемии для обеспечения холестерином тканей плода.

При патологических состояниях в условиях гипохолестеринемии стабильность отдельных параметров липидтранспортной системы может свидетельствовать о неадекватности функционирования системы и срыве компенсаторных механизмов. При гепатите,

когда нарушена холестеринсинтезирующая функция печени и имеется гипобетахолестеринемия у 100% обследованных лиц с гепатитом на фоне гипохолестеринемии, интегральный показатель обратного транспорта ХС – уровень ХС-ЛПВП – остаётся у 83% лиц на уровне нормы.

При инфаркте миокарда стабильность уровня ХС-ЛПВП в условиях вариабельности концентрации ХС-ЛПНП можно расценивать как выраженный проатерогенный сдвиг в липидтранспортной системе даже на фоне гипохолестеринемии.

Стабильность уровня триацилглицеринов (нормотриглицеридемия) в крови пациентов при раке желудка в условиях высокой вариабельности показателей ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП может быть отражением энергетичес-

Таблица 2

Уравнения прямого и обратного транспорта холестерина у лиц с гипохолестеринемией

Группы	Общие группы	Группы с гипохолестеринемией
	Прямой транспорт	
Здоровые лица	$ХС-ЛПНП = 0,74 Б + 1,03 К$	$ХС-ЛПНП = 0,86 Б$
Инфаркт миокарда	$ХС-ЛПНП = 0,94 Б + 1,27 К$	$ХС-ЛПНП = 5,13 Л - 12,39 К$
Гепатит	$ХС-ЛПНП = 0,95 Б$	$ХС-ЛПНП = 0,53 Б - 0,45 ТГ + 0,65 Л$
Рак желудка	$ХС-ЛПНП = 0,80 ТГ + 0,41 Б + 1,05 К$	$ХС-ЛПНП = 1,44 К + 0,43 Б$
Первый триместр беременности	$ХС-ЛПНП = 2,95 К$	Уровень ХС-ЛПНП определяется другими факторами
Обратный транспорт		
Здоровые лица	$ХС-ЛПВП = Л \cdot ЛПВП - 2,03 СХС - 0,44 \% ЛХАТ + 0,08 ЛХАТ$	$ХС-ЛПВП = 0,9 СХС$
Инфаркт миокарда	$ХС-ЛПВП = - 0,58 СХС + 0,29 ЭХС + 0,01 ЛХАТ$	$ХС-ЛПВП = 0,009 ЛХАТ$
Гепатит	$ХС-ЛПВП = 0,44 ЭХС$	$ХС-ЛПВП = 0,26 \% ЛХАТ$
Рак желудка	$ХС-ЛПВП = 2,06 К$	$ХС-ЛПВП = 0,5 СХС + 0,31 ЭХС - 0,08 Б$
Первый триместр беременности	$ХС-ЛПВП = 1,27 Л$	Уровень ХС-ЛПВП определяется другими факторами

ких предпочтений опухолевого роста: в условиях использования гликолиза как источника энергии для опухоли и триацилглицеринов для других органов и тканей.

Для оценки состояния прямого и обратного транспорта холестерина у больных и здоровых лиц были созданы математические модели.

Взяв в качестве основного показателя прямого транспорта холестерина уровень ХС-ЛПНП, мы построили линейное уравнение регрессии для прогнозирования уровня ХС-ЛПНП в зависимости от следующих факторов: ХС-ЛПОНП, белки и липиды в апо-В-содержащих классах липопротеинов (ЛПОНП + ЛПНП), коэффициент липиды/белки (К). После проведения пошагового многофакторного регрессионного анализа для обследованных лиц были получены следующие уравнения (табл. 2). Данные уравнения информационно способны, т. к. коэффициент детерминации исследуемого параметра велик ($RI=91-99\%$); уравнения значимы (уровень значимости $p<0,05$).

Уровень ХС-ЛПНП у здоровых лиц в основном определяется белковым компонентом апо-В-содержащих липопротеинов и опосредованно, через коэффициент, липидным, в то время как у здоровых лиц с гипохолестеринемией он зависит только от белкового состава ЛПОНП+ЛПНП, что позволяет предположить, что развитие гипохолестеринемии у здоровых лиц не связано с нарушением рецепторно-опосредованного захвата апо-В-содержащих липопротеинов.

В общих группах больных инфарктом миокарда уровень ХС-ЛПНП зависел от тех же факторов, что и в группе здоровых лиц, но у лиц с инфарктом миокарда на фоне гипохолестеринемии уровень ХС-ЛПНП главным образом зависел от липидного состава апо-В-содержащих липопротеинов.

При токсическом повреждении печени уровень ХС-ЛПНП зависел от содержания белков в ЛПОНП+ЛПНП, у лиц с гипохолестеринемией и гепатитом уровень ХС-ЛПНП определялся дополнительно липидным компонентом апо-В-содержащих липопротеинов и зависел от уровня ТГ в крови.

У больных раком желудка уровень ХС-ЛПНП зависел от содержания ТГ в крови и белкового состава липопротеинов, у лиц с гипохолестеринемией – только от белково-липидного состава апо-В-содержащих липопротеинов.

У беременных в первом триместре уровень ХС-ЛПНП определяется только соотношением белки/липиды, при гипохолестеринемии уравнение прямого транспорта не удалось построить, т.е. уровень ХС-ЛПНП у них не зависит от состава апо-В-содержащих липопротеинов и уровня ТГ в крови.

В качестве основного показателя обратного транспорта холестерина был выбран уровень ХС-ЛПВП, для построения линейного уравнения регрессии были выбраны следующие факторы: белково-липидный состав ЛПВП, содержание СХС и ЭХС, активность ЛХАТ. Из всех исследуемых факторов были выбраны достоверные, что позволило получить следующие уравнения (табл. 2).

У здоровых лиц уровень ХС-ЛПВП определялся липидным компонентом липопротеинов и зависел от содержания в крови СХС и активности ЛХАТ. Это означает, что в транспорте холестерина из мембран клеток у здоровых лиц основная роль принадлежит липидному компоненту ЛПВП и системе эстерификации холестерина, что согласуется с данными литературы [28]. У здоровых лиц с гипохолестеринемией обратный транспорт холестерина определялся только влиянием уровня СХС в крови.

У больных инфарктом миокарда уровень ХС-ЛПВП зависел от активности системы эстерификации; уровня СХС, ЭХС, активности ЛХАТ, при гипохолестеринемии – только от активности ЛХАТ.

При гепатитах уровень ХС-ЛПВП был связан только с содержанием ЭХС в крови, при гипохолестеринемии – с активностью ЛХАТ.

У больных раком желудка содержание ХС-ЛПВП зависело только от белково-липидного состава ЛПВП, при гипохолестеринемии отмечалось влияние только содержание белка в ЛПВП и концентрация СХС и ЭХС в крови.

У беременных в первом триместре уровень ХС-ЛПВП зависел только от липидного

состава ЛПВП, при гипохолестеринемии уровень ХС-ЛПВП не контролировался изученными нами факторами.

Ведущую роль в развитии нарушений транспорта холестерина может играть нарушение соотношения между прямым и обратным транспортом.

Для описания интегральных показателей прямого и обратного транспорта холестерина (ХС-ЛПНП и ХС-ЛПВП) были построены единичные эллипсы рассеивания. По оси абсцисс учитывались уровни ХС-ЛПВП каждого обследуемого, по оси ординат – уровни ХС-ЛПНП.

Единичным эллипсом рассеивания называется тот из эллипсов равной плотности вероятности, полуоси которого равны стандартным отклонениям [29]. Ориентация эллипса относительно координатных осей находится в прямой зависимости от коэффициента корреляции системы; если величины не коррелированы (т.е. в данном случае и независимы), то оси симметрии эллипса параллельны координатным осям; в противном случае они составляют с координатными осями угол.

Анализ единичных эллипсов рассеивания при гипохолестеринемии (рис. 1) показал, что изменения уровней ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП у больных инфарктом миокарда (ИМ) и раком желудка происходят независимо – оси симметрии эллипсов параллельны координатным осям, эллипсы рассеивания у здоровых лиц, небеременных женщин находятся в одной плоскости, и между показателями прямого и обратного транспорта ХС существует обратная зависимость: повышение уровня ХС-ЛПВП сопровождается снижением уровня ХС-ЛПНП и наоборот. Это позволяет предположить, что развитие гипохолестеринемии у здоровых лиц не сопровождается нарушением соотношения между прямым и обратным транспортом ХС, и ЛПВП способны выполнять роль фактора антириска атеросклероза и ИБС. Эллипсы рассеивания у беременных в первом триместре и больных с гепатитом расположены в одной плоскости, и наблюдается прямая зависимость между уровнями ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП. При токсическом повреждении печени прямая зависимость между ин-

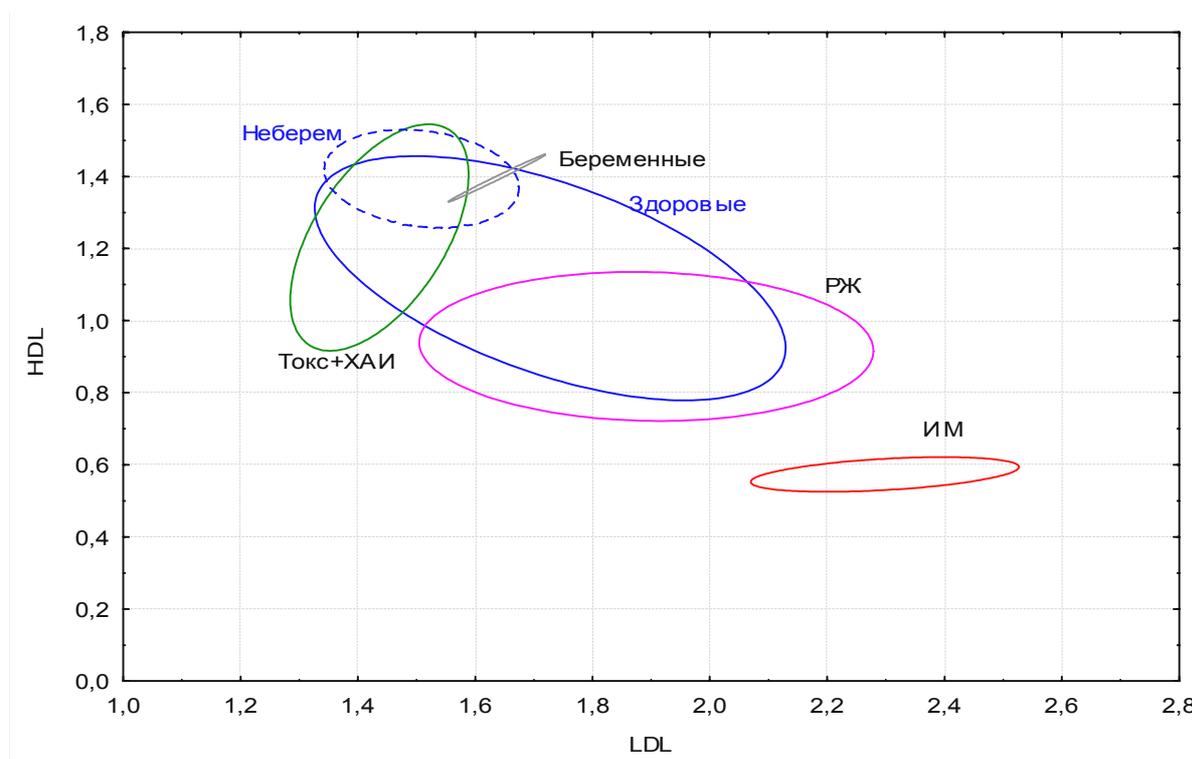


Рис. 1. Соотношение между интегральными показателями транспорта ХС при гипохолестеринемии.

тегральными показателями транспорта ХС может быть связана с замедлением катаболизма основных классов липопротеинов, в метаболизме которых печень играет ведущую роль. При нормально протекающей беременности на фоне гипохолестеринемии увеличение обратного транспорта ХС может быть защитой от возможного проатерогенного сдвига вследствие увеличения прямого транспорта ХС (эллипс у беременных сдвинут вправо по отношению к эллипсу небеременных женщин).

Заключение

1. В порядке возрастания вариабельности показатели липидного профиля крови у пациентов с гипохолестеринемией располагаются следующим образом: ХС-ЛПВП: ИМ, первый триместр беременности (величина энтропии 0) г гепатит (величина энтропии 0,650) г здоровые (величина энтропии 0,811) г рак желудка (величина энтропии 0,980); ХС-ЛПНП: гепатит, первый триместр беременности (величина энтропии 0) г ИМ (величина энтропии 0,650) г здоровые (величина энтропии 0,918) г рак желудка (величина энтропии 1,325); триацилглицерины: ИМ, рак желудка, первый триместр беременности (величина энтропии 0) г гепатит (величина энтропии 0,650) г здоровые (величина энтропии 1,041).

2. При гипохолестеринемии прямой транспорт холестерина определяется:

- уровнем белка в апо-В-содержащих липопротеинах у здоровых лиц;
- белково-липидным составом апо-В-содержащих липопротеинов с преобладанием влияния липидного компонента у больных инфарктом миокарда;
- у больных раком желудка белково-липидным составом с преобладанием влияния белкового компонента;
- у больных гепатитом белково-липидным составом ЛПОНП+ЛПНП и уровнем ТГ в крови;
- не зависит от белково-липидного состава апо-В-содержащих липопротеинов и уровня ТГ в крови при беременности в первом триместре.

3. При гипохолестеринемии обратный транспорт холестерина определяется:

- содержанием СХС, ЭХС в крови и белковым составом ЛПВП у больных раком желудка;
- активностью ЛХАТ у больных инфарктом миокарда, гепатитом;
- содержанием СХС в крови у здоровых лиц;
- не зависит от состава ЛПВП, активности системы эстерификации холестерина у беременных в первом триместре.

Литература

1. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. - Санкт-Петербург: Питер 1999; С. 505.
2. Лобова О.В. Показатели перекисного окисления липидов у больных в остром периоде инфаркта миокарда / О.В. Лобова, М.А. Худайбергенов, М.Б. Базарова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 6. – С. 54.
3. Немцовский, М.З. Липиды и липопротеиды сыворотки крови при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии: автореф. дис. канд. мед. наук / М.З. Немцовский - Тарту, 1987.
4. Ильченко, Л.Ю. Первичный билиарный цирроз / Л.Ю. Ильченко, Е.В. Голованова // Consilium med. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 3.
5. Коневалова, Н.Ю. Характеристика липидтранспортной системы при холестеринозе и холестеринодифиците (лабораторная диагностика) / Н.Ю. Коневалова // Справка РОНМИ, МЗ Беларуси, 1993. – С.1-6.
6. Коневалова, Н.Ю. Особенности холестеринемии при различных типах повреждения печени / Н.Ю. Коневалова // Тез. докл. «Седьмой съезд Белорусского физиологического общества». – Витебск, 1987. – С. 113.
7. Коневалова, Н.Ю. Эстерификация холестерина в плазме крови при поражении печени / Печ. Деп. ВИНТИ, Д-4189, 1985.
8. Майер, К.П. Гепатит и последствия гепатита / К.П. Майер // Пер. с немецкого. М: Гэотар Медицина, 1999.
9. Коневалова, Н.Ю. Метаболические эффекты детоксикационной терапии алкогольной интоксикации / Н.Ю. Коневалова, И.А. Ядройцева, Г.Н. Фомченко, С.С. Осочук // В сб. н. тр.: «40 лет фармацевтическому факультету» / Под общ. ред. проф. А.Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 292-298.
10. Никитин, Ю.П. Печень и липидный обмен / Ю.П. Никитин, С.А. Курилович, Г.С. Давидик. – Новосибирск: Наука, 1985. – С. 79.
11. Луд, Н.А. Состояние липидтранспортной системы крови у больных, страдающих калькулезным холециститом / А.Н. Луд [и др.] // Клиническая медици-

- на и фармация: Тез. докл. 51-й итоговой научн. конф. студ. и молодых ученых ВГМУ / ВГМУ. – Витебск, 1999. – С. 87-88.
12. Фомченко, Г.Н. Реактивность липидтранспортной системы при медикаментозном токсическом повреждении печени / Г.Н. Фомченко, И.А. Ядройцева, Д.М. Осипчук // Сб. матер. конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации». – Витебск, 2002. – С. 29-31.
 13. Chirkin, A.A. Markers of lipid transport system to assess the efficacy of treatment in liver damage / A.A. Chirkin, N.Yu. Konevalova, I.A. Yadroitzeva // Proceedings of the XVI International congress of clinical chemistry, London, 8-12 July 1996. – P. 255.
 14. Чиркин, А.А. Фармакокоррекция дислиппротеинемий у больных токсическим лекарственным гепатитом / А.А. Чиркин [и др.] // Тез. стендовых докл. «Новые направления в гепатологии». – Фальк-симпозиум № 92, С.-Петербург, 21-22 июня 1996. – № 624. – С. 428.
 15. Kalantzis, N. Acute amiodarone-induced hepatitis / N. Kalantzis [et al.] // Hepatogastroenterology. – 1991. – V. 38, № 1. – P. 71-74.
 16. Поляков, Л.М. Липопротеины – уникальная транспортная система для ксенобиотиков и биологически активных веществ / Л.М. Поляков, М.И. Часовских, Л.Е. Панин // Успехи совр. биол. – 1992. – Т.112, № 4. – С. 601-608.
 17. Bernhard, K. Cholesterol metabolism in tumor cells / K. Bernhard [et al.] // Atherosclerosis. – 1989. – V.9, № 5. – P. 746a.
 18. Fossel, E.T. Presence of peroxidized LDL (pLDL) in plasma of cancer patients and its preferential cytotoxicity toward alignant cells / E.T. Fossel [et al.] // J. Cell. Biochem. – 1991. – Suppl. 15. – P. 210.
 19. Letnansky, K. Biology of the cancer cell / K. Letnansky – Kugler Med. Publ., 1980. – P. 93.
 20. Oehlert, W. Cellular proliferation in cancerogenesis / W. Oehlert // Cell Tissue Kinet. – 1973. – № 6. – P. 325-335.
 21. Лопухин, Ю.М. Холестериноз / Ю.М. Лопухин [и др.]. – М.: Медицина, 1983. – С. 352.
 22. Справочник по онкологии. Под ред. Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной / Онкоцентр РАМН // Справочная библиотека врача. Выпуск 4. М., КАППА, 1996.
 23. Коневалова, Н.Ю. Курс лекций по биохимии липидов / Н.Ю. Коневалова – Витебск, 1996г.
 24. Творогова, М.Г. Активность липопротеидлипазы и лецитинхолестеринацилтрансферазы в условиях экспериментально измененного метаболизма липопротеидов / М.Г. Творогова, В.Н. Титов, П.В. Перова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1985. – № 12. – С. 702-705.
 25. Титов, В.Н. Транспорт холестерина липопротеидами высокой плотности с позиции биохимии белка / В.Н. Титов // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 3. – С. 3-10.
 26. Фомченко, Г.Н. Состояние липидтранспортной системы крови у женщин с нормально и патологически протекающей беременностью / Г.Н. Фомченко / Охрана материнства и детства. – 2003-2004. - № 4-5. – С. 44-48.
 27. Dobiasova, M. Lecithin: cholesterol acyltransferase and regulation of endogenous cholesterol transport advances in lipid research / M. Dobiasova // Vol. 20, 107-194. Eds. R. Paoletti and D.Kritschewsky, Academic Press, New York – 1983.
 28. Oram J.F., Mendez A.J., Sloffe J.P., Johuson T.F. High density lipoprotein apolipoproteins mediate removal, of sterol from intracellural pools but not from plasma membranes of cholesterol-loaded fibroblasts // Arterioscler. and Trombosis. – 1991. – Vol. 11, №2. – P. 403-414.
 29. Вентцель Е.С. Теория вероятностей. – М.: Наука, 1964. – С. 193-196.

Поступила 31.08.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.

© ФОМЧЕНКО Г.Н., ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю., 2009

ОБЩИЕ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТРАНСПОРТА ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ ГИПОХОЛЕСТЕРИНЕМИИ РАЗНОГО ГЕНЕЗА

ФОМЧЕНКО Г.Н., ТЕЛЕПНЕВА Е.Ю.

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

Резюме. Изучен холестериновый профиль крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеринемией: здоровые лица, женщины со сроком беременности 6-12 недель (1 триместр) и 8 небеременных женщин из группы здоровых лиц; больные с верифицированным диагнозом: инфаркт миокарда, токсическое повреждение печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением амиазиона), рак желудка 2-3 стадии. Установлено, что холестериновый профиль крови лиц с гипохолестеринемией соответствует трём кластерам со следующими характеристиками: первый кластер: ОХС – $3,33 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,32 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,63 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,25$ ммоль/л; второй кластер: ОХС – $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,06 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,36 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ – $1,70 \pm 0,40$ ммоль/л; третий кластер: ОХС – $3,43 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,70 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,28 \pm 0,20$ ммоль/л, ТГ – $1,14 \pm 0,39$ ммоль/л.

Методом ROC-анализа установлено, что независимо от причины развития гипохолестеринемии у всех пациентов наблюдается превышение уровня в крови ТГ, ЭХС и повышение содержания белка в основных классах липопротеинов по сравнению с такими же показателями здоровых лиц с гипохолестеринемией. При токсическом повреждении печени, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, обнаружено снижение порогового уровня в крови ХС-ЛПНП. При раке желудка, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, отмечается снижение порогового уровня липидов в апо-В-содержащих липопротеинах. Установлены особенности функционирования системы эстерификации холестерина в условиях гипохолестеринемии.

Ключевые слова: гипохолестеринемия, транспорт холестерина, кластерный анализ, гос-анализ.

Abstract. We have studied blood lipids profile characteristics in the following groups with hypocholesterolemia: healthy people; patients who had myocardial infarction; patients with medicinal hepatitis; patients with stomach cancer of the 2nd-3rd stages; women with pregnancy term of 6-12 weeks (I trimester) and nonpregnant women from the group of healthy persons. It was determined that cholesterol profile of blood in persons with hypocholesterolemia corresponds to three clusters with the following characteristics: the first cluster: CHS – $3,33 \pm 0,19$ mmol/l, HDL-C – $1,32 \pm 0,19$ mmol/l, LDL-C – $1,63 \pm 0,21$ mmol/l, triglycerides – $0,92 \pm 0,25$ mmol/l; the second cluster: CHS – $3,21 \pm 0,28$ mmol/l, HDL-C – $1,06 \pm 0,25$ mmol/l, LDL-C – $1,36 \pm 0,18$ mmol/l, triglycerides – $1,70 \pm 0,40$ mmol/l; the third cluster: CHS – $3,43 \pm 0,12$ mmol/l, HDL-C – $0,70 \pm 0,21$ mmol/l, LDL-C – $2,28 \pm 0,20$ mmol/l, triglycerides – $1,14 \pm 0,39$ mmol/l.

By means of ROC-analysis method it was found, that irrespective of the cause of hypocholesterolemia development in all patients the excessive level of triglycerides, ECHS in blood and the increased content of protein in the basic classes of lipoprotein in comparison with the same characteristics of healthy persons with hypocholesterolemia were observed. In toxic damage of the liver, unlike hypocholesterolemia caused by other reasons, decrease of threshold level LDL-C in of blood was revealed. In stomach cancer, unlike hypocholesterolemia caused by other reasons, decrease of threshold level of lipids in apo-B-containing lipoproteins was noted. Features of cholesterol esterification system functioning under conditions of hypocholesterolemia were determined.

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра биохимии. – Телепнева Е.Ю.

Вторичные дислипидемии (ДЛП) являются частым метаболическим синдромом при многих заболеваниях (работы школ Е.И.Чазова, Г.И.Сидоренко, А.Н.Климова, В.Н.Гурина и многих других) [1, 2]. При вторичных ДЛП нет строго специфичных для определенной нозологии нарушений липидного спектра крови. Степень выраженности ДЛП определяется тяжестью патологического процесса и, с другой стороны, диапазоном метаболической адаптации организма человека. ДЛП не всегда следует расценивать как патологический признак, так как в начале заболевания изменения липидного состава крови часто носят адаптивный характер.

Правильная диагностика типа нарушений липидного обмена при первичных и вторичных ДЛП необходима для назначения адекватного лечения и прогнозирования исходов. В специальных липидных центрах проводятся диагностические тесты с определением липидов, липопротеинов (ЛП), апопротеинов в крови; в случае необходимости анализируется ферментативная активность – лецитинхолестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), липопротеинлипаза (ЛПЛ), печеночная триглицеридлипаза (п-ТГЛ), эфиры холестерина переносящий белок (ЭХПБ) и др. Обследование родственников обеспечивает генетическую диагностику и выявление членов семьи, нуждающихся в лечении. Однако в условиях популяционных и клинических наблюдений осуществлять это практически трудно. Поэтому необходимо определить, как с помощью рутинных методов, доступных для любой лаборатории, можно определить степень нарушений липидтранспортной системы и наметить пути профилактики и лечения соответствующих изменений.

При оценке состояния здоровья, верификации различных патологических состояний сравниваются конкретные результаты лабораторных исследований индивидуума с «нормальными», отражающими, как правило, широкий диапазон значений, наблюдаемых в той или иной популяции здоровых людей. Эти значения никак не отражают биологическую, индивидуальную вариабельность, отклонение от которой нередко является самым ранним признаком заболевания

(А.А.Генкин, В.Л.Эмануэль, 1999). Более того, при интерпретации изменений того или иного биохимического показателя традиционные критерии сужают диагностические возможности лабораторного анализа.

При дислипидемиях различного генеза концентрация общего холестерина, холестерина основных классов липопротеинов в крови может быть повышена, нормальна или снижена (Г.Р.Томпсон, 1989). Другими словами, при той или иной клинической ситуации концентрация данных биохимических показателей может принимать любые значения, поэтому их будет трудно использовать для формирования дифференциально-диагностического критерия. В связи с этим требуется оценка уже не отдельных показателей, а интегральных, позволяющих оценить процесс. Таким интегральным показателем при исследовании дислипидемий является транспорт холестерина в составе основных классов липопротеинов крови (Н.Ю.Конева, 1993) [3].

Лабораторные показатели, характеризующие транспорт холестерина, являются одной из основных составляющих диагностической информации как по объему объективных данных, так и по значимости в распознавании дислипидемий, мониторинге и оценке эффективности лечебных мероприятий. Стремительное развитие средств вычислительной техники дает принципиально новые возможности и перспективы в получении информации, формировании и обработке баз данных. Это позволяет увеличить эффективность использования ресурсов лаборатории за счет исключения необоснованных назначений и дублирования исследований.

Математический анализ дает возможность рассмотреть варианты нарушений транспорта холестерина у лиц, перенесших инфаркт миокарда, больных токсическим повреждением печени, раком желудка, беременных и небеременных женщин. Наличие таких классификационных типов позволяет выявить тенденции развития дислипидемии у каждого конкретного человека, что в итоге даст возможность рационально определить объем лабораторных исследований для диагностики и назначить адекватную терапию.

Методы

Был изучен холестериновый профиль крови в следующих группах обследованных лиц с гипохолестеринемией: здоровые лица, женщины со сроком беременности 6-12 недель (1 триместр) и небеременные женщины из группы здоровых лиц; больные с верифицированным диагнозом: инфаркт миокарда, токсическое повреждение печени (лекарственный гепатит, обусловленный длительным введением аминазина), рак желудка 2-3 стадии. Во всех группах было по 12 человек.

В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триацилглицеридов, холестерина липопротеинов низкой, очень низкой и высокой плотности, белково-липидный спектр основных классов липопротеинов (белки, липиды липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП+ЛПОНП) с помощью спектрофотометра фирмы «Солар» (Минск) с использованием стандартных диагностических наборов фирмы «Анализ плюс» (Республика Беларусь).

Активность ЛХАТ определяли по методу М. Dobiasova [4].

Содержание свободного холестерина (СХС) в сыворотке определяли ферментативным методом с помощью наборов фирмы

Boehringer Mannheim (Австрия). Уровень эфиров холестерина (ЭХС) в сыворотке рассчитывали как разность ОХС и СХС.

Рассчитывали индекс атерогенности (ИА) по формуле, рекомендованной акад. А.Н.Климовым: $ИА = (ХС_{общ} - ХС - ЛПВП) / ХС - ЛПВП$. ИА здоровых людей 3-3,5.

Статистическую обработку данных производили с помощью программы STATISTICA 6.0. Были использованы следующие методы: кластерный анализ, ROC-анализ [5].

Результаты и обсуждение

Для разделения полученных результатов обследования лиц с гипохолестеринемией на оптимальное количество классов (групп) был применен кластерный анализ с использованием итеративного метода К-средних. Данный метод позволяет получить реальное количество групп, чтобы они были настолько различны, насколько это возможно.

Кластерный анализ проводили по показателям холестеринового профиля крови, которые включали показатели содержания ХС в крови и основных классах липопротеинов.

В результате анализа было выделено 3 кластера со следующими характеристиками (рис. 1).

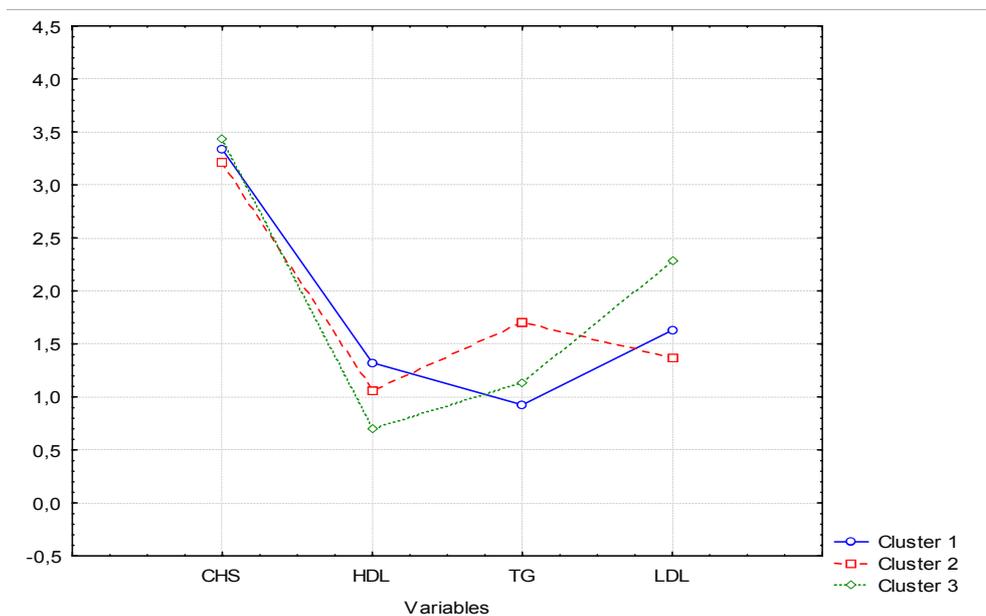


Рис. 1. Характеристики кластеров холестеринового профиля крови пациентов с гипохолестеринемией.

Первый кластер: ОХС – $3,33 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,32 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,63 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,25$ ммоль/л. В этот кластер вошли показатели 24% обследованных лиц с гипохолестеринемией, из них 50% составляли показатели холестерина нового профиля крови больных инфарктом миокарда, 42% – больных раком желудка и 8% – здоровых лиц.

Второй кластер: ОХС – $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,06 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,36 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ – $1,70 \pm 0,40$ ммоль/л. Данный кластер объединил показатели 22% обследованных лиц и состоял из 37% показателей холестерина нового профиля крови здоровых лиц, 36% – больных раком желудка, 27% – больных гепатитом.

Третий кластер: ОХС – $3,43 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,70 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,28 \pm 0,20$ ммоль/л, ТГ – $1,14 \pm 0,39$ ммоль/л. Это был самый многочисленный кластер, в него вошли показатели 54% обследованных лиц с гипохолестеринемией. Ядро кластера составляли показатели здоровых лиц с гипохолестеринемией – 52%, 26% – показатели беременных в первом триместре, по 11% – показатели больных гепатитом и раком желудка.

С целью выявления предикторов развития заболеваний по всем исследуемым показателям был проведён ROC-анализ и вычислены граничные значения показателей с учётом максимальной специфичности и чувствительности, и найден оптимальный порог (граничное условие).

Анализ полученных пороговых значений исследованных биохимических показателей выявил, что независимо от причины развития гипохолестеринемии у всех пациентов отмечалось повышение уровня в крови триацилглицеринов, эфиров холестерина, а также повышение содержания белка в основных классах липопротеинов по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией (табл. 1). Такие изменения могут быть связаны с тем, что все липопротеины в условиях гипохолестеринемии в своём ядре переносят преимущественно ТГ и ЭХС.

Снижение оптимального порога уровня ХС-ЛПВП по сравнению со здоровыми лица-

ми с гипохолестеринемией было выявлено у пациентов с инфарктом миокарда, раком желудка, в то время как у больных с токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре отмечалось повышение этого показателя. Такие изменения согласуются с результатами, полученными при исследовании состава ЛПВП: у больных раком желудка, инфарктом миокарда отмечалось снижение содержания липидов, у пациентов с токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре – повышение.

У пациентов с токсическим повреждением печени отмечалось снижение порогового значения уровня ХС-ЛПНП в отличие от других пациентов с гипохолестеринемией, где оно повышалось.

Пороговое значение содержания липидов в апо-В-содержащих липопротеинах превышало таковое у здоровых лиц с гипохолестеринемией у больных инфарктом миокарда, токсическим повреждением печени и у беременных, что согласуется с обнаруженным превышением в крови порогового уровня ТГ, ЭХС, за исключением больных раком желудка, где липидный компонент в ЛПОНП + ЛПНП снижался.

Имелись особенности в показателях системы эстерификации ХС у обследованных больных: при ИМ пороговое значение содержания СХС в крови превышало показатели здоровых лиц, у остальных пациентов отмечалось снижение данного показателя. Фракционная активность ЛХАТ была ниже, чем у здоровых лиц у больных с токсическим повреждением печени, раком желудка и ИМ, в то время как у беременных в первом триместре пороговое значение было выше. Молярная активность ЛХАТ была снижена у пациентов с ИМ, токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре, в отличие от больных раком желудка, где отмечалось повышение порогового уровня по сравнению со здоровыми лицами с гипохолестеринемией.

Заключение

1. Холестериновый профиль крови лиц с гипохолестеринемией соответствует трём кластерам со следующими характеристиками:

Таблица 1

Результаты ROC-анализа

Биохимические показатели	Показатели ROC-анализа	Группы больных			
		Инфаркт миокарда	Токсическое повреждение печени (гепатит)	Рак желудка	I триместр беременности
ОХС	Оптимальный порог	$\geq 3,24$	$\geq 3,22$	$\geq 3,05$	$\geq 3,24$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	91,6	100,0
	Специфичность, %	41,7	36,4	25	42,9
ХС-ЛПВП	Оптимальный порог	$\leq 0,65$	$\geq 1,54$	$\leq 1,1$	$\geq 1,38$
	Чувствительность, %	100,0	33,4	75,0	85,7
	Специфичность, %	100,0	91,7	75,0	57,1
ТГ	Оптимальный порог	$\geq 1,2$	$\geq 1,35$	$\geq 0,9$	$\geq 1,12$
	Чувствительность, %	66,7	66,7	81,8	100,0
	Специфичность, %	66,7	83,3	58,3	85,7
ХС-ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 2,05$	$\leq 1,67$	$\geq 1,59$	$\geq 1,56$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	83,3	100,0
	Специфичность, %	83,3	41,7	58,3	85,7
ИА	Оптимальный порог	$\geq 4,38$	$\geq 1,55$	$\geq 2,13$	$\geq 1,4$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	83,3	100,0
	Специфичность, %	100,0	50,0	75,0	57,1
Белки ЛПВП	Оптимальный порог	$\geq 1,5$	$\geq 3,6$	$\geq 1,51$	$\geq 2,82$
	Чувствительность, %	100,0	83,3	91,7	100,0
	Специфичность, %	57,14	100,0	57,14	71,42
Липиды ЛПВП	Оптимальный порог	$\leq 1,09$	$\geq 2,72$	$\leq 0,87$	$\geq 1,48$
	Чувствительность, %	100,0	83,3	58,3	100,0
	Специфичность, %	28,6	100,0	85,7	100,0
Белки/липиды ЛПВП	Оптимальный порог	$\leq 0,66$	$\geq 0,63$	$\leq 0,56$	$\leq 0,55$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	83,3	100,0
	Специфичность, %	42,8	57,1	57,1	57,1
Белки ЛПОНП+ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 2,61$	$\geq 1,3$	$\geq 1,98$	$\geq 2,6$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	50,0	100,0
	Специфичность, %	100,0	42,8	85,7	100,0
Липиды ЛПОНП+ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 2,7$	$\geq 1,68$	$\leq 2,53$	$\geq 2,96$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	100,0	100,0
	Специфичность, %	71,4	71,4	28,6	100,0
Белки/липиды ЛПОНП+ЛПНП	Оптимальный порог	$\geq 0,92$	$\geq 1,19$	$\geq 1,28$	$\geq 1,12$
	Чувствительность, %	100,0	83,3	25,0	85,7
	Специфичность, %	50,0	100,0	100,0	100,0
СХС	Оптимальный порог	$\geq 1,21$	$\leq 0,91$	$\leq 1,04$	$\leq 0,76$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	50,0	100,0
	Специфичность, %	50,0	100,0	100,0	100,0
ЭХС	Оптимальный порог	$\geq 2,10$	$\geq 2,32$	$\geq 2,12$	$\geq 2,55$
	Чувствительность, %	83,3	100,0	62,5	100,0
	Специфичность, %	100,0	100,0	100,0	100,0
ЛХАТ, %	Оптимальный порог	≤ 5	$\leq 5,33$	$\leq 6,03$	$\geq 8,01$
	Чувствительность, %	100,0	100,0	71,4	100,0
	Специфичность, %	66,7	66,7	50,0	100,0
ЛХАТ, мкмоль/л/ч	Оптимальный порог	$\leq 66,5$	$\leq 48,4$	$\geq 87,1$	$\leq 64,3$
	Чувствительность, %	83,3	100,0	42,8	100,0
	Специфичность, %	100,0	100,0	100,0	100,0

первый кластер: ОХС – $3,33 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,32 \pm 0,19$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,63 \pm 0,21$ ммоль/л, ТГ – $0,92 \pm 0,25$ ммоль/л; второй кластер: ОХС – $3,21 \pm 0,28$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $1,06 \pm 0,25$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $1,36 \pm 0,18$ ммоль/л, ТГ – $1,70 \pm 0,40$ ммоль/л; третий кластер: ОХС – $3,43 \pm 0,12$ ммоль/л, ХС-ЛПВП – $0,70 \pm 0,21$ ммоль/л, ХС-ЛПНП – $2,28 \pm 0,20$ ммоль/л, ТГ – $1,14 \pm 0,39$ ммоль/л.

2. Методом ROC-анализа установлено, что независимо от причины развития гипохолестеринемии у всех пациентов наблюдается превышение уровня в крови ТГ, ЭХС и повышение содержания белка в основных классах липопротеинов по сравнению с такими же показателями здоровых лиц с гипохолестеринемией. При токсическом повреждении печени, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, обнаружено снижение порогового уровня в крови ХС-ЛПНП. При раке желудка, в отличие от гипохолестеринемии, вызванной другими причинами, отмечается снижение порогового уровня липидов в апо-В-содержащих липопротеинах.

3. Имелись особенности функционирования системы эстерификации холестерина в условиях гипохолестеринемии: у больных ин-

фарктом миокарда отмечалось превышение порогового значения уровня СХС в крови (у остальных пациентов – снижение), фракционная активность ЛХАТ была снижена у пациентов с ИМ, раком желудка, токсическим повреждением печени, а у беременных в первом триместре – повышена, молярная активность ЛХАТ была снижена у пациентов с ИМ, токсическим повреждением печени и у беременных в первом триместре, но при раке желудка – повышена.

Литература

1. Чазова Л.В., Калинина А.М., Павлова Л.И. / Тер. арх. – 1989. – № 8. – С. 87-92.
2. Климов, А.Н. К спорам о холестерине / А.Н. Климов / Кардиология. – 1992. – Т.32, № 2. – С. 5–8.
3. Коневалова, Н.Ю. Характеристика липидтранспортной системы при холестеринозе и холестериндефиците (лабораторная диагностика) / Н.Ю. Коневалова // Справка РОНМИ, МЗ Беларуси. – 1993. – С. 1-6.
4. Dobiasova, M. Lecithin: cholesterol acyltransferase and regulation of endogenous cholesterol transport advances in lipid research / M. Dobiasova // Vol. 20, 107-194. Eds. R. Paoletti and D.Kritschewsky, Academic Press, New York - 1983.
5. Сергиенко, В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М: «Гэотар Медицина», 2000. – С. 58-70.

Поступила 31.08.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

КАЧЕСТВЕННЫЕ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЭПИДЕРМИСА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ ЭРИТРОДЕРМИИ И ПСОРИАЗЕ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

МЯДЕЛЕЦ В.О.*, МЯДЕЛЕЦ О.Д.**, КРЫЛОВ Ю.В.***

УО «Витебский ордена Дружбы народов медицинский университет»;

*кафедра дерматовенерологии**,

*кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии**,*

*Витебское областное патологоанатомическое бюро****

Резюме. С помощью гистологических и иммуногистохимических методов исследована кожа 6 больных псориазом в стадии обострения, 6 больных псориатической эритродермией и 6 здоровых добровольцев. Установлено, что морфологические проявления псориаза в стадии обострения и псориатической эритродермии в целом схожие. Вместе с тем, при ПЭД они более выражены. При ПЭД более значительно выражен внутриклеточный и межклеточный отек эпидермиса. Это можно расценить как более выраженное проявление деструктивных процессов. С другой стороны, при ПЭД отмечаются более выраженные явления приспособительного характера: более значительное, чем при псориазе, увеличение митотической активности кератиноцитов, снижение показателя их апоптотической гибели. Вместе с тем, эти приспособительные перестройки в эпидермальном пласте, как и при псориазе в стадии обострения, имеют патологический характер, причем еще более выраженный. Это находит отражение в ряде морфологических проявлений: большем увеличении толщины надсосочкового эпидермиса, ширины и длины эпидермальных гребешков, толщины рогового слоя эпидермиса.

Ключевые слова: псориаз, псориатическая эритродермия, структура эпидермиса.

Abstract. By means of histological and immunohistochemical methods the skin of 6 patients with acute psoriasis, 6 patients with psoriatic erythroderma and 6 healthy persons was examined. Morphological manifestations of acute psoriasis and psoriatic erythroderma were determined to be similar on the whole. At the same time they are more clearly marked in psoriatic erythroderma, intracellular and intercellular edema in particular. This may be regarded as more clearly marked manifestation of destructive processes in epidermis. On the other hand, significant adaptation changes such as increased mitotic activity of keratinocytes and decreased apoptotic activity are observed in psoriatic erythroderma. But the character of these adaptation epidermal changes in psoriatic erythroderma is pathological even to a greater extent than in patients with acute psoriasis. It is demonstrated by significant increase in the thickness of suprapapillary epidermis and corneum layer, length and width of rete ridges.

Морфологические методы оказывают существенную помощь в дифференциальной диагностике патологических процессов. Эритродермии (ЭД) являются грозным осложнением ряда заболеваний кожи и требуют срочных лечебных мероприятий,

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра гистологии. – Мяделец О.Д.

существенно различающихся при каждой форме ЭД. Данные о морфологии эритродермий, в том числе и псориатической эритродермии, весьма скудные. Г.М. Цветкова и В.Н. Мордовцев указывают, что при псориатической эритродермии имеются типичные для псориаза признаки, однако в некоторых случаях отмечается выраженная воспалительная реакция с наличием среди клеток воспалительного ин-

фильтрата эозинофильных гранулоцитов. Иногда встречаются спонгиоз и везикуляция. Кроме того, роговые чешуйки эпидермиса слабо скреплены между собой и при приготовлении гистопрепаратов легко отделяются вместе с микроабсцессами [1, 2].

Г.Н. Тарасенко и соавт. [3] использовали гистологический метод для подтверждения диагноза псориаатической эритродермии. Авторы утвердились в этом диагнозе на основании обнаружения ими признаков псориаза: утолщения рогового слоя эпидермиса, удлинения и разветвления эпидермальных отростков, наличия микроабсцессов Мунро-Копытовского. Каких-либо специфических морфологических признаков эритродермии авторы не указывают.

Как отмечает Virendra N. S. [4], гистопатология эритродермии часто характеризуется неспецифической картиной, включающей ортокератоз (гиперкератоз, паракератоз), акантоз и хронический периваскулярный воспалительный инфильтрат с или без эозинофилов. При этом клинико-патологическая корреляция при эритродермии сложна, потому что специфические признаки вызвавшего ее дерматоза замаскированы неспецифическими признаками эритродермии. Автор убежден, что существует прямая зависимость между многократной биопсией пораженной кожи и увеличением случаев установления правильного гистопатологического диагноза, а причина эритродермии при этом может быть определена более чем в половине случаев. Платформа заболевания может изменять гистопатологическую картину; при остром состоянии спонгиоз и паракератоз наиболее выражены, тогда как при хроническом процессе могут наблюдаться акантоз и удлиненные эпидермальные гребешки. Автор считает, что, несмотря на единообразие клинического проявления эритродермии, у большинства пациентов сохраняются диагностические гистопатологические признаки предшествующего заболевания. Биопсия кожи из участков характерных клинических высыпаний может часто подтвердить диагноз «псориаз», «красный волосяной лишай Дивержи», «ихтиозиформная эритродермия» или «листо-видная пузырьчатка». Таким образом, из при-

веденной работы следует, что для правильной постановки диагноза и в последующем адекватного и правильного лечения гистологические исследования играют неопределимую роль.

Многостороннее исследование псориаза и псориаатической эритродермии выполнено Н.Г. Коротким и соавт. [5]. Под их наблюдением находилось 83 пациента (49 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 18 до 60 и более лет, страдающих псориазом и псориаатической эритродермией. У подавляющего большинства больных длительность заболевания составляла более 10 лет. Авторами с учетом многообразия и вариабельности проявлений псориаза была разработана клиническая классификация заболевания, включающая: 1. Локальные формы псориаза с площадью поражения кожи не выше 50%. 2. Парциальная (частичная, неполная) эритродермия. Площадь поражения составляла от 50 до 80%. Кожный процесс был представлен типичной для псориаза клинической симптоматикой. 3. Генерализованная тотальная псориаатическая эритродермия 1 типа. Патологический процесс сохраняет присущие псориазу клинические признаки, не сопровождается явлениями выраженной интоксикации. 4. Генерализованная тотальная псориаатическая эритродермия 2 типа. Характеризуется полиморфизмом, атипией, т.е. помимо пятен и папул имеются экссудативные элементы и мокнутье. Явления выраженной интоксикации и вовлеченность в патологический процесс внутренних органов. При гистологическом исследовании наиболее выраженные морфологические изменения наблюдались при генерализованной псориаатической эритродермии 2 типа. В патологический процесс вовлекались как эпидермис, так и дерма. Ведущим в каскаде патологических изменений являлся экссудативный компонент. В эпидермисе наблюдались резкий межклеточный и внутриклеточный отек, а также вакуольная дистрофия базальных кератиноцитов. Выявлялись также рассеянные микронекрозы групп кератиноцитов и более обширные участки некроза с образованием полостей. В содержимом полостей наряду с разрушающимися кератиноцитами выявлялись многочисленные нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты и единичные базофилы.

Таким образом, как отмечают авторы, морфология кожи при генерализованной псориатической эритродермии 2 типа сочетала признаки как псориаза, так и тяжелой разновидности токсидермии – синдрома Лайелла.

По данным исследования Т.Г. Рукша и соавт. [6], посвященного изучению митотической активности и апоптотической гибели кератиноцитов при распространенном псориазе в зависимости от давности заболевания, апоптотически гибнущие кератиноциты, выявленные методом TUNEL, локализовались в основном в базальном слое эпидермиса. Их количество составляло 12,3% у больных с длительностью заболевания от 0 до 10 лет и 16,4% при его длительности от 11 до 20 лет. Митотическая активность кератиноцитов составляла соответственно 9,9 и 11,3%. После проведенного лечения (гипосенсибилизирующая и дезинтоксикационная терапия) наблюдалось увеличение апоптотической гибели клеток (более выраженное при меньшей продолжительности заболевания) и снижение интенсивности их митотической активности и в результате – толщины эпидермиса, причем более выраженное у больных, у которых длительность заболевания была меньше.

В отношении псориатической ЭД исследования, аналогичные работе Т.Г. Рукша и соавт. [6], отсутствуют. Вместе с тем, поскольку многие исследователи считают, что изменения в эпидермисе при псориазе являются первичными, изучение клеточной популяции кератиноцитов при этом заболевании, равно как и при псориатической ЭД, являются весьма актуальными.

Такая ситуация в отношении морфологии ЭД подталкивает к ее дальнейшему исследованию.

Целью настоящего исследования явилось изучение качественных и количественных изменений в эпидермисе человека при псориазе в стадии обострения и псориатической ЭД.

Методы

Исследована кожа 6 больных псориазом в стадии обострения, 6 больных псориатической эритродермией и 6 здоровых людей-доб-

ровольцев. Для гистологического исследования использовали биопсийный материал, полученный путем трепанобиопсии. Материал забирали цилиндрическим трепаном фирмы STIEFEL. После стерилизации поверхности кожи в области поражения настойкой йода и новокаиновой анестезии трепаном по окружности надрезали участок кожи, который оттягивали пинцетом и отсекали скальпелем. Больному накладывали стерильную повязку. Площадь забираемой кожи составляла 0,5 см². Полученный участок кожи фиксировали в 10% нейтральном формалине. После заливки в парафин из материала готовили парафиновые срезы толщиной 7 мкм. В срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, подсчитывали число митотически делящихся и апоптотических кератиноцитов в базальном и шиповатом слоях эпидермиса и выражали в %. С помощью окуляр-микрометра определяли длину и ширину эпидермальных гребешков, а также производили подсчет количества клеточных рядов в эпидермальных гребешках, начиная от их основания, и количества клеток, укладываемых по ширине гребешков на уровне их основания. В результате получали ширину и длину эпидермальных гребешков не только в микрометрах, но и в количестве тел кератиноцитов. Для оценки состояния соединительной ткани дермы срезы окрашивали азаном по Гейденгайну. Плотность коллагеновых волокон в сетчатом слое дермы определяли методом точечного счета с помощью морфометрической сетки Автандилова [7]. Для этого подсчитывали количество точек, наложившихся на коллагеновые волокна, и выражали их число в процентах к общему количеству точек сетки (100).

Поскольку, как показало изучение гистопрепаратов, толщина надсосочкового эпидермиса резко уменьшается при псориазе в стадии обострения и, в меньшей степени при псориатической ЭД, подсчитывали количество клеточных рядов морфологически отчетливо различных кератиноцитов, расположенных над дермальными сосочками (от базального до рогового слоя).

Для каждого случая выполняли по 25 подсчетов и определяли среднеарифметическую величину.

Для иммуногистохимических исследований использовали меченые антитела к Ki 67. Методика окрашивания была следующей [8]. Парафиновые срезы депарафинировали и затем для демаскировки антигена их инкубировали в цитратном буфере (рН 6,0) в течение 20 минут на водяной бане при температуре 100°C. Далее на 15-20 минут на срезы, находившиеся во влажной камере, наносили раствор пероксидазы, после чего их дважды по 10 минут отмывали в трис-буфере (рН 7,5). После этого срезы в течение 30 минут инкубировали с мечеными антителами и отмывали в трис-буфере. Далее срезы инкубировали с биотином и стрептовидином (по 30 минут с последующей отмывкой в трис-буфере), после чего помещали в раствор хромогена на 20-25 минут и отмывали в дистиллированной воде. Срезы докрашивали гематоксилином и после обезвоживания в спиртах и ксилоле заключали в бальзам. Подсчет меченых кератиноцитов осуществляли по указанной выше методике. Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с использованием непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что в коже здоровых людей-добровольцев эпидермис имел относительно небольшую толщину и состоял из базального, 3-5 рядов шиповатого, 2-3 рядов зер-

нистого и рогового слоев (рис. 1,а). Средняя толщина надсосочкового эпидермиса, выраженная в количестве рядов морфологически различимых кератиноцитов, составляла 8,3. Эпидермальные гребешки были небольшими. Их ширина составляла 59,1 мкм (5,1 диаметров кератиноцитов), а длина – 50,3 мкм, или 4,5 диаметра кератиноцитов). Толщина надсосочкового эпидермиса составляла 7,3 диаметра клеток базального, шиповатого и зернистого слоев (таблица). В эпидермисе здоровых людей-добровольцев митотически делящиеся клетки не выявлены как при окраске гематоксилин-эозином, так и при окраске на Ki 67 (рис.1, б), а содержание апоптотически измененных кератиноцитов составляло около 1% (0,98%).

При псориазе в стадии обострения у больных наблюдался выраженный акантоз (рис.1, в). Эпидермис был резко утолщен и формировал длинные и достаточно широкие гребешки. Их длина составляла 283,4 мкм, или 23,6 диаметра клеток, тогда как ширина была достоверно меньше ($P < 0.05$) и равна 204,3 мкм (16,3 диаметра). Толщина надсосочкового эпидермиса достоверно снижалась по сравнению с контролем и составляла 4,7 диаметра клеток базального, шиповатого и зернистого слоев (таблица).

Паракератоз, представляющий собой нарушение нормальной дифференцировки кератиноцитов и проявляющийся отсутствием

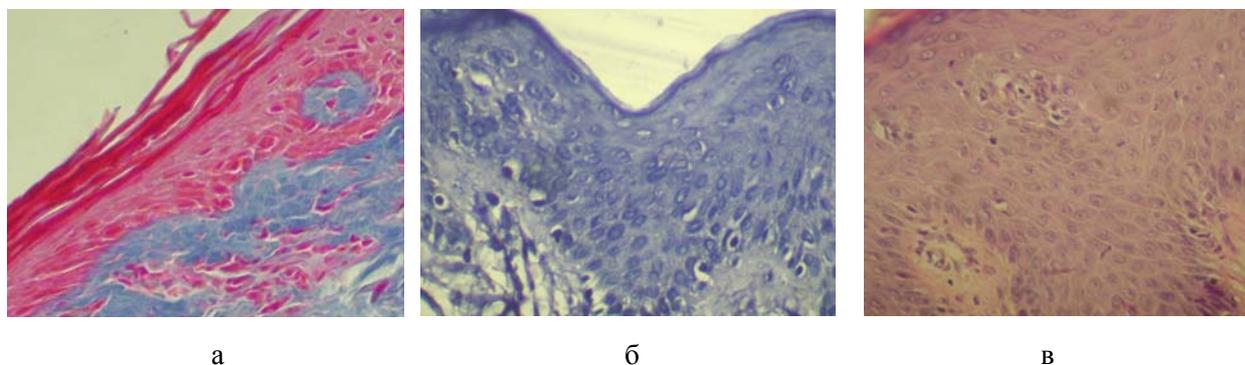


Рис. 1. Строение эпидермиса нормальной кожи (а, б) и кожи больного псориазом в стадии обострения (в): а – обзорная микрофотография кожи здорового добровольца; б – отсутствие пролиферирующих кератиноцитов в эпидермисе кожи здорового добровольца; в – выраженный акантоз в эпидермисе кожи больного псориазом. Окраска: а – по Гейденгайну, б – иммуногистохимический метод с мечеными антителами к Ki 67, докраска ядер гематоксилином; в – гематоксилин-эозин.

Увел.: а – x100, б, в – x400.

зернистого слоя и наличием в корнеоцитах ядер, является достаточно постоянным признаком в стадии обострения псориаза (рис. 2, а). Он выявлялся во многих участках эпидермиса, иногда на значительном расстоянии. При этом паракератотические очаги были, как правило, небольшими: в них выявлялось от 4 до 10 паракератотических кератиноцитов.

Гиперкератоз наблюдался у всех обследованных больных в стадии обострения. При этом наблюдалась следующая картина. Роговой слой обычно был расслоен и состоял из 10-25 рядов корнеоцитов (рис. 2, б). Часто нижние ряды рогового слоя были представлены паракератотическими кератиноцитами. Наблюдалась также картина, когда в роговом слое имело место чередование паракератотических и гиперкератотических зон (рис. 2, в). Особенно выраженный гиперкератоз наблюдался в устьях волосяных фолликулов. В этом случае формировались роговые пробки, плотно закрывающие вход в волосяную воронку (рис. 2, г).

Как установлено, такой признак, как спонгиоз, не всегда является обязательным атрибутом морфологических проявлений псориаза в стадии обострения, причем в случае наличия степень его выраженности могла быть минимальна. В настоящем исследовании спонгиоз обнаружен в 4 из 6 случаев, причем в половине их проявления его были скудными: обнаруживались только небольшие группы спонгиозных кератиноцитов. Численность клеток в этих группах составляла около 20 (рис. 3, а). Гораздо чаще наблюдался внутриклеточный отек (рис. 3, б). Такие эдематозные клетки также располагались группами по 4-5 клеток, хотя встречались и одиночные клетки.

Милярные абсцессы (микроабсцессы Мунро-Копытовского) также считаются патномоничным признаком псориаза. Они представляют собой единичные нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты, а иногда скопления нейтрофилов в виде отдельных гнезд на разной высоте в роговом слое и иногда в верх-

Таблица

Изменения в эпидермисе кожи человека при псориазе в стадии обострения и псориатической эритродермии

Показатели	Здоровые добровольцы	Больные псориазом в стадии обострения	Больные псориатической ЭД
Ширина надсосочкового слоя эпидермиса (в диаметрах кератиноцитов)	8,3	4,7*	5,9*;**
Ширина эпидермальных гребешков (мкм)	59,1	204,3*	269,8*;**
Ширина эпидермальных гребешков (в диаметрах кератиноцитов)	5,1	16,3*	24,1*;**
Длина эпидермальных гребешков (мкм)	50,3	283,4*	302,8*
Длина эпидермальных гребешков (в диаметрах кератиноцитов)	4,5	16,3*	25,2*;**
Митотическая активность кератиноцитов, %	0	13,1	16,4**
Митотическая активность кератиноцитов, определенная по Ki67	0	15,7	19,3**
Апоптотическая гибель кератиноцитов, %	0,98	8,5*	5,7*;**

Примечание: * – достоверно по отношению к показателю у здоровых добровольцев, ** – достоверно по отношению к показателю у больных псориазом в стадии обострения. Во всех случаях $P < 0,05$.

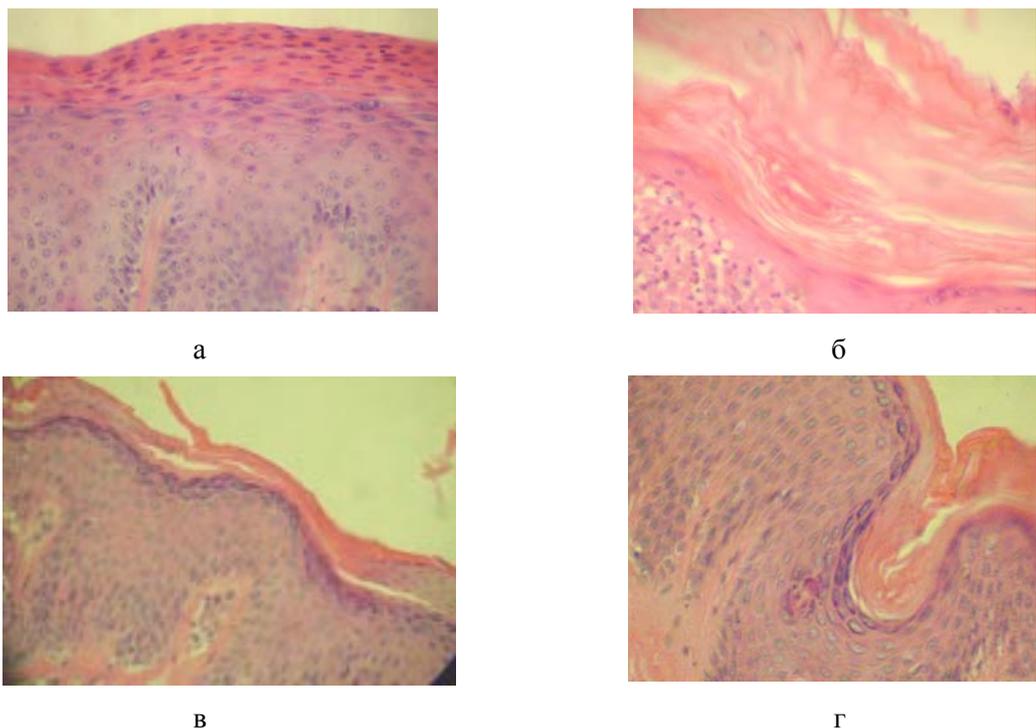


Рис. 2. Изменения в эпидермисе кожи человека при псориазе в стадии обострения: а – паракератоз; б – выраженный гиперкератоз; в – чередование зон паракератоза (П) и гиперкератоза (Г), г – выраженная роговая пробка (РП), закрывающая вход в волосяную воронку. Гематоксилин-эозин. Увел. x400.

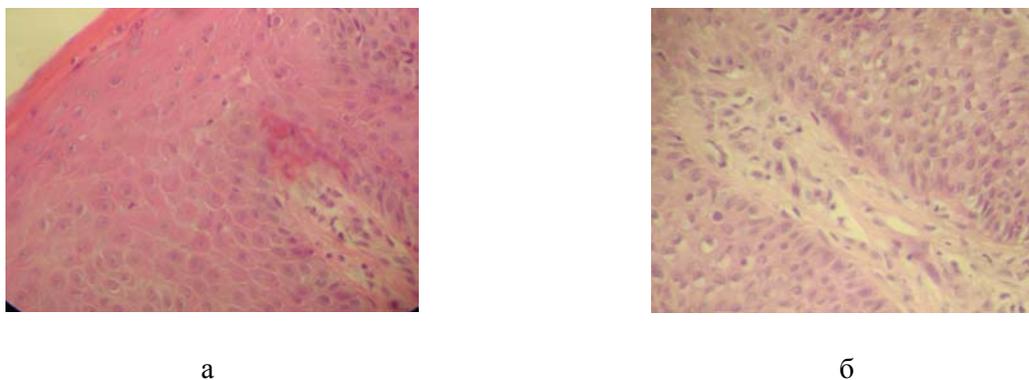


Рис. 3. Изменения в эпидермисе кожи человека при псориазе в стадии обострения: а – спонгиоз, б – внутриклеточный отек (показаны стрелками). Окраска гематоксилин-эозином. Увел. X400.

них рядах шиповатого слоя. По данным настоящего исследования, наличие микроабсцессов Мунро-Копытовского не является строго обязательным морфологическим признаком псориаза. Эти структурные элементы отсутствовали в большинстве исследованных нами биоптатах кожи больных псориазом в стадии обострения (прогресса) при ярко выраженных других его морфологических признаках. В наблюдаемых нами случаях микроабсцессы рас-

полагались в утолщенном роговом слое, в том числе и в его паракератотически измененных участках. Лейкоциты в очагах микроабсцессов чаще всего находились в состоянии распада с формированием ядерной пыли.

По данным Б.С. Ябленика, в состав микроабсцессов входят не только сохранившиеся, но и частично разрушенные лейкоциты [3]. В настоящее время формирование микроабсцессов Мунро-Копытовского связывают с тем,

что псориатически измененные кератиноциты приобретают способность секретировать интерлейкин-8 (ИЛ-8), который является сильным стимулятором миграции нейтрофилов. Как показано [9], этот интерлейкин вырабатывается не только кератиноцитами псориатических поражений, но также макрофагами, лимфоцитами, синовиальными фибробластами и рядом других клеток и является мощным хематтрактантом не только для нейтрофилов, но и для макрофагов, лимфоцитов и эозинофилов. Помимо этой основной функции ИЛ-8 способствует усилению адгезивных свойств нейтрофилов, изменению их формы, а также генерации ими активных форм кислорода и активации пентозофосфатного шунта, необходимого для продукции этих форм. Поскольку активные формы кислорода обладают мощными цитотоксическими свойствами, становятся понятными причины разрушения нейтрофилов в очагах микроабсцессов Мунро-Копытовского.

Микроабсцессы Мунро-Копытовского могут лежать в виде отдельных фокусов в роговом слое на различной высоте. Они чаще

обнаруживаются в свежих элементах, тогда как в старых их немного или они отсутствуют. Как указывает Б.С. Ябленик [3], микроабсцессы Мунро-Копытовского для псориаза не являются патогномоничными, т.к. встречаются при себорейном дерматите, стойком акродерматите Галлопа, гонорейном кератозе и каплевидном парапсориазе. Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные согласуются с данными литературы.

В эпидермисе псориатических очагов в стадии обострения регистрировались высокие показатели митотической активности кератиноцитов, причем делящиеся клетки обнаруживались не только в базальном слое, что характерно для нормы, но и на разных уровнях шиповатого слоя (рис. 4, а). Встречались патологические митозы. Подсчет митотически делящихся клеток показал, что их число, рассчитанное на 100 клеток базального слоя, в коже больных псориазом в стадии обострения при окраске гематоксилин-эозином составляло 13,1%. В то же время, при окраске на Кі 67 этот показатель был выше и составлял 15,7%

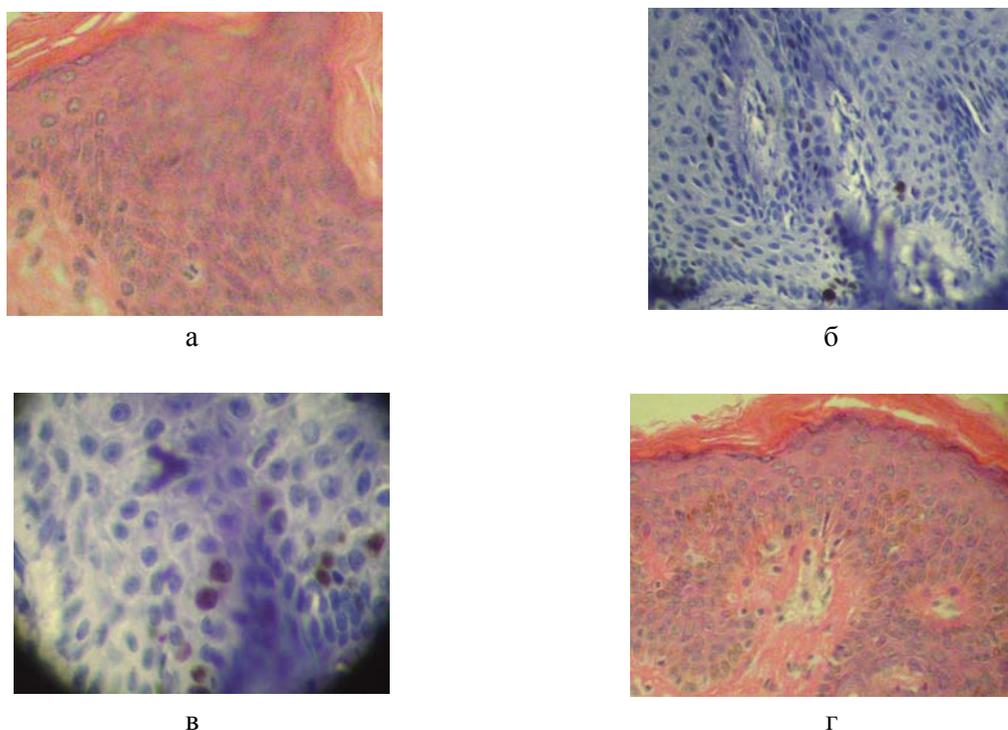


Рис. 4. Митотически делящиеся (а,б,в) и гибнущие путем апоптоза (г) кератиноциты в эпидермисе кожи больных псориазом в стадии обострения (показаны стрелками). Окраска: а, г – гематоксилин-эозин, б, в – иммуногистохимический метод с мечеными антителами к Кі 67, докраска ядер гематоксилином. Увел.: а, б, г – х400, в – х1000.

(таблица). Кі 67- позитивные кератиноциты располагались в базальном и на разных уровнях шиповатого слоя, интенсивно окрашивались в коричневый цвет (рис. 3, б, в).

В то же время число гибнущих путем апоптоза кератиноцитов достоверно увеличивалось ($P < 0,05$). В стадии прогрессирования оно составляло 8,5% по отношению к общему количеству кератиноцитов (таблица). Однако такой высокой гибели кератиноцитов оказывается недостаточно для уравнивания возросшей пролиферативной активности клеток и поддержания гомеостаза эпидермиса как ткани. В результате толщина эпидермиса резко увеличивалась наряду с изменением его морфофункциональных признаков. Таким образом, при псориазе такая тканевая система, как эпидермис, переключается на новый уровень клеточной кинетики, когда создаются условия для избыточной выработки кератиноцитов, что ведет к резкому увеличению толщины эпидермиса.

Морфология апоптотически гибнущих кератиноцитов характерна (рис. 4, г). Ядра клеток, подвергающихся апоптозу, уплотняются, становятся гипербазофильными. Хроматин в них концентрируется около ядерной оболочки. Ядрышки не выявляются. Часто ядра принимают зазубренный или полулунный вид. Цитоплазма становится бесструктурной, и создается впечатление, что ядро окружено пустым кольцевидным участком. Иногда в цитоплазме наблюдаются оксифильные участки, но никогда не выявляются гранулы кератогиалина. Такие клетки нарушают общую архитектуру эпидермиса.

Таким образом, более высокий уровень митотической активности и достаточно низкий уровень апоптотической гибели кератиноцитов при псориазе в стадии обострения приводит к образованию большего количества клеток и формированию более широких эпидермальных гребешков.

В некоторых случаях в шиповатом слое встречались роговые жемчужины. Они представляют собой округлые тела, образованные кератиноцитами на разных стадиях терминальной дифференцировки, шиповатыми клетками крупных размеров со светлыми ядрами и ядрышками. Эти клетки формируют

наружную зону жемчужины. В центре находятся более темные и мелкие клетки вытянутой формы, в цитоплазме которых обнаруживаются гранулы кератогиалина. Наиболее центрально располагаются оксифильные массы кератина. Мы рассматриваем роговые жемчужины как факт нарушения дифференцировки кератиноцитов при псориазе, как пример ускоренного их созревания.

При псориазической ЭД акантоз, так же, как и при псориазе, был постоянным гистологическим признаком, причем выражен он был в более значительной степени. Эпидермальные гребешки были не только длинными, но и широкими, часто сливались друг с другом (рис. 5, а). Морфометрические исследования показали, что длина эпидермальных гребешков при псориазической ЭД составляла 302,8 мкм, или 25,2 кератиноцитов, а ширина – 269,8 мкм (24,1 клетки; см. таблицу). Длина эпидермальных гребешков примерно соответствовала таковой при псориазе в стадии обострения (283,6 мкм, или 23,4 клетки, различия недостоверные, $P > 0,05$), тогда как их ширина была достоверно выше ($P < 0,05$) и составляла 201,3 мкм (16,1 клетки). Поскольку при псориазе гребешки имели меньшую ширину, этот признак можно считать патогномичным для псориазической ЭД.

При псориазической ЭД акантоз обусловлен теми же механизмами, что и при псориазе: значительным увеличением митотической активности кератиноцитов как базального, так и шиповатого слоев при относительно невысоком уровне апоптотической гибели клеток (рис. 5, б; таблица). У больных псориазической ЭД число митотических клеток было достоверно выше, чем при псориазе в стадии обострения, и составляло 16,4% ($P < 0,05$). При определении Кі67 – позитивных кератиноцитов установлено, что количество их составляло 19,3%, что было достоверно выше, чем у больных псориазом в стадии обострения. Кі67 – позитивные кератиноциты локализовались как в базальном, так и в шиповатом слоях эпидермиса и отличались от других клеток интенсивно коричневой окраской (рис. 5, в). Однако в отличие от псориаза, при псориазической ЭД встречались клетки, окрашивание ко-

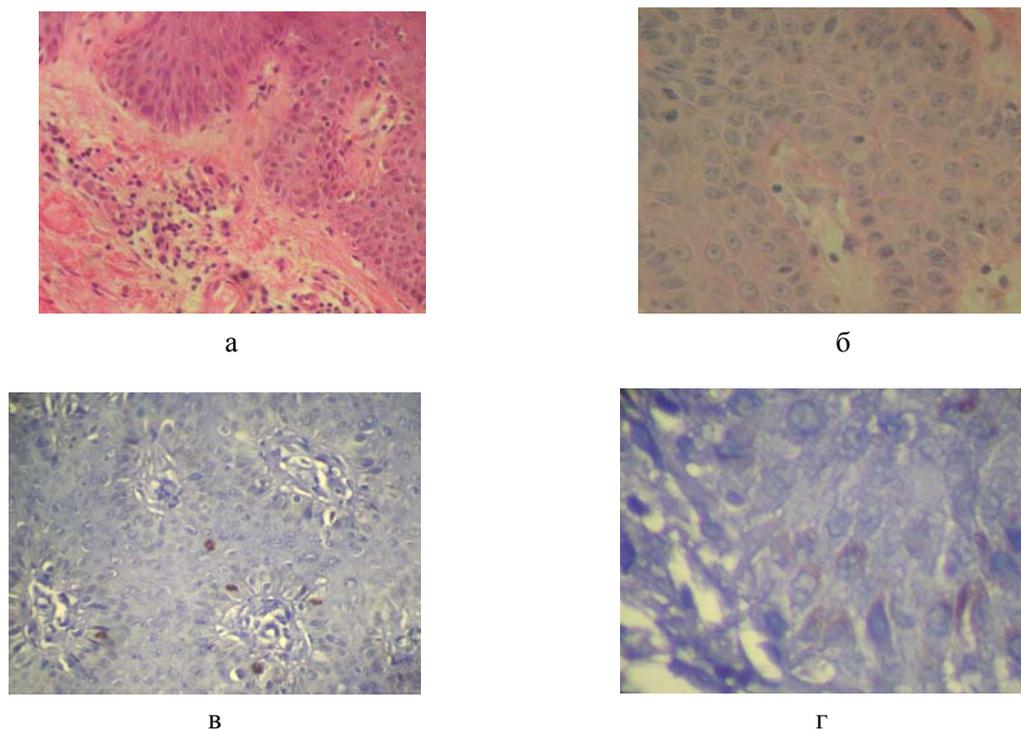
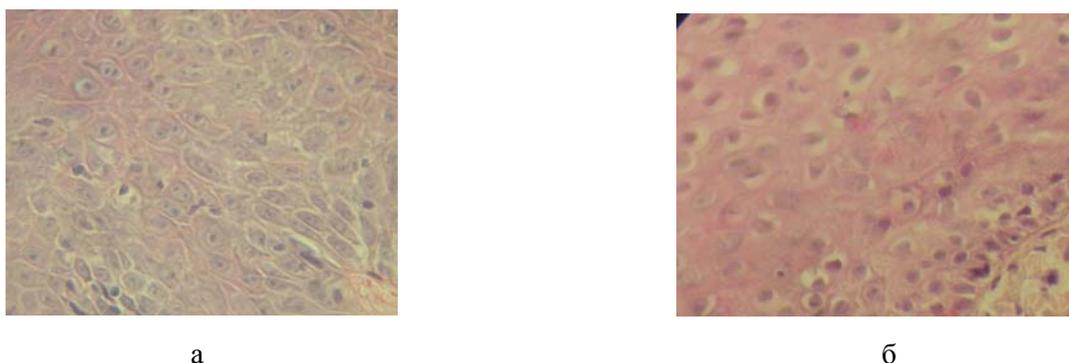


Рис. 5. Изменения в эпидермисе кожи больных псориатической ЭД: а – выраженный акантоз с широкими эпидермальными гребешками; б – большое количество митотически делящихся кератиноцитов (М); в – митотически делящиеся кератиноциты (М); г – внутриклеточная и межклеточная диффузия хромогена (ДХ) в эпидермисе кожи больных псориатической ЭД. Окраска: а, б – гематоксилин-эозином, в, г – иммуногистохимический метод с мечеными антителами к Ki 67, докраска ядер гематоксилином. Увел.: а – $\times 200$, б, в – $\times 400$, г – $\times 1000$.

торых было неравномерным, размытым, менее интенсивным, чем в других клетках, причем иногда окрашивалась только часть ядер клеток. Иногда наблюдалось окрашивание и цитоплазмы, а также появление хромогена в межклеточных пространствах (рис. 5, г). Это обстоятельство может быть связано с гораздо более выраженным внутриклеточным отеком, приводящим к деструктивным изменениям в клетке и диффузии изучаемого белка. Установлено, что при псориатической ЭД наблюдался выраженный межклеточный и внутриклеточный отек с расширением межклеточных промежутков (рис. б, а), а зернистый и роговой слои на значительном протяжении полностью отсутствовали. Последнее обстоятельство может свидетельствовать о более выраженном, чем при псориазе, межклеточном отеке и большем нарушении процессов дифференцировки кератиноцитов. В то же время, увеличивался и внутриклеточный отек кератиноцитов, приводящий к их вакуольной дистрофии (рис. б, б).

Содержание апоптозных кератиноцитов в эпидермисе было достоверно ниже, чем при псориазе в стадии обострения (см. таблицу), и составляло 5,7% ($P < 0,05$). Таким образом, более высокий уровень митотической активности и более низкий уровень апоптотической гибели кератиноцитов при псориатической ЭД приводит к образованию большего количества клеток и формированию более широких эпидермальных гребешков.

В изученном материале по псориатической ЭД микроабсцессы Мунро-Копытовского встречались значительно чаще, чем при псориазе в стадии обострения. Они, как правило, были крупнее, чем при псориазе в стадии обострения, имели достаточно отчетливые контуры и в ряде случаев сочетались с паракератозом. В последнем случае они лежали над паракератотическими клетками. Лейкоциты в очагах микроабсцессов большей частью были в состоянии распада и образования «ядерной пыли», что может свидетельствовать о более



а

б

Рис 6. Изменения в эпидермисе кожи больных псориатической ЭД: а – выраженный спонгиоз (С); б – выраженный внутриклеточный отек (показано стрелками). Окраска гематоксилин-эозином. Увел. x1000.

выраженном, чем при псориазе, выделении из клеток биологически активных веществ, активных форм кислорода и интерлейкинов, а это способствует развитию отека, воспалительной реакции, стимуляции кератиноцитов и повышению их митотической активности.

Изменениям межклеточного вещества дермы при псориазе в стадии обострения и псориатической ЭД посвящена отдельная статья [10]. В данной работе приводятся лишь краткие сведения об этих изменениях для того, чтобы продемонстрировать явления выраженного отека не только в эпидермисе, но и в дерме. Для этого было использовано определение плотности коллагеновых волокон. Данный показатель при отеке уменьшается в связи с раздвиганием коллагеновых волокон отеочной жидкостью. Установлено, что в дерме кожи здоровых людей-добровольцев коллагеновые волокна интенсивно окрашивались анилиновым синим по методу Гейденгайна, в сетчатом слое имели большую толщину и лежали в разных направлениях, формируя отчетливо выраженную сеть. В сосочковом слое коллагеновые волокна имели значительно меньшую толщину и формировали нежную сеточку. В некоторых участках они истончились до такой степени, что постепенно терялись в основном веществе. Удельная плотность коллагеновых волокон составляла 82,5%.

При псориазе в стадии обострения наблюдались отек, гомогенизация, в некоторых участках резкое снижение интенсивности окраски коллагеновых волокон, их разрежение.

В участках локализации инфильтратов волокна исчезали или были практически не видны. Те из них, которые окружали инфильтраты, набухали, становились неотчетливыми и менее окрашенными. Изменялась удельная плотность коллагеновых волокон. Она была достоверно ниже контрольных значений и составляла 68,8% ($P < 0,05$). Изменения межклеточного вещества кожи при псориатической эритродермии в целом были идентичными таковым при псориазе в стадии обострения. Отмечались отек, гомогенизация, разволокнение коллагеновых волокон, часто резкое снижение интенсивности их окрашивания. Отдельные волокна находились в состоянии распада. В некоторых случаях коллагеновые волокна окрашивались в малиновый цвет фуксином при окраске по Риттеру-Олессону, однако это окрашивание было менее интенсивное, чем при псориазе. Определение объемной плотности коллагеновых волокон показало достоверное снижение показателя по сравнению с таковым при псориазе в стадии обострения (соответственно 60,6% и 68,8%, $P < 0,05$). Таким образом, явления отека при псориатической ЭД были выражены в большей степени, чем при псориазе в стадии обострения.

Заключение

Итак, как видно из представленных данных, псориатическая эритродермия характеризуется теми же морфологическими признаками, что и псориаз в стадии обострения. Та-

ким образом, нами подтверждено мнение Г.М. Цветковой и В.Н. Мордовцева [1] о том, что при псориатической эритродермии имеются типичные для псориаза признаки. Кроме того, нами получены новые данные, свидетельствующие об этом. Однако имеются и некоторые отличительные черты в строении эпидермиса при этих двух патологических состояниях.

1. Паракератоз, гиперкератоз, акантоз, спонгиоз и внутриклеточный отек как манифестные признаки псориаза при псориатической эритродермии более выраженные, чем при псориазе в стадии обострения.

2. В отличие от псориаза, при псориатической ЭД чаще встречаются микроабсцессы Мунро-Копытовского.

3. Акантоз при псориазе и псориатической ЭД является пролиферативным. При этом значительно возрастающая митотическая активность кератиноцитов не уравнивается также возрастающей, но в меньшей степени их апоптотической гибелью. Это ведет к резкому утолщению эпидермиса. Акантоз при псориазе является пролиферативным. При этом значительно возрастающая митотическая активность кератиноцитов не уравнивается также возрастающей, но в меньшей степени их апоптотической гибелью. Это ведет к резкому утолщению эпидермиса.

4. При псориатической ЭД показатель митотической активности кератиноцитов более высокий, чем при псориазе в стадии обострения, тогда как показатель апоптотической гибели – более низкий. Такое соотношение этих двух процессов, регулирующих гомеостаз эпидермиса, приводило к еще более выраженному акантозу (увеличение толщины надсосочкового эпидермиса, толщины и ширины эпидермальных гребешков).

5. Показатели митотической активности кератиноцитов, выявленные при окраске препаратов гематоксилин-эозином и при иммуногистохимическом определении белка клеточной пролиферации Ki 67, в целом похожие. Несколько более высокие значения показателя, полученные при втором методе исследования, можно объяснить тем, что он выявляет клетки на более ранних сроках профазы, чего нет при первом методе. Обнаруженное явление размы-

тости, нечеткости иммуногистохимической окраски при псориатической ЭД можно объяснить диффузией окрашенного продукта реакции вследствие резко выраженного внутриклеточного отека кератиноцитов.

6. В шиповатом слое эпидермиса при псориазе в стадии обострения выявлены структуры, напоминающие роговые жемчужины. Их появление расценено наряду с паракератозом и гиперкератозом как один из признаков нарушения процессов дифференцировки кератиноцитов.

Литература

1. Цветкова, Г.М., Мордовцев, В.Н. Патоморфологическая диагностика заболеваний кожи / Г.М. Цветкова, В.Н. Мордовцев. - М.: Медицина, 1986. - 301 с.
2. Тарасенко, Г.Н. К вопросу о диагностике псориатической эритродермии / Г.Н. Тарасенко, Ю.Г. Тарасенко, Ю.В. Кузьмина // Рос. журнал кожных и венерических болезней. - 2007. - № 2. - С. 8-13.
3. Ябленик, Б.С. Чешуйчатый лишай / Б.С. Ябленик. - М.: Медицина, 1964. - 180 с.
4. Virendra, N. S. Erythrodermia/exfoliative dermatitis // International J. of Dermatology. - 2004. - V. 43. - P. 39-47.
5. Короткий, Н.Г. Современные подходы к лечению псориатической эритродермии / Н.Г. Короткий, В.Ю. Уджуху, Т.В. Дворникова // Рос. журнал кожных и венерических болезней. - 2001. - № 1. - С. 7-10.
6. Рукша, Т.Г. Апоптоз и пролиферация кератиноцитов у больных псориазом с различной давностью заболевания / Т.Г. Рукша, А.Б. Сахмина, В.И. Прохоренков // Клини. дерматол. и венерол. - 2003. - № 2. - С.60-62.
7. Автандилов, Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. - 1990. - 381 с.
8. Волнухин, В.А. Гистологические и иммуногистохимические изменения кожи больных псориазом при лечении ПУВА-ваннами / В.А. Волнухин, А.М. Вавилов, И.В. Кравцова, О.Р. Катунина // Вестник дерматол. и венерол. - 2007. - № 2. - С.3-7.
9. Кетлинский, С.А. Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский. - СПб: Гиппократ, 1992. - 256 с.
10. Мяделец, В.О. Сравнительная характеристика межклеточного вещества соединительной ткани дермы кожи при псориазе в стадии обострения и различных видах эритродермий / В.О. Мяделец, О.Д. Мяделец // Актуальные проблемы медицины: сб. научных статей Респ. научн.-практич. конф. и 18 итоговой научн. сессии ГГМУ. - Гомель: ГГМУ, 2009. - Т. 2. - С. 121-125.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ БЕНЗИДИНОВОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СВОБОДНОГО ГЕМОГЛОБИНА В КРОВИ

КОЗЛОВСКИЙ В.И.*, АКУЛЁНОК А.В.*, БЫКОВСКИЙ П.П.***, НИКОЛАЙКИН С.В.*

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

УЗ ВГП № 6 г. Витебска**

Резюме. Внутрисосудистый гемолиз является осложнением целого ряда патологических состояний и приводит к развитию гиперкоагуляции с блокадой кровотока в мелких сосудах. Предложенная модификация бензидинового метода определения свободного гемоглобина с использованием спектрофотометра PV1251 С «СОЛАР» позволяет выявить наличие внутрисосудистого гемолиза и проводить мониторинг лечебных мероприятий.

Впервые выявлено наличие статистически значимого большего повреждения эритроцитов у больных артериальной гипертензией по сравнению с контрольной группой, отмечена тенденция к уменьшению содержания свободного гемоглобина на фоне проводимой терапии.

Ключевые слова: свободный гемоглобин, бензидиновый метод, артериальная гипертензия.

Abstract. Intravascular hemolysis is the complication of a whole number of pathologic conditions and leads to the development of hypercoagulation with the blockade of blood flow in the small vessels. The proposed modification of benzidine method of determining free hemoglobin with the use of PV1251 С «SOLAR» spectrophotometer makes it possible to reveal the presence of intravascular hemolysis and to conduct monitoring of therapeutic measures.

The presence of statistically significant larger damage of erythrocytes in the patients with arterial hypertension in comparison with the control group was revealed for the first time, tendency towards the decrease of the content of free hemoglobin against the background of the conducted therapy was noticed.

Внутрисосудистый гемолиз эритроцитов является универсальным патофизиологическим феноменом, возникающим при различных патологических состояниях. Усиление процессов внутрисосудистого разрушения эритроцитов сопровождается рядом патогенетически неблагоприятных реакций, что приводит к нарушениям функционирования различных систем организма [1], развитию ДВС-синдрома и острой почечной недостаточности.

Оценка содержания маркёров внутрисосудистого гемолиза является весьма актуальной в диагностическом процессе и мониторинге проводимых лечебных мероприятий в клинической практике гематологов, инфекционистов, токсикологов, нефрологов, реаниматологов, кардиологов и врачей других специальностей. Однако методы и стандарты ранней диагностики внутрисосудистого гемолиза не разработаны.

Одним из маркёров внутрисосудистого гемолиза является повышение в крови содержания свободного гемоглобина (СГ). У практически здоровых людей содержание СГ в

плазме крови составляет 10-40 мг/л, или 0,16-0,62 мкмоль/л [2]. После воздействия повреждающего эритроциты фактора уровень СГ повышается в течение часа и снижается до нормальных значений в течение 8 часов за счёт образования комплексов с гаптоглобином. Ёмкость гаптоглобина в отношении его способности к связыванию СГ составляет 1000 мг в 1 л крови. Превышение этой концентрации СГ (до значений более 1,2 г/л крови) и/или снижение уровня гаптоглобина крови (например, при нарушении синтетической функции печени) сопровождается связыванием избыточного СГ с альбуминами. Комплексы «гемоглобин-гаптоглобин» не фильтруются в клубочках почек, а поглощаются и разрушаются клетками системы фагоцитирующих мононуклеаров (ретикуло-эндотелиальной системы), в частности, в печени [3]. При усилении гемолиза эритроцитов СГ фильтруется почками в мочу, вследствие чего возникает гемоглинурия; при этом часть гемоглобина адсорбируется клетками почечного эпителия, окисляется в гемосидерин, который обнаруживается в моче.

Для определения концентрации СГ в крови широкое применение нашли фотометрические методы, основанные на регистрации изменения окраски производных гемоглобина при взаимодействии гема с различными реагентами. Среди них:

1. Азопирамовый метод определения СГ [4], заключающийся в окислении амидопирона перекисью водорода с последующим взаимодействием продукта окисления с солянокислым анилином. Катализатором реакции служит гемоглобин. Участие анилина в реакции формирования окрашенного комплекса приводит к образованию стойкого красителя, позволяющего идентифицировать присутствие гемоглобина.

2. Гемиглобинцианидный метод в модификации Савельева О.Н. [5], зарекомендовавший себя как сравнительно простой и доступный к использованию в работе любой экспресс-лаборатории. При окислении гемоглобина железосинеродистым калием образуется гемиглобин, который после взаимодействия с ацетонциангидрином дает окрашенное в красный цвет соединение – гемиглобинцианид.

3. Метод определения гемоглобина в плазме крови [6], основанный на реакции образования солянокислого гематина при добавлении к крови соляной кислоты: имеет невысокую чувствительность и позволяет выявить концентрации СГ порядка 0,1 г/л. С учетом того, что с течением времени окраска солянокислого гематина изменяется, при использовании данного метода рекомендуется придерживаться строго определенно срока проведения фотометрии раствора. Применение этого метода целесообразно для выявления выраженного гемолиза, что может иметь место при оценке пригодности эритроцитарной массы для гемотрансфузии.

4. Иммунонефелометрический (турбидиметрический) метод [7], при котором концентрация СГ определяется по интенсивности рассеянного света. Он является высокоспецифичным, но и более дорогим вследствие применения антител к гемоглобину.

5. Бензидиновый метод определения СГ, основанный на окислении бензидина свободным гемоглобином в присутствии перекиси водорода [8, 9, 10], зарекомендовал себя как более чувствительный и точный в сравнении с азопирамовым и гемоглобинцианидным методами. Этот метод также не требует применения дорогостоящего оборудования и реактивов, что делает его широко доступным для работы клинично-диагностических лабораторий. Однако применение оригинального метода в настоящее время ограничено вследствие следующих причин:

– использование устаревшего фотоэлектроколориметра ФЭК-М;

– измерение содержания СГ проводилось в плазме крови, требующей применения антикоагулянтов для стабилизации крови;

– для создания калибровочных кривых применялись растворы гемоглобина с известной концентрацией (гемолизаты), которые имели ограниченный срок хранения;

– регистрация величины оптической плотности исследуемой пробы осуществлялась путем выявления максимального показателя после 3-5-кратного подряд измерения.

Для решения этих проблем нами предложена модификация бензидинового метода

определения СГ в сыворотке крови, адаптированная к широко используемому в практике работы клинико-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений спектрофотометру серии PV1251 С «СОЛАР».

Цель работы – модифицировать бензидиновый метод определения СГ в крови с использованием спектрофотометра PV1251 С «СОЛАР».

Реактивы и оборудование

Определение содержания СГ в сыворотке крови бензидиновым методом требует наличия следующих реактивов и оборудования:

1. 0,2 н. раствор уксуснокислого натрия. В мерной колбе емкостью 1 л растворяют 27,22 г уксуснокислого натрия ($\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), доводят дистиллированной водой объем до метки.

2. 0,2 н. раствор уксусной кислоты. В мерную колбу емкостью 1 л вводят 11,3 мл 99% (ледяной) уксусной кислоты и доводят объем до метки дистиллированной водой.

3. Ацетатный буфер (рН 4,6). Смешивают 480 мл 0,2 н. раствора уксуснокислого натрия и 520 мл 0,2 н. раствора уксусной кислоты, проверяют рН.

4. 0,3% раствор перекиси водорода. Готовят непосредственно перед употреблением из пергидроля, разведенного в 100 раз.

5. 0,1% раствор бензидина. 50 мг солянокислого бензидина растворяют в мерной колбе емкостью 50 мл примерно в 35-40 мл ацетатного буфера при нагревании до 70-80°C на водяной бане. После растворения охлаждают до комнатной температуры и доводят объем до метки ацетатным буфером. Раствор фильтруют в темную склянку и хранят не более 7 суток, не охлаждая его ниже температуры 16°C для предупреждения кристаллизации бензидина.

6. Референтный раствор гемоглобина «Гемоконт» (изготовитель – ООО «Медлакор», Санкт-Петербург, Россия).

7. Центрифуга типа ОПН-3.

8. Микропипетки (объемом 0,1 мл, 0,2 мл).

9. Простые и центрифужные пробирки.

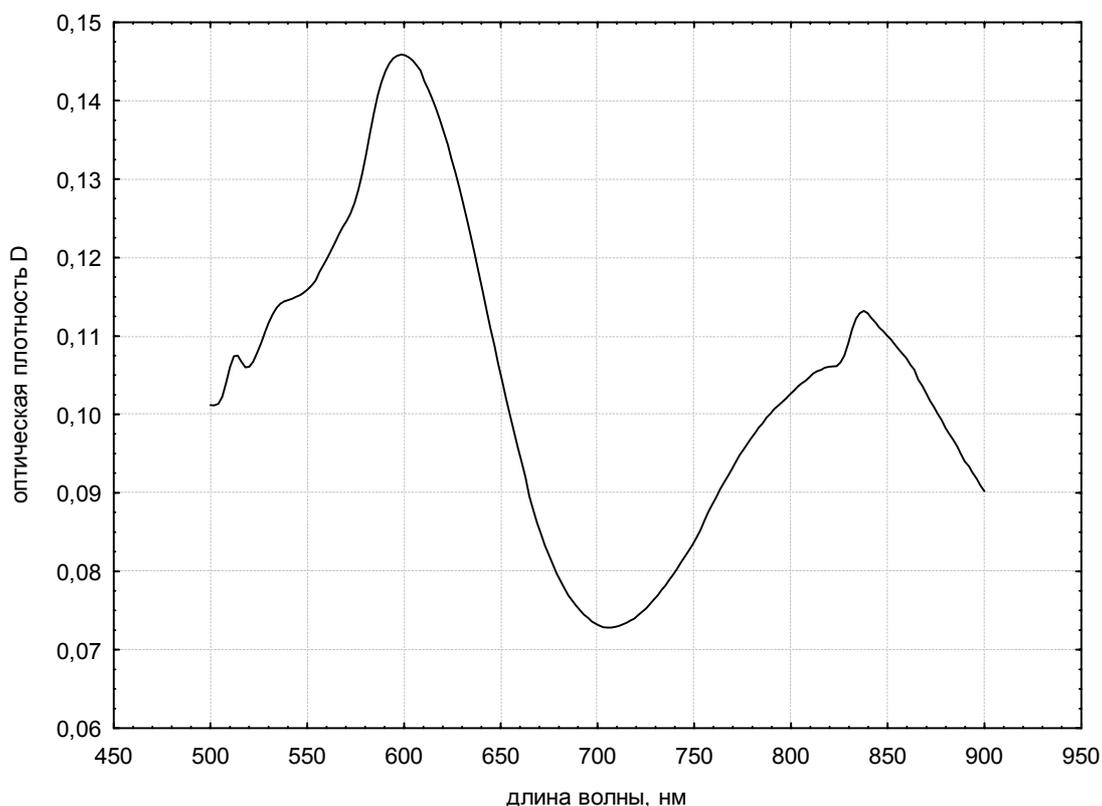


Рис. 1. Показатели оптической плотности (D) раствора при различных длинах волн.

10. Спектрофотометр PV1251 С «СО-ЛАР» (Беларусь), укомплектованный стандартными кюветами.

С целью оптимизации условий фотометрического определения СГ, а именно: установления максимума светопоглощения окрашенного комплекса (что необходимо для выбора длины волны монохроматического светового потока) и стандартизации периода времени, требуемого для осуществления фотометрии окрашенного раствора, – использовали спектрофотометр SPECORD-250 (Германия). Для выполнения процедуры фотометрии готовили компенсационный раствор, состоящий из 2 мл ацетатного буфера, 1 мл перекиси водорода, 1 мл раствора бензидаина и 0,02 мл физиологического раствора. Одновременно готовили пробу, в состав которой входили 2 мл ацетатного буфера, 1 мл перекиси водорода, 1 мл раствора

бензидаина и 0,02 мл рабочего раствора гемоглобина с концентрацией 0,1 г/л, приготовленного из референтного раствора «Гемоконт».

Длина волны, при которой отмечался максимум поглощения окрашенного продукта реакции, составила 600 нм (рис. 1).

Для изучения временных параметров изменения окраски пробы в результате окисления бензидаина гемоглобином анализировали образцы стандартного калибровочного раствора с концентрацией 0,1 г/л. Выявлено, что интенсивность голубой окраски максимально увеличивается в первые 6 минут от начала реакции и выходит на плато на 10-12 минуте. Спустя 12 минут окраска приобретает лилово-бурый оттенок и величина оптической плотности начинает уменьшаться. Оптимальное время измерения максимальной величины оптической плотности составило 10-12 мин (рис. 2).

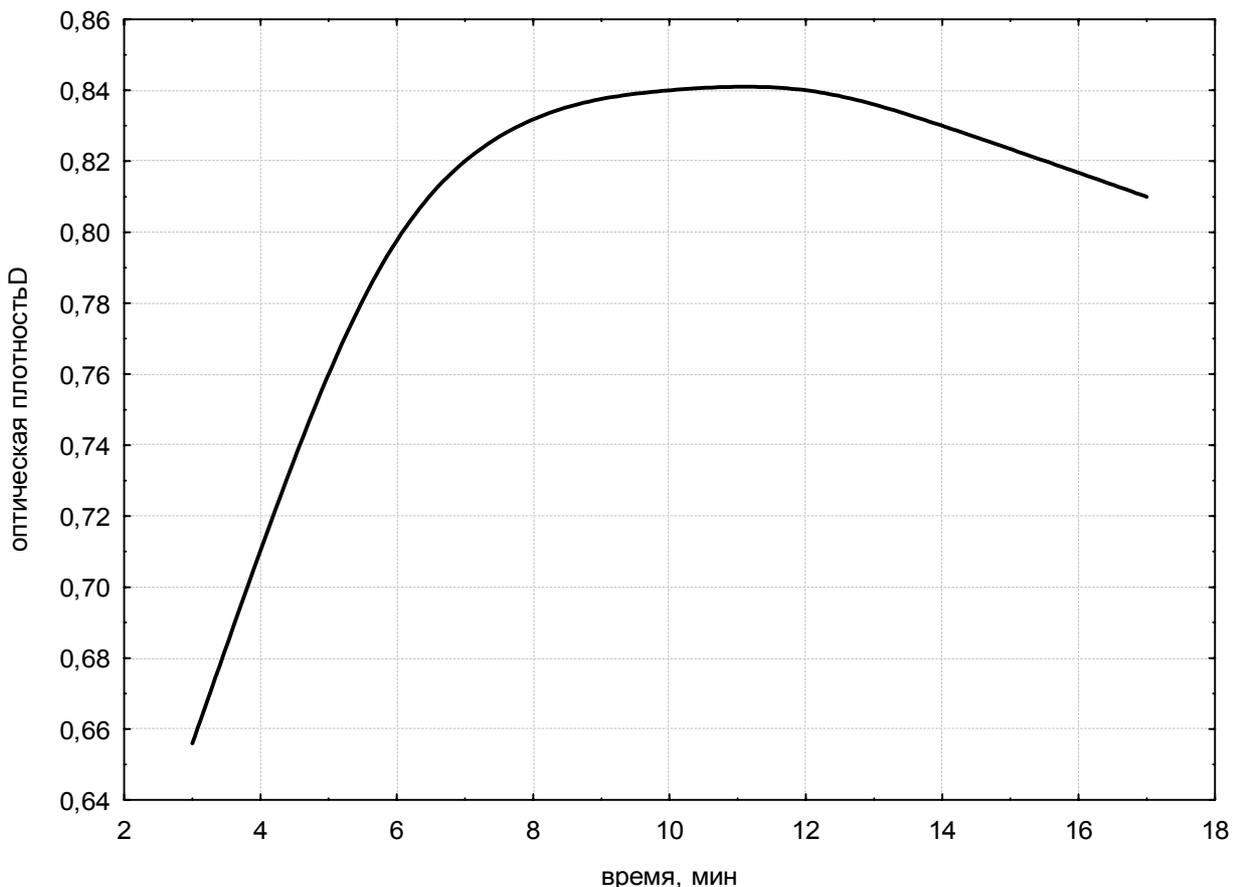


Рис. 2. Кинетика реакции окисления бензидаина гемоглобином в присутствии перекиси водорода на спектрофотометре SPECORD-250 ($\lambda=600$ нм).

Построение калибровочного графика

В качестве стандартного калибровочного раствора использовали референтный раствор гемоглобина «Гемоконт» с концентрацией 120 г/л. Из него готовили (путем разбавления дистиллированной водой) основной стандартный раствор с концентрацией 1 г/л. Этот раствор хранится при температуре 4-8°C. Непосредственно перед измерением из основного раствора приготавливали серию рабочих растворов более низкой концентрации (0,2 – 0,1 – 0,05 – 0,025 – 0,01 – 0,005 г/л). В кюветы, содержащие 2 мл ацетатного буфера, 1 мл перекиси водорода и 1 мл раствора бензидина, помощью микропипетки переносили по 0,02 мл каждого рабочего раствора. Состав компенсационного раствора аналогичен тому, что был описан для опытных проб.

Для каждой известной концентрации С (калибровочной точки) согласно вышеописанной методике проводили три параллельных исследования на спектрофотометрах SPECORD-250 и PV1251 С «СОЛАР», определяли оптическую плотность D в каждой калибровочной пробе, вычисляли средние значения, с использованием которых строили калибровочные графики (рис. 3).

Судя по приведенному калибровочному графику, линейная функция сохраняется в пределах измеряемых концентраций 0,005-0,2 г/л.

Подготовка пациента

Исследовали содержание СГ в крови 23 здоровых человек (средний возраст 50±6 лет) и 37 больных артериальной гипертензией (АГ) II степени (средний возраст 62±9,7 лет).

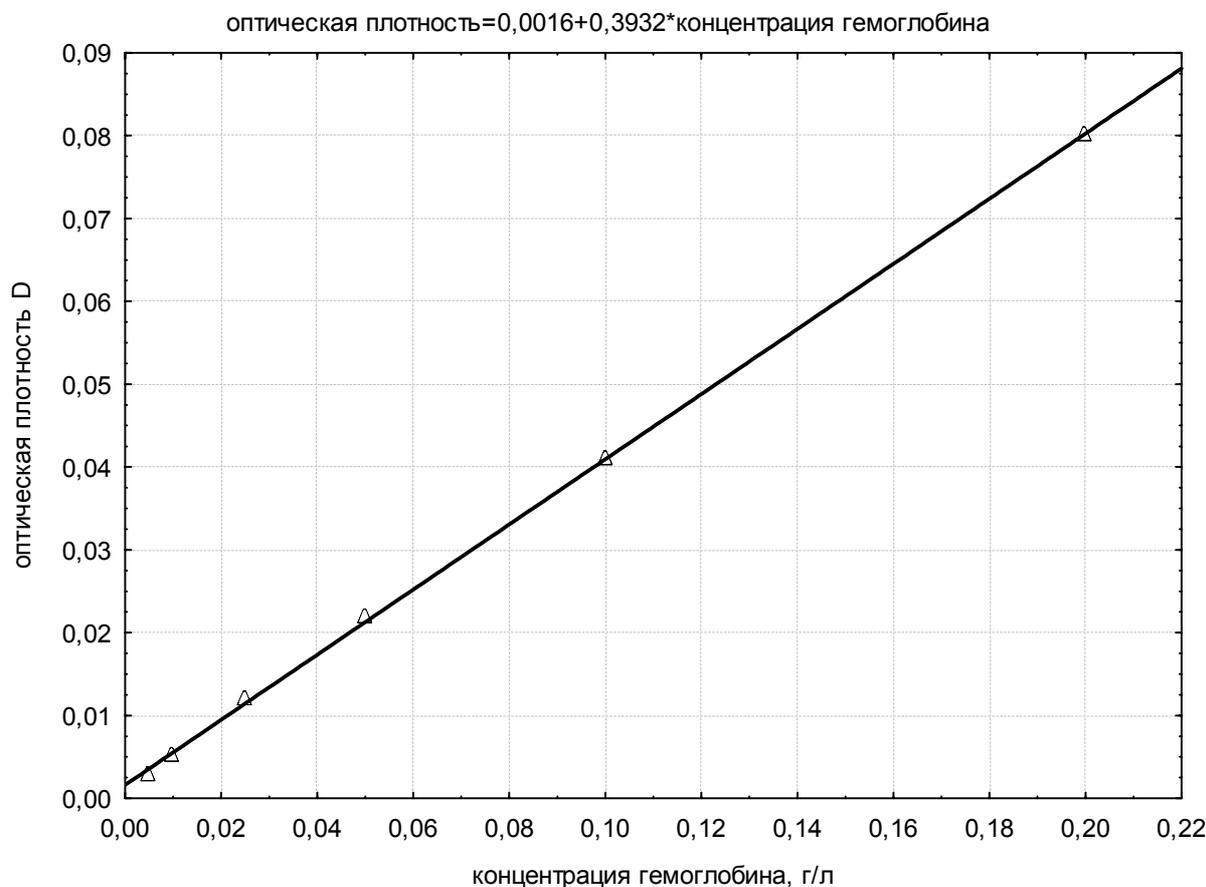


Рис. 3. Значения оптической плотности D растворов с разной концентрацией СГ при длине волны монохроматического светового потока 600 нм (спектрофотометр PV1251 С «СОЛАР»).

У больных АГ исследования проводили при поступлении в стационар (во время острого повышения артериального давления) и в конце стационарного лечения.

Перед выполнением теста обследуемые избегали тяжёлых физических упражнений (за сутки), не принимали пищу (в течение 3 часов до исследования).

Получение материала для исследования

Взятие крови производили утром натощак путём пункции локтевой вены с минимальной травматизацией при наложении жгута на плечо. Удалив первые 2 мл крови, брали в стеклянную пробирку 5 мл крови и центрифугировали так, чтобы не повредить эритроциты, в течение 10 мин при 1500-2000 об/мин на центрифуге типа ОПН-3. После получения 1 мл сыворотки ее подвергали повторному центрифугированию при 3000 об/мин в течение 15 мин для полного избавления ее от могущих оказаться в ней фрагментов клеток, и прежде всего – лейкоцитов, обладающих пероксидазной активностью.

В случае возникновения гемолиза при венепункции или получения иктерической (богатой билирубином) или липемической сыворотки повторяли процедуру взятия крови.

Ход определения

В пробирку отмеряли 2 мл ацетатного буфера, 1 мл перекиси водорода, 1 мл раствора бензидина, 0,02 мл испытуемой сыворотки. Компенсационный раствор, состоящий из 2 мл ацетатного буфера, 1 мл перекиси водорода, 1 мл раствора бензидина и 0,02 мл физиологического раствора, готовили одновременно с пробой. Фотометрию проб осуществляли в кювете с толщиной оптического слоя 10 мм относительно компенсационного раствора при длине волны $\lambda=600$ нм. Регистрировали первоначальное показание величины оптической плотности $D_{\text{начальн.}}$ (при установке кюветы) и после 10-12 минут экспозиции ($D_{\text{конечн.}}$) в двух параллельных пробах. Все измерения проводили при температуре 18-21°C.

Концентрации СГ в сыворотке крови вычисляли по нижеприводимым формулам:

$$C_{\text{опыт}} = (\Delta D_{\text{опыт}} * C_{\text{станд}}) / \Delta D_{\text{станд}}$$

где: $\Delta D_{\text{опыт}} = (D_{\text{конечн.}} - D_{\text{начальн.}})_{\text{опыт}}$ – изменение оптической плотности исследуемого раствора за время экспозиции;

$\Delta D_{\text{станд}} = (D_{\text{конечн.}} - D_{\text{начальн.}})_{\text{станд}}$ – изменение оптической плотности стандартного раствора за время экспозиции;

$C_{\text{станд}}$ – концентрация стандартного раствора.

Результаты апробации предложенного метода в клинической практике

При обследовании 23 практически здоровых людей (11 (47,8%) мужчин, 12 (52,2%) женщин) установлено, что концентрация свободного гемоглобина в сыворотке крови варьирует в пределах от 17 до 45 мг/л СГ (в среднем 31 ± 9 мг/л). Различия концентрации СГ в крови в зависимости от пола оказались статистически недостоверны (32 ± 11 мг/л у мужчин vs. 29 ± 8 мг/л у женщин, $p > 0,05$). Интервалы и средние значения концентрации СГ в крови в зависимости от возраста представлены в таблице.

Содержание СГ у больных АГ II степени при поступлении в стационар составило 90 ± 41 мг/л, в конце стационарного лечения оно достоверно снизилось до 57 ± 24 мг/л ($p < 0,05$). Эти показатели были выше, чем в группе здоровых людей ($p < 0,01$).

Правильность и воспроизводимость результатов

Правильность результатов оценивали путём сравнения результатов параллельных (на спектрофотометрах PV1251 С «СОЛАР» и SPECORD-250) определений $\Delta D_{\text{станд}}$ в рабочих растворах гемоглобина с концентрацией 0,2 – 0,05 – 0,01 г/л, приготовленных из референтного раствора «Гемоконт» (рис. 4).

Различия средних значений полученных результатов и средних квадратических отклонений оказались статистически не значимы ($p > 0,05$) для диапазона исследованных концентраций. Коэффициент корреляции Спирмена полученных результатов составил 0,97, 0,95, 0,94 соответственно для концентраций 0,2 – 0,05 – 0,01 г/л ($p < 0,01$).

Таблица

**Интервалы и средние значения концентрации свободного гемоглобина СГ (мг/л)
в крови здоровых людей в зависимости от возраста**

Интервал	Возраст, лет	
	40-50 (n=11)	50-60 (n=12)
25 перцентиль	21	23
75 перцентиль	34	43
Среднее значение±стандартное отклонение, мг/л	29±8	33±11

Воспроизводимость рассчитывали по результатам повторных определений $\Delta D_{\text{станд}}$ (изменения оптической плотности рабочего раствора гемоглобина концентрацией 0,2 г/л за время экспозиции), в течение 20 суток на спектрофотометре PV1251 С «СОЛАР». $\Delta D_{\text{станд}}$ составила $0,143 \pm 0,009$, коэффициент вариации 5,3%, F-тест 1,66.

Нижний предел чувствительности метода, рассчитанный на основании сравнения результатов измерения на спектрофотометре PV1251 С «СОЛАР» холостой пробы и рабочего раствора гемоглобина низкой концентрации ($p < 0,05$), составил 0,005 г/л.

Специфичность метода

Установлено, что ложное завышение показателей СГ в крови может наблюдаться при:

1. Повышении уровня билирубина в крови (гемолитические анемии с повышением внутриклеточного разрушения эритроцитов, острые и хронические гепатиты, циррозы печени, отравление хлороформом, четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, наследственные пигментные гепатозы, холангит, обтурация общего желчного протока камнем или опухолью, приём препаратов, вызывающих холестаза).

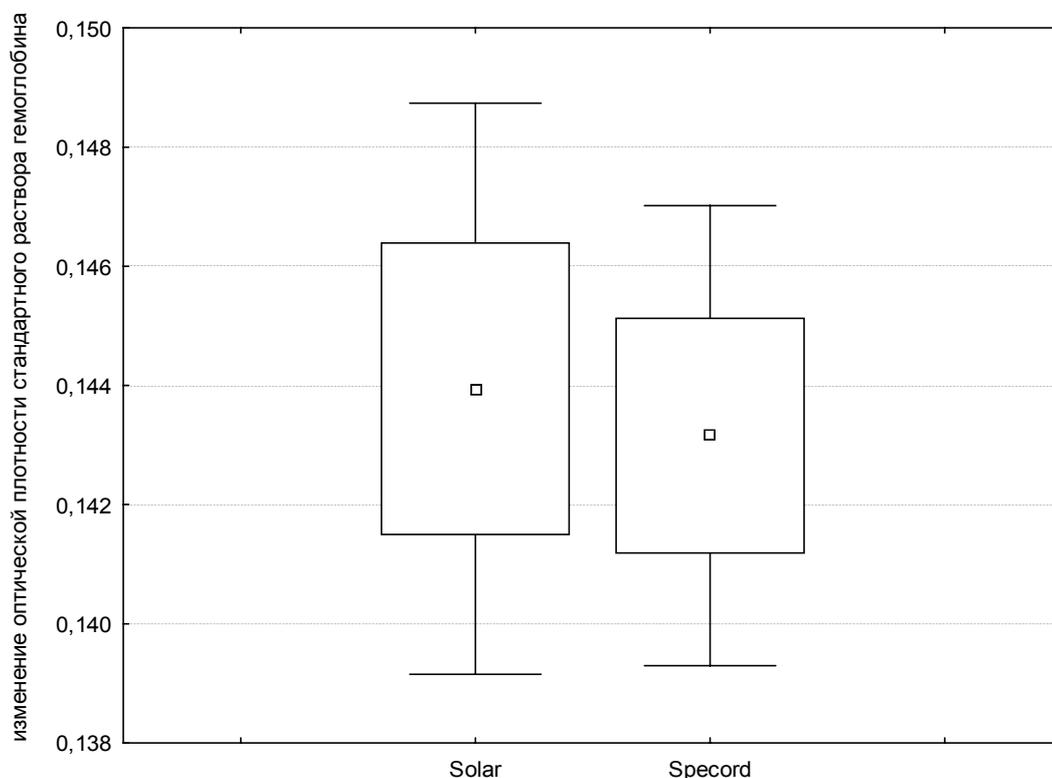


Рис. 4. Результаты сравнительных измерений оптической плотности ΔD рабочего раствора гемоглобина (0,2 г/л), полученные с использованием спектрофотометров PV1251 «СОЛАР» и SPECORD-250 ($\lambda=600$ нм).

2. Метгемоглобинемии (токсическом действии различных химических веществ – нитратов и нитритов, анилина, пиридина и др.).

3. Повышении содержания липидов в крови (постпрандиальная триглицеридемия и хиломикронемия, острые и хронические гепатиты, механическая желтуха, сахарный диабет, нефротический синдром).

Преимущества метода

Предложенная модификация бензидинового метода определения свободного гемоглобина в крови позволяет:

1. Использовать отечественный прибор – спектрофотометр PV1251 С «СОЛАР», позволяющий осуществлять фотометрию окрашенного комплекса при длине волны, соответствующей максимуму его поглощения.

2. В два раза снизить расход реактивов (по сравнению с таковым при использовании оригинального метода).

3. Определять содержание свободного гемоглобина не в плазме, а в сыворотке крови, что позволяет отказаться от применения антикоагулянтов для стабилизации крови.

4. Для построения калибровочного графика в качестве стандартного калибровочного раствора вместо крови с определённым на фотометре содержанием гемоглобина использовать референтный раствор гемоглобина «Гемоконт», характеризующийся высокой стабильностью при хранении (срок годности после вскрытия флакона не менее 3 мес. в плотно закрытом виде при температуре 2-8° С), стандартной концентрацией (аттестована с погрешностью, не превышающей $\pm 2\%$).

5. Регистрировать величины оптической плотности исследуемой пробы через 10-12 минут экспозиции вместо 3-5 кратного подряд измерения величины оптической плотности и выявления максимального показания, что позволяет существенно упростить работу лаборанта.

6. Проводить измерения концентраций свободного гемоглобина в большом диапазоне.

Заключение

Таким образом, предлагаемая модификация бензидинового метода определения свободного гемоглобина в сыворотке крови с помощью спектрофотометра PV1251 С «СОЛАР» не требует дефицитного оборудования и реактивов, больших количеств исследуемых образцов, отличается быстротой выполнения анализа, высокой чувствительностью и точностью, что позволяет рекомендовать более широкое применение этого метода в клинической практике.

Литература

1. Rother R.P., Bell L., Hillmen P. et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – № 13. – P. 1653-1662.
2. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. – М, 2002. – С. 271.
3. Faivre-Fiorina B., Caron A., Fassot C. et al. Presence of hemoglobin inside aortic endothelial cells after cell-free hemoglobin administration in guinea pigs // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276 (2 Pt 2). – P. H766-770.
4. Иогансен М.Г., Звягина Ф.Э. Безбензидиновый метод определения степени гемолиза // Лаб. дело. – 1987. – № 7. – С. 488-491.
5. Савельев О.Н., Сухоруков В.П., Киселева А.В. и соавт. Определение свободного гемоглобина плазмы крови гемиглобинцианидным методом // Лаб. дело. – 1990. – № 10. – С. 45-47.
6. Мосиенко В.С., Безвершенко И.А. Определение гемоглобина в плазме крови // Лаб. дело. – 1964. – № 8. – С. 479-480.
7. Lammers M., Gressner A.M. Immunonephelometric quantification of free haemoglobin // J. Clin. Chem Clin Biochem. – 1987. – Vol. 25. – P. 363-367.
8. Дервиз Г.В. // Биохимические методы исследования в клинике /Под ред. А.А. Покровского. – М., 1969. – С. 349-353.
9. Дервиз Г.В., Бялко Н.К. Уточнение метода определения гемоглобина, растворённого в плазме крови // Лаб. дело. – 1966. – №8. – С. 461-464.
10. Standefer J.C., Vanderjagt D. Use of tetramethylbenzidine in plasma hemoglobin assay // Clin Chem. – 1977. – Vol. 23. – P. 749-751.

Поступила 31.08.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА МЕСТНЫЕ АНЕСТЕТИКИ: ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА

КАРПУК И.Ю.

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

Резюме. Появление большого количества малотоксичных местных анестетиков (МА) привело в два последних десятилетия к существенному расширению их применения в самых различных областях медицины для снятия боли у пациентов при разнообразных манипуляциях.

И хотя возникновение аллергических проявлений при местной анестезии не столь часто, массовое использование МА в медицине привело к увеличению абсолютного числа пациентов, у которых возникают клинические проявления аллергических реакций.

Таким образом, аллергонепереносимость МА стала важной проблемой, к которой должен быть готов клиницист в повседневной практике. В связи с этим необходимо иметь методы диагностики для выявления непереносимости анестетиков с целью отбора инертных препаратов для конкретного компрометированного или относящегося к группе риска пациента на основе наиболее эффективных методов исследования *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: местные анестетики, диагностика, лекарственная аллергия, псевдоаллергия.

Abstract. The emergence of a large number of local anesthetics (LA) possessing low toxicity resulted in significant expansion of their application in various fields of medicine to relieve pain in patients on numerous manipulations during the last two decades.

Although the occurrence of allergic manifestations in case of local anesthesia is not so frequent mass using of local anesthetics in stomatology led to the increase in the absolute number of patients in whom clinical manifestations of allergic reactions occur.

Thus allergy to LA became an important problem for which doctors in their everyday practice should be prepared. In this connection it is necessary to have diagnosing methods for detecting anesthetics that are not tolerated to select inert drugs for specific compromise or risk group patients on the basis of the most effective methods of studies *in vitro* and *in vivo*.

Результаты изучения заболеваемости и распространенности аллергических болезней в разных странах свидетельствуют о том, что в настоящее время они поражают до 20-40% населения. Каждые 10 лет количество больных удваивается [1, 2].

Возникновение болезней может быть обусловлено многими факторами: ухудшени-

ем экологии, стрессами, приемом лекарственных средств, пищевых добавок. Важную роль играет наследственность: если один из родителей страдает аллергией, то вероятность возникновения болезни у ребенка составляет 30-40%, если аллергии подвержены оба родителя, то повышенная чувствительность к определенным аллергенам может появиться у ребенка в 70% случаев [3].

Эффективность и безопасность оперативного (инвазивного) лечения во многом за-

висит от безболезненности проводимых вмешательств. Наиболее удобным и безопасным методом контроля над болью в медицине является местная анестезия, позволяющая снять боль без исключения сознания и сохранить контакт врача с пациентом.

Появление местного обезболивания связано с открытием В.К. Анрепом в 1879 году местноанестезирующего действия кокаина, который с 1884 года начали использовать в клинике, однако токсичность препарата и возможность развития лекарственной зависимости (кокаинизма) стали препятствием для широкого применения его в медицинской практике.

Открытие в 1905 году А. Эйнгорном местноанестезирующих свойств новокаина значительно расширило возможности местного обезболивания тканей. Достаточная активность, малая токсичность и стойкость при стерилизации позволили использовать новокаин для инфильтрационной и проводниковой анестезии. Местное обезболивание стало конкурировать с наркозом. Эффективность и безопасность этого метода обеспечили его широкое применение и в стоматологической практике. Местное обезболивание непрерывно совершенствуется: синтезируются новые анестетики, разрабатываются новые способы их введения в организм. Многообразие форм местных анестетиков представлены в таблице 1.

В стоматологической практике наряду с поверхностной (аппликационной), инфильтрационной и проводниковой анестезией разработаны методы интралигаментарного и внутрипульпарного введения этих препаратов. Для проведения обезболивания в стоматологии используются малые объемы местных анестетиков, поэтому они должны обладать высокой анестезирующей активностью. Этим требованиям удовлетворяют такие препараты, как лидокаин, мепивакаин и артикаин.

В зависимости от химического строения местные анестетики делятся на 2 группы: эфиры парааминобензойной кислоты – сложные эфиры (I группа): новокаин, анестезин, дикаин и препараты, имеющие другую структуру – амиды (II группа): лидокаин, бупивакаин, этидокаин, артикаин, тримекаин, мепивакаин, прилокаин.

Среди местных анестетиков I группы часто отмечаются перекрестные аллергические реакции. Результаты аппликационных проб свидетельствуют о том, что они возможны и между препаратами II группы – лидокаином, прилокаином и мепивакаином, обладающими сходной структурой. Перекрестные реакции между препаратами I и II групп отсутствуют. По немногочисленным данным, местные анестетики II группы реже вызывают побочные эффекты, чем препараты I группы [4].

Цель работы: на основе данных литературы разработать алгоритм действий специалиста для предупреждения возникновения аллергических реакций на местные анестетики.

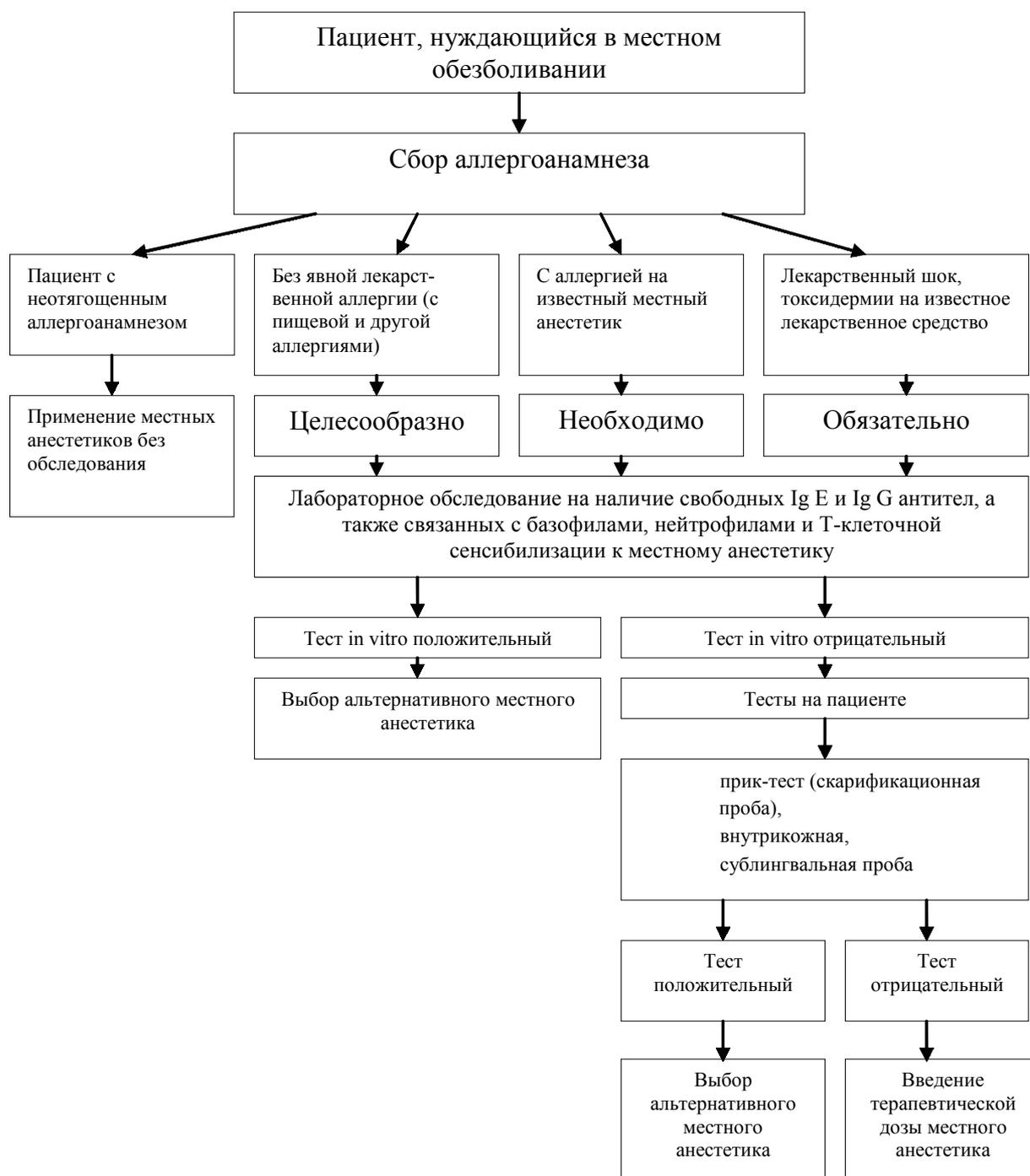
Аллергические реакции на местные анестетики

Побочные реакции являются частым следствием при применении местных анестетиков (МА). Аллергия или аллергические реакции к местному анестетику могут быть определены как любые иммунологические реакции к самому лекарственному средству или его метаболитам, которые приводят к развитию побочных реакций. В основе аллергии на местные анестетики лежат специфические иммунологические механизмы, определяющие повышенную чувствительность к МА. Чаще всего аллергия на МА встречается после предварительной сенсибилизации. Таким образом, аллергические реакции обычно не встречаются при первом применении анестетика, но могут возникать при длительном его приеме. У некоторых индивидуумов может развиваться аллергия на все МА того же самого или подобного класса, т.е. так называемая перекрестная чувствительность на общие антигенные детерминанты. Широкое применение этих препаратов обуславливает наибольшую частоту регистрации на них побочных реакций, хотя тяжелые осложнения отмечаются редко [6].

Согласно статистическим данным, риск развития аллергических реакций для большинства лекарственных средств составляет от 1 до 3% [7]. Среди всех побочных эффектов аллергические и другие иммунологические ре-

Таблица 1

Алгоритм действий специалиста с целью предупреждения возникновения аллергических реакций на местные анестетики



акции составляют 6-10% [8]. У госпитализированных больных в 15-30% случаев развиваются побочные реакции на лекарства. Летальные исходы встречаются в 1 из 10.000 аллергических реакций [9]. Лекарства служат причиной смерти у 0,01% хирургических и у 0,1% терапевтических стационарных больных [9, 10].

Клинические формы лекарственной аллергии [1]

1. По распространенности:
 - а) генерализованные: анафилактический шок, сывороточная болезнь и сывороточно-подобный синдром (кожно-висцеральная форма лекарственной аллергии), лихорадка, гене-

рализованные васкулиты в сочетании с другими поражениями

б) локализованные (органные и системные): поражения кожи (многоформная эксудативная эритема, синдром Лайелла, Стивенса – Джонсона), гематологические поражения, васкулиты, висцеральные (внутренних органов), слизистых оболочек и дыхательной системы, нервной системы.

2. По тяжести: легкая, средней тяжести, тяжелая.

3. По течению: острая, подострая, хроническая.

4. По наличию осложнений: неосложненная, осложненная формы.

Применение местных анестетиков в медицине

Местные анестетики применяются в различных областях медицинской практики: хирургии, гинекологии, урологии и т.д., но наиболее часто в стоматологии.

В повседневной работе врача-стоматолога нередки ситуации, требующие оказания экстренной помощи по неотложным показаниям. Актуальность проблемы обусловлена рядом специфических особенностей амбулаторного стоматологического приема. Во-первых, это самый массовый вид специализированной медицинской помощи, которая нередко (а у пожилых пациентов – как правило) оказывается на фоне сопутствующей соматической или психоневрологической патологии. Во-вторых, стоматологические манипуляции выполняются в мощной рефлексогенной зоне, поэтому у пациентов, имеющих опыт лечения в условиях неадекватной анестезии, наблюдается страх перед стоматологическим вмешательством, что создает характерный психоэмоциональный настрой и определяет усиленные либо извращенные реакции даже на подпороговые раздражители. В-третьих, возможности полного обследования больного с целью выявления нарушений структуры и функции жизненно важных органов и систем в условиях стоматологической амбулатории ограничены. Поэтому важной для стоматолога является тактика нео-

тложной помощи при декомпенсированной сердечно-сосудистой, эндокринной, иммунологической, респираторной, психоневрологической патологии.

Из 436 (54,2%) пациентов при применении местных анестетиков неотложные состояния возникли у 103 (12,8%) больных. Таким образом, два эти фактора явились поводом для оказания неотложной помощи большинству пациентов[5].

Диагностика лекарственной аллергии

При подозрении на аллергию к местным анестетикам их стараются не применять. Однако отказаться от этих препаратов часто бывает невозможно (например, при стоматологическом вмешательстве), поскольку их замена общими анестетиками повышает риск осложнений. Кроме того, лидокаин и прокаинамид назначают при аритмиях, и их не всегда можно заменить другими препаратами. Во всех случаях необходимо сопоставлять риск осложнений, к которым может привести применение препарата, с отрицательными последствиями отказа от него.

Если предшествующие реакции (как аллергические, так и неаллергические) были тяжелыми, необходимо полностью отказаться от местного анестетика.

В настоящее время выработаны следующие диагностические критерии[1]: наличие характерных анамнеза и клинических проявлений, пароксизмальное, приступообразное течение и быстро наступающая ремиссия при элиминации лекарств; наоборот, резкое обострение в случае повторного их применения, эозинофилия крови, мокроты, секретов и других биологических жидкостей и выделений, наследственная предрасположенность к аллергии, характерные повреждения ткани при местном аллергическом процессе, выявление аллергенспецифических Т-лимфоцитов (особенно при ПЧЗТ), положительные кожные аллергические пробы со специфическим аллергеном, наличие специфических IgE-антител в значительном количестве в сыворотке крови и секретах, IgG антител. Обнаружение пассивно сенсibilизированных тучных кле-

ток, базофилов и других лейкоцитов (нейтрофилов), эффективность неспецифической антиаллергической терапии и десенсибилизации лекарством.

Реакция на местные анестетики может быть как аллергической, так и псевдоаллергической [11].

Лекарственная аллергия (ЛА) – это вторичная повышенная специфическая иммунная реакция на лекарственные препараты и медикаменты, сопровождающаяся общими или местными клиническими проявлениями. Она развивается только на повторное введение (контакт) препаратов.

Псевдоаллергические реакции на лекарства – это неспецифические (без антител) повышенные реакции на препараты, которые клинически идентичны аллергическим реакциям.

Псевдоаллергию отличают от истинной аллергии. При истинной аллергической реакции в организме образуются специфические антитела класса IgE к какому-либо аллергену. Соединяясь с данным аллергеном на поверхности тучных клеток и базофилов, они обуславливают выброс из этих клеток медиаторов – гистамина, лейкотриенов и др., запускающих аллергическую реакцию, в которую затем включаются другие иммунные компоненты [12]. Либо МА-гаптены распознаются Т-лимфоцитами, когда связываются с МНС-пептидным комплексом. Из крови больных выделены клоны Т-лимфоцитов, имеющих специфические рецепторы к некоторым лекарствам. Среди них могли быть Тх 1, Тх 2 и CD-8-Т-лимфоциты [11]. При псевдоаллергии различные препараты, непосредственно соединяясь с рецепторами на базофилах и тучных клетках, а также других клетках иммунной системы, вызывают их дегрануляцию и выброс медиаторов – гистамина и лейкотриенов, которые запускают такую же аллергическую реакцию, как и в первом случае. При этом клинические проявления истинной и псевдоаллергической реакций однотипны [12].

Важно отметить, что наличия в организме специфических IgE антител (при специфической аллергии) или прямого выброса медиаторов из тучных клеток и базофилов при попадании в организм аллергена (при псевдо-

аллергии) обычно недостаточно для развития патологических аллергических реакций. Для этого должна быть готовность клеточных и гуморальных реакций, в первую очередь повышенная чувствительность клеток к воздействию медиаторов [13 - 17].

Ранее аллергические реакции на местные анестетики связывали в основном с развитием аллергических реакций на консерванты, которые добавляют в растворы анестетиков. Сейчас эта проблема фактически снята, поскольку в большинстве случаев стоматолог использует карпулы однократного применения, в которых раствор анестетика не содержит консервантов.

То, что в основе непереносимости местных анестетиков лежат аллергические и псевдоаллергическая реакция, определяет особенности в ее диагностике.

В настоящее время большое внимание уделяется разработке адекватных методов диагностики и профилактики аллергических реакций для практики. Не вызывает сомнений, что для этого важное значение имеют методы *in vitro* и *in vivo*.

Диагностика и профилактика аллергии на местные анестетики

Диагностика и профилактика in vitro

Разработка методов определения непереносимости *in vitro* ведется в направлении оценки какого-либо компонента, принимающего участие в развитии аллергических и псевдоаллергических реакций в организме. Суть большинства методов состоит в определении изменения активности клеток периферической крови после или в процессе инкубации их с растворами тестируемых препаратов. Для определения непереносимости разные авторы предлагают использовать методы дегрануляции базофилов [1], бласттрансформации лимфоцитов [18], определение экспрессии рецептора CD63 на гранулоцитах, оценку уровня лейкотриенов [19, 20] или гистамина [9] в культуральной жидкости, реакцию торможения миграции лейкоцитов под влиянием испытуемого препарата [21]. Простыми и доступными для практики являются различ-

ные методы оценки повреждения или активации гранулоцитов после воздействия на клетки тестируемого вещества — реакции лейкоцитолита, альтерации лейкоцитов, хемилюминесценции [22], розеткообразования [12], выброса пероксидазы [23], лейкопенический тест [21], непрямой метод оценки выброса калия из лейкоцитов [1].

В многочисленных работах, посвященных апробации и сравнению этих методов, показано, что их чувствительность составляет не более 80% [1, 22]. Для повышения надежности результатов лабораторного выявления аллергии и псевдоаллергии *in vitro* предложено два подхода.

1. Одновременное исследование чувствительности клеток организма на препарат несколькими различными методами. Выявление реакции клеток на испытуемое вещество хотя бы в одном из тестов признается за положительный результат [1].

2. Определение чувствительности клеток организма к препарату в одном тесте, но при этом оценивают влияние на клетки не одной концентрации препарата, а серии, состоящей из 8-10 последовательных его разведений (обычно 10-кратных). Основанием явилось то, что инкубация с разными концентрациями препарата неодинаково влияет на клетки, причем это влияние не является дозозависимым, а скорее носит циклический характер. У разных индивидов максимальное влияние на клетки оказывают разные разведения препарата. При оценке результата учитывают не только отклонение среднего значения показателя реакции под влиянием испытуемого препарата от его значения в контроле, но и амплитуду колебаний. Этот подход мы считаем более эффективным, поскольку при этом учитывается максимальное влияние препарата на клетки (в то время как использование 1-2-х концентраций существенно снижает вероятность выявления максимального эффекта от воздействия препарата в любом используемом методе) [24].

Диагностика и профилактика in vivo

В соответствии с большинством опубликованных работ, кожные тесты и прик-тесты не позволяют получить достоверных ре-

зультатов при выявлении аллергических и псевдоаллергических реакций организма [23].

Полоскательный тест А.Д. Адо [24], суть которого состоит в определении динамики эмиграции лейкоцитов в полость рта после полоскания рта раствором препарата в течение 2 мин., как свидетельствуют многие публикации, дает достаточно надежные результаты выявления непереносимости. Однако у компрометированных лиц, а это основная часть пациентов, обращающихся в лабораторию, могут возникать после проведения теста серьезные аллергические реакции вплоть до анафилактического шока (на этом акцентируют внимание и авторы соответствующих методических рекомендаций).

Слизисто-десневой тест [24] состоит в том, что в контакт с раствором препарата в концентрации в 100 раз ниже, чем в предыдущем тесте, приводится локальный участок десны (менее 0,5 см²), при этом длительность аппликации составляет 50 мин. Результат теста оценивают по изменению количества лейкоцитов, мигрировавших в ротовую полость после контакта с аллергеном, по сравнению с исходным. Проверка этим методом реакции на местный анестетик, к которому в анамнезе возникал отек Квинке или анафилактический шок, у 25 добровольцев показала безвредность данного теста для пациентов. Высокая информативность данного теста для выявления аллергонепереносимости местных анестетиков доказана при обследовании большого количества людей и подтверждена практическим использованием свыше 5 лет. Однако, как и другие провокационные тесты, этот метод несомненно дает и определенный процент гипердиагностики, особенно у лиц с различными хроническими воспалительными заболеваниями, активным аллергостатусом, поэтому применение этого теста наиболее целесообразно в тех случаях, когда по реакциям *in vitro* получен сомнительный результат.

Во многих монографиях для выявления аллергонепереносимости местных анестетиков предлагается использовать комплексный кожно-провокационный тест. Он состоит в проведении внутрикожного теста (который, как считается, является малоинформативным),

а в случае отсутствия в нем реакции – провокационного введения МА в/м в постепенно увеличивающихся дозах [21]. Однако длительность проведения такого теста и его небезопасность для пациента дает основание считать его устаревшим.

Поэтому для выявления алергонепереносимости МА у пациентов в настоящее время разрабатываются и предлагаются к использованию методы *in vitro* и *in vivo*. Обе группы методов имеют свои недостатки. Методами *in vitro* выявляется довольно большая группа лиц, имеющих несильную чувствительность к препарату, у которых возникновение клинической реакции на препарат зависит от ряда дополнительных факторов (например, чувствительности клеток к воздействию медиаторов), и в этих случаях сложно дать конкретное заключение о возможности применения препарата у пациента. Использование методов *in vivo* зачастую приводит к существенной гипердиагностике, особенно у лиц с наличием активного воспалительного, аллергического, аутоиммунного процессов. По-видимому, оптимальным для выявления алергонепереносимости является использование сочетания методов *in vitro* и *in vivo* у одного пациента.

С другой стороны, стоит вопрос, какие именно методы выбрать. Прежде всего, методы должны быть адекватными для решения поставленной задачи, в данном случае выявления аллергии и псевдоаллергии к препаратам. Кроме того, они должны быть безопасными для пациента и по возможности простыми в исполнении: технологии, разработанные на их основе, должны быть доступны для практической лаборатории.

Заключение

Широкое использование анестетиков врачами всех специальностей и рост у населения аллергических реакций на местные анестетики обуславливает реальность возникновения аллергических реакций у пациентов на приеме у каждого клинициста. Это определяет необходимость наличия в кабинете врача набора антиаллергических препаратов и инструментов. Разработанный нами алгоритм

обследования пациентов и профилактики возникновения аллергических реакций представлен в таблице 1.

Для того, чтобы предотвратить возникновение аллергических реакций от применения местных анестетиков, у всех пациентов, имевших в анамнезе аллергические реакции на данные препараты, необходимо проведение подбора безопасных препаратов *in vitro*.

Таким образом, обследование пациента должно быть двухступенчатым:

1-й этап, который является обязательным, – это исследование *in vitro*, оно выявляет наличие повышенной чувствительности клеток организма к данному препарату.

2-й этап исследования проводится в сомнительных случаях, при наличии слабой чувствительности клеток организма к препарату. Это исследование *in vivo*, отражающее реакцию организма на препарат. На его основании делают окончательное заключение о возможности использования данного препарата.

Литература

1. Новиков, Д. К. Лекарственная аллергия / Д. К. Новиков, Ю. В. Сергеев, П. Д. Новиков; под ред. Д. К. Новикова. – Москва: Нац. академия микологии, 2001. – 313 с.
2. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы / Н. И. Ильина [и др.]; под общ. ред. Р. М. Хаитова. – 2-е изд., доп. – Москва, 2001. – 32 с.
3. Новиков, Д. К. Клиническая алергология / Д. К. Новиков. – Минск: Высшая школа, 1991. – 511 с.
4. Кононенко, Ю. Г. Местное обезболивание в амбулаторной стоматологии / Ю. Г. Кононенко, Н. М. Рожко, Г. П. Рузин. – Москва: Книга плюс, 2004. – 352 с.
5. Ивасенко, П. И. Неотложные состояния в амбулаторной стоматологической практике / П. И. Ивасенко. – Москва: ГЭОТАР-МЕДИА, 2004. – 211 с.
6. Chandler, M. J. Provocative challenge with local anesthetics in patients with a prior history of reaction / M. J. Chandler // J Allergy Clin. Immunol. – 1987. – P. 83.
7. Patterson, R. Allergic Diseases Diagnosis and Management / R. Patterson, L. C. Grammer, P. A. Greenberger. – Philadelphia: Pa. Lippincott, 1993. – 396 p.
8. Borda, I. T. Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. / I. T. Borda, D. Slone, H. Jick // JAMA. – 1968. – Vol. 205. – P. 645-647.
9. Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Drug-induced anaphylaxis: a cooperative study // JAMA. – 1973. – Vol. 224. – P. 613-615.

10. Bush, W. H. Radiocontrast. Immunol / W. H. Bush, D. P. Swanson // Allergy Clin. North Am. – 1995. – Vol. 15. – P. 597-612.
11. Новиков, Д. К. Аллергия на лекарства и медикаменты / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, П. Д. Новиков. – Витебск, 2003.
12. Пыцкий, В. И. Неиммунные механизмы в патогенезе атопической группы заболеваний / В. И. Пыцкий // Аллергология и иммунология. – 2005. – № 1. – С. 98.
13. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова. – Москва: Триада-Х, 1999. – 797 с.
14. Enright, T. The role of a documented allergic profile as risk factor for radiographic contrast media reactions / T. Enright // Ann. Allergy. – 1989. – Vol. 62. – P. 303.
15. Malandain, H. Quelle valeur clinique accorder aux resultats chiffres des ddosages d,IgE specifiques? / H. Malandain // Ref. Fr. Allergol. et immunol. – 2002. – Vol. 31. – P. 139.
16. Muller, U. Emergency treatment of allergic reactions to Hymenoptera stings / U. Muller // Clin. Exp. Allergy. – 1991. – Vol. 21. – P. 281.
17. Are our impressions of allergy test performances correct? / P. B. Willams [et al.] // Asthma and Immunology. – 2003. – Vol. 91, N 1. – P. 26-32.
18. Лазарев, Д. Н. Лекарственная аллергия / Д. Н. Лазарев, В. В. Плечев, Е. К. Алехин. – Уфа: Башбиомед, 2000. – 104 с.
19. Complement receptor enhancement and chemotaxis of human neutrophil and eosinophils by leucotriens and other lipoxygenase products / L. Nagy [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1982. – Vol. 47. – P. 541.
20. Week, A. Z. For allergy diagnostic flow cytometry in oder hands / A. Z. Week, M. L. Sanz // Clin. Exp. Allergy. – 2003. – Vol. 33 (6). – P. 849.
21. Пыцкий, В. И. Аллергические заболевания / В. И. Пыцкий, Н. В. Андрианова, А. В. Артомасова; под ред. В. И. Пыцкого. – Москва: Триада-Х, 1999. – 797 с.
22. Хаитов, Р. М. Клиническая аллергология / под ред. Р. М. Хаитова. – Москва: Медпресс-информ, 2002. – 563 с.
23. Паттерсон, Р. Аллергические болезни (Диагностика и лечение) / Р. Паттерсон, Л. К. Греммер, П. А. Гринберг. – Москва: ГЭОТАР. Медицина, 2000. – 733 с.
24. Адо, А. Д. Тест торможения естественной эмиграции лейкоцитов in vivo для специфической диагностики лекарственной аллергии / А. Д. Адо. – Москва: НИИ иммунологии, 1986. – 20 с.

*Поступила 10.06.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.*



КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ УРЕАМИКОПЛАЗМЕННОЙ ИНФЕКЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

КЛИШО В.Е., ЛЫСЕНКО И.М., БАРКУН Г.К., ЖУРАВЛЕВА Л.Н.

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

Резюме. В нашем исследовании мы обследовали методом ПЦР новорожденных, переведенных из родильных домов г. Витебска и области в Витебскую детскую областную клиническую больницу. В исследуемой группе 89 детей обследовано на микоплазменную инфекцию, 90 – на уреоплазменную, из них 88 детей обследовано на обе инфекции (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*). В результате проведенного исследования выявлено, что микоплазменная инфекция у новорожденных встречается в 5 раз чаще, чем уреоплазменная (17,98% против 3,33%). Установлено, что микоплазменная инфекция приводит к преждевременному прерыванию беременности и рождению детей в асфиксии, а также оказывает тератогенное влияние на плод. У детей, инфицированных уреоплазменной инфекцией в клинической картине превалирует инфекционная патология, тогда как у инфицированных микоплазменной инфекцией на первый план выходят последствия асфиксии и энцефалопатии новорожденного.

Ключевые слова: новорожденный, внутриутробная инфекция, уреамикоплазменная инфекция, полимеразная цепная реакция, недоношенность, поражение ЦНС.

Abstract. In our research work we've investigated using PCR newborns, who were admitted to the Vitebsk children clinical hospital from Vitebsk and regional maternity homes. In the investigated group 89 children were studied for the presence of mycoplasmal infection, 90 patients – ureaplasma, from which 88 were examined for the presence of both infections (*Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*). As a result it was determined that mycoplasmal infection in newborns occurs 5 times more often than ureaplasma (17,98% and 3,38% correspondingly). Mycoplasmal infection was found out to lead to the premature birth and delivery of children in asphyxia, it also exerts teratogenic influence on the fetus. In clinical picture of children with ureaplasma infectious pathology prevails whereas clinical manifestations of mycoplasmal infection are consequences of asphyxia and encephalopathy of newborns.

Внутриутробное инфицирование плода и новорожденного на современном этапе является одной из наиболее важных проблем перинатологии. Частота его колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей. В структуре перинатальной смертности удельный вес внутриутробной инфекции составляет от 2 до 65,6%. Такие разноречивые показатели объясняются

трудностями диагностики данной патологии, которая часто скрывается за такими диагнозами, как внутриутробная гипоксия, асфиксия, родовая травма [1, 2, 3].

В последнее время изменилась структура инфекционной заболеваемости беременных, а также плода и новорожденного. Резко возросла роль возбудителей заболеваний, передаваемых половым путем, особенно микоплазменной и уреоплазменной инфекций [4].

Микоплазмы относятся к классу Mollicutes, семейства Mycoplasmataceae. В со-

стае этого семейства известно более 40 видов. Микоплазмы широко распространены в природе и некоторые их виды патогенны для человека (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*). Микоплазмы не окрашиваются по Граму, окрашиваются по Гимзе и характеризуются слабовыраженным полиморфизмом (кокки, палочки, нитевидные формы). *Ureaplasma urealyticum* представляет собой T-группы штаммов микоплазм, образующих маленькие колонии в среде с добавлением мочевины. Частота выделения последней у беременных составляет 50-70%, *Mycoplasma hominis* – 20-25%. Во время беременности высеваемость уреамикоплазм возрастает в 1,5-2 раза, что объясняется изменением иммунного и гормонального статуса женщины [3, 4, 5, 6].

Факторами, обуславливающими патогенность микоплазм, являются их большая подвижность и способность прикрепляться к различным клеткам, оказывать токсичное и деструктивное действие. Мембраны клеток человека структурно схожи с таковыми мембранами микоплазм, что «маскирует» антигены последних и, как следствие, обуславливает слабое распознавание их как чужеродных агентов. В связи с этим существует возможность аутоиммунных реакций, при этом взаимодействие антиген – антитело происходит в непосредственной близости к поверхности клеток эпителия, что ведет их к повреждению. Микоплазмы способны вызвать необратимые изменения в хромосомном аппарате клеток и оказывать тератогенное влияние на плод [4, 6].

Частота внутриутробного инфицирования при уреамикоплазмозе составляет 45%, при микоплазмозе – 3-20%. Существует пять основных путей проникновения инфекции в организм беременной: восходящий, нисходящий, гематогенный, трансдецидуальный и смешанный. Наибольший риск представляет восходящий (этому способствует большая подвижность микоплазм) и трансдецидуальный пути инфицирования [1,2,5].

Уреамикоплазменная инфекция оказывает патогенное действие на плод и новорожденного, о чем свидетельствует снижение их массы тела при рождении, высокая частота

встречаемости пороков развития, циркуляторные и дистрофические изменения в органах и тканях мертворожденных и новорожденных детей.

Классификация внутриутробного микоплазмоза включает клинические формы (локализованная, генерализованная, резидуальная), течение (острое, подострое, латентное).

Генерализованная форма уреамикоплазменной инфекции протекает с поражением глаз, печени, почек, ЦНС, кожных покровов, лимфатических узлов, легких, с развитием интерстициальной пневмонии, геморрагического синдрома, гепатоспленомегалии и остеомиелита. Возможно развитие пороков этих органов.

Поражение ЦНС протекает в виде менингита, менингоэнцефалита, полирадикулоневрита по типу болезни Гейне-Барре, энцефалопатии, отставании в психомоторном развитии, острой гидроцефалии, развивающейся на первой неделе жизни. Микоплазменные пневмонии характеризуются наличием сопутствующих катаральных изменений слизистой дыхательных путей, быстрым нарастанием токсикоза, более частым поражением правого легкого, отсутствием тяжелой дыхательной недостаточности.

Инфекция, вызываемая *U.urealyticum*, играет важную роль в развитии ранней бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей после лечения сурфактантом. Одним из механизмов повреждения легких является стимуляция выхода провоспалительных цитокинов из легочных фибробластов [4, 6]. Клинически уреамикоплазменная пневмония у недоношенных часто сочетается с болезнью гиалиновых мембран, лейкопенией, тромбоцитопенией и развитием синдрома дыхательных расстройств.

В диагностике уреамикоплазменной инфекции большое значение имеют анамнестические данные (выкидыши, рождение детей с пороками развития), клинические проявления и результаты лабораторных исследований (световая, гистологическая, цитологическая диагностика, ПЦР, иммуноферментный и бактериологический анализы) [4].

В лечении новорожденных при уреамикоплазменной инфекции применяют антиби-

отики группы макролидов (азитромицин по 5-10 мг/кг в сутки в течение 3-5 дней; эритромицин по 40 – 50 мг/кг в сутки в течение 5-10 дней и др.). Одновременно назначают посиндромную и симптоматическую терапию, препараты для нормализации биоценоза [6].

Целью нашего исследования явилось определение клинико-диагностических критериев уреамикоплазменной инфекции у новорожденных.

Методы

Нами обследованы новорожденные дети, переведенные из родильных домов г. Витебска и области в Витебскую детскую областную клиническую больницу. В исследуемой группе 89 детей обследовано на микоплазменную инфекцию, 90 – на уреоплазменную, из них 88 - на обе инфекции (*Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum*).

Были проведены сбор анамнеза, клиническое и лабораторное обследование. Клиническое обследование включало исследование неврологического статуса и осмотр врачей смежных специальностей (невролог, окулист, кардиолог). В план лабораторного обследования, кроме рутинных методов (общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, рентгенограмма органов грудной клетки, биохимический анализ крови), было включено обследование детей на уреоплазменную и микоплазменную инфекции методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого забор материала проводился пластиковым катетером из задней стенки глотки на 10-14 сутки жизни, затем помещался в транспортную среду.

Для исключения контаминации проб их забор производился только одноразовым инструментарием (шприцы, зонды, щеточки). Взятый материал помещался в одноразовые пробирки (типа «Эппендорф») в транспортную среду, предоставляемую ПЦР-лабораторией. До транспортировки в ПЦР-лабораторию отобранный биоматериал хранился при температуре 2-4°C не более 48 часов. Подготовка пробы и постановка анализа являются универсальной процедурой и осуществляются согласно инструкции, приложенной к набору. Предлагаемый метод прост в исполнении, ав-

томатизирован и позволяет получить результат анализа в течение одного рабочего дня.

Основным достоинством метода является чрезвычайно высокая чувствительность анализа – до 1 копии геномной ДНК возбудителя инфекции в исследуемой пробе в «nested» – варианте ПЦР (с «внутренней» и «внешней» парами олигонуклеотидов-праймеров). Чувствительность выявления ДНК в ПЦР с одной парой праймеров составляет обычно 30-100 копий генома в исследуемой пробе.

Всем новорожденным проводилась нейросонография и по показаниям компьютерная томография головного мозга.

Статистическая обработка произведена с помощью ППП Statistica 6.0.

Результаты

Дети переводились из роддомов г. Витебска и ЦРБ на 1-25 (10,49 ± 0,55) сутки жизни. В исследуемой группе были доношенные и недоношенные дети, из них 47 девочек и 44 мальчика. Гестационный возраст составил от 25 до 41 (34,09 ± 0,39) недель.

Антропометрическое исследование показало, что масса тела детей при рождении была от 950 до 4320 (2124,77 ± 77,19) граммов, длина – от 32 до 57 см (45,1 ± 0,48), окружность головы – от 24 до 36 см (30,63 ± 0,29). Оценка по шкале Апгар при рождении на первой минуте была от 1 до 8 баллов (6,38 ± 0,15), на пятой минуте жизни – от 2 до 9 баллов (7,04 ± 0,18). Семь детей в течение 5 минут после рождения были переведены на ИВЛ. Продолжительность лечения детей в стационаре колебалась от 4 до 88 (35,55 ± 1,84) дней.

Дети обследовались на одну или обе инфекции. Из 89 детей, обследованных на микоплазменную инфекцию методом ПЦР, у 16 (17,98%) была обнаружена *M. hominis*. Анализ антенатального развития детей обследованной группы показал, что у всех из них имело место осложненное течение внутриутробного периода. Наиболее часто встречающимися осложнениями беременности явились: угроза прерывания, многоводие, задержка внутриутробного развития плода, хроническая внутриматочная гипоксия, фетоплацентарная

недостаточность, истмико-цервикальная недостаточность, кольпит. Трое детей родились при многоплодной беременности, две беременности наступили в результате ЭКО. Наиболее частыми осложнениями родов явились: преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный период, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Трое детей извлечены путем операции кесарева сечения.

Из 16 новорожденных, у которых был обнаружен инфекционный агент *M. hominis*, 14 родились недоношенными (срок гестации составил от 25 до 37 недель ($32,8 \pm 0,88$), масса тела при рождении варьировала от 990 до 3670 ($2044,06 \pm 164,03$) граммов, оценка по шкале Апгар при рождении была от 1 до 8 ($6,19 \pm 0,45$) баллов. Двое новорожденных в течение 5 минут после рождения были переведены на ИВЛ в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью. У детей с выявленной микоплазменной инфекцией в клинике доминировали признаки поражения ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения. Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания: у всех новорожденных отмечалось ослабленное дыхание и выслушивалась крепитация, а на рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений со стороны легких не было выявлено. У 7 из 16 инфицированных детей отмечалась неонатальная желтуха (оценка по шкале Крамера от 3 до 5 баллов), функционирующее овальное окно – у 6, анемия смешанного генеза – у 5, врожденные пороки развития головного мозга – у 2 (лобарная форма голопроэнцефалии и агенезия мозолистого тела), врожденные множественные особенности развития, вторичная кардиопатия, отечный синдром по 1 соответственно. Шестерым детям, инфицированным *M. hominis*, был выставлен диагноз «инфекция, специфичная для перинатального периода», семерым – «энцефалопатия новорожденного гипоксического генеза», одному – «РДС I типа» и двоим – «врожденный порок развития головного мозга».

Из 90 детей, обследованных на уреоплазменную инфекцию методом ПЦР, у 3 (3,33%) был обнаружен инфекционный агент

U. urealyticum. Из этих больных недоношенным родился 1 ребенок, причем у него выявлена микст-инфекция, остальные дети родились в срок в удовлетворительном состоянии. Двоим детям был выставлен диагноз «инфекция, специфичная для перинатального периода», одному – «внутриутробная пневмония. Энцефалопатия новорожденного». В клинической картине у этих детей преобладали признаки поражения ЦНС. У всех детей этой группы при проведении ультразвукового исследования головного мозга выявлены субэпидимальные кровоизлияния (одно- и двухсторонние), у одного ребенка развились бульбарный и судорожный синдромы, спастический тетрапарез, частичная атрофия зрительных нервов.

Приводим клинический пример: Ребенок женщины Р., медицинская карта №1001, от I беременности на фоне нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу, ожирения II степени, урогенитального уреоплазмоза, многоводия; роды преждевременные в сроки беременности 25-26 недель, околоплодные воды мутные, со зловонным запахом. Ребенок родился в тяжелой асфиксии (оценка по шкале Апгар 2 балла), проводились реанимационные мероприятия. Масса тела при рождении 900 граммов, длина – 36 см, окружность головы – 26 см, груди – 23 см. ИВЛ проводилась в течение первых суток. При рождении был выставлен клинический диагноз: инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная. Асфиксия новорожденного тяжелой степени, синдром угнетения ЦНС. Недоношенность, срок гестации 25-26 недель. Критически низкая масса тела при рождении. В отделении новорожденных ЦРБ ребенок находился в течение 12 дней. Проводилась интенсивная терапия: инфузионная терапия с коррекцией электролитов, сернокислая магнезия 25% – 0,15 мл внутривенно 2 раза в день с целью дегидратации, антибактериальная терапия (цефотаксим + амикацин в возрастной дозировке). На 13 день жизни ребенок переведен в Витебскую детскую областную клиническую больницу. Состояние при поступлении оценено как тяжелое: мышечная гипотония, арефлексия, реакция зрачков на свет сохранена, очаговой неврологической симп-

томатики не выявлено. Вскармливался через зонд, энтеральную нагрузку удерживал. Выживался в кювезе. Кожные покровы желтушные, подкожно-жировой слой истончен. Над легкими дыхание ослаблено, с обеих сторон по задней поверхности грудной клетки на высоте вдоха выслушивались крепитирующие хрипы, умеренная одышка до 66 в 1 минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичные, тахикардия до 154 в 1 минуту. По другим органам – без особенностей. Ведущими клиническими синдромами явились: дыхательная недостаточность, гипербилирубинемия, синдром угнетения ЦНС, анемический синдром на фоне глубокой недоношенности и критически низкой массы тела при рождении.

Ребенок обследован клинически и лабораторно: невролог – синдром угнетения ЦНС у недоношенного ребенка; окулист – кровоизлияния в области век, субконъюнктивальные кровоизлияния; УЗИ головного мозга – внутримозговое кровоизлияние I степени; рентгенограмма органов грудной клетки – двусторонняя очаговая пневмония; ЭКГ – ритм синусовый, 150 в 1 минуту, вертикальное положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; гемограмма при поступлении – эритроциты – $4,0 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – 119 г/л, ЦП – 0,89, Ht – 0,43, тромбоциты – $376 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты – $21,6 \cdot 10^9$ /л, эозинофилы – 2%, юные – 1%, палочко-ядерные – 2%, сегменто-ядерные – 63%, лимфоциты – 26%, моноциты – 6%. В анализе мочи при поступлении – следы белка, единичные эритроциты, бактерии. В биохимическом анализе крови – глюкоза – 4,1 ммоль/л, мочевины – 2,97 ммоль/л, билирубин общий – 368,13 мкмоль/л, билирубин непрямой – 351,96 мкмоль/л, билирубин прямой – 16,17 мкмоль/л, СРП – 6 мг/мл, калий – 5,15 ммоль/л, натрий – 124,615 ммоль/л, хлориды – 94,015 ммоль/л; иммунограмма – IgA – 0,3 мг/мл, IgM – 0,5 мг/мл, IgG – 15,4 мг/мл. В динамике отмечалось снижение показателей эритроцитов до $2,12 \cdot 10^{12}$ /л, Hb – до 64 г/л, Ht – 0,20, повышения ретикулоцитов до 24%, нормализовались показатели билирубина крови. В ликворе – цитоз 29/3, белок – 1,07 г/л, реакция Панди ++, в формуле сегменто-ядерные – 2, лимфоциты – 27, еди-

ничные измененные эритроциты. ПЦР – исследование – в клиническом образце обнаружен фрагмент ДНК – возбудителя *M. hominis*.

В результате тщательного обследования ребенка был выставлен клинический диагноз: инфекция, специфичная для перинатального периода микоплазменной этиологии (двухсторонняя очаговая пневмония). Недоношенность 25-26 недель гестации. Субэпендимальное кровоизлияние в левый боковой желудочек (по данным УЗИ). Синдром угнетения ЦНС. Иммунодефицитная болезнь. Неонатальная желтуха. Анемия недоношенных легкой степени. Пупочная грыжа. Критически низкая масса тела при рождении.

В Витебской детской областной клинической больнице ребенок находился в течение 88 дней. Ведущими клиническими синдромами явились дыхательная недостаточность, синдром угнетения ЦНС. В течение 2 месяцев после рождения состояние ребенка оценивалось как тяжелое, затем улучшилось: стала самостоятельно сосать из соски, удерживать температуру тела в кроватке-грелке (выведена из кювеза), повысились спонтанная двигательная активность, мышечный тонус, однако над легкими длительно на высоте вдоха выслушивалась крепитация. Только через 2,5 месяца на рентгенограмме органов грудной клетки констатировано разрешение пневмонии.

Проведено лечение: антибактериальная терапия (аксетин + амикацин – 14 дней; паином – 14 дней, сумамед в первый день 10 мг, а затем 5 мг в течение 4 дней внутривенно, цефипим – 14 дней); антимикотические средства (флюконазол – 2 курса); дезинтоксикационная терапия с коррекцией электролитов крови; с заместительной целью – переливание ЭМОЛТ; иммунотерапия (виферон – 2 курса, иммуноглобулин внутривенный – гамма ВВ, однократно); с нейропротектерной целью – карнитина хлорид, актовегин, парацетам; антигипоксанты – витамин Е, пробиотики.

В результате проведенного лечения состояние ребенка улучшилось: стал активно сосать, прибывать в массу (масса тела при выписке – 2600, длина – 46 см, окружность головы – 32 см, окружность груди – 30 см), нормализовались спонтанная двигательная актив-

ность, мышечный тонус, физиологические рефлексы вызывались, рефлексы опоры и шаговый быстро угасали. Над легкими дыхание проводилось с обеих сторон, хрипы не выслушивались. В удовлетворительном состоянии ребенок выписан домой.

Данный клинический пример показателен в плане влияния инфекции, вызванной *M. hominis*, на продолжительность течения беременности, преимущественное поражение у недоношенных новорожденных ЦНС и системы органов дыхания, а также длительное разрешение пневмонии.

Заключение

1. Микоплазменная инфекция у новорожденных встречается в 5 раз чаще, чем уреоплазменная (17,98% против 3,33%).

2. Микоплазменная инфекция влияет на продолжительность течения беременности: 14 из 16 инфицированных детей родились недоношенными.

3. Дети, инфицированные *M. hominis*, в отличие от инфицированных *U. urealyticum* рождаются в асфиксии.

4. У детей, инфицированных *U. urealyticum*, в клинической картине превалирует инфекционная патология, тогда как у инфи-

цированных микоплазменной инфекцией на первый план выходят последствия асфиксии и внутриутробного страдания плода – «Энцефалопатия новорожденного».

5. Частота встречаемости врожденных пороков развития головного мозга у детей, инфицированных *M. hominis*, подтверждает данные литературы о её тератогенном влиянии.

Литература

1. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / под ред. К. В. Орехова. – М.: Медпрактика-М., 2002. – 252 с.
2. Симакова, М. Г. Клиника, диагностика и лечение внутриутробной инфекции / М. Г. Симакова, В. С. Смирнова, Л. Л. Дурова // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 4. – С. 7-8.
3. Козлова, Л. В. Диагностика, профилактика и лечение внутриутробных инфекционных заболеваний: учеб.-метод. пособие / Л. В. Козлова, А. Н. Иванян, Т.В. Грибко. – Смоленск, 1997. – 29 с.
4. Сидорова, И. С. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия / И. С. Сидорова, И. Н. Черниенко // Рос. Вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – № 3. – С. 7-13.
5. Kundsин, R. B. Intrauterine infection / R. B. Kundsин, A. Leviton, E. N. Allred // *Obstetrics and Gynecology*. – 1996. – Vol. 87, N 1. – P. 122-127.
6. Ткаченко, А. К. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения внутриутробных инфекций у новорожденных: уч.-метод. пособие / А. К. Ткаченко. – Мн.: БГМУ, 2007. – 66 с.

Поступила 18.06.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕТИПИЧНЫХ ТРОФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПАВЛОВ А.Г.

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

Резюме. С целью изучения частоты трофических нарушений различной локализации обследована группа пациентов, госпитализированных в течение одного календарного года в общехирургический стационар по поводу хронических заболеваний вен нижних конечностей. Всего осмотрено 547 конечностей поражённых варикозной болезнью и 157 конечностей с ПТФС. При осмотре учитывали локализацию имеющихся трофических нарушений различной степени. Установлено, что при ПТФС на переднелатеральной поверхности голени трофические нарушения встречаются в 42,5% случаев всех выявленных трофических расстройств, трофические язвы в 24,1% всех трофических язв. При варикозной болезни трофические нарушения на переднелатеральной поверхности отмечены в 39,1% всех трофических расстройств, а трофические язвы в 27,3% случаев всех трофических язв. В 6,25% случаев при ПТФС и 15,6% случаев при варикозной болезни выявлены изолированные трофические нарушения на переднелатеральной поверхности, что указывает на возможные особенности гемодинамических нарушений.

Ключевые слова: трофические нарушения, переднелатеральная поверхность голени, медиальная поверхность голени, хроническая венозная недостаточность.

Abstract. To discover the rate of trophic derangements of different localization patients admitted to the general surgery clinic with chronic venous disease of the legs during one-year period were examined. 547 limbs with varicose disease and 157 limbs with postthrombotic syndrome (PTS) were inspected. During physical examination the localization of existing trophic derangements of different degree was considered. Trophic changes on anterolateral surface of the shin were observed in 42,5% cases of all derangements in patients with PTS, trophic ulcers of the same localization were seen in 24,1% cases of the ulcers. In case of varicose disease trophic derangements on anterolateral surface were seen in 39,1% of all changes, whereas ulcers in this region accounted for 27,3% of all cases. In 6,25% of cases in PTS and 15,6% in varicose disease isolated trophic derangements were observed on the anterolateral surface, which may be indicative of possible specific hemodynamic disturbances.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) представляет серьёзную проблему для современной медицины. В первую очередь это обусловлено широкой распространённостью данного состояния, которое встречается более чем у 20% населения эко-

номически развитых стран [1]. Без адекватного и своевременного лечения ХВН приводит к возникновению трофических нарушений, самыми тяжёлыми из которых являются венозные трофические язвы, выявляемые у 0,2-3% населения стран Европы и Северной Америки [2, 3, 4, 5]. По данным В.С. Савельева, в Российской Федерации венозными трофическими язвами страдает 2,5-3 миллиона паци-

ентов [2], И.Н. Гришин приводит ориентировочные данные о наличии трофических язв примерно у 40000 пациентов с ХВН в Беларуси [1]. В Польше по данным А. Jawien et al. зажившие и открытые венозные язвы имеются у 1,5% взрослого населения [6]. Учитывая высокую стоимость стационарного лечения, оказание медицинской помощи данной категории больных становится тяжёлой задачей для любой системы здравоохранения. По данным С. Allegra, прямые затраты государства на лечение одного пациента с трофическими язвами венозного генеза в Европе составляют около 3000 € в год [7]. В экономически развитых странах на лечение пациентов с венозными трофическими язвами расходуется до 1-2% бюджета здравоохранения, в Великобритании ежегодные затраты на лечение данной категории пациентов, по данным на 1992 год, составляли около £ 400-600 млн. [8]. С учётом выплат пособий по временной нетрудоспособности и инвалидности, а также экономических потерь из-за потерь рабочего времени эти цифры возрастают в несколько раз.

В большинстве пособий по хирургии для студентов и практикующих врачей указывается, что венозные трофические язвы локализуются в области медиальной лодыжки [3, 5, 9, 10, 11]. Изредка указывается возможность выявления венозных трофических язв на латеральной лодыжке, на задней поверхности голени или циркулярных нарушений при посттромбофлебитическом синдроме (ПТФС) [8, 12], но в большинстве случаев локализация вблизи медиальной лодыжки рассматривается как основной диагностический признак, указывающий на венозную этиологию язвы [2, 3, 5, 13]. Хотя отмеченное положение не противоречит истине, в целом ряде случаев оно способно привести практикующих врачей, не имеющих глубоких знаний о венозной патологии, к логической ошибке, когда венозная этиология не рассматривается в качестве причин возникновения трофических расстройств другой локализации. Как показывает личный опыт, в лучшем случае таким пациентам будет назначена адекватная медикаментозная терапия без применения компрессионного трикотажа и своевременного направления на опера-

тивное или флебосклерозирующее лечение. К сожалению, встречаются и менее благоприятные случаи, когда острый индуративный целлюлит венозной этиологии на передней или латеральной поверхности голени расцениваются как флегмону, при этом «вскрытие очага» приводит к возникновению обширных длительно незаживающих трофических язв.

По данным В.Н. Малиной с соавторами [14], у пациентов с ХВН при наличии сопутствующих гемодинамически незначимых стенозов артериального русла трофические язвы в зоне медиальной лодыжки отмечены лишь у 50% пациентов, тогда как в остальных случаях они локализовались на передней латеральной и задней поверхности голени. Р.А. de Rijke et al. [15] отмечают, что трофические язвы на латеральной поверхности голени составляют около 10% всех язв венозной этиологии. Некоторые указывают на наличие язв на латеральной лодыжке в 20% случаев [8]. Кроме того, язвы, расположенные на латеральной поверхности голени, по клиническому течению отличаются от медиально расположенных язв. В ряде случаев для них характерен некупируемый болевой синдром, связанный, по мнению А. Obermayer et al. (Германия) [16], с вовлечением в рубцово-воспалительный процесс ветвей малоберцового нерва, что, по мнению авторов, кроме пластического закрытия дефекта требует дополнительного выполнения невролиза.

Учитывая всё вышесказанное, проведено исследование с целью установить частоту выявления трофических нарушений на переднелатеральной поверхности голени при хронической венозной недостаточности различной этиологии.

Методы

Нами обследованы все пациенты с венозной патологией, поступившие для лечения в клинику общей хирургии Витебского государственного медицинского университета с 1 октября 2007 года по 30 сентября 2008 г. Всего в исследуемую группу вошли 464 пациента, среди них 205 мужчин и 259 женщин. У 339 пациентов имелась варикозная болезнь, у оставшихся 125 – хроническая венозная недо-

статочность была обусловлена посттромбофлебическим синдромом. У 224 пациентов выявлено поражение одной нижней конечности, у оставшихся 240 – обеих конечностей. Всего осмотрено 704 поражённые конечности: 330 правых и 374 левых.

Все пациенты обследованы клинически: уточнены данные о давности и характере течения заболевания, связи с травматическими воздействиями, перенесенными операциями, родами и проведенном лечении. При осмотре обращали внимание на зону распространения варикозных вен, наличие отёка, локализацию, размер и количество различных типов трофических расстройств.

Не включены в число обследованных пациенты с рецидивом варикозной болезни после оперативного лечения или склеротерапии, с сочетанной лимфовенозной недостаточностью, а также пациенты с признаками нарушения артериального кровоснабжения нижних конечностей и с острыми нарушениями венозного кровотока.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием методов описательной статистики и пакета программного обеспечения Statistica 6.0 Statsoft Inc. с определением среднего и стандартного отклонения.

Результаты и обсуждение

При осмотре все пациенты распределены на клинические группы в соответствии с Международной классификацией хронических заболеваний вен нижних конечностей CEAP. Каждую конечность с признаками поражения венозной системы относили к определённому классу исходя из самых тяжёлых клинических

проявлений заболевания. Результаты распределения пациентов в зависимости от клинического класса и этиологии заболевания приведены в таблице 1.

К клиническому классу С2 в большинстве случаев отнесены конечности, наличие варикозно расширенных вен на которых выявлено при обследовании врачом в стационаре, при этом сами пациенты обращались за помощью по поводу поражения вен противоположной конечности. Наличие варикозного расширения вен в сочетании с тяжестью, судорогами или парестезиями стало причиной обращения 52 пациентов. Во всех случаях, когда был установлен клинический класс С2, имело место поражение венозной системы нижних конечностей варикозной болезнью. Безусловно, полученные нами данные о частоте выявления варикозного расширения вен без симптомов ХВН не соответствуют частоте этой патологии в общей популяции. Так, В.Ю. Богачев [17] указывает, что признаки ХВН, по результатам анкетирования 5874 пациентов, пришедших на приём к терапевту, отмечены у 71,5% респондентов, причём более чем у 85% из них имели место начальные формы заболевания (C0s-C2s), не требующие хирургического лечения. Поскольку большая часть пациентов с бессимптомными или косметическими проявлениями поражений венозной системы не обращаются за медицинской помощью или получают амбулаторное лечение, их доля среди стационарных пациентов оказалась достаточно низкой.

По той же причине значительно выше среди обследованных доля пациентов с трофическими нарушениями. Так, различные трофические расстройства были отмечены на 51%

Таблица 1

Распределение случаев по клиническим классам в зависимости от этиологии поражения венозной системы

Клинический класс	Варикозная болезнь		ПТФС	
	Количество случаев	%	количество случаев	%
С2	132	24,1	-	
С3	287	52,5	77	49
С4	84	15,4	26	16,6
С5	15	2,7	9	5,7
С6	29	5,3	45	28,7
Общее количество	547	100	157	100

конечностей с ПТФС и лишь на 23,4% конечностей у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей. При этом отмечена существенная разница между частотой различных трофических изменений в обеих группах. Наибольшие различия в частоте отмечены в случае открытых трофических язв – 28,7% и 5,3% при ПТФС и варикозной болезни соответственно. Частота других трофических нарушений при обеих нозологиях была примерно одинаковой.

Вернувшись к вопросу частоты трофических нарушений различной локализации, следует в первую очередь указать анатомические ориентиры для определения положения трофических расстройств. Некоторые авторы, рассматривая вопросы локализации трофических нарушений на голени, делят окружность голени на переднюю, медиальную, заднюю и латеральную части, хотя не дают чётких анатомических ориентиров для такого деления [14]. В большинстве источников локализацию нарушений связывают с медиальной и латеральной лодыжками, изредка указывая на наличие трофических расстройств на задней поверхности голени [11, 14]. В англоязычной литературе о локализации трофических нарушений венозного генеза на передней поверхности практически не упоминается, при этом описывается латеральная локализация [1, 3, 15]. В учебном руководстве по топографической анатомии под редакцией В.В. Кованова выделяется передняя и задняя область голени, а также области голеностопного сустава, латеральной и медиальной лодыжки [18]. Такое разнообразие подходов при описании локализации требует прежде всего чёткого указания, которому из них следовать. Безусловно, с точки зрения топографической анатомии обосновано деление, описанное В.В. Ковановым, однако, рассматривая трофические нарушения венозного генеза, необходимо исходить из клинического подхода с учётом особенностей оттока венозной крови.

В первую очередь при этом следует отметить, что форма голени, особенно в нижней и средней трети, больше похожа на трехгранную, чем на сферическую. При этом вершущей треугольника служит передний край

большеберцовой кости, а противоположная сторона имеет полукруглую форму в зоне массива камбаловидной и икроножных мышц. Подобная форма скорее подразумевает деление на три поверхности – переднелатеральную, медиальную и заднюю. Такой подход видится нам более обоснованным и в функциональном плане, поскольку отток венозной крови от переднелатеральной и медиальной поверхности происходит в систему большой подкожной вены, а большая часть венозной крови от задней поверхности попадает в систему малой подкожной вены. Характерно и распределение перфорантных вен: прямые перфоранты от передних большеберцовых вен соединяются с притоками большой подкожной вены на переднелатеральной поверхности [3, 19], с притоками большой подкожной вены также соединены перфоранты группы Коккета, Бойда, паратибиальные перфоранты и остальные перфорантные вены медиальной поверхности [3, 19]. Прямые перфорантные вены от системы малоберцовых вен встречаются крайне редко, а большая часть перфорантов на задней поверхности голени – не прямые икроножные перфорантные вены – связывают систему малой подкожной вены с икроножными венами.

Исходя из вышесказанного мы разделяли трофические нарушения по локализации на 4 основные группы: 1) медиальные – располагавшиеся от переднего края большеберцовой кости до линии, соединяющей медиальный край ахиллова сухожилия и задний край медиального мыщелка большеберцовой кости; 2) переднелатеральные – от переднего края большеберцовой кости до линии соединяющей задний край латеральной лодыжки и задний край головки малоберцовой кости; 3) задние – расположенные по задней и заднелатеральной поверхности между двумя выше указанными линиями; 4) циркулярные или субциркулярные нарушения.

Наиболее чётко можно говорить о локализации открытых и заживших трофических язв, но даже в данном случае мы часто сталкиваемся с тем, что одиночные трофические язвы располагаются сразу в нескольких смежных зонах. Чаще всего такая ситуация встре-

чается при обширных старых язвах. В таких случаях мы относили язву к определённом региону, исходя из того, на какой поверхности расположена большая её часть. Всего, как указано в таблице 1, активные трофические язвы выявлены у 65 пациентов на 74 конечностях. На каждой конечности было выявлено от 1 до 8 трофических язв ($M \pm \sigma$, $1,4 \pm 1$, $n=74$). По одной трофической язве было выявлено на 56 конечностях, по две – на 12 конечностях, на четырёх конечностях было обнаружено по 3 язвенных дефекта, по 4 и 8 открытых язв было выявлено на одной конечности. Размер язвенных дефектов колебался от мелких $0,5 \times 0,5$ см до гигантских язв размерами 25×10 см и площадью более 200 см^2 . Длительность существования язвы варьировала от 1 месяца до более 10 лет. Кроме открытых язв, на этих же конечностях было обнаружено 9 заживших язвенных дефектов.

Послеязвенные рубцы без открытых трофических язв отмечены у 17 пациентов, или на 24 конечностях. В большинстве случаев наблюдалось по одному рубцу. По два рубца обнаружено лишь на 5 конечностях. Во всех случаях выявления двух послеязвенных рубцов один или оба находились вблизи медиальной лодыжки.

Несколько сложнее оказалось оценивать локализацию трофических расстройств, относящихся к классу С4 по классификации СЕАР, поскольку пигментация, липодерматосклероз и венозная экзема/дерматит достаточно часто захватывают как минимум половину окружности голени. Тем не менее, встречаются и чётко локализованные изменения, в остальных случаях, когда зона трофических нарушений располагалась сразу на нескольких поверхностях, учитывали наличие изменений в каждом секторе по отдельности. Четвёртый клинический класс оказался наиболее высоким в 110 случаях. У всех пациентов с открытыми и зажившими трофическими язвами также имелись клинические признаки относящиеся к С4 – пигментация и/или липодерматосклероз и/или венозная экзема/дерматит, локализацию которых также учитывали при осмотре.

В общей сложности различные трофические нарушения были отмечены на 80 (51%) конечностях при ПТФС и на 128 (23,4%) конечностях пациентов с варикозной болезнью. Среди пациентов с ПТФС различные трофические нарушения, локализовавшиеся на переднелатеральной поверхности голени, отмечены в 34 случаях (42,5%). В большинстве случаев наличие изменённых тканей на переднелатеральной поверхности сочеталось с трофическими расстройствами другой локализации – на медиальной или задней поверхности голени или отмечено при циркулярных расстройствах. Изолированные изменения на переднелатеральной поверхности без трофических расстройств другой локализации отмечены в 5 случаях (6,25%). Открытые и зажившие трофические язвы на переднелатеральной поверхности голени выявлены на 13 конечностях, что составило 16,25% всех трофических нарушений при ПТФС или 24,1% случаев трофических язв при посттромбофлебитическом синдроме.

У пациентов, страдающих варикозной болезнью, трофические расстройства на голени отмечены на 128 конечностях, при этом нарушения различной степени на переднелатеральной поверхности голени отмечены в 50 случае в (39,1%). Как и при ПТФС, такие нарушения часто сочетались с изменениями кожных покровов другой локализации. Изолированные трофические нарушения на переднелатеральной поверхности голени отмечены на 20 конечностях (15,6%). Открытые и закрытые трофические язвы на переднелатеральной поверхности голени отмечены на 12 конечностях, что составило 9,4% всех трофических нарушений, или 27,3% случаев трофических язв (таблица 2).

Некоторые из полученных нами результатов заслуживают отдельного обсуждения. Во-первых, следует отметить, что различные трофические нарушения переднелатеральной локализации выявляются примерно у 40% пациентов с ХВН, независимо от её этиологии. При этом примерно у четверти пациентов с трофическими язвами имеются язвенные дефекты на переднелатеральной поверхности голени. Ли-

Таблица 2

Частота выявления трофических нарушений на переднелатеральной поверхности голени при ПТФС и варикозной болезни

	ПТФС		Варикозная болезнь	
	количество	%	количество	%
Все трофические нарушения на переднелатеральной поверхности	34	42,5	50	39,1
Все трофические нарушения	80	100	128	100
Открытые и зажившие язвы на переднелатеральной поверхности	13	24,1	12	27,3
Открытые и зажившие язвы	54	100	44	100

тературные данные явно недооценивают частоту подобных изменений [4, 5, 9, 10].

Разделение трофических нарушений по их локализации прежде всего преследует клиническую цель, поскольку трофические расстройства в первую очередь возникают в местах наибольшей венозной гипертензии. Представление об этом позволяет в определённой степени понять, какие элементы венозной системы нижних конечностей поражены у пациента. Безусловно, при тяжёлых поражениях магистральных вен, например при окклюзионной форме посттромботического поражения бедренной вены, со временем у пациента возникнут циркулярные трофические расстройства, что свидетельствует о декомпенсации всех механизмов венозного оттока. С другой стороны, возникновение подобных нарушений при варикозной болезни указывает на клапанную недостаточность различных сегментов поверхностной (а, возможно, и глубокой) венозной системы и перфорантных вен различной локализации. Таким образом, выявление трофических расстройств на переднелатеральной поверхности голени может быть признаком тяжёлого поражения всей венозной системы конечности или указывать на нарушение гемодинамики в проекции указанной поверхности. В таком случае следует искать рефлюкс в системе малой подкожной вены, передней вены голени, несостоятельные перфорантные вены в проекции переднего миофасциального ложа голени или рефлюкс по передним большеберцовым венам. Особенно значимым становится такой подход при выявлении изолированных трофических наруше-

ний на переднелатеральной поверхности голени, без признаков изменения трофики тканей в другой локализации. Подобная ситуация, как уже было отмечено выше, встречается у 15,6% пациентов с трофическими нарушениями на фоне варикозной болезни.

Те же рассуждения заставляют более внимательно подойти к поиску нарушений гемодинамики у пациентов с трофическими язвами на переднелатеральной поверхности голени при менее выраженных изменениях другой локализации.

Следует отдельно упомянуть ещё об одной закономерности: частота выявления трофических язв переднелатеральной локализации по отношению к другим трофическим расстройствам среди пациентов с варикозной болезнью (9,4%) оказалась значительно ниже (почти в 2 раза), чем у пациентов с ПТФС (16,25%), что закономерно, поскольку посттромбофлебитический синдром в большинстве случаев имеет более тяжёлое клиническое течение. Однако частота трофических язв (и других трофических нарушений) на переднелатеральной поверхности, к трофическим расстройствам другой локализации оказалась примерно одинаковой в обеих группах, несмотря на различие патогенетических механизмов формирования ХВН.

Каковы же причины столь высокой частоты трофических нарушений на переднелатеральной поверхности голени в нашем исследовании? Сравнивая полученные данные с литературными источниками, мы убедились, что частота венозных трофических язв на переднелатеральной поверхности, в отно-

шении других трофических язв, не столь значительно различается в нашем исследовании и у других авторов. Так, P.A. de Rijke [15] указывает на 10% подобных язв, В.Н. Малина с соавт. [14] даёт суммарную частоту на передней и латеральной поверхности 32,3%, O.J. Garden приводит частоту 20% [8]. Однако особенностью исследования, проведенного В.Н. Малиной с соавт., является оценка изменений у пациентов с ХВН при наличии стенозов артериального русла, что, возможно, оказало влияние на полученные результаты. Другие авторы не детализируют причины ХВН в своих исследованиях. При этом большинство авторов оценивает именно наличие и локализацию трофических язв, хотя гемодинамические причины, приводящие к менее выраженным трофическим нарушениям, те же, а возникновение язв больше связано с поражением микроциркуляторного звена. Поскольку в большинстве случаев оценка трофических нарушений проводится по наиболее высокому клиническому классу, то, к примеру, наличие венозной язвы вблизи медиальной лодыжки автоматически позволяет рассматривать трофические нарушения как типичные. Мы же в своём исследовании производили учёт всех выявляемых нарушений на переднелатеральной поверхности голени вне зависимости от тяжести трофических нарушений другой локализации, чем и объясняются столь высокие цифры. Как уже указывалось выше, изолированные трофические нарушения (в том числе и язвы) на переднелатеральной поверхности голени встречаются значительно реже – 6,25% и 15,6% при ПТФС и варикозной болезни соответственно. В остальных случаях нарушения на переднелатеральной поверхности сочетаются с менее или более выраженными нарушениями других локализаций.

Заключение

1. У больных с ХВН трофические нарушения в 42,5% случаев при ПТФС и в 39,1% при варикозной болезни локализируются не только на медиальной, но и на переднелатеральной поверхности голени.

2. В 24,1% случаев при ПТФС и в 27,3% при варикозной болезни трофические язвы выявляются на переднелатеральной поверхности голени.

3. Сходная частота возникновения трофических язв на переднелатеральной поверхности при ПТФС и варикозной болезни, а также выявление изолированных трофических расстройств в данной зоне позволяют предположить наличие своеобразных гемодинамических нарушений, а, возможно, и анатомических особенностей у определённой части пациентов.

Литература

1. Гришин, И.Н. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей / И.Н. Гришин, В.Н. Подгайский, И.С. Старосветская. – Мн.: Выш.шк., 2005. – 253 с.
2. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев [и др.]; под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
3. The Fundamentals of Phlebology: Venous Disease for Clinicians / Ed. by H.S. Fronck. – American College of Phlebology, 2008. – 98 p.
4. Schoevaerdt, J.-C. Programme for detecting chronic venous insufficiency in Belgium / J.-C. Schoevaerdt, I. Staelens // Phlebology. – 2007. – Vol. 22, N 4. – P.171-178.
5. Grey J.E. ABC of wound healing. Venous and arterial leg ulcers / J.E. Grey, K.G. Harding // Brit. Med. J. – 2006. – N 11. Vol. 332. – P. 347-350
6. Jawien, A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40,095 patients / A. Jawien, T. Grzela, A. Ochwat // Phlebology. – 2003. – Vol.18, N 3. – P. 110-122.
7. Allegra, C. Chronic venous insufficiency: the effects of health-care reforms on the cost of treatment and hospitalization-an Italian perspective / C. Allegra // Current Medical Res. Opinion. – 2003. – Vol. 19, N 8. – P. 761-769.
8. Principles and Practice of Surgery/ Ed. by O.J. Garden, A.W. Bradbury, J.L.R. Forsythe, R.W. Parks – Elsevier, 2005. – 593 p.
9. Евдокимов, А.Г. Болезни артерий и вен: справочное руководство для практикующего врача. / А.Г. Евдокимов, В.Д. Тополянский. – М.: Советский спорт, 2001 г. – 256 с.
10. Surgical talk: revision in surgery / A. Goldberg, G. Stansby. – 2nd ed. – Imperial College Press, 1999. – 403 p.
11. Гостищев, В.К. Общая хирургия. Учебник для ВУЗов / В.К. Гостищев – М. ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 608 с.
12. Иоскевич, Н.Н. Практическое руководство по клинической хирургии: в 2 т. / Н.Н. Иоскевич. – Мн.: Высшая школа, 2002 г. – Т.2. – 479 с.

13. Савельев, В.С. Болезни магистральных вен / В.С. Савельев, Э.П. Думпе, Е.Г. Яблоков. – М.: Медицина, 1972. – 440 с.
14. Особенности диагностической тактики у больных с венозными трофическими язвами голени на фоне атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей / В.Н. Малина, [и др.] // Посттромботическая болезнь: тезисы докладов Всерос. науч.-практ. конф. – СПб: СПбГУ, 2009. – С. 45-47.
15. de Rijcke, P.A. Subfascial endoscopic perforating vein surgery as treatment for lateral perforating vein incompetence and venous ulceration // P.A. de Rijcke, W.C. Hop, C.H. Wittens // J. Vasc. Surg. – 2003. – Vol. 38, N 4. – P.799-803.
16. Богачев, В.Ю. Азиатский конгресс международного союза флебологов (UIP, Киото, 18-20 июня, 2007 г.) / В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин // Флебология. – 2007. – №1. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/flebo/detail/387/5708>. – Дата доступа: 16.04.2009.
17. Богачев, В.Ю. Начальные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей (эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика) / В.Ю. Богачев // Флебологическая. – 2003. – №21. – С. 10-14.
18. Оперативная хирургия и топографическая анатомия / Под ред. В.В. Кованова. – 4-е изд. – М.: Медицина, 2001. – 407 с.
19. Основные принципы дуплексного сканирования вен нижних конечностей при хронических заболеваниях вен. Согласительный документ Международной ассоциации флебологов. – Ч. 2: Анатомия / P. Coleridge-Smith [et. al.] // Флебология. – 2008. – №1. – Режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/flebo/detail/427/6392>. – Дата доступа: 16.04.2009.

*Поступила 07.07.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.*



О НЕКОТОРЫХ НЕРЕШЕННЫХ ВОПРОСАХ СПОНТАННОЙ РИНОЛИКВОРЕИ

ПРОТАС Р.Н.*, КУБРАКОВ К.М.*, КЕЙЗЕРОВ О.С.**, ВЫХРИСТЕНКО К.С.*

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

УЗ «Витебская областная клиническая больница»**

Резюме. Нейрохирурги, отоларингологи, неврологи часто встречаются с посттравматической ликвореей, возникающей вследствие открытых проникающих черепно-мозговых травм. Однако она может быть и ятрогенной – после интракраниальных хирургических операций. Среди многочисленных вариантов ликвореи на первом месте стоит ринорея, затем следует оторея. Порой даже комплексное обследование больных не позволяет установить причину истечения цереброспинальной жидкости, в таких случаях используют термин «спонтанная ликворея». Она чревата развитием внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений. Своевременная госпитализация больных со спонтанной ликвореей в нейрохирургический стационар и проведение консервативной терапии дают положительный результат.

В статье представлен обзор литературы, приведены выписки из историй болезни.

Ключевые слова: нейрохирургия, спонтанная назальная ликворея, диагностика, лечение.

Abstract. Neurosurgeons, otolaryngologists, neurologists are often faced with posttraumatic liquorrhea, developing due to open penetrating craniocerebral injuries. However, it can also be iatrogenic - after intracranial surgical interventions. Amongst numerous variants of liquorrhea rhinorrhea ranks first, then otorrhea follows. Occasionally even complex examination of the patients does not allow to find out the reason of cerebrospinal fluid outflow, in such cases the term «spontaneous liquorrhea» is used. It is fraught with intracranial pyo-inflammatory complications development. Timely admission of the patients with spontaneous liquorrhea to neurosurgery department and providing conservative treatment give positive results.

Literature review is presented in this article, extracts from case histories are given.

Под термином «ликворея» понимают истечение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из полости черепа вследствие повреждения костей черепа и мозговых оболочек. Она может возникать также и при ранениях стенок желудочков головного мозга и базальных цистерн. Наиболее часто наблюдается назальная ликворея (НЛ), реже ЦСЖ

вытекает из наружного слухового прохода – оторея. Порой встречается так называемая внутренняя парадоксальная ликворея, при которой ЦСЖ проникает через слуховую трубу в глотку. Попадание ликвора в дыхательные пути может привести к развитию бронхита или бронхопневмонии. Появление ликвора в желудке провоцирует гастрит, язвенную болезнь желудка [5, 9, 10, 11]. Клиницисты наиболее часто встречаются с посттравматической НЛ, возникающей вследствие черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Установлено, что при

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. – Протас Р.Н.

травматических субарахноидальных кровоизлияниях скрытая НЛ встречается в 35% случаев, оторрея – в 32%, сочетанная ликворея – в 5% случаев [6]. Врожденный или приобретенный дефект основания черепа и твердой мозговой оболочки при НЛ может локализоваться в клиновидном синусе, решетчатой кости, в задней стенке лобной пазухи. Причиной ликвореи могут являться внутричерепные процессы воспалительного, опухолевого или дизэмбриогенетического происхождения. Однако она может быть и после операций по поводу объемных внутричерепных образований головного мозга, гидроцефалии, менингоэнцефалоцеле, удаления полипов носа и др. [3,4]. Выделяют раннюю ликворею, возникающую непосредственно после травмы и позднюю, проявляющуюся через несколько недель или даже месяцев.

Эпизодически встречаются случаи так называемой идиопатической спонтанной ликвореи (СЛ), когда самое скрупулезное обследование пациентов с использованием современных параклинических методов визуализации (КТ и МРТ головного мозга, церебральная АГ и др.) не позволяют установить первопричину [8-11, 14-16]. Полагают, что среди всех случаев ликвореи СЛ составляет около 20% [3]. Предрасполагающими факторами в развитии СЛ являются врожденные аномалии костей черепа и мозговых оболочек, заболевания ЛОР-органов, поражение соединительной ткани и ожирение.

При ЧМТ иногда ЦСЖ вытекает вместе с кровью. Для разграничения их существует проба на выявление светлого ободка вокруг кровавистого сгустка на марлевой салфетке – «симптом двойного пятна».

При ринитах ликвор может смешиваться с серозным отделяемым из носа. Для диагностики истинной ликвореи помогает исследование жидкости на содержание глюкозы. При воспалительных процессах носа она отсутствует [1].

Цель исследования – показать, базируясь на клиническом материале, особенности проявления, трудности диагностики и варианты лечения спонтанной назальной ликвореи (СНЛ).

В клинике неврологии и нейрохирургии УО «ВГМУ» находились больные с СНЛ. Учитывая эксклюзивность случаев, приводим краткие выписки из историй болезни.

Больной Г., 43 года, механик, поступил в клинику в январе 2008 года с жалобами на истечение жидкости из правой половины носа, умеренную головную боль. Истечение жидкости заметил около трех месяцев назад, без видимой на то причины. Обращался к отоларингологам, неврологам по месту жительства, однако проводимое амбулаторное лечение оказалось неэффективным. Был направлен на обследование в УЗ «ВОДЦ», позже – в нейрохирургическое отделение УЗ «ВОКБ». Из перенесенных заболеваний отмечает гепатит, черепно-мозговые травмы отрицает. Соматический статус без особенностей. Из правой половины носа постоянно, частыми каплями выделяется бесцветная жидкость, anosmia. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Общий и биохимические анализы крови в пределах нормы. Осмотрен офтальмологом: глазное дно без изменений. На Эхо-ЭГ – смещения М-эхо не установлено. Выполнена КТ головного мозга – повреждений костей черепа не обнаружено. Желудочковая система асимметрична S>D, обычных размеров. Субарахноидальное пространство не расширено. Отделяемая жидкость из носа была отправлена на исследование: белок – 0,42 г/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, хлориды – 123 г/л. Трижды проводилась спинномозговая пункция с выведением ликвора (по 15 мл) и введением воздуха (10, 15, 30 см³). После инсуффляции воздуха больному назначен строгий постельный режим. Анализ ликвора: бесцветный, прозрачный, осадок отсутствует, белок – 0,32 г/л, цитоз – 1 в 1 мкл. Повторный анализ ЦСЖ: белок – 0,24 г/л, цитоз – 3 в 1 мкл. Последующий анализ: жидкость прозрачная, бесцветная, белок – 0,17 г/л, цитоз – 1 в 3 мкл. МРТ головного мозга после введения воздуха: определяются множественные в диаметре 1,5-4 мм участки воздуха в проекции базальных цистерн с обеих сторон. Воздух в проекции передних рогов размером 6,8 x 11,2 мм. Желудочковая система асимметрична – смещение вправо на 2 мм.

Определяется пристеночное утолщение слизистой оболочки левой гайморовой пазухи, другие пазухи обычной пневмотизации.

В результате проведенного консервативного лечения, которое включало строгий постельный режим, повторные люмбальные пункции с выведением ликвора и введением воздуха в субарахноидальное пространство, дегидратационную, антибактериальную и симптоматическую терапию, ликворею удалось купировать. В удовлетворительном состоянии пациент выписан из стационара под наблюдение нейрохирурга, невролога и отоларинголога.

Больная В., 39 лет, продавец, поступила в клинику неврологии и нейрохирургии УО «ВГМУ» в феврале 2008 г. с жалобами на обильное истечение прозрачной жидкости из левой половины носа, головную боль. В конце января перенесла ОРВИ, лечилась амбулаторно. Истечение жидкости из носа появилось внезапно, без видимых причин. Оно усиливалось при физической нагрузке, наклоне головы вниз, кашле, чихании. Пациентка находилась на лечении у отоларинголога с диагнозом: острый ринит. Проводимое амбулаторное лечение оказалось неэффективным. Больная направлена на консультацию к нейрохирургу. Диагностирована назальная ликворея не установленного генеза. Из анамнеза известно, что в 15-летнем возрасте пациентка была оперирована по поводу полипов носа. Наличие черепно-мозговой травмы отрицает. Соматический статус без особенностей, интеллект сохранен. Из левой ноздри частыми каплями постоянно вытекает водянистая, прозрачная жидкость. Положительна проба Вальсальвы. Аносмия слева. Другие черепные нервы функционируют полноценно. Сенсорных и моторных нарушений нет. Определяется менингеальный синдром, цефалгия. Температура тела субфебрильная. Общий и биохимические анализы крови в пределах нормы. Эхо-ЭГ – смещения М-эхо нет. На КТ головного мозга выявлены субатрофические изменения, переломов костей черепа не установлено. В сидячем положении больной проведена спинно-мозговая пункция. Ликворное давление повышено. Выведено 10 мл ЦСЖ, эндолумбально инсуфлировано 10 см³ воздуха. Анализ лик-

вора: жидкость прозрачная, бесцветная, белок – 0,43 г/л, лейкоциты – 2 в 3 мкл. Выполнена МРТ головного мозга: участки воздуха в субарахноидальном базальном пространстве: справа – 6 x 2 мм, слева – 4,2 x 4 мм. Правый желудочек – 13,7 мм, левый – 13,5 мм, III желудочек – 6 мм, IV – 16 мм. Конвексимальное субарахноидальное пространство не изменено (рис.1). Проведена консервативная терапия, которая включала строгий постельный режим, ограничение приема жидкости, дегидратацию, антибиотикотерапию, анальгетики. Больная на 10 сутки поставлена на ноги, ликворея прекратилась. В удовлетворительном состоянии выписана из стационара под наблюдение нейрохирурга и отоларинголога.

Можно высказать предположение, что во время удаления полипов из носа произошел обрыв обонятельных нитей в районе решетчатой пластинки передней черепной ямки, что привело к скрытой ринорее. Позже перенесенные ОРВИ и ринит спровоцировали истинную НЛ.

Больная Л., 54 года, учительница, поступила в клинику в марте 2008 г. с жалобами на головную боль и истечение жидкости из правой половины носа, усиливающуюся при наклоне головы и туловища, натуживании. Больна около двух недель, когда без видимых

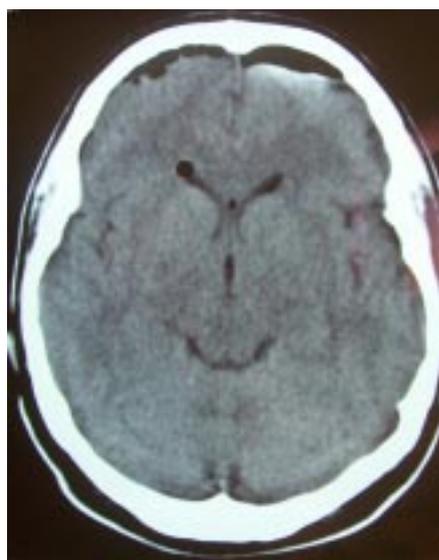


Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма больной В. после эндолумбального введения воздуха.

причин появились вышеназванные жалобы. Истечение жидкости прекращалось ночью, когда пациентка лежала на спине. Спустя неделю появился кашель, повысилась температура тела до 37,6°C. Была диагностирована бронхопневмония. Отоларинголог пришел к заключению, что пациентка страдает аллергическим ринитом. Назначенная антигистаминная терапия оказалась неэффективной. Анализ жидкости из носа показал следующие результаты: белок – 1,06 ммоль/л, глюкоза – 2,9 ммоль/л.

Соматический и неврологический статус без особенностей. Справа выявлена гипосмия. Проба «носового платка» положительная. В условиях нейрохирургического стационара проводились разгрузочные спинномозговые пункции с инсуффляцией воздуха в базальные цистерны (около 20 см³). На рентгенограмме придаточных пазух носа определяется затемнение латерального отдела верхнечелюстной пазухи справа. КТ костей черепа и головного мозга позволила констатировать пневмоцефалию и снижение пневмотизации задних ячеек решетчатого лабиринта справа. На МРТ головного мозга определяются возрастные изменения. Заключительный диагноз: спонтанная правосторонняя риноликворея. Бронхопневмония. Под влиянием консервативного лечения ликворея прекратилась. Спустя 7 суток разрешилась бронхопневмония.

Возможно, скрытая внутренняя ликворея и попадание ЦСЖ в дыхательные пути послужили причиной тяжелой бронхопневмонии. Ликвидация основного процесса привела к полному разрешению воспалительного процесса.

Больная Ч., 59 лет, поступила в клинику с жалобами на головную боль, выделение жидкости из правой половины носа, усиливающейся при физическом напряжении, наклоне головы. Полтора года назад перенесла тяжелую бронхопневмонию, лечилась в пульмонологическом отделении. Тогда же впервые появилось истечение жидкости из носа. Вначале был диагностирован ринит, позже – НЛ.

Объективно из правой половины носа частыми каплями вытекает прозрачная, водянистая жидкость. Положительные пробы Вальсальвы и «носового платка». Аносмия справа,

гипосмия слева. Другой очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Соматический статус, общий и биохимические анализы крови и ликвора без особенностей. На КТ головного мозга и костей черепа патологических изменений не обнаружено. Имеется гиперплазия задних ячеек обоих решетчатых лабиринтов. Клинический диагноз: спонтанная риноликворея. Проведенное консервативное лечение дало положительный результат.

У большинства больных клиническая картина СНЛ проявляется гипертензионным или гипотензионным синдромами, выраженной цефалгией, менингеальным симптомокомплексом, общеинфекционными и очаговыми знаками. Наличие сообщения полости черепа с внешней средой постоянно таит в себе опасность развития гнойно-воспалительных осложнений (менингит, энцефалит, вентрикулит, эмпиема, абсцесс головного мозга и их сочетание) [2,12].

Лечение СНЛ начинают с проведения консервативной терапии. Назначаются препараты, уменьшающие секрецию ЦСЖ, дегидратирующие средства, антибиотики. Используются антибактериальные препараты широкого спектра действия, проникающие через гематоэнцефалический барьер. Как правило, достаточно назначение цефалоспоринов III поколения в терапевтических дозах. При развитии воспалительного процесса антибактериальная терапия проводится согласно протоколам ведения больных с учетом возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам [8]. Проводятся разгрузочные спинномозговые пункции с последующей инсуффляцией воздуха в цистерны головного мозга [2, 5, 9, 11]. При хронически текущей ликворее, не поддающейся консервативному лечению, ставится вопрос об оперативном вмешательстве. Выполняются трансназальные или транскраниальные операции [3, 4, 7, 13-17]. При транскраниальных операциях для закрытия костного дефекта и твердой мозговой оболочки используют клей, воск, аутокани. В настоящее время для ликвидации СНЛ предпочтение отдается минимально инвазивному и наиболее эффективному эндоназальному эндоскопическому методу [7, 16].

Заключение

1. Несмотря на кажущуюся простоту (истечение ЦСЖ из носа) спонтанная назальная ликворея в течение длительного времени (месяцы, годы) не диагностируется.

2. Среди тяжелых осложнений длительно существующей СНЛ следует назвать внутричерепные гнойно-воспалительные процессы (менингит, энцефалит, эмпиема, абсцесс головного мозга и их сочетание). Экстракраниальные осложнения могут проявить себя бронхитом, пневмонией, гастритом.

3. Всестороннее комплексное обследование пациентов с применением высокоинформативных методов в условиях нейрохирургического стационара, в ряде случаев, не позволяют установить первопричину ликвореи.

4. Лечение больных с СНЛ следует начинать с консервативных методов (строгий постельный режим, дегидратация, антибиотика, разгрузочные спинномозговые пункции, введение воздуха в субарахноидальное пространство). При отсутствии эффекта необходимо решать вопрос об оперативном закрытии фистулы.

5. Поскольку у пациентов, страдающих СНЛ, может наступить рецидив заболевания, они нуждаются в трудоустройстве и диспансерном наблюдении.

Литература

1. Абдулкеримов, Х. Т. К вопросу о дифференциальной диагностике назальной ликвореи / Х. Т. Абдулкеримов, Р. С. Давыдов, А. В. Пыхтеев // Российская ринология. – 2006. – № 2. – С. 13-16.
2. Арутюнов, А. И. Значение некоторых факторов в возникновении послеоперационных инфекционных осложнений в нейрохирургии / А. И. Арутюнов, В. Ф. Имшинецкая // Вопросы нейрохирургии. – 1971. – № 1. – С. 45-51.
3. Благовещенская, Н. С. Профилактика риносоисогенных осложнений при трансназальном удалении опухолей гипофиза / Н. С. Благовещенская, В. Ф. Имшинецкая, Ю. К. Трунин // Вопросы нейрохирургии. – 1987. – № 5. – С. 15-18.
4. Благовещенская, Н. С. Ринологические данные в диагностике и выборе вида оперативного вмешательства при носовой ликвореи // Вопросы нейрохирургии. – 1994. – № 2. – С. 13-16.
5. Доказательная нейротравматология / под ред. А. А. Потапова. – Москва: ПБОЮЛ, 2003. – С. 282-312.
6. Карамышев, Р. А. Возможности диагностики скрытой ликвореи при травматических субарахноидальных кровоизлияниях / Р. А. Карамышев // III Всесоюзный съезд нейрохирургов: тезисы докладов. – Москва, 1982. – С. 52-53.
7. Капитанов, Д. К. Эндоскопическая диагностика и лечение назальной ликвореи и энцефалоцеле передних отделов основания черепа / Д. К. Капитанов, А. С. Лопатин // Вестник отоларингологии. – 2000. – № 6. – С. 51-54.
8. Кубраков, К. М. Диагностика и лечение менингоэнцефалитов у нейрохирургических больных / К. М. Кубраков // Новости хирургии. – 2008. – № 3. – С. 106-113.
9. Потапов, А. Спонтанная краниальная ликворея / А. Потапов, Л. Лихтерман, А. Кравчук, М. Мамурян // Медицинская газета [Электронный ресурс]. – 2005. – № 67.
10. Нейротравматология / под ред. А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. – Москва: ИПЦ, «Вазар-Ферро», 1994. – 415 с.
11. Практическая нейрохирургия / под ред. Б. В. Гайдара. – СПб.; Издательство «Гиппократ», 2002. – 645 с.
12. Протас, Р. Н. Особенности проявления, клинического течения и диагностики супратенториальных абсцессов головного мозга у детей и пожилых людей / Р. Н. Протас, К. М. Кубраков, К. С. Выхристенко // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т.5, № 3. – С. 96-100.
13. Anand, V. K. Surgical decisions in the management of cerebrospinal fluid rhinorrhoea / V. K. Anand, R. K. Murali, M. J. Glasgold // Rhinology. – 1995. – N 33. – P. 212-218.
14. Hisamatsu, K. Spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhoea through the cribriform plate fistulae cured by endonasal surgery: transseptal submucoperiosteal obliteration of the olfactory cleft / K. Hisamatsu, T. Gando // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1995. – P. 822-825.
15. Levine, H. L. Endoscopic Sinus Surgery / H. L. Levine. – New York: Thieme, 1993. – 198 p.
16. Oberascher, G. Efficiency of various methods of identifying cerebrospinal fluid in oto- and rhinorrhoea / G. Oberascher, E. Arrer // Otorhinolaryngology. – 1986. – N 48. – P. 320-325.
17. Wigand, M. E. Endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base / M. E. Wigand. – New York: Thieme, 1990. – 213 p.

Поступила 24.10.2008 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

© МАКАРЕНКО Е.В., 2009

ЭФФЕКТЫ ЭРАДИКАЦИИ *HELICOBACTER PYLORI* У БОЛЬНЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЯЗВАМИ

МАКАРЕНКО Е.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра терапии № 2 ФПК и ПК*

Резюме. Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов эрадикационной терапии у пациентов гастродуоденальными язвами.

Динамику клинических и морфологических показателей СОЖ оценивали у 122 пациентов через 3-7 лет после проведенного лечения, в среднем через $4,39 \pm 1,28$ лет после проведения эрадикационной терапии и 12 пациентов из контрольной группы, не проходивших эрадикацию *H. pylori*.

У больных с неуспешной эрадикацией и у не проходивших эрадикационную терапию чаще возникали эрозивно-язвенные изменения СОЖ и жалобы диспепсического характера, чем у пациентов с успешной эрадикацией.

При успешной эрадикации *H. pylori* через 3-7 лет после лечения в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка снизилась активность воспаления, выраженность хронического воспаления, количество лимфоидных фолликулов и атрофия желез. У пациентов контрольной группы, которым не назначалась эрадикационная терапия, достоверных изменений в слизистой оболочке желудка по сравнению с исходными показателями не произошло. В группе больных с неуспешной эрадикацией статистически значимо снизилась активность воспаления в антральном отделе желудка. Этот показатель зависел от плотности колонизации бактерий.

У больных с частичной элиминацией *H. pylori* через 3-7 лет после лечения спонтанная эрадикация этого микроорганизма произошла в 61,2% случаев, у остальных пациентов сохранилась хеликобактерная инфекция. При морфологическом исследовании между группами пациентов со спонтанной эрадикацией и сохранившейся хеликобактерной инфекцией выявлены статистически значимые отличия по показателям активности воспаления, хроническому воспалению и плотности контаминации *H. pylori*.

Реинфекция выявлена у 5,7% больных и составляет 1,3% пациентов в год.

Ключевые слова: эрадикация, *Helicobacter pylori*, гастродуоденальные язвы.

Abstract. The aim of this study was to estimate the long-term results of *Helicobacter pylori* eradication in patients with gastroduodenal ulcers.

Changes of clinical and morphological parameters of gastric mucosa were studied in 122 patients in 3-7 years after the eradication treatment and in 12 patients without *H. pylori* eradication.

Patients with unsuccessful eradication and patients without eradication therapy had erosive-ulcerous changes in the stomach mucosa and dyspeptic complaints more often than those with successful eradication.

In the group with successful *H. pylori* eradication in 3-7 years after treatment inflammation activity, atrophy and the number of lymphoid follicles in the antrum and body mucosa decreased. In the control group of patients without eradication therapy there were no statistically significant changes in gastric mucosa. In the group of patients with unsuccessful eradication only the activity of inflammation in the antrum decreased. This parameter depended on the density of bacteria colonization.

In the group with partial elimination of *H. pylori* in 3-7 years after treatment spontaneous eradication of this microorganism occurred in 61,2% cases, in the rest of patients *H. pylori* infection persisted. On morphological investigation statistically significant differences in inflammation activity, chronic inflammation and density of *H. pylori* contamination between groups of patients with spontaneous eradication and persisting infection were detected.

Reinfection was revealed in 5,7% of the patients and made up 1,3% patients per year.

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии № 2 ФПК и ПК, р. тел.: 221997, 212292. – Макаренко Е.В.

Н*elicobacter pylori* (*H. pylori*) является одним из ведущих патогенетических факторов возникновения и рецидивирования гастродуоденальных язв, что подтверждается проведенными в различных странах исследованиями, в которых установлено уменьшение количества обострений и осложнений дуоденальных и желудочных язв после проведения эрадикации этого микроорганизма [20].

Хеликобактерная инфекция имеет популяционно-географические особенности, в связи с чем в разных регионах мира проводится изучение отдаленных эффектов эрадикационной терапии [8, 9]. Отмечены позитивные изменения в морфологической картине слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающие через различные промежутки времени после осуществления эрадикации *H. pylori* [3, 7, 10].

В Республике Беларусь ранее не выполнялось исследований, посвященных изучению отдаленных результатов эрадикации *H. pylori*, не анализировалась динамика морфологических изменений в СОЖ через несколько лет после проведения лечения. В мировой литературе отсутствуют данные о течении язвенной болезни и состоянии СОЖ у пациентов с сохранившейся, но существенно уменьшившейся плотностью колонизации бактерий после проведения эрадикационной терапии у больных гастродуоденальными язвами.

Целью исследования явилось изучение влияния эрадикации *H. pylori* на динамику морфологических показателей СОЖ в отдаленные сроки после осуществления эрадикационной терапии и на течение гастродуоденальных язв у пациентов с различными результатами лечения.

Методы

Обследовано и пролечено 233 человека, 145 мужчин и 88 женщин. Средний возраст больных составил $40,55 \pm 9,61$ ($m \pm \sigma$) лет.

Отбор пациентов для назначения эрадикационной терапии проводили с соблюдением следующих условий: наличие хеликобактерной инфекции, отсутствие предварительной эрадикационной терапии, а также при-

ема антибиотиков и/или висмутсодержащих препаратов в течение последнего месяца, а также антисекреторных препаратов в течение двух недель до исследования. Всем больным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной гастробиопсией.

Для экспресс-диагностики наличия хеликобактерной инфекции проводился быстрый уреазный тест полуколичественной тест-системой «ProntoDry» (MIC, Швейцария) с биоптатом из антрального отдела желудка.

Для морфологического исследования во время ФЭГДС брались 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилин-эозином, по Гимзе, ШИК-реакцией и альциановым синим. Описание гистологических препаратов проводилось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы с использованием визуально-аналоговой шкалы. Градации оценок включали: 0, 1, 2 и 3 балла.

Через 8 недель после проведенного эрадикационного лечения и не ранее чем через 4 недели после прекращения антисекреторной или какой-либо антибактериальной терапии осуществляли повторную диагностику *H. pylori* быстрым уреазным тестом и морфологическим исследованием гастробиоптатов. Констатация успешной эрадикации осуществлялась двумя вариантами: 1) при отрицательном результате только быстрого уреазного теста; 2) при отрицательном результате двух методов: быстрого уреазного теста и гистологического исследования. После проведения лечения условием исключения инфекции *H. pylori* по данным морфологического исследования считали полное отсутствие микроорганизма во всех полях зрения во время тщательного микроскопического исследования гистологического препарата.

Динамику клинических и морфологических показателей СОЖ оценивали у 122 пациентов через 3-7 лет после проведенного лечения, в среднем через $4,39 \pm 1,28$ ($m \pm \sigma$) лет после проведения эрадикационной терапии, т. е. изучали отдаленные результаты эрадикации. Параллельно обследовано 12 пациентов из контрольной группы, не проходивших эради-

кацию *H. pylori*. Для идентификации хеликобактерной инфекции проводилось морфологическое исследование биоптатов СО из антрального отдела и тела желудка.

Одновременно с обследованием проводился опрос пациентов и анализ медицинской документации для установления частоты обострений язвенной болезни и выраженности клинических проявлений заболевания.

По результатам обследования проводилась оценка частоты реинфекции. Под реинфекцией *H. pylori* понимали появление положительного уреазного теста и/или наличие бактерий при морфологическом исследовании биопсийного образца через 3-7 лет после эрадикации у пациентов с отрицательными результатами всех методов обследования на наличие хеликобактерной инфекции через 2 мес и год после лечения.

Эрадикацию проводили с применением семи протоколов лечения. Вариант I – однонедельная тройная терапия: 20 мг омепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (ОКА-7). Вариант II – тройная терапия с теми же препаратами и дозами, но продолжительность лечения составляла 14 дней (ОКА-14). Вариант III – однонедельная тройная терапия с теми же препаратами и дозами, кроме омепразола, который использовался в двойной дозе (ООКА-7). Вариант IV – однонедельная терапия: 20 мг рабепразола, 500 мг кларитромицина и 1000 мг амоксициллина, каждый из препаратов 2 раза в день (РКА-7). Вариант V – однонедельная терапия: 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ВАФ-7). Вариант VI – однонедельная квадротерапия: 20 мг омепразола, 240 мг коллоидного субцитрата висмута, 1000 мг амоксициллина и 200 мг фуразолидона, каждый из препаратов 2 раза в день (ОВАФ-7). Вариант VII – двухнедельная квадротерапия с теми же препаратами и дозами (ОВАФ-14).

При оценке эффективности лечения основными анализируемыми показателями были: 1) Intention to treat (ИТТ), показывающий процентное отношение вылечившихся (избавившихся от хеликобактерной инфекции)

пациентов к общему их количеству, начавших лечение; 2) Per protocol (PP), равный процентному отношению вылечившихся пациентов к числу тех из них, кто провел лечение в полном объеме в строгом соответствии с протоколом.

Статистическая обработка производилась методом непараметрической статистики с использованием Sign-теста, U-теста Mann-Whitney и критерия χ^2 Пирсона-Фишера с помощью пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft Inc., Okla., USA). Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления факторов риска вычислялось отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал, confidence interval (95%CI).

Результаты

При оценке быстрым уреазным тестом эффективность эрадикации *H. pylori* при использовании различных протоколов лечения составила от 10% до 88,9% для ИТТ и от 12,5% до 97,0% для PP (табл. 1). По результатам двух использованных методов – быстрого уреазного теста и данных морфологического исследования биоптатов СОЖ – частота эрадикации колебалась от 5,0% до 52,8% для ИТТ и от 6,3% до 57,6% для PP.

Частота эрадикации *H. pylori*, оцененная двумя методами, при назначении протоколов ОКА-7, ОКА-14, ООКА-7 и РКА-7 на основе тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксициллин статистически значимо не различались между собой при анализе ИТТ и PP. Эффективность эрадикации при использовании протокола ВАФ-7 была существенно ниже, чем при лечении схемой классической тройной терапии ОКА-7 ($\chi^2 = 5,37$; $p = 0,021$), двухнедельной тройной терапией на основе кларитромицина ОКА-14 ($\chi^2 = 10,17$; $p = 0,001$), терапией с удвоенной дозой омепразола ООКА-7 ($\chi^2 = 10,79$; $p = 0,001$), тройной терапией с рабепразолом РКА-7 ($\chi^2 = 8,26$; $p = 0,004$) и двухнедельной квадротерапией на основе коллоидного висмута и фуразолидона ОВАФ-14 ($\chi^2 = 7,46$; $p = 0,006$) у пациентов, начавших лечение (ИТТ). По результатам PP вариант ВАФ-7 уступал в эффективности протоколам ОКА-7 ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,034$), ОКА-14 ($\chi^2 = 9,16$;

$p = 0,002$), ООКА-7 ($\chi^2 = 9,72$; $p = 0,002$), РКА-7 ($\chi^2 = 6,57$; $p = 0,010$) и ОВАФ-14 ($\chi^2 = 6,20$; $p = 0,013$). Достоверно реже происходила эрадикация *H. pylori* у пациентов, получавших квадротерапию с фуразолидоном ОВАФ-7, чем у тех больных, кому была назначена тройная терапия ОКА-14 ($\chi^2 = 7,41$; $p = 0,006$) ИТТ, ($\chi^2 = 7,01$; $p = 0,008$) РР и варианты ООКА-7 ($\chi^2 = 8,13$; $p = 0,004$) ИТТ, ($\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$) РР и РКА-7 ($\chi^2 = 5,27$; $p = 0,022$) ИТТ, ($\chi^2 = 4,10$; $p = 0,043$) РР. Двухнедельная квадротерапия ОВАФ-14 достоверно не отличалась по эффективности эрадикации *H. pylori* ни от одной из схем тройной терапии на основе кларитромицина.

Через 2 мес и год после проведения эрадикационной терапии у части пациентов было установлено отсутствие *H. pylori* по результату быстрого уреазного теста и его наличие по данным морфологического исследования. Это привело к необходимости выделения трех групп пациентов. Первую группу составили больные, у которых при контрольной ФЭГДС с биопсией ответы быстрого уреазного теста и морфологического анализа свидетельствовали об отсутствии хеликобактерной инфекции, что расценивалось как успешная эрадикация. В группу с неуспешной эрадикацией вошли те пациенты, у которых оба теста свидетельствовали о присутствии инфекции *H. pylori*. В третью, промежуточную, группу были включены лица с

отрицательным ответом уреазного теста и с наличием *H. pylori* по результатам морфологического метода, но с плотностью колонизации бактерий меньшей, чем исходная, т. е. с частичной элиминацией *H. pylori*.

По результатам оценки эрадикации 122 больных через 2 мес и год успешная эрадикация имела место у 38 пациентов, частичная элиминация – у 67, неуспешная эрадикация – у 17 человек. Через 3-7 лет после лечения по результатам быстрого уреазного теста и морфологического метода у 88 человек констатировали отсутствие хеликобактерной инфекции и наличие *H. pylori* – у 34 больных. Эти пациенты были распределены на группы с успешной и неуспешной эрадикацией.

Отсутствие хеликобактерной инфекции через 3-7 лет после лечения было подтверждено у 31 из 38 пациентов с успешной эрадикацией. У 41 больного из 67 человек с частичной элиминацией *H. pylori* хеликобактерная инфекция не определялась, т.е. произошла спонтанная эрадикация. Повторные курсы лечения прошли 16 человек (7 с неуспешной эрадикацией и 9 с частичной элиминацией *H. pylori*), что привело к исчезновению хеликобактерной инфекции. Все эти пациенты составили группу успешной эрадикации по отдаленным результатам.

Присутствие микроорганизма *H. pylori* через 3-7 лет имело место у 10 человек из 17 больных с неуспешной эрадикацией и у 17

Таблица 1

Результаты эрадикационной терапии

№ варианта	Схема	Количество больных		Частота эрадикации							
				ИТТ				РР			
		ИТТ	РР	уреазный тест		уреазный тест + гистология		уреазный тест		уреазный тест + гистология	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	ОКА-7	38	35	27	71,1	14	36,8	27	77,1	14	40,0
II	ОКА-14	35	32	31	88,6	18	51,4	31	96,9	18	56,3
III	ООКА-7	36	33	32	88,9	19	52,8	32	97,0	19	57,6
IV	РКА-7	32	31	26	81,3	15	46,9	26	83,9	15	48,4
V	ВАФ-7	20	16	2	10,0	1	5,0	2	12,5	1	6,3
VI	ОВАФ-7	38	33	12	31,6	7	18,4	12	36,4	7	21,2
VII	ОВАФ-14	34	32	30	88,2	15	44,1	30	93,8	15	46,9

Примечание: абс. – абсолютное количество больных, у кого произошла эрадикация; % – то же в процентах; остальные пояснения в тексте.

больных из 67 с частичной элиминацией *H. pylori*. У 7 больных из группы с успешной эрадикацией через 3-7 лет произошла реинфекция *H. pylori*. Все указанные пациенты вошли в группу с неуспешной эрадикацией хеликобактерной инфекции.

Показатели реинфекции, исходя из общего числа обследованных нами пациентов, составили 5,7%, или 1,3% пациентов в год.

Установлены отличия в клинической картине у больных гастродуоденальными язвами в зависимости от результатов эрадикационной терапии. Жалобы диспепсического характера (дискомфорт и боли различной интенсивности в подложечной области, тошнота, отрыжка) беспокоили 24 из 88 обследованных пациентов с успешной эрадикацией *H. pylori* (27,3%) и 26 из 34 больных (76,5%) с неуспешной эрадикацией хеликобактерной

инфекции ($\chi^2=22,55$, $p<0,001$). Неуспешная эрадикация *H. pylori* существенно повышала вероятность диспепсических проявлений, OR = 8,67 (95% CI: 3,46-21,77). Больные, не проходившие эрадикационную терапию, в сравнении с пациентами с успешной эрадикацией *H. pylori*, также чаще отмечали диспепсические проявления. Указанные жалобы имели место у 8 из 12 человек контрольной группы (66,7%), ($\chi^2=5,83$, $p=0,016$; OR=5,33, 95% CI: 1,47-19,35). Наличие изжоги отмечали 13 из 88 человек (14,8%) с успешной эрадикацией и 9 из 34 больных (26,5%) с неуспешной эрадикацией *H. pylori* ($\chi^2=1,55$, $p=0,213$), OR=2,08, (95% CI: 0,79-5,44). Этот показатель оказался мало зависимым от результатов терапии. Эрозивно-язвенные изменения СОЖ в течение всего периода наблюдения зафиксированы у 4 из 88 пациентов (4,5%) в случае успешной эрадика-

Таблица 2

Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка через 3-7 лет после эрадикации (в баллах)

Морфологические показатели	Место биопсии	Статистические показатели	Пациенты с успешной эрадикацией <i>H. pylori</i>		Пациенты с неуспешной эрадикацией <i>H. pylori</i>		Пациенты без проведения эрадикации <i>H. pylori</i>	
			Исходные данные (n=88)	Отдаленные результаты (n=88)	Исходные данные (n=34)	Отдаленные результаты (n=34)	Исходные данные (n=37)	Отдаленные результаты (n=11)
Атрофия	Анtrum	M±σ	1,16±0,67	0,64±0,64	1,17±0,72	1,24±0,58	1,23±0,57	1,14±0,67
		p	<0,001		0,845		0,650	
	Тело	M±σ	0,47±0,71	0,03±0,17	0,48±0,74	0,34±0,62	0,53±0,65	0,44±0,50
		p	<0,001		0,453		0,867	
Хроническое воспаление	Анtrum	M±σ	1,81±0,53	1,02±0,27	1,85±0,52	1,75±0,41	1,84±0,51	1,91±0,30
		p	<0,001		0,606		0,404	
	Тело	M±σ	1,40±0,53	0,90±0,34	1,53±0,62	1,43±0,60	1,49±0,57	1,50±0,50
		p	<0,001		1,000		0,941	
Активность	Анtrum	M±σ	1,55±0,69	0,43±0,31	1,50±0,54	1,15±0,54	1,55±0,67	1,31±0,46
		p	<0,001		0,005		0,449	
	Тело	M±σ	0,99±0,58	0,33±0,32	1,16±0,74	0,88±0,65	1,11±0,83	0,98±0,39
		p	<0,001		0,307		0,922	
Лимфоидные фолликулы	Анtrum	M±σ	0,82±1,17	0,04±0,23	0,71±1,12	0,71±1,14	0,91±1,16	0,50±0,76
		p	<0,001		0,480		0,504	
	Тело	M±σ	0,36±0,80	0,08±0,38	0,46±0,92	0,38±0,92	0,44±0,81	0,25±0,46
		p	0,010		0,773		0,761	
Кишечная метаплазия	Анtrum	M±σ	0,17±0,38	0,15±0,42	0,16±0,50	0,22±0,62	0,21±0,45	0,18±0,40
		p	0,646		0,683		0,902	
	Тело	M±σ	0,07±0,36	0	0,07±0,30	0	0,05±0,33	0,05±0,15
		p	0,074		0,480		0,759	
<i>Helicobacter pylori</i>	Анtrum	M±σ	1,99±0,97	0	2,15±0,87	1,81±1,30	2,07±0,81	1,82±1,17
		p	<0,001		0,540		0,624	
	Тело	M±σ	1,36±0,85	0	1,50±1,12	1,31±1,35	1,21±0,99	1,23±0,88
		p	<0,001		0,472		0,797	

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

ционной терапии и у 8 из 34 больных (23,5%) при неуспешной эрадикации *H. pylori* ($\chi^2=7,94$, $p=0,005$). Персистенция хеликобактерной инфекции является фактором риска рецидивирования эрозивно-язвенных изменений СОЖ (OR=6,46, 95% CI: 1,80-23,20). Рецидивы гастродуоденальных язв возникли у 5 из 12 больных (41,7%), не проходивших эрадикационную терапию, т.е. значительно чаще, чем при успешной эрадикации *H. pylori* ($\chi^2=13,52$, $p<0,001$; OR=15,00, 95% CI: 3,27-68,87).

Результаты морфологической оценки состояния СОЖ у пациентов с успешной и неуспешной эрадикацией *H. pylori* и больных без проведения эрадикационной терапии представлены в таблице 2.

Устранение хеликобактерной инфекции у 88 человек с успешной эрадикацией привело к снижению активности воспаления СО антрального отдела желудка на 72,3% и на 66,7% в теле желудка. Выраженность хронического воспаления СОЖ также существенно уменьшилась – на 43,6% в антруме и на 35,7% в теле. Количество лимфоидных фолликулов сократилось в СО антрального отдела желудка в 20,5 раза, а в СО тела желудка – в 4,5 раза. Атрофия желез в антральном отделе уменьшилась на 44,8% и на 93,6% в СО тела желудка. Отсутствовали статистически значимые изменения только по одному параметру – кишечной метаплазии.

У пациентов, которым не назначалась эрадикационная терапия, достоверных изме-

Таблица 3

Морфологические изменения в слизистой оболочке желудка у больных с неуспешной эрадикацией и разной контаминацией *helicobacter pylori*

Морфологические показатели	Место биопсии	Статистические показатели	Контаминация <i>H. pylori</i> ≤1 балла (n=12)		Контаминация <i>H. pylori</i> ≥2 балла (n=22)	
			Исходные данные	Отдаленные результаты	Исходные данные	Отдаленные результаты
			М±σ	р	М±σ	р
Атрофия	Антрум	М±σ	1,29±0,84	1,29±0,50	1,10±0,66	1,30±0,63
		р	0,724		0,480	
	Тело	М±σ	0,44±0,88	0,17±0,44	0,52±0,68	0,43±0,70
		р	0,683		0,752	
Воспаление	Антрум	М±σ	1,92±0,56	1,67±0,44	1,82±0,50	1,80±0,40
		р	0,134		1,000	
	Тело	М±σ	1,63±0,56	1,06±0,40	1,48±0,66	1,64±0,60
		р	0,114		0,302	
Активность	Антрум	М±σ	1,46±0,50	0,79±0,26	1,52±0,57	1,34±0,56
		р	0,005		0,302	
	Тело	М±σ	1,29±0,91	0,38±0,48	1,09±0,65	1,16±0,56
		р	0,027		0,789	
Лимфоидные фолликулы	Антрум	М±σ	1,08±1,40	0,67±0,98	0,50±0,90	0,73±1,24
		р	0,221		0,773	
	Тело	М±σ	0,42±0,90	0,17±0,58	0,48±0,96	0,50±1,06
		р	0,617		0,724	
Метаплазия	Антрум	М±σ	0,21±0,58	0,21±0,50	0,14±0,47	0,23±0,69
		р	0,480		0,617	
	Тело	М±σ	0,13±0,43	0	0,05±0,21	0
		р	-		-	
<i>Helicobacter pylori</i>	Антрум	М±σ	1,83±0,98	0,46±0,45	2,32±0,78	2,55±0,96
		р	0,043		0,386	
	Тело	М±σ	1,71±0,84	0,13±0,23	1,39±1,25	1,95±1,26
		р	0,001		0,169	

Примечание: n – количество пациентов в группе; р – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

нений в СОЖ по сравнению с исходными показателями не произошло.

В группе больных с неуспешной эрадикацией статистически значимо изменился один показатель – снизилась активность воспаления в антральном отделе желудка на 23,3%. Логичным объяснением таких изменений может быть временное подавление жизнедеятельности микроорганизма *H. pylori* и снижение плотности его колонизации в антруме после проведенной эрадикационной терапией, что могло положительно сказаться на состоянии СОЖ. Для того, чтобы убедиться в возможной связи активности воспаления с плотностью колонизации *H. pylori*, пациенты с неуспешной эрадикацией были разделены

на две группы: с контаминацией *H. pylori* равной или меньше 1 балла и равной и больше 2 баллов (таблица 3).

Статистически значимо активность воспаления СО антрального отдела и тела желудка снизилась только в группе больных, где количество *H. pylori* уменьшилось, и не изменилась у пациентов с сохранившейся высокой плотностью колонизации бактерий. Таким образом, уменьшение бактериальной обсемененности СОЖ сопровождается снижением сегментоядерной инфильтрации.

Анализ динамики морфологических показателей у 58 пациентов из группы с частичной элиминацией представлен в таблицах 4-6. Больные были распределены в две под-

Таблица 4

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* через 2 мес, год после лечения и спонтанной эрадикацией через 3-7 лет

Место биопсии	Морфологические показатели (в баллах)	Статистические показатели	Исходные данные (n = 41)	Через 2 мес после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 41)	Через год после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 21)	Через 3-7 лет после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 41)
Слизистая оболочка антрального отдела желудка	Атрофия	M±σ	1,18±0,73	0,70±0,44	0,71±0,60	0,74±0,64
		p		0,004	0,028	0,012
	Хроническое воспаление	M±σ	1,83±0,55	1,53±0,53	1,62±0,44	0,99±0,28
		p		0,023	0,155	<0,001
	Активность воспаления	M±σ	1,47±0,63	0,99±0,55	0,95±0,27	0,39±0,30
		p		0,002	0,002	<0,001
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,85±1,16	0,53±0,94	0,52±1,08	0,06±0,23
p			0,324	0,500	0,010	
Кишечная метаплазия	M±σ	0,17±0,36	0,14±0,34	0,17±0,37	0,25±0,50	
	p		0,831	0,987	0,748	
<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,88±1,04	1,12±0,84	1,18±1,17	0	
	p		0,002	0,041	<0,001	
Слизистая оболочка тела желудка	Атрофия	M±σ	0,39±0,64	0,20±0,45	0,21±0,54	0,03±0,17
		p		0,319	0,244	<0,001
	Хроническое воспаление	M±σ	1,41±0,55	1,17±0,46	1,21±0,37	0,86±0,31
		p		0,079	0,254	<0,001
	Активность воспаления	M±σ	1,00±0,60	0,77±0,16	0,85±0,35	0,29±0,25
		p		0,097	0,234	<0,001
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,40±0,81	0,29±0,73	0,14±0,65	0,06±0,33
p			0,698	0,301	0,163	
Кишечная метаплазия	M±σ	0,01±0,08	0,03±0,17	0,07±0,33	0	
	p		0,984	0,895	0,839	
<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,40±0,80	0,81±0,76	0,61±0,78	0	
	p		0,002	<0,001	<0,001	

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

группы. В одну из них вошли пациенты, у которых по результатам последнего обследования не был обнаружен *H. pylori*, во вторую включены больные с персистирующей хеликобактерной инфекцией.

По результатам морфологического исследования у пациентов со спонтанной эрадикацией *H. pylori* через 2 мес и год после проведенного лечения на фоне снижения плотности обсеменения СОЖ бактерией статистически значительно уменьшились показатели воспаления и выраженность атрофии желез в антральном отделе желудка. При последнем контроле констатировано дальнейшее улучшение состояния СОЖ на фоне исчезновения хеликобактерной инфекции (таблица 4).

У 17 больных с сохранившейся *H. pylori*-инфекцией через 2 мес и год после эрадикации на фоне уменьшения плотности колонизации микроорганизма снизилась степень выраженности воспаления. Однако через 3-7 лет одновременно с восстановлением популяции *H. pylori* эти положительные изменения нивелировались (таблица 5).

При сравнении результатов морфологического исследования СОЖ у пациентов со спонтанной эрадикацией и сохранившейся инфекцией *H. pylori* по отдаленным результатам достоверных отличий через 2 мес и год не было выявлено. Только при последнем контроле у пациентов двух указанных групп появились статистически значимые отличия по

Таблица 5

Морфологические показатели слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *Helicobacter pylori* через 2 мес, год после лечения и сохранившейся инфекцией через 3-7 лет

Место биопсии	Морфологические показатели (в баллах)	Статистические показатели	Исходные данные (n = 17)	Через 2 мес после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 17)	Через год после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 9)	Через 3-7 лет после эрадикации <i>H. pylori</i> (n = 17)
Слизистая оболочка антрального отдела желудка	Атрофия	M±σ	1,31±0,79	0,87±0,67	0,69±0,68	1,06±0,40
		p		0,133	0,067	0,327
	Хроническое воспаление	M±σ	1,84±0,54	1,30±0,54	1,72±0,44	1,66±0,51
		p		0,009	0,651	0,440
	Активность воспаления	M±σ	1,31±0,48	1,05±0,45	1,00±0,50	0,98±0,37
		p		0,199	0,258	0,068
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,81±1,29	0,57±0,84	0,61±1,05	0,75±1,18
		p		0,797	0,910	0,925
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,22±0,55	0	0,22±0,67	0,13±0,34
		p		0,374	0,798	0,763
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	2,09±0,82	1,00±0,85	1,14±0,84	1,53±1,23
		p		0,003	0,017	0,214
Слизистая оболочка тела желудка	Атрофия	M±σ	0,52±0,90	0,36±0,72	0,31±0,66	0,31±0,63
		p		0,647	0,713	0,546
	Хроническое воспаление	M±σ	1,59±0,63	1,27±0,62	0,89±0,55	1,42±0,55
		p		0,289	0,022	0,611
	Активность воспаления	M±σ	1,28±0,81	0,88±0,45	0,86±0,28	0,84±0,57
		p		0,164	0,322	0,101
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,44±0,89	0,36±0,84	0,67±1,03	0,69±1,25
		p		0,852	0,479	0,851
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,16±0,44	0,18±0,46	0,28±0,67	0,06±0,25
		p		0,934	0,692	0,749
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,50±1,21	0,67±0,72	0,50±0,67	0,94±1,17
		p		0,048	0,036	0,158

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия в сравнении с исходными показателями.

Таблица 6

Отличия морфологических показателей слизистой оболочки желудка у пациентов с частичной элиминацией *helicobacter pylori*

Место биопсии	Морфологические показатели (в баллах)	Статистические показатели	Исходные данные		Через 2 мес после эрадикации <i>H. pylori</i>		Через год после эрадикации <i>H. pylori</i>		Через 3-7 лет после эрадикации <i>H. pylori</i>	
			Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 38)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 19)	Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 35)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 19)	Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 25)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 16)	Пациенты со спонтанной эрадикацией <i>H. pylori</i> (n = 38)	Пациенты с сохранившейся инфекцией <i>H. pylori</i> (n = 8)
			M±σ	M±σ						
Слизистая оболочка антрального отдела желудка	Атрофия	M±σ	1,18±0,73	1,31±0,79	0,70±0,44	0,87±0,67	0,71±0,60	0,69±0,68	0,74±0,64	1,06±0,40
		p	0,592		0,397		0,910		0,061	
	Хроническое воспаление	M±σ	1,83±0,55	1,84±0,54	1,53±0,53	1,30±0,54	1,62±0,44	1,72±0,44	0,99±0,28	1,66±0,51
		p	0,992		0,193		0,572		<0,001	
	Активность воспаления	M±σ	1,47±0,63	1,31±0,48	0,99±0,55	1,05±0,45	0,95±0,27	1,00±0,50	0,39±0,30	0,98±0,37
		p	0,714		0,885		0,751		<0,001	
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,85±1,16	0,81±1,29	0,53±0,94	0,57±0,84	0,52±1,08	0,61±1,05	0,06±0,23	0,75±1,18
		p	0,218		0,796		0,717		0,117	
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,17±0,36	0,22±0,55	0,14±0,34	0	0,17±0,37	0,22±0,67	0,25±0,50	0,13±0,34
		p	1,000		0,352		0,803		0,565	
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,88±1,04	2,09±0,82	1,12±0,84	1,00±0,85	1,18±1,17	1,14±0,84	0	1,53±1,23
		p	0,552		0,664		0,856		<0,001	
Слизистая оболочка тела желудка	Атрофия	M±σ	0,39±0,64	0,52±0,90	0,20±0,45	0,36±0,72	0,21±0,54	0,31±0,66	0,03±0,17	0,31±0,63
		p	0,874		0,746		0,455		0,201	
	Хроническое воспаление	M±σ	1,41±0,55	1,59±0,63	1,17±0,46	1,27±0,62	1,21±0,37	0,89±0,55	0,86±0,31	1,42±0,55
		p	0,457		0,567		0,090		<0,001	
	Активность воспаления	M±σ	1,00±0,60	1,28±0,81	0,77±0,16	0,88±0,45	0,85±0,35	0,86±0,28	0,29±0,25	0,84±0,57
		p	0,469		0,665		0,717		<0,001	
	Лимфоидные фолликулы	M±σ	0,40±0,81	0,44±0,89	0,29±0,73	0,36±0,84	0,14±0,65	0,67±1,03	0,06±0,33	0,69±1,25
		p	0,913		0,821		0,103		0,194	
	Кишечная метаплазия	M±σ	0,01±0,08	0,16±0,44	0,03±0,17	0,18±0,46	0,07±0,33	0,28±0,67	0	0,06±0,25
		p	0,565		0,524		0,455		0,721	
	<i>Helicobacter pylori</i>	M±σ	1,40±0,80	1,50±1,21	0,81±0,76	0,67±0,72	0,61±0,78	0,50±0,67	0	0,94±1,17
		p	0,945		0,522		0,751		<0,001	

Примечание: n – количество пациентов в группе; p – статистические отличия между группой с успешной и неуспешной эрадикацией.

показателям активности воспаления, хроническому воспалению и плотности контаминации *H. pylori* (табл. 6).

Обсуждение

В большинстве исследований, посвященных оценке результатов эрадикационной терапии, контроль эффективности лечения осуществлялся с помощью уреазного дыхательного теста с использованием меченой ¹³C-мочевинной. По нашим данным, частота эрадикации *H. pylori* при назначении прото-

колов классической тройной терапии, оценивавшаяся быстрым уреазным тестом, существенно не отличалась от установленной другими авторами [1]. В литературе имеются данные о более низком проценте успешной эрадикации по результатам морфологического метода. Так, в проведенном в Турции исследовании эрадикации *H. pylori* при использовании классической тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксциллин в течение недели происходила в 24,5% случаев, а при назначении аналогичного протокола в течение 14 дней – в

40,7% [17]. Одной из возможных причин относительно низкой эффективности лечения ряд авторов называет высокую плотность обсеменения СОЖ микроорганизмом *H. pylori* [5, 17].

Полученные нами результаты подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что успешная эрадикация *H. pylori*-инфекции приводит к значительному уменьшению рецидивов дуоденальных и желудочных язв [8, 14] и выздоровлению от хронического гастрита [18].

При успешной эрадикации *H. pylori* могут возникать гастродуоденальные эрозии и рефлюкс-эзофагиты [9], несмотря на положительную динамику морфологических показателей, отражающих состояние СОЖ. Предполагается, что это связано с восстановлением секреции соляной кислоты на фоне улучшения состояния СОЖ [11]. Это может объяснять отсутствие статистически значимых отличий по частоте возникновения изжоги между пациентами с успешной и неуспешной эрадикацией.

Степень реинфекции *H. pylori* у взрослых в индустриально развитых странах составляет менее 2% пациентов в год. В противоположность этому более высокая степень реинфекции зафиксирована в развивающихся странах: более чем 10% [16].

Установленный нами уровень реинфекции после успешной эрадикации хеликобактерной инфекции приближается к европейским показателям и ниже, чем в развивающихся странах.

Существенную положительную динамику морфологических и эндоскопических показателей на разных сроках после эрадикации *H. pylori* отмечают многие авторы. Индуцированное *H. pylori* воспаление проходит за относительно короткий период времени после эрадикации, и этот факт отмечен всеми исследователями. Полученные нами результаты, свидетельствующие о меньшей активности воспаления у пациентов с более низкой плотностью контаминации бактерий, подтверждаются литературными данными [12].

Отличаются данные, представленные различными авторами, о сроках появления положительной динамики в отношении атрофии

желез и кишечной метаплазии после проведения эрадикационной терапии. Ряд авторов приходит к заключению, что эти показатели существенно не изменяются за короткий промежуток времени [2, 9]. Одни исследователи находят, что атрофические изменения в антруме и теле желудка сохраняются до года после эрадикации [4]. Другие сообщают об уменьшении атрофии СОЖ только в теле [6, 15] или только в антруме [15].

Противоречивые данные получены различными исследователями в отношении исчезновения кишечной метаплазии после проведения эрадикации *H. pylori*. Имеются сведения как о ее устранении [21], так и об отсутствии положительной динамики на разных сроках после лечения [2, 9, 13, 15]. Полученные нами результаты гистологии свидетельствуют о сохранении кишечной метаплазии на поздних сроках после проведенной эрадикации *H. pylori*.

Аналогичные нашим результаты получены в проведенном в Японии проспективном исследовании. Авторами прослежено постепенное улучшение состояния СОЖ в течение пяти лет. Нейтрофильная инфильтрация уменьшалась достаточно быстро. Уже через 1-2 месяца после лечения появлялись значительные позитивные изменения, которые сохранялись в течение 5 лет. Мононуклеарная инфильтрация начинала снижаться на 1-2 месяце после эрадикации и продолжала уменьшаться через 1 год и 5 лет. Гистологическое улучшение атрофии желез СОЖ отмечено через 1 год и 5 лет. Только степень выраженности кишечной метаплазии не изменялась на протяжении 5 лет наблюдения. Параллельно с морфологическим улучшением состояния СОЖ положительная динамика отмечена и при визуальном осмотре во время проведения ФЭГДС [9].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что успешная эрадикация *H. pylori* сопровождается положительной динамикой клинических симптомов гастродуоденальных язв и объективным улучшением состояния СОЖ через 3-7 лет после проведения эрадикационной терапии. У больных с частичной элиминацией возможны два исхода неполного устранения хеликобактер-

ной инфекции. В большинстве случаев происходит спонтанная эрадикация, вероятно, вследствие активного подавления уменьшенного пула микроорганизма иммунной системой. У части пациентов с частичной элиминацией возможно восстановление исходного уровня популяции *H. pylori*, что требует повторного проведения эрадикации.

Заключение

1. Частота эрадикации *H. pylori*, оцененная уреазным и морфологическим методами, при использовании протоколов ОКА-7, ОКА-14, ООКА-7 и РКА-7 на основе тройной терапии ИПП-кларитромицин-амоксциллин статистически значимо не различалась при анализе ИТТ и РР.

2. Двухнедельная квадротерапия ОВАФ-14 достоверно не отличалась по эффективности эрадикации *H. pylori* ни от одной из схем тройной терапии на основе кларитромицина. Варианты ВАФ-7 и ОВАФ-7 уступали в эффективности всем протоколам на основе кларитромицина и схеме ОВАФ-14.

3. У больных с неуспешной эрадикацией и у не проходивших эрадикационную терапию чаще возникали эрозивно-язвенные изменения слизистой оболочки желудка и жалобы диспепсического характера, чем у пациентов с успешной эрадикацией.

4. При успешной эрадикации *H. pylori* в слизистой оболочке антрального отдела и тела желудка через 3-7 лет после лечения снизилась активность воспаления, выраженность хронического воспаления, количество лимфоидных фолликулов и атрофия желез. Отсутствовали статистически значимые изменения по кишечной метаплазии. У пациентов, которым не назначалась эрадикационная терапия, достоверных изменений в слизистой оболочке желудка по сравнению с исходными показателями не произошло. В группе больных с неуспешной эрадикацией, но уменьшением после лечения бактериальной плотности статистически значимо снизилась активность воспаления в антральном отделе желудка.

5. У больных с частичной элиминацией *H. pylori* через 3-7 лет после лечения спонтан-

ная эрадикация этого микроорганизма произошла в 61,2% случаев, у остальных пациентов сохранилась хеликобактерная инфекция. При морфологическом исследовании между группами пациентов со спонтанной эрадикацией и сохранившейся хеликобактерной инфекцией выявлены статистически значимые отличия по показателям активности воспаления, хроническому воспалению и плотности контаминации *H. pylori*.

6. Реинфекция выявлена у 5,7% больных и составляет 1,3% пациентов в год.

Литература

1. Метаанализ эффективности эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* по протоколу «омепразол-кларитромицин-амоксциллин» / С. И. Пиманов, С. А. Попов, Е. В. Макаренко // *Consilium Medicum*. – 2003. – Вып. № 2. – Прил. – С. 11-13.
2. A follow-up study of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori* / K. Satoh [et al.] // *Helicobacter*. – 1998. – Vol. 3. – P. 236-240.
3. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* Infection / M. Hojo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1923-1932.
4. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study / J. J. Sung [et al.] // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 119. – P. 7-14.
5. Density of *Helicobacter pylori* may affect the efficacy of eradication therapy and ulcer healing in patients with active duodenal ulcers / Y.-C. Lai [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 9, N 7. – P. 1537-1540.
6. Tucci, A. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in patients with fundic atrophic gastritis / A. Tucci, G. Biasco, G. F. Paparo // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 957-958.
7. Fichman, S. Histological changes in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / S. Fichman, Y. Niv // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. – Vol. 16. – P. 1183-1188.
8. Five-year follow-up study after *Helicobacter pylori* eradication: Reinfection and peptic ulcer status / L. Y. Zhou [et al.] // *Chinese J. Dig. Dis.* – 2003. – Vol. 4. – P. 45-48.
9. Five-year follow-up study of histological and endoscopic alterations in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / Y. Oda [et al.] // *Dig. Endosc.* – 2004. – Vol. 16. – P. 213-218.
10. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis / M. Ito [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1449-1456.

11. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion / E. M. El-Omer [et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 15-24.
12. Hypergastrinemia after *Helicobacter pylori* infection is associated with bacterial load and related inflammation of the oxyntic corpus mucosa / C.-H. Chuang [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 988-993.
13. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy / T. Yamkada [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 36. – P. 405-410.
14. Long-term effects of eradication of *Helicobacter pylori* on relapse and histology in gastric ulcer patients: a two-year follow-up study / R. Befrits [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 1066-1072.
15. Long-term of *Helicobacter pylori* eradication on gastric antral mucosa in duodenal ulcer patients / F. Zerbib [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 719-725.
16. Long-term recurrence rate after treatment of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Estonia / M. Oona, T. Rago, H.-I. Maaroos // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 39. – P. 186-1191.]
17. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey / Y. Gumurdulu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, N 5. – P. 668-671.
18. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia / A. Kokkola [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 515-520.
19. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis / B. Annibale [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1723-1731.
20. The role of infectious agents in peptic ulcer disease / G. N. J. Tytgat [et al.] // *Gastroenterol. Int.* – 1993. – Vol. 6. – P. 76-89.
21. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication / B. Tepes [et al.] // *J. Pathol.* – 1999. – Vol. 188. – P. 24-29.

Поступила 28.08.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.

© ПИМАНОВ С.И., МАКАРЕНКО Е.В., 2009

ВЛИЯНИЕ ГЕНОТИПОВ *HELICOBACTER PYLORI* И КУРЕНИЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭРАДИКАЦИИ

ПИМАНОВ С.И., МАКАРЕНКО Е.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра терапии № 2 ФПК и ПК

Резюме. Целью исследования явилась оценка влияния генотипов *H. pylori* и курения на частоту обострений гастроудоденальных язв и результаты эрадикационной терапии.

Исследование влияния генотипов *H. pylori* на частоту обострений язвенной болезни проведено у 221 человека в возрасте $40,12 \pm 10,25$ лет. Оценка влияния генетических характеристик микроорганизма на эффективность эрадикации осуществлена у 169 больных. Средний возраст обследованных составил $40,23 \pm 9,82$ лет.

Наличие у больного штаммов *H. pylori*, имеющих в своем составе комбинацию генов *cagA+ vacA mls1*, ассоциировано с неуспешной эрадикацией. Риск отрицательного результата эрадикации по отношению шансов (OR) составил 2,57 (95% CI: 1,36-4,86).

Частота встречаемости патогенных генотипов *H. pylori* статистически значимо не отличалась у больных с частыми и редкими рецидивами гастроудоденальных язв.

Курение табака снижает эффективность эрадикации хеликобактерной инфекции, OR = 1,75 (95% CI: 0,94-3,25).

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, генотипы, курение, эрадикация, гастроудоденальные язвы.

Abstract. The aim of the study was to estimate the influence of *H. pylori* genotypes and smoking on the frequency of gastroduodenal ulcers aggravation and the results of eradication therapy.

The investigation of the influence of *H. pylori* genotypes on the frequency of gastroduodenal ulcers aggravation was conducted in 221 persons aged 40.12 ± 10.25 . The estimation of the influence of *H. pylori* genotypes on the eradication effectiveness was performed in 169 patients. The mean age of the examined persons was 40.23 ± 9.82 .

The presence in the patient of *H. pylori* strains, which contain the combination of *cagA+ vacA mls1* genes, was associated with unsuccessful eradication. The risk of the negative result of eradication (OR) made up 2.57 (95%CI: 1.36-4.86).

The frequency of *H. pylori* pathogenic genes occurrence in patients with frequent and rare gastroduodenal ulcers exacerbations was similar.

Tobacco smoking decreases the effectiveness of eradication of *H. pylori* infection, OR = 1.75 (95% CI: 0.94-3.25).

Инфицирование микроорганизмом *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ассоциировано с формированием различных вариантов гастроудоденальной патологии: гастритов, дуоденальных и желудочных язв, рака желудка, лимфом [19].

Адрес для корреспонденции: г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра терапии № 2, р.тел. 221997, 212292, e-mail: makarenkoe@tut.by. - Макаренко Е.В.

Основные международные документы, Маастрихтский Консенсус-II 2000 г. и Маастрихтский Консенсус-III 2005 г., рекомендуют проведение эрадикационной терапии в качестве основной терапевтической тактики при развитии перечисленных заболеваний [5, 6].

На успешность эрадикации влияют многочисленные факторы: первичная резистентность *H. pylori* к используемым антибиотикам, генетические особенности микроорга-

низма и хозяина и другие популяционные характеристики [20].

Результаты проводившихся ранее исследований, в которых оценивалось влияние генетических факторов *H. pylori* на формирование различных вариантов гастродуоденальной патологии и эффективность эрадикационной терапии, неоднозначны. Одни авторы находят связь определенных генотипов *H. pylori* с частотой эрадикации, другие исключают их влияние генетических особенностей микроорганизма на успешность лечения [2, 11, 12, 15].

Наряду с генетическими, изучаются также модифицируемые факторы, в частности курение. Имеются данные об отрицательном влиянии курения на успешность эрадикационной терапии [8]. Курение индуцирует повреждение слизистой оболочки желудка (СОЖ), влияя на моторную функцию желудка и кислотопродукцию, замедляет репарацию [10, 17], способствует снижению уровня антител IgG к *H. pylori* и увеличению заболеваемости дуоденальными язвами [9]. В то же время, не все исследователи связывают с курением снижение процента успешной эрадикации *H. pylori* [7, 14].

В Республике Беларусь отсутствуют публикации, посвящённые изучению связи генетических характеристик *H. pylori* и курения с исходами эрадикационной терапии и течение гастродуоденальных язв.

Целью исследования явилась оценка влияния генотипов *H. pylori* и курения на частоту обострений гастродуоденальных язв и результаты эрадикационной терапии.

Методы

Исследование влияния генотипов *H. pylori* на частоту обострений язвенной болезни проведено у 221 человека в возрасте $40,12 \pm 10,25$ лет. Оценка влияния генетических характеристик микроорганизма на эффективность эрадикации осуществлена у 169 больных. Средний возраст обследованных составил $40,23 \pm 9,82$ лет.

Условия включения пациентов в исследование были следующими: возраст старше 18 лет, наличие хеликобактерной инфекции,

отсутствие предварительной эрадикационной терапии. Критериями исключения являлись: прием антибиотиков и/или висмутсодержащих препаратов в течение последнего месяца и антисекреторных препаратов в течение двух недель до исследования.

Всем обследованным проводилась фиброэзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной гастробиопсией. Определение инфекции *H. pylori* до лечения осуществлялось быстрым уреазным тестом, морфологическим исследованием и методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для экспресс-диагностики наличия хеликобактерной инфекции проводился быстрый уреазный тест полуколичественной тест-системой «ProntoDry» (MIC, Швейцария) с биоптатом, полученным из антрального отдела желудка.

Для морфологического исследования во время ФЭГДС получали 2 биоптата из середины антрального отдела желудка и 2 – из середины тела желудка. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилин-эозином, по Гимзе, ШИК-реакцией и альциановым синим.

Для постановки ПЦР брались биопсийные образцы из антрального отдела желудка. Определялись *vacA m1*, *vacA m1a*, *vacA m1b*, *vacA m2*, *vacA s1*, *vacA s1a*, *vacA s1b*, *vacA s1c*, *vacA s2*, *cagA*, *iceA1*, *iceA2*, *babA* и *dupA (jhp0917 - jhp0918)* гены *H. pylori* по стандартной методике с использованием наборов фирмы «Литех» (Россия), «Амплисенс» (Россия), а также праймеров, синтезированных в институте физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси и фирмой «Termo Hybaid» (Германия).

На всех больных заполнялись анкеты, в которые был включен вопрос о количестве сигарет, выкуриваемых за сутки, и частоте употребления алкоголя более 100 мл в неделю.

Через 8 недель после проведенного эрадикационного лечения и не ранее чем через 4 недели после прекращения антисекреторной или какой-либо антибактериальной терапии осуществляли повторную диагностику инфекции *H. pylori*.

Статистическая обработка производилась методом непараметрической статистики

с использованием U-теста Mann-Whitney и критерия χ^2 Пирсона. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки факторов риска вычислялось отношение шансов (OR) и 95%-й доверительный интервал, confidence interval (95%CI).

Результаты и обсуждение

Проведен анализ генетических характеристик *H. pylori* при различных вариантах течения язвенной болезни у 221 человека (табл. 1). По данным опроса пациентов и результатам анализа медицинской документации частота обострений язвенной болезни 2 и более раз в год была у 126 человек, 1 и менее раз в год – у 95 больных. Пациенты из обеих групп статистически значимо не отличались по возрасту ($41,3 \pm 9,8$ и $38,6 \pm 10,7$; $p = 0,051$), количеству выкуренных сигарет в день ($6,30 \pm 8,1$, и $5,72 \pm 7,10$; $p = 0,942$), употреблению алкоголя более 100 мл в неделю ($2,87 \pm 4,38$ и $2,29 \pm 2,673$; $p = 0,943$). Таким образом, перечисленные факторы не оказывали существенного влияния на течение гастродуodenальных язв.

Отсутствовали достоверные отличия по частоте выявляемости изученных генов при обострениях заболевания 2 и более раза в год и язвенной болезни, протекающей с редкими обострениями, 1 и менее раз в год (табл. 1). В то же время, при вычислении показателя OR установлено, что наличие штаммов *H. pylori*, содержащих патогенные гены, несколько увеличивает риск более тяжелого течения гастродуodenальных язв. Наиболее значимыми факторами риска более тяжелого течения заболевания явились гены *cagA*, *babA*, *dupA*, а также комбинация генов *cagA+ babA+ dupA+ vacAm1 s1*.

Генетический анализ биопсийного материала, полученного от 169 больных (101 пациент с успешной и 68 – с неуспешной эрадикацией), не выявил статистически значимых отличий по частоте встречаемости генов *H. pylori* в обеих группах, за исключением комбинации патогенных генов *cagA+ vacAm1 s1* (табл. 2). Присутствие указанного сочетания генов повышает риск неуспешной эра-

дикации (OR = 2,57; 95%CI: 1,36-4,86). Несмотря на отсутствие достоверных отличий по частоте встречаемости других генов, наличие штаммов, содержащих патогенные гены *vacAm1*, *vacAm1a*, *vacAs1*, *iceA1* и комбинации нескольких патогенных генов, может повысить риск неуспешной эрадикации. Наиболее значимо для возможного неблагоприятного прогноза результатов эрадикации присутствие гена *dupA* (OR = 2,83; 95%CI: 0,79-10,07) и штаммов, имеющих в своем составе комбинацию патогенных генов *cagA+ vacAm1 s1+ babA+ dupA* (OR = 2,28; 95% CI: 0,37-14,05).

Группы пациентов с успешной и неуспешной эрадикацией *H. pylori* статистически значимо не отличались по возрасту. Возраст больных с успешной эрадикацией (УЭ) хеликобактерной инфекции составил $41,11 \pm 9,89$, с неуспешной эрадикацией – (НУЭ) – $38,96 \pm 9,65$ ($p = 0,115$). Отсутствовали достоверные различия в частоте употребления алкоголя в количестве более 100 мл в неделю: у больных с УЭ она составила $2,51 \pm 4,31$, а с НУЭ $2,66 \pm 2,90$, $p = 0,227$. В то же время, количество выкуренных сигарет в день у больных с НУЭ было в 1,7 раза больше, чем в группе пациентов с УЭ, и составило соответственно $8,35 \pm 8,85$ и $4,93 \pm 7,13$ ($p = 0,029$). Риск неуспешной эрадикации для всех курящих пациентов составил 1,75 (95% CI: 0,94-3,25).

Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от количества выкуренных сигарет. Первую группу составили пациенты, выкуривающие в сутки 20 и более сигарет (11 с УЭ и 18 с НУЭ), вторую группу – от 10 до 20 сигарет (18 с УЭ и 16 с НУЭ), третью – менее 10 сигарет (11 с УЭ и 3 с НУЭ) и четвертую – некурящие (60 с УЭ и 31 с НУЭ). Проведенное сравнение по частоте эрадикации между курящими и некурящими пациентами показало, что у больных, выкуривающих в сутки 20 и более сигарет, эрадикация *H. pylori* наступала достоверно реже ($\chi^2 = 6,03$; $p = 0,014$). Риск отрицательного результата лечения составил 3,17 (95% CI: 1,33-7,53). Отсутствовали статистически значимые отличия по частоте наступления эрадикации *H. pylori* между некурящими больными и теми, кто выкуривает в сутки от 10 до 20 сигарет ($\chi^2 = 1,27$;

Таблица 1

Частота выявления патогенных генов *helicobacter pylori* в группах больных с различной частотой обострений гастродуоденальных язв

Субтипы <i>H.pylori</i>	Группы обследованных								
	Обострения 2 и более раз в год			Обострения 1 и менее раз в год			Статистические показатели		
	n	N	%	n	N	%	χ^2	p	OR
<i>cagA</i>	105	126	83,3	70	95	73,7	2,50	0,114	1,79 (0,93-3,44)
<i>vacA</i> m1	85	126	67,5	60	95	63,2	0,27	0,601	1,21 (0,69-2,12)
<i>vacA</i> m1a	38	84	45,2	25	63	39,7	0,26	0,613	1,26 (0,65-2,44)
<i>vacA</i> m1b	19	84	22,6	20	63	31,7	1,11	0,293	0,63 (0,30-1,31)
<i>vacA</i> m1a+m1b	4	84	4,8	4	63	6,3	0,00	0,958	0,74 (0,18-3,07)
<i>vacA</i> m2	72	126	57,1	54	95	56,8	0,01	0,926	1,01 (0,59-1,73)
<i>vacA</i> m1+ m2	35	126	27,8	27	95	28,4	0,00	0,963	0,97 (0,54-1,75)
<i>vacA</i> s1	97	126	77,0	66	95	69,5	1,21	0,271	1,47 (0,80-2,68)
<i>vacA</i> s1a	45	61	73,8	31	50	62,0	1,26	0,262	1,72 (0,77-3,86)
<i>vacA</i> s1b	13	61	21,3	12	50	24,0	0,01	0,913	0,86 (0,35-2,09)
<i>vacA</i> s1c	0	61	0	0	50	0	?	?	?
<i>vacA</i> s1a+1b	2	61	3,3	2	50	4,0	0,10	0,757	0,81 (0,11-5,99)
<i>vacA</i> s2	51	126	40,5	42	95	44,2	0,18	0,675	0,86 (0,50-1,47)
<i>vacA</i> s1+ s2	28	126	22,2	19	95	20,0	0,05	0,815	1,14 (0,59-2,20)
<i>babA</i>	63	121	52,1	36	93	40,0	2,55	0,110	1,63 (0,94-2,83)
<i>iceA</i> 1	57	92	62,0	43	68	63,2	0,00	1,000	0,95 (0,50-1,81)
<i>iceA</i> 2	31	92	33,7	17	68	25,0	1,02	0,312	1,52 (0,76-30,7)
<i>iceA</i> 1+ A2	3	92	3,3	3	68	4,4	0,00	0,966	0,73 (0,14-3,73)
<i>jhp0917</i>	9	126	7,1	4	94	4,3	0,37	0,542	1,73 (0,52-5,80)
<i>jhp0918</i>	59	126	46,8	33	94	35,1	2,74	0,097	1,65 (0,95-2,86)
<i>dupA</i>	9	126	7,1	4	94	4,3	0,37	0,542	1,73 (0,52-5,80)
<i>cagA</i> + <i>babA</i> + <i>iceA</i> 1+ <i>dupA</i> + <i>vacA</i> m1 s1	2	126	1,6	1	95	1,1	0,06	0,805	1,52 (0,14-16,97)
<i>cagA</i> + <i>babA</i> + <i>dupA</i> + <i>vacA</i> m1 s1	5	126	4,0	2	95	2,1	0,16	0,693	1,92 (0,36-10,13)
<i>cagA</i> + <i>babA</i> + <i>iceA</i> 1 + <i>vacA</i> m1 s1	18	126	14,3	10	95	10,5	0,39	0,530	1,42 (0,62-3,23)
<i>cagA</i> + <i>babA</i> + <i>vacA</i> m1 s1	36	126	28,6	20	95	21,1	1,25	0,264	1,50 (0,80-2,81)
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1 s1	64	126	50,8	41	95	43,2	0,98	0,323	1,36 (0,80-2,32)
<i>cagA</i> + <i>iceA</i> 1+ <i>vacA</i> m1 s1	35	126	27,8	22	95	23,2	0,39	0,534	1,28 (0,69-2,36)

Примечание: n – количество обследованных с положительным признаком (субтипом); N – количество обследованных в группе.

p = 0,260) и между некурящими и малокурящими (менее 10 сигарет в сутки) пациентами ($\chi^2=0,40$; p = 0,526). Риск отрицательного результата эрадикационной терапии для двух указанных групп составил соответственно 1,72 (95% CI: 0,77-3,83) и 0,53 (95% CI: 0,14-2,03). Таким образом, вероятность неэффективной эрадикационной терапии зависит от количества выкуриваемых в сутки сигарет.

В связи с полученным результатом можно заключить, что курение является негативным фактором, влияющим на успешность эрадикации хеликобактерной инфекции, и зависит от количества выкуриваемых сигарет.

Отрицательное влияние курения на результаты эрадикации было отмечено и другими авторами. Метаанализ 22 исследований, включающий 5538 пациентов, позволил сде-

Таблица 2

Частота выявления патогенных генов *helicobacter pylori* в группах больных с успешной и неуспешной эрадикацией

Субтипы <i>H. pylori</i>	Группы обследованных								
	Успешная эрадикация			Неуспешная эрадикация			Статистические показатели		
	n	N	%	n	N	%	χ^2	p	OR
<i>cagA</i>	88	101	87,1	55	68	80,9	1,11	0,293	0,58 (0,25-1,36)
<i>vacA</i> m1	68	101	67,3	53	68	77,9	1,76	0,185	1,71 (0,84-3,48)
<i>vacA</i> m1a	30	73	41,1	19	39	48,7	0,33	0,565	1,36 (0,62-2,98)
<i>vacA</i> m1b	23	73	31,5	10	39	25,6	1,08	0,298	0,61 (0,28-1,33)
<i>vacA</i> m1a+m1b	4	73	5,5	2	39	5,1	0,13	0,718	0,93 (0,16-5,33)
<i>vacA</i> m2	58	101	57,4	39	68	57,4	0,02	0,881	1,00 (0,54-1,86)
<i>vacA</i> m1+ m2	27	101	26,7	25	68	36,8	1,48	0,224	1,59 (0,82-3,09)
<i>vacA</i> s1	76	101	75,2	53	68	77,9	0,05	0,826	1,16 (0,56-2,41)
<i>vacA</i> s1a	38	59	64,4	20	32	62,5	0,00	0,962	0,92 (0,38-2,25)
<i>vacA</i> s1b	17	59	28,8	6	32	18,8	0,64	0,422	0,57 (0,20-1,63)
<i>vacA</i> s1c	0	59	0	0	32	0	–	–	–
<i>vacA</i> s1a+1b	3	59	5,1	1	32	3,1	0,01	0,920	0,60 (0,06-6,04)
<i>vacA</i> s2	46	101	45,5	29	68	42,6	0,05	0,831	0,89 (0,48-1,65)
<i>vacA</i> s1+ s2	22	101	21,8	17	68	25,0	0,09	0,764	1,20 (0,58-2,47)
<i>babA</i>	46	101	45,5	31	65	47,7	0,01	0,911	1,09 (0,58-2,04)
<i>iceA</i> 1	44	70	62,9	37	52	71,2	0,59	0,444	1,46 (0,67-3,15)
<i>iceA</i> 2	24	70	34,3	13	52	25,0	0,82	0,366	0,64 (0,29-1,42)
<i>iceA</i> 1+ A2	4	70	5,7	3	52	5,8	0,14	0,703	1,01 (0,22-4,72)
<i>jhp</i> 0917	4	101	4,0	7	67	10,4	1,81	0,178	2,83 (0,79-10,07)
<i>jhp</i> 0918	48	101	47,5	31	67	46,3	0,10	0,758	0,86 (0,46-1,61)
<i>dupA</i>	4	101	4,0	7	67	10,4	1,81	0,178	2,83 (0,79-10,07)
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1s1 + <i>babA</i> + <i>iceA</i> 1+ <i>dupA</i>	1	101	1,0	0	68	0	0,04	0,836	–
<i>cagA</i> + <i>vac</i> m1s1 + <i>babA</i> + <i>dupA</i>	2	101	2,0	3	68	4,4	0,20	0,651	2,28 (0,37-14,05)
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1s1 + <i>iceA</i> 1 + <i>dupA</i>	2	101	2,0	0	68	0	0,20	0,658	–
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1 s1 + <i>babA</i> + <i>iceA</i> 1	10	101	9,9	11	68	16,2	0,95	0,330	1,76 (0,70-4,40)
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1 s1 + <i>babA</i>	26	101	25,7	19	68	27,9	0,02	0,889	1,12 (0,56-2,24)
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1s1 + <i>iceA</i> 1	23	101	22,8	23	68	33,8	1,98	0,160	1,73 (0,87-3,44)
<i>cagA</i> + <i>vacA</i> m1s1	32	101	31,7	37	68	54,4	7,77	0,005	2,57 (1,36-4,86)
<i>vacA</i> m1s1 + <i>vacA</i> m2s2	13	101	12,9	14	68	20,6	1,27	0,259	1,75 (0,77-4,01)
<i>vacA</i> m1s1	57	101	56,4	45	68	66,2	1,23	0,267	1,51 (0,80-2,86)

Примечание: n – количество обследованных с положительным признаком (субтипом); N – количество обследованных в группе.

лать вывод, что курение ассоциировано с неуспешной эрадикацией (OR = 1,95; 95% CI: 1,55–2,45). Частота эрадикации у курящих больных была ниже на 8,4% (CI: 3.3-13.5%) [18].

Курение негативно влияет на кровообращение в СОЖ, так как стимулируется обра-

зование вазоконстрикторных факторов и снижается активность вазодилаторов [17], что может нарушать доставку антибактериальных препаратов [8]. Кроме того, у курящих пациентов уменьшается выработка сывороточных IgG, и таким образом угнетается гуморальный

иммунитет [9]. Перечисленные факторы могут способствовать снижению эффективности эрадикационной терапии.

Отсутствует единое мнение у исследователей в отношении влияния генотипа *H. pylori* на результаты эрадикации. Имеются публикации, в которых авторы указывают на то, что наличие у пациента определенных генов *H. pylori* является предиктором успешной эрадикации. В частности, есть указания на то, что присутствие *cagA*-позитивных штаммов *H. pylori* повышает результативность лечения. Одной из возможных причин успешной эрадикации *H. pylori* называются следующие факторы: патогенные штаммы имеют более высокую степень воспроизводства, а на более быстро делящиеся штаммы лучше воздействуют антибактериальные препараты. Кроме того, присутствие *cagA*-гена стимулирует продукцию интерлейкина-8, одного из провоспалительных цитокинов, что приводит к повышению активности воспаления в СОЖ. Это, в свою очередь, способствует усилению кровотока в зоне воспаления и лучшей доставке антибактериальных препаратов [12, 13, 16]. Проведенное во Франции исследование показало, что предиктором неуспешной эрадикации является наличие штаммов, утративших ген *cagA* (OR = 2,2; 95% CI: 1,1-4,7) и курение табака (OR = 3,1; 95% CI: 1,3-7,0) [3].

В Индии выявлена ассоциация гена *vacA m1* с неуспешной эрадикацией. В то же время, исходы эрадикации не были связаны с присутствием генов *vacA s1* и *cagA*, что может быть связано с видовыми особенностями *H. pylori*, так как в Калькутте почти 90% штаммов *H. pylori* имеют *cagA* и *vacAs1* гены. Отсутствие взаимосвязи с *vacA m1* геном *H. pylori* в Западной Европе, по мнению исследователей, может объяснить тот факт, что в Калькутте наиболее частым аллельным геном *vacA m1* является субтип *vacA m1c*. В то же время в странах Европы и Восточной Азии чаще встречаются аллели *vacA m1a* и *vacA m1b*. Другой возможной причиной различий в результатах эрадикации могут быть популяционные факторы и связанные с этим особенности клеток СОЖ, отличия в фармакокинетике лекарственных веществ, а также специфика

роста и распределения по СОЖ микроорганизма и его местонахождение [2].

В исследовании, проведенном в Италии, установлено, что при наличии смешанной хеликобактерной инфекции, имеющейся у одного человека, штаммы *H. pylori* чаще содержат более вирулентные гены (*vacA s1m1/s1m2*, *cagA*, *iceA1*) и резистентные к антибиотикам, чем в случаях инфицирования одним штаммом микроорганизма [1].

Другие авторы не находят связи эффективности эрадикации с генетическими факторами *H. pylori* [15]. В нескольких исследованиях, проведенных в Европе, неуспешность эрадикации ассоциировалась с резистентностью к кларитромицину и неязвенной диспепсией, но не с генетическими факторами [4, 16].

Заключение

1. Наличие у больного штаммов *H. pylori*, имеющих в своем составе комбинацию генов *cagA+ vacA m1s1*, ассоциировано с неуспешной эрадикацией; риск отрицательного результата эрадикации по отношению шансов (OR) составил 2,57 (95% CI: 1,36-4,86).

2. Частота встречаемости патогенных генотипов *H. pylori* статистически значимо не отличалась у больных с частыми и редкими рецидивами гастродуоденальных язв.

3. Курение табака снижает эффективность эрадикации хеликобактерной инфекции, OR = 1,75 (95% CI: 0,94-3,25).

Литература

1. Analysis of genetic variability, antimicrobial susceptibility and virulence markers in *Helicobacter pylori* identified in Central Italy / L. Cellini [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P. 280-287.
2. Anti-*Helicobacter pylori* therapy in India: Differences in eradication efficiency associated with particular alleles of vacuolating cytotoxin (*vacA*) gene / S. Chaudhur [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2003. – Vol. 18. – P. 190-195.
3. *cagA* Status and Eradication Treatment Outcome of Anti-*Helicobacter pylori* Triple Therapies in Patients with Nonulcer Dyspepsia / N. Broutet [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, N 4. – P. 1319-1322.
4. Clarithromycin resistance and *Helicobacter pylori* genotypes in Italy / V. De Francesco [et al.] // J. Microbiol. – 2006. – Vol. 44. – P. 660-664.

5. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 772-781.
6. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 167-180.
7. Cutler, A. F. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy / A. F. Cutler, T. T. Schubert // *Am. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88. – P. 505-509.
8. Effect of smoking and histological gastritis severity on the rate of *H. pylori* eradication with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin / T. Kamada [et al.] // *Helicobacter*. – 1999. – Vol. 4. – P. 204-210.
9. Effect of smoking on gastric histology in *Helicobacter pylori*-positive gastritis / T. T. Koivisto [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 1177-1183.
10. Endoh, K. Effects of smoking and nicotine on the gastric mucosa: a review of clinical and experimental evidence / K. Endoh, F. W. Leung // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107. – P. 864-878.
11. Hp *cagA* and *vacA* from US duodenal ulcer (DU) patients and association with eradication / M. F. Go [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 45. – Suppl. III. – A. 108.
12. Importance of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* status for efficacy of antibiotic treatment / L. J. van Doorn [et al.] // *Gut*. – 2000. – Vol. 46. – P. 321-326.
13. Influence of *Helicobacter pylori* genotype on triple eradication therapy / J. J. Zhao [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2251-2255.
14. One week triple therapy with omeprazole, clarithromycin and tinidazole for *Helicobacter pylori*: Differing efficacy in previously treated and untreated patients / M. Moshkowitz [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1996. – Vol. 10. – P. 1015-1019.
15. Relevance of bacterial *vacA* genotypes and *cagA* status in the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication (Abstract) / J. Rudi [et al.] // *Gut*. – 1999. – P. 45. – Suppl. III. – A. 30.
16. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy—results of an individual data analysis of 2751 patients / N. Broutet [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – Vol. 17. – P. 99-109.
17. Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer: recent mechanistic update / P. Maity [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2003. – Vol. 253. – P. 329-338.
18. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication / T. Suzuki, [et al.] // *Am. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 217-224.
19. The role of infectious agents in peptic ulcer disease / G. N. J. Tytgat [et al.] // *Gastroenterol. Int.* – 1993. – Vol. 6. – P. 76-89.
20. Vakil, N. Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* / N. Vakil, F. Mйgraud // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 985-1001.

Поступила 17.07.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ p53 И c-erbB-2 ОНКОПРОТЕИНОВ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

ШУЛЬГА А.В., БАСИНСКИЙ В.А., САВИЦКИЙ С.Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
УОЗ «Гродненская областная клиническая больница»

Резюме. В 69 случаях первичного рака яичников с помощью иммуногистохимического метода изучена экспрессия p53 и c-erbB-2 онкопротеинов. При серозном гистологическом типе выявлена зависимость экспрессии p53 от клинической стадии, наличия метастазов и общей пятилетней выживаемости больных. Гиперэкспрессия c-erbB-2 была связана со снижением пятилетней общей и безрецидивной выживаемости. При эндометриоидном и светлоклеточном гистологических типах новообразования данные маркеры не имели прогностической ценности.

Ключевые слова: рак яичников, иммуногистохимия, p53, c-erbB-2, прогноз.

Abstract. Expression of p53, c-erbB-2 oncoproteins was investigated with immunohistochemical method in 69 cases of primary ovarian carcinoma. In serous histological type p53 expression dependence on clinical stage, presence of metastases and general five-year survival period of patients was revealed. Overexpression of c-erbB-2 was associated with decreased general five-year and disease-free survival periods. In endometrioid and clear cell histological types of cancer these markers were of no prognostic value.

Рост заболеваемости и высокая частота смертельных случаев предопределяет необходимость поиска дополнительных прогностических маркеров рака яичников (РЯ) и внедрения их в практическое здравоохранение для оптимизации и индивидуализации лечения больных.

Ген p53 – наиболее известный супрессор опухолей, играющий ключевую роль в клеточном цикле и развитии апоптоза, получивший символическое название «хранитель генома». При мутации p53 клетки вынуждены войти в клеточный цикл с поврежденной и нерепарированной ДНК, поэтому их деление

становится неуправляемым процессом [1]. В норме белок p53, кодируемый одноименным геном, живет приблизительно 20 минут, так как быстро деградирует в протеосомах и поэтому в клетках большинства тканей находится на пороге детекции. Мутантный тип p53 (mt p53) существует от нескольких часов до дней и накапливается в ядрах опухолевых клеток [2]. Считается, что иммуногистохимическая (ИГХ) положительная реакция практически полностью зависит от наличия именно mt p53. Высокая частота поломок гена p53 при онкологических заболеваниях предопределяет повышенный интерес к данной проблеме и в настоящее время. Известно, что приблизительно в 50% первичных новообразований человека отмечаются мутации p53, а в злокачественных опухолях яичников мутации данного гена могут достигать 75-80% [1, 3].

Адрес для корреспонденции: 230015, г. Гродно, б-р Ленинского Комсомола, д.19, кв. 210, р.тел. 8(0152) 43-34-57, 80295 83 27 96, e-mail: chulga81@rambler.ru. – Шульга А.В.

Her-2/neu (c-erbB-2) входит в семейство тирозинкиназных рецепторов, состоящее из 4 функционально взаимосвязанных рецепторных молекул, играющих важную роль в пролиферации, апоптозе и дифференцировке клеток, а также влияющих на работу ряда сигнальных каскадов [2]. В настоящее время определение HER2-статуса широко используется при раке молочной железы, где гиперэкспрессию указанного маркера определяют с помощью ИГХ метода и при ее наличии для лечения с успехом используется моноклональное антитело – трастузамаб. При неопределенном ИГХ HER2-статусе требуются исследования, выявляющие наличие амплификации гена: хромосомная *in situ* гибридизация гена (CISH) или дорогостоящий, но более чувствительный метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) [4].

Публикации, посвященные изучению p53 и c-erbB-2 в РЯ, часто носят противоречивый характер. Большинство исследователей отмечают гиперэкспрессию указанных маркеров в РЯ по сравнению с доброкачественными, пограничными опухолями [5]. Некоторые авторы отмечают связь экспрессии p53 со степенью дифференцировки [3], клинической стадией [6], гистологическим типом [7], выживаемостью [6], а также чувствительностью к химиотерапии [8]. В других работах отрицается связь с данными клинико-морфологическими параметрами [9, 10, 11].

Наличие положительной реакции с антителами к c-erbB-2 в новообразованиях яичников по данным различных авторов регистрируется до 70% случаев [10]. Большинство исследователей связывают гиперэкспрессию c-erbB-2 с более агрессивным поведением опухоли, наличием метастазов, низкой степенью дифференцировки, снижением общей и безрецидивной выживаемости [8, 11, 12], тогда как в других работах не находят связь данного маркера с продолжительностью жизни у больных РЯ, а также основными клиническими и морфологическими признаками [13]. Только в единичных публикациях проведена сравнительная характеристика экспрессии c-erbB-2 в РЯ разных гистологических типов, где данные носят разрозненный характер [9, 14].

Цель исследования – провести сравнительный анализ экспрессии p53 и c-erbB-2 опухолевыми клетками в РЯ разных гистологических типов, степени дифференцировки и клинической стадии.

Методы

Исследование выполнено на архивном гистологическом материале 69 больных, оперированных по поводу РЯ в Гродненском областном онкологическом диспансере в период с 1999 по 2002 г. Анализ гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, проводился согласно классификации ВОЗ (2003). Средний возраст в исследуемой группе составил $56,9 \pm 1,2$ года. В послеоперационном периоде у большинства женщин (87%) были проведены стандартные режимы комбинированной химиотерапии.

Наиболее частым гистологическим типом РЯ был серозный (49), в 8 наблюдениях выявлена эндометриоидная аденокарцинома, в 7 случаях – светлоклеточный рак, а в 5 – муцинозный вариант новообразования. При этом в 14 наблюдениях степень дифференцировки рака была отнесена к G1, в 35 – к G2, а в 20 – к G3. Первая стадия, согласно классификации FIGO, была установлена у 15 женщин, вторая – у 12, а генерализация процесса наблюдалась в 42 случаях (третья стадия – 37, четвертая – 5). Общая пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 27,5%.

ИГХ исследование материала проводили на серийных парафиновых срезах по стандартной методике с использованием мышинных моноклональных антител к p53 (клон D0-7, разведение 1:100, «Dako») и поликлональных кроличьих антител к c-erbB-2 (разведение 1:300, «Dako», A0485). Демаскировку антигенов осуществляли при 98°C в водяной бане в течение 40 мин., применяя цитратный буфер (pH 6,0). В качестве детекционной системы использовали EnVision. Проводили положительные и отрицательные контрольные реакции.

Для оценки ядерной экспрессии p53 использовали индекс метки (ИМ), высчитывая процент позитивно окрашенных опухолевых клеток от общего количества в зонах с наи-

большим их содержанием (позитивной считали реакцию при коричневой окраске более 10% ядер опухолевых клеток). Подсчет мембранной экспрессии c-erbB-2 проводили согласно общепринятой балльной системе Herceptest™ (0, 1+, 2+, 3+). Для оценки количества и степени окрашивания клеток использовали программы WSIF ImageJ и Aperio Image Scope. Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Анализ данных ИГХ исследований показал, что положительная реакция с антителами к c-erbB-2 была выявлена в 24 (34,7%) случаях РЯ и проявлялась мембранным и цитоплазматическим окрашиванием различной степени интенсивности, при этом выраженная реакция была более характерна для папиллярных структур, чем для солидного компонента опухоли. Оценивалась только мембранная локализация продуктов реакции: в 10 (14,5%) наблюдениях отмечалась экспрессия 1+, в 11 (15,9%) новообразованиях – 2+, а 3+ регистрировалась только в 3 (4,3%) опухолях. Таким образом, гиперэкспрессия (2/3+) указанного маркера была выявлена в 20,3% случаев. Экспрессия mt p53 была обнаружена в 62,3% (43 из 69) случаев РЯ. Окрашивание наблюдалось в ядрах опухолевых клеток, при этом реакция с антителами к данному онкопротеину отсутствовала в других клетках (стромальных,

эндотелиальных, лимфоцитах). Следует отметить, что гиперэкспрессия mt p53 чаще всего наблюдалась в серозных опухолях поздних клинических стадий (78,4%, ИМ = 45,2±5,7%), а отсутствие данного маркера – в эндометриоидном и светлоклеточном гистологических типах РЯ (62,5% и 57,1%, соответственно). Гиперэкспрессия c-erbB-2 в большем проценте случаев по сравнению с общей группой была характерна для светлоклеточного рака (42,9%), а при эндометриоидном варианте не наблюдалась (табл. 1).

Учитывая гетерогенность экспрессии изучаемых биомолекулярных маркеров в РЯ, мы проанализировали их как в общей группе, так и отдельно для каждого гистологического типа. Гиперэкспрессия c-erbB-2 онкопротеина в общей группе не зависела от гистологического типа (p=0,24), клинической стадии (p=0,08), наличия метастазов (p=0,21), но прослеживалась взаимосвязь со степенью дифференцировки: в низкодифференцированных новообразованиях чаще наблюдалась гиперэкспрессия указанного маркера (H = 6,2, p<0,05). Результаты теста Крускала-Уоллиса свидетельствовали о наличии статистически значимой связи между экспрессией mt p53 и клинической стадией (H = 10,1, p<0,05), а также наличием метастазов (H = 6,3, p<0,05). К тому же, ИМ при РЯ ранних клинических стадий составил 19±4,3%, а при поздних – 43,8±5,3%. Несмотря на то, что при эндометриоидном и светлоклеточном гистологических вариантах чаще наблюдалось отсутствие экспрессии

Таблица 1

Экспрессия биомолекулярных маркеров в зависимости от гистологического типа и клинической стадии рака яичников

Гистологический тип, стадия (ст.)	Маркер					
	P53			CerB-2		
	≤ 10%	> 10%	ИМ, % M±m	0	1+	2/3+
Серозный, 1-2 ст.	7 (58,3)*	5 (41,7)	25,4±8,3	9 (75)	2 (16,7)	1 (8,3)
Серозный, 3-4 ст.	8 (21,6)	29 (78,4)	45,2±5,7	23 (62,2)	5 (13,5)	9 (24,3)
Эндометриоидный	5 (62,5)	3 (37,5)	13,6±5,9	7 (87,5)	1 (12,5)	0
Светлоклеточный	4 (57,1)	3 (42,9)	24,6±12,5	2 (28,6)	2 (28,6)	3 (42,9)
Муцинозный	2 (40)	3 (60)	19,6±7,2	4 (80)	0	1 (20)
Общая группа	26 (37,7)	43 (62,3)	34,1±3,9	45 (65,2)	10(14,5)	14 (20,3)

Примечание: * – здесь и далее в таблице: первая цифра – абсолютная, вторая – %.

mt p53, не было найдено статистической зависимости от гистологического типа ($p=0,09$), а также от степени дифференцировки ($p=0,14$).

При серозном гистологическом типе РЯ экспрессия c-erbB-2 онкопротеина не была связана со степенью дифференцировки, клинической стадией, возрастом, развитием метастазов. Mt p53 был связан с клинической стадией (тест Крускала-Уоллиса: $N = 10$, $p=0,02$) и наличием метастазов ($N = 6,3$, $p=0,01$) (рис. 1).

На рис. 1А видно, что все серозные аденокарциномы IV клинической стадии имели

гиперэкспрессию mt p53, а при III стадии такая же картина наблюдалась в 75% случаев. К тому же, ИМ при серозном РЯ ранних клинических стадий составил $25,4\pm 8,3\%$, а при поздних – $45,2\pm 5,7\%$. При отсутствии метастазов РЯ в клетках первичной опухоли в 75% случаев не наблюдалась гиперэкспрессия изучаемого маркера (рис. 1Б). Все это, в совокупности, говорит об агрессивном фенотипе новообразований с наличием гиперэкспрессии изучаемого маркера.

В муцинозном раке положительная реакция с антителами к mt p53 отмечалась в 60%

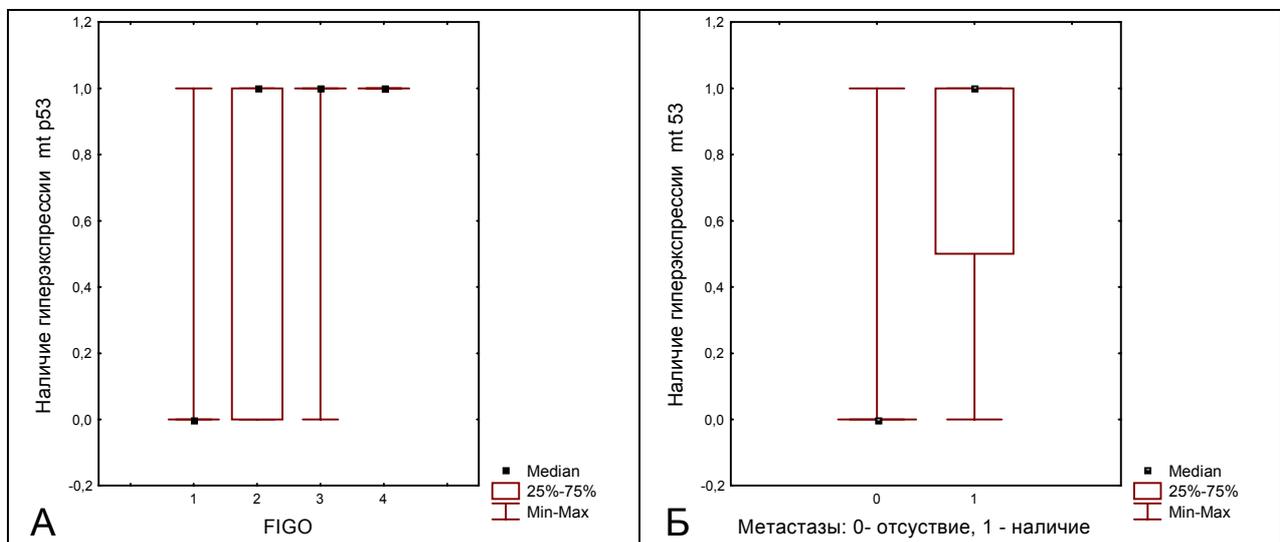


Рис. 1. Взаимосвязь гиперэкспрессии mt p53 в раковых клетках с клинической стадией новообразования (А) и наличием метастазов (Б).

наблюдений, а ИМ был относительно низким и составил $19,6\pm 7,2$. Подобные результаты получены авторами ряда работ [15], но в нашем исследовании гиперэкспрессия данного онкопротеина наблюдалась только в группе с наличием метастазов ($N = 4$, $p=0,05$). Полученные данные, прежде всего в связи с малым количеством наблюдений, требуют подтверждения на большем количестве случаев.

При эндометриоидном и светлоклеточном РЯ статистически значимой связи экспрессии изучаемых маркеров с клинико-морфологическими параметрами в нашей работе не наблюдалось. Подобные результаты получены рядом исследователей, которые изучали p53 и c-erbB-2 при данных гистологических ти-

пах [15], но публикации, посвященные изучению этой проблемы, носят противоречивый характер. В одних работах указывается на повышение уровня экспрессии c-erbB-2 онкопротеина при светлоклеточном РЯ [9], в других – на незначительное количество таких случаев [14]. В нашем исследовании гиперэкспрессия этого маркера была выявлена в 42,9% случаев, что может свидетельствовать о худшем прогнозе при данном гистологическом типе. Некоторые исследователи подчеркивают, что при эндометриоидном раке в сочетании с эндометриозом характерен сравнительно больший уровень экспрессии изучаемых онкопротеинов [16], но в нашей работе оценить эти данные не представлялось возможным.

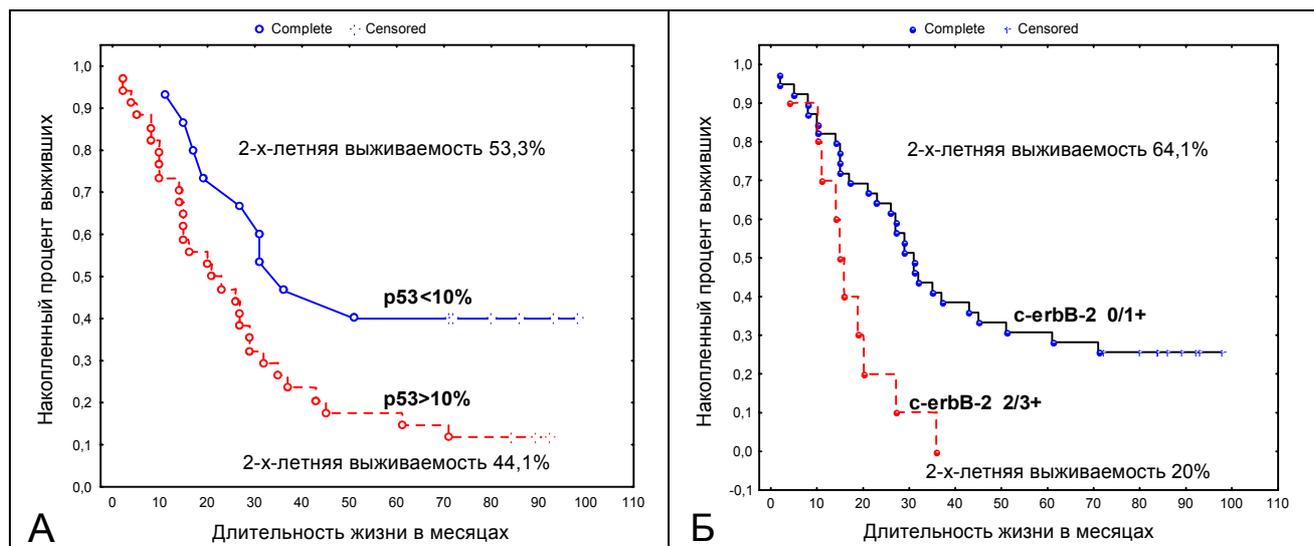


Рис. 2. Общая выживаемость больных с серозным РЯ в зависимости от наличия гиперэкспрессии mt p53 (А) и c-erbB-2 онкопротеина (Б).

Исследование общей и безрецидивной пятилетней выживаемости больных РЯ с помощью метода Каплана-Мейера (рис. 2) показало, что в группе пациентов с гиперэкспрессией c-erbB-2 и mt p53 отмечалось менее благоприятное течение заболевания, чем в группе с отсутствием реакции с данными антителами. Достоверные значения наблюдались при серозном РЯ, причем c-erbB-2 онкопротеин был связан как с общей пятилетней ($p=0,023$), так и с безрецидивной выживаемостью ($p=0,03$), а mt p53 имел прогностическое значение только для общей выживаемости больных ($p=0,02$).

Результаты проведенного исследования подчеркивают связь изученных маркеров с некоторыми клинико-морфологическими параметрами РЯ и прогнозом. Такое отличие в оценке прогностического значения p53 и c-erbB-2 при опухолях яичников в различных работах, по нашему мнению, можно объяснить различием контингентов больных, использованием разных систем оценки степени дифференцировки РЯ, определением критериев позитивности антител (в доступной нам литературе мы нашли 5 способов оценки гиперэкспрессии антител к mt p53), а также применяемых методов статистической обработки полученных данных.

Заключение

Таким образом, определение уровня экспрессии таких биомолекулярных маркеров, как p53 и c-erbB-2 в РЯ имеет несомненное практическое значение. Однако полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки характера экспрессии данных онкопротеинов с обязательным учетом гистологического варианта новообразования, а не в общей группе, что приводит многих исследователей к противоречивым данным. В частности, если для серозного РЯ уровень экспрессии изучаемых маркеров связан с агрессивным фенотипом и снижением выживаемости, то при эндометриоидном и светлоклеточном гистологических типах это не имело прогностического значения.

Гетерогенность характера экспрессии p53 и c-erbB-2, а также противоречивость имеющихся литературных данных об их роли в оценке прогноза новообразования свидетельствуют о необходимости стандартизации проведения иммуногистохимических исследований и оценки их результатов.

Литература

1. Копнин, Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых ме-

- ханизмов канцерогенеза / Б.П. Копнин // Биохимия. – 2000. – Т.65. – №1. – С. 5-33.
2. Введение в молекулярную биологию канцерогенеза: учеб. пособие / А.А. Новик [и др.]; под ред. Ю.Л. Шевченко. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 224 с.
 3. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer: a gynecologic oncology group study / L. Havrilesky [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2003. – Vol. 21, № 20. – P. 3814-3825.
 4. Сравнительное иммуногистохимическое исследование HER-2 – статуса рака молочной железы с помощью стандартного набора «HerceptTest» и антител к c-erbB-2 / Л. Э. Завалишина [и др.] // Архив патологии. – 2008. – № 2. – С. 25-28.
 5. Clinical and molecular comparison between borderline serous ovarian tumors and advanced serous papillary ovarian carcinomas / R. Halperin [et al.] // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 292-296.
 6. Distribution of p53 expression in tissue from 774 Danish ovarian tumour patients and its prognostic significance in ovarian carcinomas / E.V. Hogdall [et al.] // APMIS. – 2008 – Vol. 116, № 5. – P. 400-409.
 7. Mutation and expression of the TP53 gene in early stage epithelial ovarian carcinoma / M.M. Leitao [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 93, № 2. – P. 301-306.
 8. TP53 status determines clinical significance of ERBB2 expression in ovarian cancer / J. Kupryjanczyk [et al.] // British Journal of Cancer – 2004. – Vol. 91. – P. 1916-1923.
 9. In vitro chemoresistance and biomarker profiles are unique for histologic subtypes of epithelial ovarian cancer / N.G. Cloven [et al.] // Gynecol. Oncol. – 2004. – Vol. 92, № 1. – P. 160-166.
 10. Relationship between expressions of p53, c-erbB2 genes, proliferating cell nuclear antigen and prognosis of patients with ovarian epithelial carcinoma / J.D. Li [et al.] // Chinese J. of Cancer. – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 292-296.
 11. C-erbB-2, p53, and nm23 proteins as prognostic factors in patients with epithelial ovarian carcinoma / S. Tomiž [et al.] // Croat Med. J. – 2003. – Vol. 44 – P. 429-434.
 12. HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study / E. Verri [et al.] // Oncology – 2005. – Vol. 68. – P. 154-161.
 13. Topoisomerase 1A, HER/2neu and Ki67 expression in paired primary and relapse ovarian cancer tissue samples / P. Surowiak [et al.] // Histol. Histopathol. – 2006. – Vol. 21. – P. 713-720.
 14. HER-2/neu expression in ovarian clear cell carcinomas / H. Iwamoto [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 28-31.
 15. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies / M. Kybel [et al.] // PLoS Med. – 2008. – Vol. 5, № 12. – P. 1749-1760.
 16. Prefumo, F. Analysis of p53 and c-erbB-2 expression in ovarian endometrioid carcinomas arising in endometriosis / F. Prefumo, P.L. Venturini, E. Fulcheri / Int. J. Gynecol. Pathol. – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 83-88.

Поступила 22.06.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПСОРИАТИЧЕСКИХ ЭРИТРОДЕРМИЙ

МЯДЕЛЕЦ В.О.

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

Резюме. В статье представлены результаты обследования 70 пациентов с тяжелой формой псориаза – псориатической эритродермией. Эритродермия характеризуется воспалительным поражением более 90% поверхности кожи, вовлечением в процесс ногтевых пластинок, лимфатических узлов, суставов. Основными провоцирующими факторами данного состояния являются стрессы и алкоголь. Высыпания характеризуются наличием бляшек и папул, выраженным шелушением, сильным зудом. Исследование эффективности проведенной терапии эритродермических состояний подтверждают нецелесообразность применения системной гормональной терапии в виду большой вероятности возникновения тяжелой многолетней эритродермии.

Ключевые слова: псориаз, эритродермия, воспаление, бляшки, артропатия.

Abstract. The article includes the results of the study of 70 patients with severe form of psoriasis – psoriatic erythroderma. Erythroderma is characterized by the inflammation of more than 90% of the skin surface, nails, lymphatic nodes and joints are also involved in the process. The main provoking factors of this condition are stress and alcohol. Skin rash is characterized by the presence of plaques and papules with significant scaling and itching. The investigations of the efficacy of the given treatment for erythrodermal conditions prove inexpediency of the systemic hormones use due to high frequency of severe long existing erythroderma after hormonal therapy.

Псориаз (чешуйчатый лишай) – одно из самых распространенных хронических заболеваний кожи, характеризующееся монотипной сыпью, состоящей из плоских шелушащихся папул, имеющих тенденцию к слиянию [2]. Псориазом страдают 1-5% взрослого населения Европы, мужчины и женщины поражаются приблизительно одинаково, независимо от расовой принадлежности [3]. Одной из наиболее тяжелых форм псориаза является псориатическая эритродермия.

Эритродермия – это генерализованная эритема кожи, сопровождающаяся шелушением различной степени выраженности [1]. Она

встречается у 2,5-3% больных псориазом и может развиваться за счет прогрессирования обыкновенной или экссудативной формы псориаза вследствие нерационального его лечения в прогрессирующей стадии, избыточной инсоляции, стрессов, действия алкоголя и других факторов. Выделяют также аллерготоксическую форму псориатической эритродермии. В последнее время частыми факторами, провоцирующими эритродермию, являются широкое применение кортикостероидных препаратов и цитостатиков [4, 5, 6].

Цель исследования – провести анализ заболеваемости, провоцирующих факторов и клинических признаков у пациентов с псориатическими эритродермиями, наблюдаемых в Витебском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере за период с 2000 по 2009 гг.

Методы

Было проведено клиническое исследование характерных признаков и причин эритродермий у 70 пациентов (мужчин – 49, женщин – 21), которые наблюдались в Витебском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере за период с 2000 по 2009 гг.

Диагноз «псориатическая эритродермия» устанавливали на основании типичных высыпаний, характера сыпи, площади поражения, псориатического анамнеза. Тяжесть состояния определяли в баллах после суммирования площади поражения и выраженности симптомов: эритемы, инфильтрации, шелушения, лихенизации, зуда и сухости кожи (индекс эритродермии – ИЭ). Площадь поражения оценивали следующим образом: 1) учитывали площадь отдельной области по отношению к поверхности всего тела, исходя из того, что голова и шея составляют 10 % (0,1) поверхности тела, верхние конечности – 20 % (0,2), туловище – 30% (0,3), нижние конечности – 40 % (0,4); 2) давали оценку поражения кожи в каждой из 4-х областей тела: 1 балл – 10%, 2 балла – 10-29%, 3 балла – 30-49%, 4 балла – 50-69%, 5 баллов – 70-89 %, 6 баллов – 90-100%.

Степень тяжести клинических признаков оценивали по 4-х балльной системе: 0 - признак отсутствует, 1 – признак слабо вы-

ражен (легкая форма), 2 – признак выражен умеренно, 3 – признак сильно выражен (тяжелая форма). Математическую обработку данных проводили с применением статистического пакета программ Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил $45 \pm 13,8$ лет. Псориатический анамнез составлял от 1 года до 54 лет (в среднем $19,7 \pm 10,8$). Случаи заболевания у близких родственников отмечали 11 обследованных (16%). Наиболее часто эритродермическое состояние провоцировали следующие факторы: стрессы (38,5%), алкоголь (22,8%), применение местных раздражающих препаратов (22,8%), а также прием медикаментов внутрь (22%). Продолжительность эритродермического состояния составляла от 2 недель до 9 лет непрерывного течения. Среднее количество случаев эритродермии у одного пациента 2 (максимальное количество случаев эритродермии у одного пациента – 5). Предъявляемые при поступлении жалобы были следующими: сильный зуд (92,8% обследованных), высыпания на коже (85,7%), шелушение (85,7%). 5 пациентов (7,1%) отмечали болезненность и скованность при движении в суставах. Головные боли отмечал 31 пациент (44%), нарушение сна – 47 (67%), нарушение настроения – 28 (40%).

Таблица 1

Локализация высыпаний при псориатической эритродермии

Локализация высыпаний	Частота встречаемости
Лицо	54 пациента (77%)
Волосистая часть головы	65 (93%)
Шея	66 (94%)
Туловище	70 (100%)
Ягодичная область	69 (98,5%)
Генитальная область	56 (80%)
Плечи	70 (100%)
Предплечья	70 (100%)
Бедра	70 (100%)
Голени	70 (100%)
Кисти	67 (96%)
Стопы	60 (85,7%)
Ладони	47 (66%)
Подошвы	46 (65,7%)
Полость рта	5 (7%)

У всех пациентов отмечалось универсальное воспалительное поражение кожных покровов с вовлечением в процесс придатков кожи. Локализация высыпаний представлена в таблице 1.

Красный цвет высыпаний отмечался у 42 (60%) пациентов, темно-красный – у 26 (37,1%), красно-фиолетовый – у 13 (19%). Синюшный и фиолетовый цвет кожных покровов наблюдался преимущественно на нижних конечностях у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Бледно-розовый (телесный) характер элементов имел место у 1 пациента. Обильный характер высыпаний наблюдали в 93% случаев, сливной – в 85,7%. Симметричность высыпаний отмечалась в 32,8% случаев. Умеренный характер высыпаний был выявлен лишь у 2 пациентов (3%). Преобладающими элементами сыпи являлись: бляшки (100%) и папулы у 57 (81%) пациентов (рисунок 1).

Пораженная кожа в 50% (35 пациентов) случаев на ощупь была теплая, в 47% (33 пациента) – горячая, в 5,7% (4 пациента) – нормальная. Сухость кожных покровов отмечали 68 (97%) пациентов. Сильно выраженная эритема наблюдалась у 77%, умеренная – у 25,7% пациентов. Наблюдалась также инфильтрация кожи: сильная – у 69%, умеренная – у 39% пациентов. Слабовыраженная эритема и ин-

фильтрация не наблюдались ни у одного больного. Лихенизация (усиление кожного рисунка) была выявлена у 50 пациентов (71,4%). Мокнутие элементов было выявлено у 1 пациента, причем только на нижних конечностях (1,4%). Шелушение элементов сыпи носило следующий характер: крупнопластинчатое шелушение было отмечено у 54,3% больных, мелкопластинчатое – 37%, отрубевидное – 14,3%, обильное – 78,5%, умеренное – у 20% больных. Часто имело место сочетание нескольких видов шелушения у одного пациента. Повышение температуры тела выше 37°C отмечалось у 33 пациентов (47%). Потливость отмечали 22 пациента (31%), утомляемость – 44 пациента (63%). Поражение подкожных лимфатических узлов имело место в 59% случаев. У 3% пациентов с лимфаденопатией поражались только подмышечные лимфоузлы, у 6% обследованных – паховые, а поражение и подмышечных и паховых – у 50% обследованных. Поражение ногтей было выявлено у 64 (91,5%) пациентов (таблица 2).

Превалирующими поражениями ногтевых пластинок явились: поражение в виде «масляных пятен» (64,3%); изменение окраски ногтей (62,8%). Подногтевой гиперкератоз отмечался у 10 (14,3%) пациентов с поражением



Рис. 1. Клиническая характеристика и частота встречаемости различных элементов сыпи при псориатической эритродермии.

Таблица 2

Характер и частота встречаемости поражений ногтей при псориатической эритродермии

Характер изменений	Частота встречаемости
Нет изменений ногтевых пластинок	8,5%
Изменение окраски	63%
Онихолизис	8,6%
Масляные пятна	64,3%
Ноготь в виде крыла (онихогрифоз)	7%
Подногтевой гиперкератоз	14,3%
Наперстковидные вдавления	37%
Шероховатая поверхность	21%
Сточенные ногти	8,6%
Продольное расщепление ногтевой пластинки	2,8%
Поперечные полосы	1,4%
Изменения по типу геморрагических заноз	1,4%

ногтевых пластинок как ладоней, так и подошв. Онихогрифоз отмечался у 5 пациентов (7,1%), из них у 4 поражались только ногтевые пластины I пальца обеих стоп, у 1 пациента – все ногтевые пластины на обеих стопах.

Псориатическая артропатия, подтвержденная рентгенологическим исследованием, отмечалась у 37 пациентов (53%). Преимущественно поражались лучезапястные, голеностопные и коленные суставы. Жалобы на скованность движений и припухлость суставов предъявляли 24 пациента из 37 (65%). У 1 пациента отмечался анкилоз левого тазобедренного сустава с укорочением длины соответствующей конечности.

Индекс тяжести эритродермического поражения учитывали до и после лечения. Значение ИЭ до лечения составляло $84,3 \pm 13,5$ (мах – 108, min – 52,8). Значение ИЭ после лечения было равно $39,7 \pm 20,3$ (мах – 91,2, min – 2,2).

Сопутствующая соматическая патология выявлена у 54 (77%) пациентов. Доминирующей патологией явилось поражение печени – 20% обследованных. Среди них: в 13% случаев отмечалась гепатомегалия, в 6% – вирусный гепатит С, в 4% – диффузные изменения ткани печени (по данным УЗИ), 3% – желчнокаменная болезнь.

Проводимая терапия включала применение общих и местных препаратов. Общая терапия включала следующие препараты: внутривенные инъекции натрия тиосульфата 10мл

30% (66% больных), в/в инъекции папаверина 2-4мл на изотоническом растворе 400мл (89% больных), реополиглюкин 400мл в/в (30% больных), гемодез в/в 400мл (30%), в/м инъекции вит. В12 400ед (21%), активированный уголь 1х3 раза в день (67% пациентов), аевит 1х3 раза в день (41% больных), супрастин 1-2 мл в/м. Местная терапия состояла в следующем: 2-5% салициловая мазь (86% обследованных), мазь синаflan (67% пациентов), общее УФО (33%), крем Унны (37%). В анамнезе у 21 пациента (30%) имелись данные о применении системной гормональной терапии. Из них преднизолон (25мг в/м) получали 10 пациентов, дексаметазон (4мг на изотоническом растворе 400 мл в/в) – 12 больных. Оба препарата получали 3 пациента. Дипроспан (2мг в/м) назначался 3 больным. При выраженном суставном синдроме назначался метотрексат по 7,5мг/сутки (16% обследованных). Плазмореферез получали 2 пациента, ПУВА-терапию – 4 больных.

Результаты лечения: клиническая ремиссия – 2 пациента (2,8%); значительное улучшение – 13 (18,6%); улучшение – 39 (55,7%); незначительное улучшение состояния – 16 больных (22,8%). Повторный эпизод эритродермии отмечался у 18 человек (26%); повторение эритродермического состояния 3 и более раз – у 23 (33%); тяжелое, длящееся годами эритродермическое состояние наблюдалось у 14 пациентов (20%). У 20 пациентов из 21, получавшего гормональную терапию, на-

блюдались повторные эпизоды эритродермического состояния. Среди них 2 случая эритродермии отмечалось у 6 пациентов; 3 и более случаев – у 9; тяжелое, многолетнее эритродермическое состояние отмечалось у 5 пациентов.

Заключение

1. Средний возраст возникновения эритродермического состояния составил $45 \pm 13,8$ лет, а наиболее частыми провоцирующими данное состояние факторами явились: стрессы (38,5%), алкоголь (22,8%), применение местных раздражающих препаратов (22,8%), а также прием медикаментов внутрь (22%).

2. Индекс эритродермии (индекс тяжести эритродермии) составил: до лечения $84,3 \pm 13,5$ (мах – 108, min – 52,8), индекс эритродермии после лечения $39,7 \pm 20,3$ (мах – 91,2, min – 2,2).

3. Применение системной гормональной терапии способствует возникновению по-

вторных случаев псориатической эритродермии, а также непрерывному многолетнему торпидному течению заболевания.

Литература

1. Rym, B. Erythroderma in adults: a report of 80 cases / B. Rym [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2005. – N44. – P. 731-735.
2. Иванов, О.И. Кожные и венерические болезни / О.И. Иванов. – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
3. Fouere, S. How patients experience psoriasis: results from a European survey / S. Fouere [et al.] // JEADV. – 2005/ - N19 (Suppl. 3). – P. 2-6.
4. Фаттяхетдинова, З.А. Особенности лечения больных распространенным псориазом, резистентным к терапии / З.А. Фаттяхетдинова, А.В. Резайкина, Л.В. Знаменская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 39-40.
5. Тарасенко, Г.Н. К вопросу о диагностике псориатической эритродермии / Г.Н. Тарасенко [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 2. – С. 8-12.
6. Sehgal, V. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis / V. Sehgal [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2004. – N43. – P. 39-47.

Поступила 23.06.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

ОСОБЕННОСТИ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ АДЕНОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ТОНЗИЛЛИТОМ, СЕРОЗНЫМИ И ГНОЙНЫМИ МЕНИНГИТАМИ

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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

кафедра инфекционных болезней,*

*центральная научно-исследовательская лаборатория**,*

*кафедра клинической микробиологии с курсом иммунологии****

Резюме. Антибиотикоустойчивость болезнетворных бактерий считается одной из наиболее актуальных проблем современной инфектологии; тем не менее, до настоящего времени данное явление рассматривалось лишь как свойство микроорганизмов.

Ранее нами уже была описана относительно высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови больных рожистым воспалением и пневмонией (И.В. Жильцов и соавт., 2009). Соответственно, целью нашей работы было подтвердить, что сыворотка крови больных с инфекционными заболеваниями иной этиологии также способна разрушать антибиотики бета-лактаманного ряда, и, помимо этого, оценить частоту встречаемости и уровень указанной активности. Мы обследовали 35 больных аденовирусной инфекцией, 42 больных острым гнойным тонзиллитом, 6 больных серозным менингитом, 5 больных гнойным менингитом, находившихся на лечении в Витебской областной инфекционной больнице в 2008/09 гг. Для определения наличия и уровня бета-лактамазной активности сыворотки крови использовался модифицированный нами неокупроиноновый метод (A. Menashi, 1988). В качестве субстратов реакции применялись ампициллин и бензилпенициллина натриевая соль (химически чистые субстанции производства Sigma). Бета-лактамазная активность была выявлена у 88,6% (95% ДИ: 78,0-99,1) больных аденовирусной инфекцией, средний уровень распада внесенного в пробу антибиотика за 20 минут инкубации составил 23,5% для ампициллина и 16,9% для бензилпенициллина. У больных острым гнойным тонзиллитом частота встречаемости бета-лактамазной активности крови оказалась равной 83,3% (95% ДИ: 72,1-94,6), причем средний уровень распада внесенных в пробу антибиотиков составил 28,7% для ампициллина и 21,1% для бензилпенициллина. У больных серозными и гнойными менингитами бета-лактамазная активность крови была выявлена в 100% случаев, средний уровень распада ампициллина составил 43,3%, бензилпенициллина – 32,5%, что оказалось достоверно выше, чем в других группах обследованных больных. Установлены положительные корреляции средней силы между уровнем бета-лактамазной активности крови, с одной стороны, и продолжительностью госпитализации и назначением бета-лактаманых антибиотиков – с другой.

Таким образом, подтверждается предположение о том, что бета-лактамазная активность крови широко распространена в человеческой популяции, выявляется при различных заболеваниях (а, возможно, и в норме) и представляет собой ответную реакцию организма на введение извне антибиотиков бета-лактаманного ряда.

Ключевые слова: бета-лактамазная активность, сыворотка крови, аденовирусная инфекция, острый гнойный тонзиллит, серозные менингиты, гнойные менингиты, антибиотики бета-лактаманного ряда.

Abstract. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria is known to be one of the most challenging problems of modern infectology, but this phenomenon is still regarded as a characteristic of microorganisms only.

Earlier on we have already described the relatively high beta-lactamase activity of blood serum of patients with erysipelas and pneumonia (I.V. Zhiltsov et al., 2009). So, the goal of our present study was to confirm that blood serum of patients with other communicable diseases can also destroy beta-lactams, and, besides, to assess frequency and level of above-mentioned activity. We examined 35 patients with adenoviral infection, 42 patients with acute purulent tonsillitis, 6 patients with serous meningitis and 5 patients with purulent meningitis who underwent treatment in Vitebsk Regional

Infectious Hospital in 2008-09. To determine the presence and level of beta-lactamase activity of blood serum, we used modified neocuproine technique (A. Menashi, 1988), ampicillin and penicillin G (chemically pure substances by Sigma) were taken as substrates. Beta-lactamase activity was found in 88,6% (95% CI: 78,0-99,1) of all patients with adenoviral infection (average levels of antibiotic destruction for 20 minutes of incubation were 23,5% for ampicillin and 16,9% for penicillin G). Also, beta-lactamase activity was revealed in 83,3% of acute purulent tonsillitis cases (95% CI: 72,1-96,4); mean level of antibiotic destruction was found to make up 28,7% for ampicillin and 21,1% for penicillin G. In patients with serous and purulent meningitis beta-lactamase activity of blood was found in 100% of all cases; its corresponding mean level of destruction was 43,3% for ampicillin and 32,5% for penicillin G that was found to be reliably higher than the same characteristics of other investigated groups of patients. We have also revealed several reliable direct correlations of moderate power between the level of blood beta-lactamase activity on the one hand and both duration of hospitalization and prescription of beta-lactams on the other hand.

Thus, our assumption that beta-lactamase activity is very common in human population and can be found in patients with different diseases (perhaps, also in normal healthy individuals) and it's a response of the organism to the administration of beta-lactams has been again confirmed.

Антибиотикоустойчивость бактерий на текущий момент является одной из наиболее важных и актуальных проблем инфектологии. Практически все известные науке бактерии – возбудители инфекционных заболеваний (за редким исключением) в большей или меньшей степени проявляют устойчивость к тем или иным антибактериальным препаратам.

Основным механизмом устойчивости бактерий к бета-лактамам является синтез разнообразных бета-лактамаз. В то же время, сам макроорганизм не безразличен к введению антибиотиков. В частности, в наших предыдущих работах было показано, что в крови у 33,82% больных шигеллезом определяются поликлональные антитела субклассов G1, 2 и 4, обладающие бета-лактамазной активностью (причем у некоторых препаратов иммуноглобулинов данная активность оказалась довольно значительной) [1]. Формирование в организме таких антител, обладающих каталитической активностью («абзимов»), объясняется исходя из теории иммунологических сетей Ерне [2].

В целом необходимо отметить, что метаболизм бета-лактамов антибиотиков в организме изучен недостаточно, причем все крупные зарубежные исследования в этом направлении были свернуты к началу 90-х гг.

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 73, тел./факс +375 (212) 24-33-46, e-mail: zhylytsou@tut.by. – Жильцов И.В.

прошлого века, сменившись узкоприкладными, сугубо специализированными научными работами. Так, известно, что введенные парентерально бета-лактамы связываются с различными белками крови (от 19 до 96% введенного препарата, в зависимости от его химических особенностей), преимущественно – с альбуминами [3]. В дальнейшем антибиотик взаимодействует с пенициллин-связывающими белками (ПСБ) бактерий, из которых наиболее известна D-аланин-карбоксипептидаза (всего число известных ПСБ у различных бактерий достигает 12). Бета-лактамы препараты являются аналогами переходного состояния основного субстрата для данного фермента – ацил-D-аланил-D-аланиновых окончаний главной составляющей бактериальной стенки – мурамилпептида (пептидогликана); они вступают в конкуренцию с D-аланил-D-аланиновыми остатками за активный центр D-аланин-карбоксипептидазы; в процессе взаимодействия бета-лактама связь антибиотика разрывается ферментом и ковалентно связывается с остатком цистеина (по другим данным, с остатком серина [4]), образуя тиоэфир. Получившийся в результате комплекс «фермент-пенициллоиловая кислота» стабилен (в отличие от комплекса «фермент-субстрат»), вследствие чего происходит необратимое ингибирование фермента (т.е. бета-лактама – это т.н. «субстрат-убийца» – killing substrate) [5]. При этом происходит нарушение формирования перекрестных связей

молекул пептидогликана между собой, клеточная стенка бактерий получается рыхлой и перестает предохранять бактерий от осмотического лизиса. Показано, в частности, что в гиперосмолярной среде лизиса бактерий, подвергшихся действию пенициллина, не происходит; кроме того, бета-лактамы эффективно воздействуют только на активно размножающиеся бактерии, не влияя на покоящиеся [5]. Остатки антибиотика, не связавшиеся бактериальной клеткой, достаточно быстро выводятся почками (так, период полувыведения бензилпенициллина – 0,5-1 час с момента введения) [6].

При внешней убедительности приведенные данные неполны. Например, доподлинно неизвестно, с какими белками в плазме крови связываются бета-лактамы, насколько прочна данная связь, происходят ли химические либо конформационные изменения молекул антибиотика в процессе транспортировки, какая именно фракция антибиотика (связанная либо несвязанная) имеет большее бактерицидное значение. В частности, имеются косвенные свидетельства того, что лишь малая часть введенных извне бета-лактамов достигает ПСБ бактерий. Так, по данным различных исследователей, грам-положительные микроорганизмы связывают от 4 до 15 нмоль пенициллина на 1 грамм сухого веса бактерий (от 100 до 10.000 молекул пенициллина на бактерию, в среднем 1000-4000 молекул); грам-отрицательные микроорганизмы связывают в среднем в 5-10 раз меньше [5]. Таким образом, бета-лактамы вводятся в организм с огромным избытком, вероятно, необходимым для покрытия естественной убыли антибиотиков в процессе транспортировки и распределения в тканях.

Известно, что за разрушение бета-лактаменных антибиотиков отвечают бактериальные ферменты из группы бета-лактамаз, причем в человеческом организме аналоги данного фермента отсутствуют [7]. Тем не менее, имеются публикации, утверждающие, что гемолизированная кровь может разрушать 3-ацетоксиметил-цефалоспорины (цефалотин, цефотаксим) посредством деацетиляции 3-ацетоксиметильной группы; при этом плазма и

сыворотка крови, не содержащие продуктов лизиса эритроцитов, такой активностью не обладали. Следует отметить, что в данном случае бета-лактаменная связь не разрушается, из-за чего цефалоспорины, не содержащие 3-ацетоксиметильной группы (цефалоридин, цефалексин, цефамандол, цефазолин), не утрачивали активности в присутствии гемолизированной крови [8]. Данное наблюдение показывает, что антибиотики бета-лактамно-го ряда в принципе могут разрушаться какими-либо компонентами цельной крови, и, возможно плазмы или сыворотки крови, кроме бета-лактамаз (в частности, каталитическими антителами, о чем говорилось выше) [1]. Более того, давно известно, что карбапенемы (в частности, имипенем) разрушаются почечными дегидропептидазами, причем продукты распада нейротоксичны для некоторых млекопитающих; именно поэтому в состав коммерческого препарата имипенема был введен ингибитор почечных дегидропептидаз циластатин [9]. Показано также, что аналоги карбапенемов (в частности, (\pm)-2-метилпенем-3-карбоксиловая кислота, или BCL-98) разрушаются альбуминами человеческой (а также крысиной и собачьей) крови, причем данную активность опосредуют участки альбуминов, содержащие аминокислоты лизин и L-триптофан; глобулиновая фракция крови указанной активностью не обладает [10].

Обнаружение в крови больных факторов (возможно, нескольких), эффективно разрушающих бета-лактаменные антибиотики, может прямо указывать на одну из причин низкой эффективности указанных антибиотиков в лечении таких больных. Возможно, именно инактивация антибиотиков макроорганизмом лежит в основе феномена появления антибиотикорезистентности *in vivo* при её отсутствии или незначительной выраженности *in vitro*, неоднократно наблюдавшегося клиницистами. Ранее механизмы и проявления «биологической» антибиотикорезистентности не изучались.

Ранее нами уже была описана относительно высокая бета-лактамазная активность сыворотки крови больных рожистым воспалением и пневмонией [11].

Соответственно, целью нашей работы было подтвердить, что сыворотка крови больных с инфекционными заболеваниями иной этиологии также способна разрушать антибиотики бета-лактаминового ряда, и, помимо этого, оценить частоту встречаемости и уровень указанной активности. Для этого мы выбрали две категории доступных для обследования больных - с аденовирусной инфекцией и острым гнойным тонзиллитом; по контрасту с предыдущими обследованными группами, данные заболевания протекают нетяжело, продолжительность госпитализации обычно небольшая, антибактериальная терапия либо не проводится (как при аденовирусной инфекции), либо она кратковременна (как при остром гнойном тонзиллите); указанные заболевания в целом не склонны к затяжному либо рецидивирующему течению. Кроме того, обе болезни чаще регистрируются у молодых (до 30 лет) лиц обоего пола. В этой связи в крови указанных больных можно было бы ожидать невысокий уровень бета-лактаминазной активности, соответствующий таковому в генеральной совокупности (или ниже). Для сравнения в исследование были включены небольшие (и нерепрезентативные) группы больных вирусными серозными менингитами и гнойными менингитами неуточненной этиологии.

Методы

1. Получение сыворотки крови

Сыворотка крови больных была получена центрифугированием крови, выдержанной в холодильной камере при 4°C в течение 4-6 часов для образования фибринового сгустка; использовалось центрифугирование в угловой центрифуге при 3000 об/мин в течение 15 минут. Полученная сыворотка крови сохранялась до момента эксперимента в морозильной камере при -20°C; допускалось только однократное размораживание пробы непосредственно перед экспериментом.

2. Методика определения бета-лактаминазной активности

Бета-лактаминазная активность сыворотки крови определялась посредством модифицированного неокупроинового метода [12].

Все используемые реагенты имели квалификацию не ниже ч.д.а. Измерение оптических плотностей проводили на спектрофлуориметре SOLAR-CM2203, (гос. рег. № РБ 03 11 2864 06) в режиме спектрофотометрии.

В качестве субстратов для определения каталитической активности сыворотки крови мы использовали бензилпенициллина натриевую соль и ампициллина тригидрат (химически чистые субстанции производства Sigma).

0,05 мл раствора каждого из двух упомянутых антибиотиков в концентрации 0,18 мг/мл смешивали с исследуемой сывороткой крови в соотношении 1:1 и помещали в термостат ($t=37^{\circ}\text{C}$) на 20 минут. Спустя указанное время к тест-объектам прибавляли 0,4 мл ацетатного буфера ($\text{pH}=4,75$), 0,5 мл неокупроинового реагента и выдерживали при комнатной температуре в течение 30 минут до развития стабильной желтой окраски. Затем измеряли оптическую плотность образовавшихся комплексов при 454,5 нм. При этом точная длина оптического пути составляла 10 мм.

В качестве контролей использовали:

1) модельные растворы бензилпенициллина и ампициллина (по 0,05 мл каждого), разведенные дистиллированной водой в соотношении 1:1, без добавления сыворотки крови;

2) образцы всех исследованных сывороток крови (по 0,05 мл), разведенные дистиллированной водой в соотношении 1:1, без добавления модельных антибиотиков;

3) модельные растворы бензилпенициллина и ампициллина (по 0,05 мл каждого), предварительно полностью гидролизованные инкубацией с 0,2 М гидроокисью натрия при 37°C в течение 30 минут.

В дальнейшем определялась доля антибиотика, распавшегося в пробе за время инкубации, как отношение разности ОП в опытной пробе и ОП в контрольной пробе с соответствующей исследуемой сывороткой к средней ОП в пробах с полностью распавшимся антибиотиком (ампициллином либо бензилпенициллином). Вычисленное значение выражалось в процентах.

В данном случае была применена модификация неокупроинового метода без депротеинизации, что позволило: а) исклю-

чить потери антибиотика на этапе депротенизации и повысить точность исследования; б) сократить время и уменьшить трудоемкость проведения исследования. При этом, чтобы избежать неизбежного помутнения раствора после добавления неокупроинового реагента, в пробы вносилось уменьшенное в 3 раза против прежнего количество сыворотки. Вследствие этого, результаты данного исследования нельзя сравнивать с полученными ранее.

3. Дизайн исследования

Дизайн собственно исследования – срезное (cross-sectional; изучаемый признак оценивался одновременно и однократно во всех исследуемых подгруппах).

4. Клиническая характеристика больных, вошедших в исследование

В данное исследование были включены 88 человек, находившихся на лечении в диагностическом отделении Витебской областной инфекционной клинической больницы (ВО-ИКБ) в 2008-2009 гг. Указанные больные были разделены на 4 группы:

1. 35 больных с клиническим диагнозом «аденовирусная инфекция»;
2. 42 больных с диагнозом «острый гнойный тонзиллит»;
3. 6 больных с диагнозом «серозный вирусный менингит неуточненный»;

4. 5 больных с диагнозом «гнойный менингит неуточненный».

Средний возраст больных в указанных группах, а также соотношение мужчин и женщин в каждой из групп показано в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что среди обследованных больных преобладали молодые люди в возрасте 20-25 лет, а соотношение мужчин и женщин было различным в каждой группе и составляло от 1,2 : 1 (острый гнойный тонзиллит) до 1 : 2,2 (аденовирусная инфекция); в целом пропорция женщин в изучаемых группах оказалась несколько выше, чем мужчин (54,5% против 45,5%, соответственно). Возрастной и половой состав обследованных больных является типичным для изучаемых заболеваний.

У 21 больного наблюдалось легкое течение заболевания (аденовирусная инфекция – 9, острый гнойный тонзиллит – 11, серозный вирусный менингит – 1), у 56 – среднетяжелое течение (аденовирусная инфекция – 23, острый гнойный тонзиллит – 28, серозный вирусный менингит – 5), у 6 – тяжелое течение (аденовирусная инфекция – 2, гнойный менингит – 4), и у 1 – крайне тяжелое течение (гнойный менингит).

Видно, что в подавляющем большинстве случаев (66,7%, 95% ДИ: 56,6-76,8) наблюда-

Таблица 1

Распределение обследованных больных по возрасту и полу

Группы	В целом		Мужчины		Женщины	
	К-во, n (%)	Средний возраст (ДИ)	К-во, n (%)	Средний возраст (ДИ)	К-во, n (%)	Средний возраст (ДИ)
Вся группа	88	21,6 лет min 12, max 62 95% ДИ: 19,6-23,6	40 (45,5)	22,0 года min 12, max 51 95% ДИ: 18,8-25,1	48 (54,5)	21,3 года min 13, max 62 95% ДИ: 18,6-24,1
Аденовирусная инфекция	35	20,4 года min 13, max 62 95% ДИ: 16,9-24,0	11 (31,4)	18,8 лет min 13, max 27 95% ДИ: 15,9-21,7	24 (68,6)	21,2 года min 13, max 62 95% ДИ: 16,0-26,3
Острый гнойный тонзиллит	42	21,2 года min 12, max 44 95% ДИ: 18,9-23,6	23 (54,8)	21,0 лет min 12, max 44 95% ДИ: 17,1-25,0	19 (45,2)	21,5 лет min 14, max 37 95% ДИ: 18,9-24,1
Серозный вирусный менингит	6	25,5 лет min 13, max 51 95% ДИ: 11,2-39,8	4 (66,7)	27,5 лет min 13, max 51 95% ДИ: 0,3-54,7	2 (33,3)	21,5 лет min 20, max 23 95% ДИ: 2,4-40,6
Гнойный менингит	5	28,6 лет min 14, max 45 95% ДИ: 13,3-43,9	2 (40,0)	38,5 лет min 32, max 45	3 (60,0)	22,0 года min 14, max 33

лось среднетяжелое течение заболевания; доля легкого течения также была значительной (25,0%, 95% ДИ: 15,7-34,3). В то же время у всех больных гнойным менингитом наблюдалось тяжелое либо крайне тяжелое течение заболевания, что отражает клинические особенности данной группы болезней. Все степени тяжести были выставлены в соответствии с протоколами обследования и лечения взрослых больных в стационарных условиях, которые являются руководящим документом для осуществления клинической работы во всех стационарах Республики Беларусь.

Большинство больных, вошедших в исследование, получали ту или иную антибактериальную терапию.

Так, в группе больных аденовирусной инфекцией наиболее популярным антибиотиком оказался амоксициллин (12 человек – 34,3%, средняя продолжительность курса терапии 5,5 сут., 95% ДИ: 4,5-6,5), за ним следует цефотаксим (10 человек – 29,4%, средняя продолжительность курса терапии 5,9 сут., 95% ДИ: 3,9-7,9), на третьем месте – ампициллин (9 человек – 26,5%, средняя продолжительность курса терапии 5,2 сут., 95% ДИ: 3,3-7,1). Кроме того, некоторые больные получали пенициллин (2 человека), цефазолин (4 человека), азитромицин (3 человека), линкомицин (2 человека), гентамицин (1 человек). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в группе составила 6,1 сут. (95% ДИ: 5,5-6,7). Мода количества одновременно назначенных антибиотиков – 1 (n=32), мода числа смен терапии – 0 (n=24). Несмотря на вирусную природу аденовирусной инфекции, все больные получали какие-либо антибактериальные препараты из вышеперечисленных.

В группе больных острым гнойным тонзиллитом преобладало назначение пенициллина (n=27, 69,2%, средняя продолжительность курса лечения 5,9 сут., 95% ДИ: 5,0-6,8), второе место принадлежит цефотаксиму (n=7, 17,9%, средняя длительность лечения 5,4 сут., 95% ДИ: 3,9-6,9), третье место делят амоксициллин и линкомицин (в обоих случаях n=6, 15,4%; средняя длительность лечения амоксициллином 4,2 сут., 95% ДИ: 2,0-6,3; средняя

длительность лечения линкомицином 4,8 сут., 95% ДИ: 2,1-7,5). Кроме того, больные из данной группы получали цефазолин (n=1), ампициллин (n=4) и азитромицин (n=2). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в группе составила 7,5 сут. (95% ДИ: 6,9-8,1). Мода количества одновременно назначенных антибиотиков – 1 (n=36), мода числа смен терапии – 0 (n=23).

В группе больных серозным менингитом, несмотря на предполагаемую вирусную этиологию процесса, все больные также получали антибактериальную терапию. При этом в большинстве случаев (n=4, 66,7%) был назначен цефтриаксон (средняя продолжительность курса терапии 11,0 сут., 95% ДИ: 3,2-18,8). Также назначались цефотаксим (n=1) и азитромицин (n=1). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в группе составила 9,4 сут. (95% ДИ: 2,5-16,3). Мода количества одновременно назначенных антибиотиков – 1 (n=6), мода числа смен терапии – 0 (n=6).

В группе больных гнойным менингитом больные получали цефотаксим (n=2), цефтриаксон (n=2), азитромицин (n=1), амикацин (n=1), ампициллин (n=1), меропенем (n=2), хлорамфеникол (n=1), гентамицин (n=1). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в данной группе составила 18,3 сут. (95% ДИ: 14,5-22,1). Мода количества одновременно назначенных антибиотиков – 2 (n=3), мода числа смен терапии – 2 (n=3). Значительное количество антибактериальных препаратов, назначаемых больным из данной группы, и частая их смена обусловлены особо тяжелым течением указанного заболевания и нередко – отсутствием улучшения состояния и самочувствия больных на фоне проводимой массивной этиотропной терапии.

Видно, что в структуре антибактериальной терапии, проводимой обследованным больным, преобладали антибиотики бета-лактаминового ряда (пенициллин, цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин, амоксициллин и др.).

5. Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием

аналитического пакета Statistica 7.0. Для проверки нормальности распределения изучаемых количественных признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова, для выявления корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ Спирмена (Spearman), для проверки достоверности различий изучаемых количественных признаков в двух независимых выборках – U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney), в нескольких (>2) независимых выборках – тест Краскелла-Уоллиса (Kruskal-Wallis). Частоты встречаемости признаков сравнивались по критерию χ^2 , а при анализе малых (< 10 человек) групп - с помощью точного теста Фишера (Fisher's exact test). При проверке нормальности распределения выяснилось, что распределение всех изучаемых признаков нормальным не являлось; преобладали смещенные типы распределения. Соответственно, для дальнейшего статистического анализа полученных результатов исполь-

зовались только непараметрические методы анализа (см. выше).

Результаты исследования

Частота встречаемости и средний уровень распада бензилпенициллина и ампициллина по группе в целом и во всех изученных группах больных по отдельности приведены в таблице 2.

На рисунках 1-2 приведены графики распределения относительных величин бета-лактамазной активности сыворотки крови больных в изученных группах, отдельно для ампициллина и бензилпенициллина. Графики имеют вид «box-and-whisker» («ящик с усами»), где нижний «ус» соответствует минимальному зафиксированному значению активности, верхний «ус» – соответственно, максимальному значению, нижний край «ящика» – 1 квартилю (25 перцентилю), вер-

Таблица 2

Частота встречаемости и средний уровень распада бензилпенициллина и ампициллина в изученных группах

Группы	Распад ампициллина		Распад бензилпенициллина	
	Частота встречаемости, % (95% ДИ)*	Средний уровень распада, в % от исходного кол-ва (95% ДИ)**	Частота встречаемости, % (95% ДИ)*	Средний уровень распада, в % от исходного кол-ва (95% ДИ)**
Вся группа	87,5% (95% ДИ: 80,6-94,4)	28,0% (95% ДИ: 24,75-31,27) min 2,0, max 87,0	77,3% (95% ДИ: 68,5-86,0)	20,2% (95% ДИ: 16,89-23,44) min 1,4, max 88,2
Аденовирусная инфекция	88,6% (95% ДИ: 78,0-99,1)	23,5% (95% ДИ: 19,34-27,75) min 2,0, max 42,3	74,3% (95% ДИ: 59,8-88,8)	16,9% (95% ДИ: 15,78-26,32) min 4,8, max 88,2
Острый гнойный тонзиллит	83,3% (95% ДИ: 72,1-94,6)	28,7% (95% ДИ: 23,39-34,06) min 6,7, max 87,0	76,2% (95% ДИ: 63,3-89,1)	21,1% (95% ДИ: 15,78-26,32) min 4,8, max 88,2
Серозный вирусный менингит	100%	34,2% (95% ДИ: 21,35-46,95) min 17,7, max 43,7	83,3% (95% ДИ: 53,5-100)	18,9% (95% ДИ: 0-43,39) min 1,4, max 41,4
Гнойный менингит	100%	43,3% (95% ДИ: 26,36-60,32) min 20,6, max 54,1	100%	32,5% (95% ДИ: 11,13-53,83) min 13,0, max 59,3

Примечание:

* Указана частота выявления бета-лактамазной активности, отличной от нуля;

** 1. Средний уровень распада обоих модельных антибиотиков указан в % распавшегося за время инкубации (20 мин) антибиотика от его количества, исходно внесенного в пробу; 2. Средний уровень распада обоих антибиотиков получен усреднением значений активности, отличных от нуля.

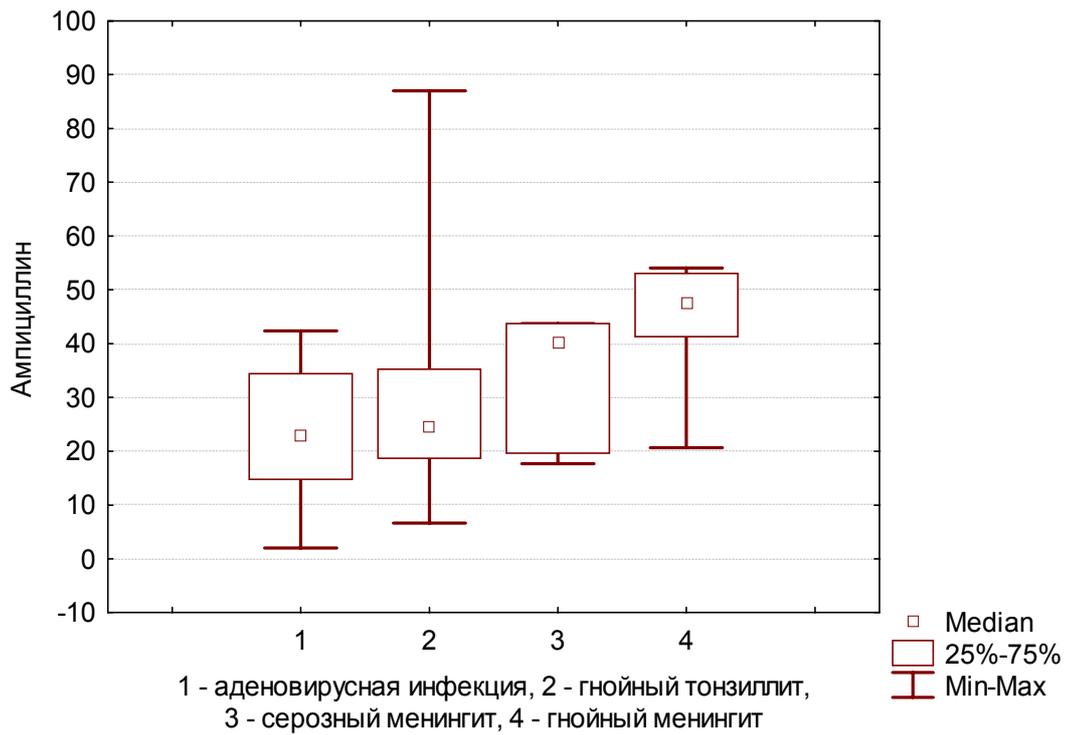


Рис. 1. Уровень распада ампициллина в сыворотке крови обследованных больных.

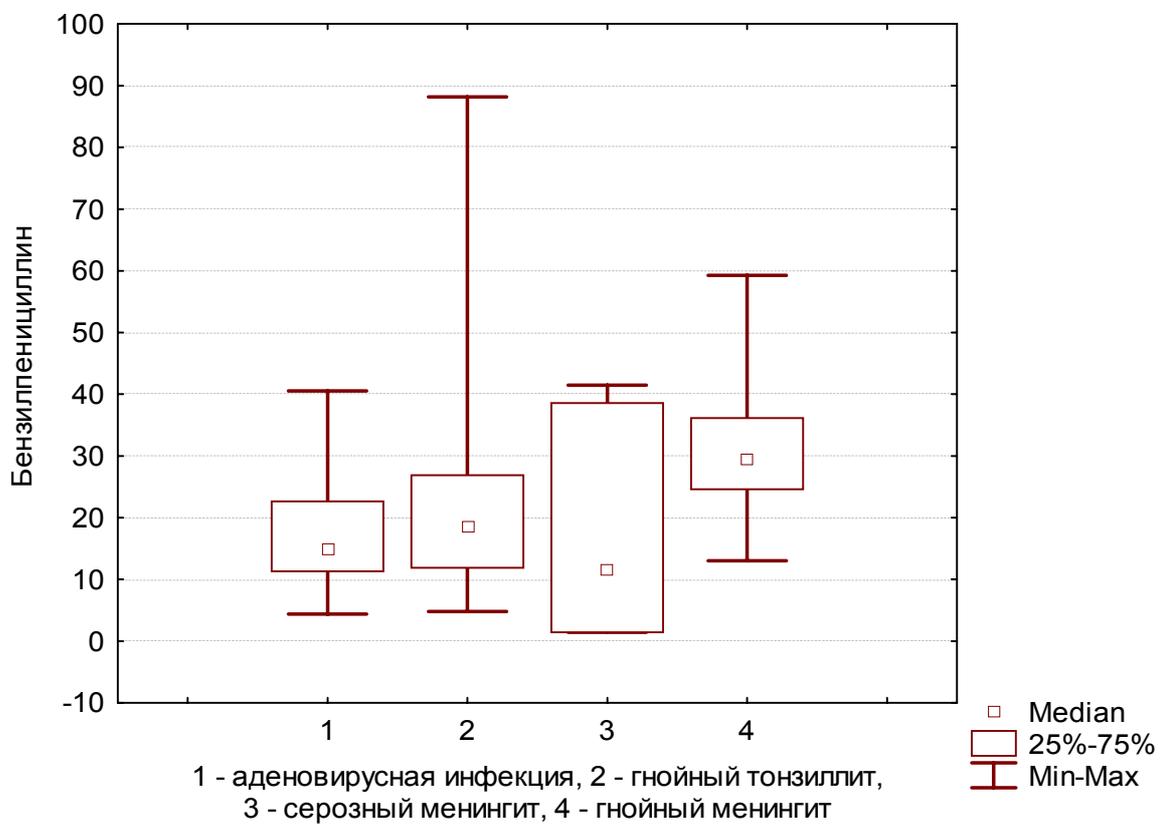


Рис. 2. Уровень распада бензилпенициллина в сыворотке крови обследованных больных.

хний край – 3 квартилю (75 процентилю), квадратик в «ящике» – медиане. Указанный вид графиков наилучшим образом характеризует дисперсию значений признаков в распределениях, отличающихся от нормального (Гауссового).

Видно, что средний уровень относительного распада обоих антибиотиков оказался сравнительно невысоким во всех изученных группах – в пределах 20-30% от внесенного в пробу количества субстрата. Тем не менее, отмечается некоторая тенденция к нарастанию бета-лактамазной активности у больных с серозным менингитом по сравнению с аденовирусной инфекцией и острым гнойным тонзиллитом; в группе больных гнойным менингитом уровень сывороточной активности еще выше. В то же время, малый размер групп больных менингитами не позволяет проследить какую-либо общую для таких больных закономерность – полученные результаты могут быть случайной флуктуацией, артефактом. Отмечаются также большие индивидуальные различия в выраженности бета-лактамазной активности крови – у различных больных она колеблется от 0 до 88%.

Кроме того, необходимо отметить, что тот или иной уровень пенициллиназной активности был выявлен в крови у большинства обследованных больных (от 74% в группе больных аденовирусной инфекцией до 100% в группе больных гнойным менингитом).

Проверка по критерию χ^2 и точный тест Фишера не выявили достоверных различий в частоте встречаемости бета-лактамазной активности сыворотки крови между различными группами обследованных больных ($p=0,28 \dots 1,0$).

Сравнение методом Краскелла-Уоллиса показало статистически значимые различия между количественными уровнями бета-лактамазной активности в сравниваемых группах больных, как в отношении степени распада ампициллина ($p=0,018$), так и в плане выраженности распада бензилпенициллина ($p=0,059$). Попарное сравнение исследуемых групп с использованием U-теста Манна-Уитни показало, что:

1) уровень распада ампициллина в группе больных серозными менингитами значительно выше, чем в группе больных аденовирусной инфекцией ($p=0,034$);

2) уровни распада как бензилпенициллина, так и ампициллина в группе больных гнойными менингитами оказались значительно выше, чем в группах больных аденовирусной инфекцией ($p=0,0049$ для ампициллина, $p=0,0041$ для бензилпенициллина) и острым гнойным тонзиллитом ($p=0,018$ и $0,020$ для ампициллина и бензилпенициллина, соответственно).

3) не выявлено значимых различий в уровнях сывороточной бета-лактамазной активности между больными аденовирусной инфекцией и острым гнойным тонзиллитом, а также между больными серозными и гнойными менингитами ($p=0,10 \dots 0,92$).

Можно констатировать, что больные серозными и, особенно, гнойными менингитами демонстрируют достоверно более высокий уровень сывороточной бета-лактамазной активности, чем более легкие и быстропротекающие заболевания – аденовирусная инфекция и острый гнойный тонзиллит, что вполне укладывается в современные представления о механизме формирования «биологической» антибиотикоустойчивости.

Ранговый корреляционный анализ по методу Спирмена выявил следующие взаимосвязи между наличием и уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови и существенными клинико-лабораторными показателями, характеризующими особенности течения рассматриваемых заболеваний:

1. Во всех изученных группах больных выявлена сильная положительная корреляция между уровнями распада бензилпенициллина и ампициллина ($r=+0,62 \dots +0,66$, $p<0,0001$). Данная взаимосвязь указывает на общность механизмов распада ампициллина и бензилпенициллина, что уже отмечалось нами ранее [11];

2. Слабая взаимосвязь между продолжительностью госпитализации и уровнями распада ампициллина ($r=+0,33$, $p<0,005$) и бензилпенициллина ($r=+0,27$, $p<0,05$; в группе больных аденовирусной инфекцией $r=+0,37$,

$p < 0,05$). Указанная зависимость, возможно, указывает на взаимосвязь между наличием и уровнем бета-лактамазной активности сыворотки крови и продолжительностью антибактериальной терапии, а, возможно, и степенью тяжести заболевания;

3. Слабая взаимосвязь между уровнем распада бензилпенициллина и фактом назначения цефотаксима ($r = +0,30$, $p < 0,01$), а также продолжительностью лечения цефотаксимом ($r = +0,30$, $p < 0,01$). Аналогичная взаимосвязь выявлена и для уровня распада ампициллина (в обоих случаях $r = +0,23$, $p < 0,05$). Данная взаимосвязь косвенно указывает на то, что бета-лактамазная активность сыворотки крови обусловлена каким-либо индуцибельным фактором, появляющимся в крови в ответ на назначение бета-лактамовых антибиотиков (например, цефотаксима), причем концентрация указанного гипотетического фактора линейно зависит от продолжительности антибактериальной терапии;

4. Сильная взаимосвязь между уровнем распада ампициллина и уровнем глюкозы крови ($r = +0,75$, $p < 0,01$). Данная взаимосвязь, возможно, указывает на один из возможных механизмов образования в крови белков с бета-лактамазной активностью, а именно их гликозилирование.

При этом, учитывая небольшой размер групп больных, включенных в эксперимент, и многократное повторение статистических процедур, следует в первую очередь принимать во внимание те корреляционные взаимодействия, где показатель вероятности нулевой гипотезы (p) равен 0,01 и менее.

Ввиду слишком малого размера групп больных серозными и гнойными менингитами (6 и 5 человек, соответственно) корреляционный анализ в указанных группах не проводился, т.к. любые его результаты заведомо оказались бы артефактами.

Следует отметить, что описанная ранее (в группах больных рожей и пневмонией [11]) сильная положительная корреляция между уровнем бета-лактамазной активности крови и концентрацией общего/ прямого билирубина ($r = +0,9 \dots 1,0$, $p < 0,05$) в данном случае не

была обнаружена. Вероятно, это обусловлено тем, что из всех больных, вошедших в выборку, уровень билирубина был определен только у трех (из 88), что исключает достоверную оценку указанной зависимости.

Возможная практическая значимость выявленного феномена

В этом разделе мы представили очень приблизительный анализ вклада обнаруженного и описанного нами явления в общую структуру разрушения изученных бета-лактамовых антибиотиков (ампициллина и бензилпенициллина) в процессе их циркуляции в крови. В частности, с учетом того, что:

1) объем циркулирующей крови у взрослого человека составляет около 5 литров,

2) и ампициллин, и бензилпенициллин назначаются парентерально по 1-1,5 грамма препарата 4 раза в сутки (4-6 раз в сутки для пенициллина), и, соответственно, период активной циркуляции препарата в крови составляет 4-6 часов, то концентрация обоих препаратов в крови непосредственно после инъекции составляет около 0,2-0,3 мг/мл, что хорошо соотносится с использованной нами в эксперименте концентрацией указанных антибиотиков (0,18 мг/мл).

Можно предположить, что при выявленном нами среднем уровне распада ампициллина в 28% и бензилпенициллина в 20% от исходно введенного (за 20 минут инкубации при 37°C) концентрация обоих антибиотиков в крови существенно снижается за относительно небольшой (не более 2,5 часов) срок с момента их парентерального введения, что подчеркивает *практическую значимость* описанного феномена: при идентификации фактора (или нескольких), ответственных за проявление собственной бета-лактамазной активности крови, и нахождении способа его (их) эффективного ингибирования можно было бы существенно снизить используемые в клинической практике дозировки бета-лактамовых антибиотиков, что повлекло бы за собой как существенную экономию средств, асигнуемых на этиотропную терапию, так и заметное сокращение частоты побочных эффектов лечения.

Заключение

1. Не вызывает сомнения, что кровь больных аденовирусной инфекцией, острым гнойным тонзиллитом, серозными и гнойными менингитами способна осуществлять эффективный специфический (по бета-лактамной связи) гидролиз бета-лактамных антибиотиков. Степень выраженности пенициллиназной активности сыворотки крови зависит от проводимой антибактериальной терапии (в частности, от факта назначения и продолжительности лечения цефотаксимом), а также от продолжительности госпитализации. Возможно, проявление бета-лактамазной активности крови является ответной реакцией организма на длительное введение бета-лактамных антибиотиков. Кроме того, у больных менингитами (особенно – гнойными) уровень бета-лактамазной активности крови достоверно выше, чем при менее тяжелых и продолжительных инфекционных заболеваниях.

2. Вновь выявлена сильная прямая корреляция между уровнями распада ампициллина и бензилпенициллина, что косвенно указывает на то, что данный процесс осуществляется одним и тем же фактором (факторами), и, возможно, по сходному механизму.

3. Уровень описанной собственной бета-лактамазной активности крови достаточен для существенного снижения концентрации исследованных антибиотиков в крови за время их эффективной циркуляции, что указывает на большую практическую значимость обнаруженного феномена.

Таким образом, подтверждается предположение о том, что бета-лактамазная активность крови широко распространена в человеческой популяции, выявляется при различных заболеваниях (а, возможно, и в норме) и представляет собой ответную реакцию организма на введение извне антибиотиков бета-лактамного ряда.

Что интересно, выявленная другими авторами [8] зависимость вышеупомянутой активности крови от уровня гемолиза эритроцитов не нашла подтверждения в настоящем исследовании.

Описанный феномен имеет большое клиническое значение, т.к. может приводить к неучтенному ранее существенному снижению концентрации антибиотиков в крови за время, сравнимое с периодом их полувыведения, что может объяснить некоторые из наблюдаемых случаев неэффективности антибактериального препарата *in vivo* при его доказанной микробиологической эффективности *in vitro*.

Кроме того, в случае выявления высокой бета-лактамазной активности крови возможно изменение проводимой конкретному больному антибактериальной терапии - назначение какого-либо антибактериального препарата из других фармакологических групп; своевременная коррекция проводимой этиотропной терапии позволит ускорить выздоровление и сократить продолжительность госпитализации больного.

Несомненно, необходимы дальнейшие лабораторные и клинические исследования обнаруженного феномена, который представляет существенный теоретический и практический интерес для клиники инфекционных болезней.

Литература

1. Особенности «биологической» антибиотикоустойчивости при шигеллезах: выявление *in vivo* поликлональных IgG, обладающих пенициллиназной активностью / И. В. Жильцов [и др.] // Медицинская панорама. – 2006. – № 5 (62). – С. 46-48.
2. Jerne, N. K. Towards a network theory of the immune system / N. K. Jerne // Ann. Immunol. (Inst. Pasteur). – 1974. – Vol. 125, N 1-2. – P. 373-389.
3. Bactericidal Killing Activities of Cefepime, Ceftazidime, Cefotaxime, and Ceftriaxone against *Staphylococcus aureus* and β -Lactamase-Producing Strains of *Enterobacter aerogenes* and *Klebsiella pneumoniae* in an In Vitro Infection Model / M. Shirley Palmer [et al.] // Antimicrobial Agents And Chemotherapy. – 1995. – Vol. 39, N 8. – P. 1764-1771.
4. Mechanism of penicillin action: Penicillin and substrate bind covalently to the same active site serine in two bacterial D-alanine carboxypeptidases (B-lactam/peptidoglycan/ membrane enzyme/ penicillinase/ acyl enzyme) / R. Rogers Yocum [et al.] // Biochemistry. – 1979. – Vol. 76, N 6. – P. 2730-2734.
5. Blumberg, P. M. Interaction of Penicillin with the Bacterial Cell: Penicillin-Binding Proteins and

- Penicillin-Sensitive Enzymes / M. Peter Blumberg, L. Jack Strominger // *Bacteriological Reviews*. – 1974. – Vol. 38, N 3. – P. 291-335.
6. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей / под ред. Л. С. Страчунского, С. Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 432 с.
7. Livermore, D. M. B-lactams: mode of action and mechanisms of bacterial resistance. In: Lorian V., editor. *Antibiotics in laboratory medicine* / D. M. Livermore, J. D. Williams. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. – P. 503-578.
8. Walter, E. Hydrolysis of 3-Acetoxyethyl Cephalosporins by Lysed WholeBlood / E. Walter Wright, A. Judith Frogge // *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. – 1980. – Vol. 17, N 1. – P. 99-100.
9. Moellering, R.C. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics / R.C. Moellering, G.M. Eliopoulos, D. E. Sentochnik // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1989. – Vol. 24. – Suppl. A. – P. 1-7.
10. An investigation of the destruction of the beta-lactam ring of penems by the albumin drug-binding site / H. Bruderlein [et al.] // *Can. J. Biochem.* – 1981. – Vol. 59 (10). – P. 857-866.
11. Особенности бета-лактамазной активности сыворотки крови больных рожей и пневмонией / И. В. Жильцов [и др.] // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 58-67.
12. Menashi, A. C. A colorimetric procedure for measuring b-lactamase activity / A.C. Menashi, J. Abraham, A. M. Antone Menashi // *Analytical Biochemistry*. – 1988. – Vol. 168. – P. 252-258.

*Поступила 12.05.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.*

© ЛОГИШИНЕЦ И.А., БЕКИШ О.-Я.Л., 2009

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ МИГРАЦИОННОГО АСКАРИДОЗА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС ХОЗЯИНА

ЛОГИШИНЕЦ И.А., БЕКИШ О.-Я.Л.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Терапия миграционного аскаридоза мебендазолом, а также мебендазолом в сочетании с индометацином обеспечивает полную дегельминтизацию животных. Лечение ларвального аскаридоза альбендазолом или альбендазолом в сочетании его с индометацином приводит к снижению интенсивности инвазии на 97% и 96% соответственно. Введение животным левамизола, а также левамизола с индометацином обеспечивает 98% гибели личинок аскарид. Миграция личинок аскарид сопровождается снижением уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина. Специфическая и патогенетическая терапия, проведенная на миграционной стадии аскаридоза, обеспечивает развитие менее выраженных сдвигов в гипофизарно-тиреоидной системе по сравнению с изменениями, вызванными только миграцией личинок аскарид.

Ключевые слова: аскаридоз, мебендазол, альбендазол, левамизол, трийодтиронин, тироксин.

Abstract. Treatment of host in migratory stage of ascariasis with mebendazole or mebendazole in a combination with indometacin gives full dehelminthisation of the infected animals. Therapy of ascariasis with albendazole or albendazole plus indometacin leads to decrease of invasion intensity to 97% and 96% respectively. Introduction of levamisole to experimental animals, or levamisole plus indometacin provides destruction of 98% of larvae ascarides. Migration of larvae ascarides is accompanied by decrease of thyrotropic hormone, triiodothyronine and thyroxine levels. The specific and pathogenetic therapy performed during migratory stage of ascariasis, provides development of less expressed shifts in pituitary-thyroid system in comparison with the changes caused only by migration of larvae ascarides.

Для лечения нематодозов применяется целый ряд антигельминтиков, которые высоко эффективны не только в отношении взрослых паразитов, но и их личиночных стадий. К таким препаратам можно отнести мебендазол, альбендазол и левамизол. Действие мебендазола и альбендазола основано на способности связываться с белком тубулином и тем самым предотвращать образование микротубул, что в свою очередь ин-

гибирует поступление и транспорт глюкозы, снижает синтез АТФ и нарушает энергетический обмен гельминта [1, 2]. Левамизол блокирует холинэргические рецепторы гельминта и нарушает его подвижность, вызывая спастический паралич мускулатуры [1]. Препараты действуют как на миграционные, так и на кишечные стадии паразитов [1, 3, 4].

Кроме нематоцидного эффекта, альбендазол и левамизол обладают иммуномодулирующим действием, что имеет немаловажное значение при проведении противогельминтной терапии [2, 5, 6]. При гельминтозах развиваются нарушения функционирования иммунной системы, осложняющие течение и

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики, тел. 37-00-30. – Логичинец И.А.

исход патологических процессов. Применение иммуномодуляторов стимулирует в организме биологически активные компоненты иммунитета и нормализует физиологические функции инвазированного организма.

Личинки нематод способствуют развитию в организме хозяина аллергических и воспалительных реакций, которые усиливаются при специфической терапии из-за гибели паразитов. Для снижения этих эффектов в ряде случаев используются противовоспалительные нестероидные препараты, такие, как индометацин и вольтарен [7].

Мигрирующие личинки аскарид являются причиной возникновения серьезных патологических процессов в организме хозяина, сопровождающихся поражениями кишечника, печени, легких, почек и других органов. В связи с этим проблема терапии как ларвального, так и кишечного аскаридоза привлекает к себе пристальное внимание. Установлено, что аскаридоз сопровождается нарушением функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы [8].

Учитывая важную роль тиреоидных гормонов в регуляции физиологических процессов в организме хозяина, представляет интерес изучение эффективности специфической и патогенетической терапии миграционного аскаридоза и ее влияние на секрецию гормонов гипофизарно-тиреоидной системы.

Методы

Специфическая терапия миграционного аскаридоза осуществлялась с использованием мебендазола, альбендазола или левамизола, а патогенетическая – с применением нестероидного противовоспалительного препарата индометацин в сочетании с каждым из указанных выше антигельминтиков.

Материалом для исследования служили крысы-самцы линии Wistar, полученные из питомника РАМН «Рапполово» массой 150-200 г, которые были разделены на 12 групп по 10 животных в каждой. Животные первой группы служили интактным контролем, второй – пятой групп – контролем на введение мебендазола, альбендазола, левами-

зола и индометацин соответственно. Препараты вводились в течение трех дней. У крыс шестой – двенадцатой групп моделировали миграционный аскаридоз путем введения животным *per os* инвазионных яиц *Ascaris suum* в дозе 50 яиц/г массы тела. Культуру инвазионных яиц аскарид получали по методике, предложенной Вл.Я. Бекишем. Крысы шестой группы не получали лекарственных препаратов и служили контролем на инвазию. Животным седьмой группы вводили *per os* мебендазол в дозе 75 мг/кг, восьмой – альбендазол в дозе 15 мг/кг, девятой – левамизол в дозе 10 мг/кг. Животные десятой, одиннадцатой и двенадцатой групп получали те же препараты в вышеуказанных дозировках в сочетании с индометацином (доза 2,14 мг/кг). Препараты разводили в 2% крахмальном геле до нужной концентрации и вводили туберкулиновым шприцем с железной оливой на конце иглы в желудок подопытных животных. Перед забоем крысы не получали пищи в течение 12 часов. Препараты вводились в течение трех дней с 4-го по 6-й дни от начала инвазии.

Забор крови для определения концентрации гормонов осуществлялся на следующий день после последнего введения препаратов, а у инвазированных животных, не получавших препараты, – на 7-е сутки после заражения их яйцами *Ascaris suum*.

Для оценки эффективности терапии миграционного аскаридоза проводился подсчет количества личинок паразита, выделенных из легких крыс методом Бермана, на 7-й день после заражения.

Концентрацию тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина определяли радиоиммунным методом, используя наборы реактивов «РИА-ТТГ», «РИО-Т3-ИПР» и «РИО-Т4-ИПР» предприятия «Хозрасчетное опытное производство Института биорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

При проведении терапии аскаридоза были использованы следующие препараты: мебендазол (Вермокс) в таблетках по 100 мг фирмы «Gedeon Richter» (Венгрия), альбендазол в таблетках по 200 мг (Россия), левами-

зол (Декарис) в таблетках по 150 мг фирмы «Gedeon Richter» (Венгрия), индометацин в таблетках по 25 мг фирмы «Pharmachim» (Болгария).

Результаты

Среднее число личинок *Ascaris suum* в легких зараженных крыс, не получавших лекарственных препаратов, на 7-е сутки инвазии составило $129 \pm 19,4$ штук. У животных, пролеченных мебендазолом, а также мебендазолом в сочетании с индометацином, на 7-й день инвазии личинки аскарид в легких не обнаруживались. При терапии с использованием альбендазола, число паразитов снизилось до $3,9 \pm 2,8$, что было ниже на 97%, чем у крыс, не получавших антигельминтик. После проведения сочетанной терапии альбендазолом с индометацином количество паразитов уменьшилось на 96% по сравнению с нелеченными животными и составило $5,1 \pm 3,1$. Число личинок аскарид у животных, получавших левамизол, составило $2,6 \pm 2,7$, то есть было на 98% ниже, чем у нелеченных крыс. В легких животных, пролеченных левамизолом с индометацином, отмечалось снижение количества аскарид ($2,7 \pm 2,7$) на 98%, по сравнению с животными, не получавшими препаратов.

Концентрация тиреотропного гормона гипофиза у интактных животных составляла $1,40 \pm 0,23$ мМЕ/л, трийодтиронина – $1,21 \pm 0,11$

нмоль/л и тироксина – $36,24 \pm 4,23$ нмоль/л соответственно.

У незараженных животных, получавших мебендазол, альбендазол, левамизол или индометацин, уровни изучаемых гормонов претерпевали незначительные колебания по отношению к интактному контролю ($P > 0,05$).

Миграция личинок *Ascaris suum* у животных, не получавших препараты, вызывала достоверное снижение концентрации тиреотропного гормона гипофиза в 2,5 раза, трийодтиронина – в 1,7 раза и тироксина – в 2,3 раза соответственно.

У инвазированных крыс, получавших препараты, на 7-й день инвазии наблюдалось снижение уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы по сравнению с интактным контролем (таблица 1). Вместе с тем, специфическая и патогенетическая терапия аскаридоза, проведенная на начальных этапах миграции личинок *Ascaris suum*, оказала позитивное влияние на функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы. В группе, где использовался мебендазол, концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тироксина были в 1,5 раза и 1,3 раза достоверно выше, чем у инвазированных животных, не получавших препарат. У животных, которым вводили альбендазол, уровень тиреотропного гормона гипофиза оказался выше в 1,5 раза, трийодтиронина – в 1,2 раза

Таблица 1
Уровни тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина в сыворотке крови крыс после проведения терапии экспериментального аскаридоза на 7-й день инвазии

Группа животных	Тиреотропный гормон гипофиза, мМЕ/л	Трийодтиронин, нмоль/л	Тироксин, нмоль/л
Интактный контроль	$1,40 \pm 0,23$	$1,21 \pm 0,11$	$36,24 \pm 4,23$
Инвазия	$0,55 \pm 0,11^*$	$0,70 \pm 0,09^*$	$15,58 \pm 1,25^*$
Инвазия + мебендазол	$0,81 \pm 0,14^{@}$	$0,74 \pm 0,10^*$	$20,57 \pm 2,34^{@}$
Инвазия + мебендазол + индометацин	$0,75 \pm 0,12^{@}$	$0,78 \pm 0,08^{@}$	$19,94 \pm 2,53^{@}$
Инвазия + альбендазол	$0,84 \pm 0,17^{@}$	$0,83 \pm 0,10^{@}$	$21,50 \pm 3,14^{@}$
Инвазия + альбендазол + индометацин	$0,83 \pm 0,15^{@}$	$0,83 \pm 0,12^{@}$	$19,63 \pm 2,71^{@}$
Инвазия + левамизол	$0,86 \pm 0,11^{@}$	$0,81 \pm 0,12^{@}$	$22,28 \pm 1,63^{@}$
Инвазия + левамизол + индометацин	$0,79 \pm 0,16^{@}$	$0,75 \pm 0,11^*$	$21,50 \pm 3,02^{@}$

Примечание: * – $P < 0,05$ по сравнению с показателями интактного контроля, @ – $P < 0,05$ по сравнению с показателями инвазированных нелеченных животных.

и тироксина – в 1,4 раза ($P < 0,05$) по сравнению с нелеченными зараженными животными. У животных, пролеченных левамизолом, уровень тиреотропного гормона гипофиза был выше в 1,6 раза, трийодтиронина – в 1,2 раза и тироксина – в 1,4 раза ($P < 0,05$) соответственно по сравнению с нелеченными инвазированными животными.

Сходные результаты были получены в группах животных, зараженных личинками аскарид, где проводилась сочетанная терапия с использованием нестероидного противовоспалительного препарата индометацина. Терапия, включающая сочетанное введение антигельминтика с индометацином, обеспечивала более высокие концентрации гормонов по сравнению с инвазированным контролем. Так, уровень тиреотропного гормона гипофиза у зараженных животных, пролеченных мебендазолом с индометацином, оказался достоверно выше, чем у инвазированных нелеченных животных в 1,4 раза, трийодтиронина – в 1,1 раза и тироксина – в 1,3 раза. У зараженных крыс, которым вводили альбендазол с индометацином, концентрации указанных гормонов были выше в 1,5 раза, 1,2 раза и 1,3 раза ($P < 0,05$) соответственно. У инвазированных животных, которым вводили левамизол с индометацином, отмечалось достоверное повышение концентрации тиреотропного гормона гипофиза и тироксина в 1,4 раза соответственно.

Вместе с тем концентрации гормонов у крыс, получавших антигельминтик с индометацином, оказались ниже аналогичных показателей у животных, получавших только антигельминтик. Так, у животных, пролеченных мебендазолом, уровень тиреотропного гормона гипофиза был на 11% выше, чем у крыс, получавших мебендазол с индометацином. Сочетанная терапия альбендазолом с индометацином обеспечивала снижение уровня тироксина на 12% по сравнению с аналогичным показателем у животных, пролеченных только альбендазолом. Концентрации тиреотропного гормона гипофиза и трийодтиронина у крыс, получавших левамизол с индометацином, были ниже на 12% и 9% соответственно по сравнению с животными, которым вводили только левамизол.

Обсуждение

Как показали проведенные исследования, миграционный аскаридоз сопровождается угнетением функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, о чем свидетельствует снижение в крови уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина. Наблюдаемые нами изменения являются следствием реакции гипоталамо-гипофизарной системы на антигенный стимул и обусловлены, в первую очередь, сенсибилизацией и аллергизацией организма хозяина антигенами аскарид. Гипофиз как центральная часть эндокринной системы первым реагирует на развитие паразитарного процесса, что проявляется в уменьшении уровня тиреотропного гормона гипофиза. Еще одной причиной снижения секреторной активности щитовидной железы могло стать изменение уровня биогенных аминов в микроокружении фолликулов, вызванное образованием метаболитов при взаимодействии антигена паразита с иммунокомпетентными клетками [9]. Кроме того, изменение концентрации тиреоидных гормонов в крови было связано с изменением их метаболизма в периферических тканях хозяина. Уменьшение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови людей, больных аскаридозом, наблюдали Л.В. Мурзагалева с соавт. [8].

Введение мебендазола, альбендазола, левамизола и индометацина неинвазированным крысам не приводило к достоверным изменениям уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина, что указывает на отсутствие тиреотоксического эффекта у используемых препаратов.

Специфическая и патогенетическая терапия аскаридоза, проведенная на начальных этапах миграции личинок *Ascaris suum*, оказала позитивное влияние на функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы. Уровни тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина у пролеченных животных оказались выше, чем у инвазированных крыс, не получавших препараты, хотя и оставались ниже величин интактного контроля. Введение антигельминтиков заражен-

ным животным с 4 по 6-е сутки инвазии обеспечивало массовую гибель личинок аскарид, не обладающих высокой антигенной активностью [10]. Развитие наиболее острых аллергических реакций связано с выделением функциональных антигенов личинками третьей стадии во время их линьки в легких (7-10-е сутки инвазии) [10]. Таким образом, терапия аскаридоза, проведенная в указанные сроки, способствует развитию менее выраженных аллергических реакций и сдвигов в гипофизарно-тиреоидной системе, предотвращая частично или полностью образование антигенов личинок третьей стадии, метаболиты которых обладают выраженным сенсибилизирующим действием. Наши данные согласуются с результатами клинических исследований других авторов [8], изучавших концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных аскаридозом, подвергнувшихся антигельминтной терапии.

У животных, которым вводили альбендазол или левамизол, уровень гормонов был несколько выше по сравнению с животными, получавшими мебендазол. Возможно, это было связано с их иммуномодулирующим действием. Известно, что тиреотропный гормон гипофиза, а также тиреоидные гормоны активно участвуют в регуляции иммунных процессов, причем их взаимоотношения с иммунной системой являются обратимыми. Иммунные сдвиги могут, в свою очередь, изменять секрецию тиреоидных гормонов щитовидной железы [11].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что мебендазол угнетает Т- и В-лимфоциты у спонтанно зараженных трихинеллезом мышей [12], что опосредованно влияет на функцию гипофиза и щитовидной железы. Кроме того, имеются данные о том, что лечебные дозы мебендазола вызывают уменьшение объема ядер гепатоцитов, снижая их метаболическую активность [13]. Изменение функциональной активности гепатоцитов может быть причиной нарушения метаболизма тиреоидных гормонов. Вышеизложенное позволяет объяснить более низкие концентрации тиреоидных гормонов у животных, пролеченных мебендазолом, по сравне-

нию с группами, где использовались альбендазол и левамизол.

Индометацин снижает остроту аллергических реакций [7], однако применение его в сочетании с антигельминтиками не обеспечивает роста показателей тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина по сравнению с введением только одного антигельминтика. Этот факт можно объяснить специфическим действием индометацина на секрецию тиреотропного гормона гипофиза и гормонов щитовидной железы [14].

Применение мебендазола вызывало у крыс побочные эффекты в виде вздутия живота и диареи. Сходные симптомы наблюдали и другие авторы при использовании мебендазола для терапии экспериментального трихинеллеза [15]. Тем не менее, введение мебендазола способствовало полной дегельминтизации животных. Эффективность альбендазола и левамизола в отношении ларвального аскаридоза составила 96-98%.

Заключение

1. Терапия мебендазолом, а также мебендазолом в сочетании с индометацином, проведенная на миграционной стадии аскаридоза, обеспечивает полную дегельминтизацию животных. Лечение аскаридоза альбендазолом, а также в сочетании его с индометацином приводит к снижению интенсивности инвазии на 97% и 96% соответственно. Введение левамизола, а также левамизола с индометацином обеспечивает 98%-ю гибель личинок аскарид.

2. Специфическая и патогенетическая терапия миграционного аскаридоза, проведенная на начальных этапах миграции личинок аскарид, обеспечивает более высокие показатели тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина у животных, получавших препараты, по сравнению с инвазированным контролем. Однако уровень гормонов остается ниже величин интактного контроля.

3. Сочетанное введение мебендазола, альбендазола или левамизола с индометацином при миграционном аскаридозе не обес-

печивает роста уровней тиреотропного гормона гипофиза, трийодтиронина и тироксина по сравнению с введением только одного антигельминтика.

Литература

1. Дэвис, А. Лекарственная терапия кишечных гельминтозов: пер. с англ. / А. Дэвис; ВОЗ. – М.: Медицина, 1975. – 144 с.
2. Клиническая паразитология: руководство / А. Я. Лысенко [и др.]; под общ. ред. А. Я. Лысенко. – Женева, ВОЗ, 2002. – 752 с.
3. Чистенко, Г. Н. Гельминты и гельминтозы человека / Г. Н. Чистенко // Белорусский мед. журн. – 2004. – № 3. – С. 9-14.
4. Шедивцова, А. Эффективность ряда противонематодных препаратов при ларвальном аскаридозе у белых мышей / А. Шедивцова // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1976. – № 6. – С. 728-730.
5. Озерецковская, Н. Н. Клиника и лечение гельминтозов / Н. Н. Озерецковская, И. С. Зальнова, Н. И. Тумольская. – Л.: Медицина, 1985. – С. 52-75.
6. Effect of free and liposomized albendazole on the immune responses in healthy and *Toxocara canis*-infected mice / Z. Boroskova [et al.] // Vet.med. – 1998. – Vol. 43, N 10. – P. 293-300.
7. Бекиш, О.-Я. Л. Влияние противовоспалительных нестероидных средств на течение экспериментального трихинеллеза у белых крыс / О.-Я. Л. Бекиш, Н. Н. Озерецковская // IV Всесоюз. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных, Ереван, 15-17 мая 1985 г.: материалы докл. – Ереван, 1985. – С. 66-68.
8. Современные особенности клиники и патогенеза аскаридоза / Л. В. Мурзагалеева [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии: мат. междунар. Евро-Азиатского конгр. по инфекционным болезням, Витебск, 5-6 июня 2008 г.; под ред. В. М. Семёнова. – Витебск, 2008. – С. 158-159.
9. Gershon, M. D. Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog / M. D. Gershon, B. E. Blshaw, E. A. Nunez // American J. of Anatomy. – 2005. – Vol. 132, № 1. – P. 5-19.
10. Лейкина, Е. С. Антигены гельминтов и их применение для диагностики и профилактики гельминтозов / Е. С. Лейкина // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1968. – № 2. – С. 233-240.
11. Быков, В.Л. Реактивные изменения щитовидной железы при воздействии иммунодепрессанта / В. Л. Быков, Г. Ю. Юкина // Функциональная нейроморфология. Фундаментальные и прикладные исследования: сб. ст. – Минск: Бизнесофсет, 2001. – С. 247-249.
12. Мамыкова, О. И. Оценка иммунобиологического статуса животных после дегельминтизации и пути его коррекции: автореф. дис. ... канд. вет. наук / О. И. Мамыкова. – М., 1990. – 21 с.
13. Рачковская, И. В. Анализ ответной реакции гепатоцитов белых крыс при экспериментальном трихинеллезе и лечении его вермоксом и циклоспорином А (по данным карิโอметрии) / И. В. Рачковская, Л. А. Известнова // Тканевые гельминтозы: диагностика, патогенез, клиника, лечение и эпидемиология: тр. науч.-практ. конф., Витебск, 2000 г. / ВГМУ; под ред. О.-Я. Л.Бекиша. – Витебск, 2000. – С. 112-113.
14. Inhibition of TSH-stimulated thyroid hormone release and potentiation of TRH-stimulated TSH release by indomethacin in perfusion systems of rat thyroids and pituitaries / K. Mashita [et al.] // Experientia. – 1984. – P. 1429-1431.
15. Толстой, В. А. Эозинофилия крови крыс при лечении экспериментального трихинеллеза мебендазолом и антиоксидантным комплексом витаминов «АКв» / В. А. Толстой, В. Э. Бутвиловский, В. В. Давыдов // Тканевые гельминтозы: диагностика, патогенез, клиника, лечение и эпидемиология: тр. науч.-практ. конф. – Витебск, 2000. – С. 131-137.

Поступила 15.07.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

© БЕКИШ О.-Я.Л., БЕКИШ В.Я., 2009

СОСТОЯНИЕ ГЕНОМА ХОЗЯИНА ПРИ МИГРАЦИОННОМ АСКАРИДОЗЕ

БЕКИШ О.-Я.Л., БЕКИШ В.Я.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра медицинской биологии и общей генетики*

Резюме. Изучены генотоксические и цитотоксические воздействия метаболитов личинок аскарид на клетки костного мозга и семенников инвазированных мышей при применении щелочного гель-электрофореза единичных клеток. Установлено, что метаболиты личинок *Ascaris suum* во время инвазии вызывают рост одноцепочных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптотических клеток в костном мозге и семенниках экспериментальных животных. Генотоксическое воздействие наблюдается в период высокой биологической активности паразитов, а цитотоксическое – на 14 день инвазии. Генотоксическое влияние метаболитов личинок аскарид на соматические и генеративные клетки хозяина усиливается при росте интенсивности инвазии.

Ключевые слова: аскаридоз миграционный, мышцы-самцы, щелочной электрофорез единичных клеток, клетки костного мозга и семенников, генотоксические и цитотоксические эффекты.

Abstract. The genotoxic and cytotoxic influences of ascarides larvae on the cells of bone marrow and testicles of invasive mice were investigated with alkaline single cell gel electrophoresis use. It was determined, that during invasion *Ascaris suum* larvae metabolites caused increase of single-strand breaks, alkali-labile sites of nucleus molecule of DNA, apoptotic cells in bone marrow and testicles of experimental animals. The genotoxic influence was observed during the period of high biological activity of parasites. The cytotoxic influence was observed on the 14-th day of invasion. The genotoxic influence of ascarides larvae metabolites on somatic and generative cells of the host is increased when the invasion intensity grows.

Геогельминтозами каждый год болеет более 2 миллиардов людей, среди которых наиболее распространенным считается аскаридоз. Ежегодно заболеваемость этой инвазией доходит до 1,2 миллиарда человек [1]. Наиболее частыми осложнениями этого гельминтоза являются диспептические расстройства, аллергические реакции, анемия, которые могут быть причиной заболеваемости во всем мире и возрастания перинатальной смертности [2]. Специфическое лечение геогельминтозов альбендазолом, мебендазолом, ивермектином может сопровождаться эмбриотокси-

ческим, фетотоксическим, мутагенным и тератогенным воздействиями [2].

Метаболиты мигрирующих личинок аскарид обладают кластогенным воздействием на соматические клетки костного мозга белых мышей, индуцируя в них вторичные повреждения ДНК за счет увеличения уровней микроядеросодержащих клеток сперматогенеза, поли- и нормохроматофильных эритроцитов, аберрантных клеток [3]. При применении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток нами было установлено, что метаболиты мигрирующих личинок аскарид обладают генотоксическим воздействием на соматические и генеративные клетки мышей-самцов линии СВА, вызывая рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядер-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и общей генетики, тел. 37-00-30. – Бекиш О.-Я.Л.

ной молекулы ДНК на 0,98-8,08% в костном мозге и на 5,51-14,92% – в семенниках инвазированных животных [4]. В соматических и генеративных клетках животных при миграционном аскаридозе повышается уровень апоптотических клеток, обусловленный цитотоксическим эффектом инвазии [4]. Наибольшая выраженность цитогенетических нарушений приходится на период активной миграции личинок аскарид по кровяному руслу (3-14 дни инвазии). Эффект зависит от дозы инвазионного материала, введенного в организм хозяина при заражении [4, 5].

При миграционном аскаридозе в семенниках мышей повышаются уровни микроядеросодержащих клеток сперматогенеза, снижается выход сперматозоидов в придатки, что обусловлено кластогенным и цитотоксическим эффектами инвазии [5]. Наиболее выраженные цитогенетические изменения в клетках хозяина отмечаются на 14-28-й дни инвазии [5]. Изучение изменений уровней первичных повреждений ДНК соматических и генеративных клеток хозяина, а также апоптотических клеток ранее не проводились.

Цель исследования – изучить возможных генотоксических и цитотоксических эффектов в клетках костного мозга и семенников хозяина при экспериментальном миграционном аскаридозе.

Методы

Исследования проведены на 140 мышам-самцах линии СВА массой 16-18 г. Животные были разделены на четыре группы по 35 животных в каждой. Мышам 1-ой группы (негативный контроль) вводили внутривентрикулярно 0,2 мл 2% крахмального геля. Животных второй группы заражали инвазионными яйцами *Ascaris suum* внутривентрикулярно в дозе 5, третьей 20 и четвертой – 40 яиц/г массы тела белых мышей [6]. Забой контрольных и зараженных животных (по 5 на срок наблюдения) проводили путем декапитации на 3, 7, 14, 21, 28, 60 и 90-й дни от начала инвазии. Клеточные суспензии костного мозга и клеток сперматогенеза получали из бедренных костей и семенников мышей [7].

Нами применен метод щелочного гелевого электрофореза изолированных клеток (метод ДНК-комет), который проводили по N.P. Singh et al. [8] в модификации В. Hellman et al. [9] и нашими изменениями [3], при использовании камеры с силовой установкой для электрофореза фирмы Sigma. Время электрофореза составляло 20 минут при силе тока 25В и напряжении 300мА. Микропрепараты окрашивали раствором этидия бромид и анализировали на люминесцентном микроскопе Микмед-2 фирмы ЛОМО при увеличении 600х. Изображения «комет» получали цифровой фотокамерой Nikon Coolpix-4500. Повреждения молекулы ДНК определяли при помощи автоматической программы «CASP v. 1.2.2» [10]. В микропрепарате подсчитывалось по 50 клеток, в каждой из которых учитывались следующие показатели генотоксичности: «длина хвоста кометы» в пикселях; процент ДНК в «хвосте кометы»; «момент хвоста», вычисленный программой из «длины хвоста», умноженной на процент ДНК в «хвосте кометы». Для оценки цитотоксического воздействия метаболитов личинок аскарид в 100 случайно выбранных клетках определяли процент апоптотических, имеющих минимальные размеры ядра и большой «хвост кометы».

«Момент хвоста» и уровни апоптотических клеток костного мозга и семенников зараженных животных сравнивался с показателем негативного контроля. Для установления дозозависимого эффекта генотоксического и цитотоксического воздействия метаболитов личинок аскарид сопоставляли с данными животных, инвазированных более низкими дозами. Данные дозы 20 яиц/г сравнивались с показателем дозы 5 яиц/г, а показатель дозы 40 яиц/г – с величинами дозы 20 яиц/г.

Результаты обрабатывались статистически с использованием программы Excel 2002. Рассчитывалась средняя арифметическая и ее стандартное отклонение (M+SD). Достоверность выявленных различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты

При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга контрольных живот-

ных во время опыта «длина хвостов комет» варьировала от $7,60 \pm 2,88$ до $8,98 \pm 2,01$, процент ДНК в «хвостах комет» – от $1,31 \pm 0,50$ до $3,09 \pm 1,72$, «момент хвоста» – от $0,14 \pm 0,03$ до $0,32 \pm 0,12$ (Рис. 1).

При заражении в дозе 5 яиц/г массы тела животных в костном мозге все исследуемые показатели генотоксичности на 3-й день инвазии не отличались от уровня негативного контроля. На 7-й день опыта «длина хвостов комет» в 1,7 раза была выше контрольного уровня. Процент ДНК в «хвостах комет» у зараженных животных превысил в 1,8 раза контрольный показатель. «Момент хвоста» клеток костного мозга инвазированных животных в 1,8 раза был выше контрольного уровня (рис. 1). К 14-му дню опыта процент ДНК в «хвостах комет» у зараженных животных в 1,5 раза был выше контрольного уровня, тогда как «длина хвостов комет» и «момент хвоста» не отличались от показателей контроля. На 21-й, 28-й, 60-й и 90-й дни опыта все показатели генотоксичности у инвазированных животных не отличались от контрольных.

У животных, зараженных в дозе 20 яиц/г массы тела в костном мозге все исследуемые показатели генотоксичности на 3-й день ин-

вазии не отличались от уровня негативного контроля. На 7-й день опыта «длина хвостов комет» клеток костного мозга составила $25,60 \pm 8,85$, что было в 2,9 и в 1,6 раза выше показателей негативного контроля и дозы 5 яиц/г соответственно. Процент ДНК в «хвостах комет» у зараженных животных) в 2,6 раза превысил контрольный уровень и в 1,5 раза – данные дозы 5 яиц/г. «Момент хвоста» клеток костного мозга был выше контрольного уровня в 3,4 раза, но больше в 1,8 раза, чем при дозе заражения в 5 яиц/г (рис. 1). На 14-й день наблюдения «длина хвостов комет» была в 2 раза выше показателя контроля. «Процент ДНК в хвостах комет» составил $5,75 \pm 2,54$ и в 3,7 раза превысил контрольный показатель, а также в 2,4 раза – данные дозы 5 яиц/г. «Момент хвоста» клеток костного мозга превысил показатели контроля и дозы 5 яиц/г в 6 и 4,6 раза соответственно. В остальные сроки наблюдения все исследуемые показатели генотоксичности не отличались от контроля.

При увеличении дозы заражения до 40 яиц/г у животных на 3-й день опыта «длина хвостов комет» клеток костного мозга ($12,54 \pm 1,93$) была выше контрольного уровня в 1,4 раза. Процент ДНК в «хвостах комет»

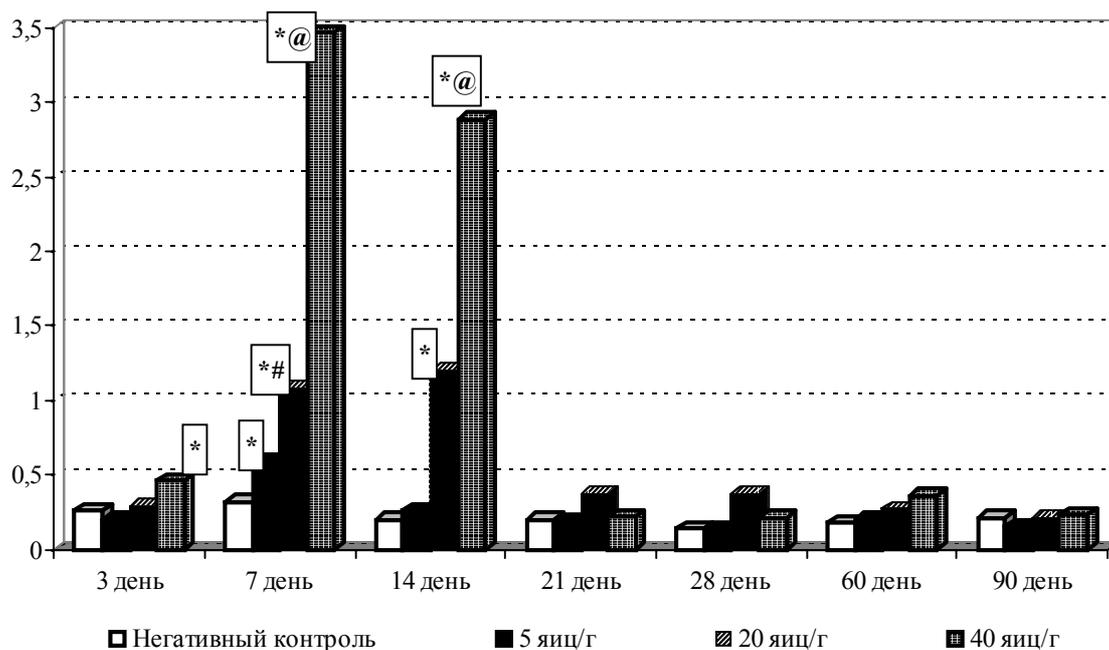


Рис. 1 «Момент хвоста» клеток костного мозга мышьяк-самцов линии СВА при миграционном аскаридозе (* – достоверное отличие от негативного контроля, # – от данных дозы 5 яиц/г, @ – от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

составил $3,26 \pm 0,63$ и был выше в 1,4 раза, по сравнению с негативным контролем. «Момент хвоста» превысил в 1,8 раза показатель контроля (Рис. 1). На 7-й день инвазии «длина хвостов комет» в 3,9 раза была выше контрольного уровня. Процент ДНК в «хвостах комет» составил $9,81 \pm 2,82$, что было выше показателей контроля и дозы 20 яиц/г в 4,4 и 1,7 раза соответственно. «Момент хвоста» был выше контроля в 10,8 раза и в 3,2 раза превысил данные дозы 20 яиц/г. На 14-й день наблюдения «длина хвостов комет» составила $30,00 \pm 5,39$ и была в 3,3 и 1,6 раза выше контроля и показателя дозы 20 яиц/г соответственно. Процент ДНК в «хвостах комет» превышал контрольный показатель в 6,1 раза. «Момент хвоста» клеток костного мозга был выше контрольного уровня и дозы 20 яиц/г в 14,4 раза и 2,4 раза соответственно. В остальные сроки наблюдения все показатели генотоксичности у инвазированных животных не отличались от контрольных.

В клетках семенников контрольных животных во время опыта «длина хвостов комет» варьировала от $11,20 \pm 4,44$ до $20,40 \pm 8,59$, процент ДНК в «хвостах комет» был от $2,96 \pm 0,86$ до $4,93 \pm 0,68$, «момент хвоста» изменялся в пределах от $0,45 \pm 0,27$ до $0,80 \pm 0,20$ (рис. 2).

При дозе заражения 5 яиц/г массы тела животных в семенниках все исследуемые показатели генотоксичности на 3-й, 7-й, 14-й дни инвазии не отличались от данных негативного контроля. На 21-й день опыта процент ДНК в «хвостах комет» превышал контрольный уровень в 3 раза. «Момент хвоста» был в 3 раза выше контрольного показателя (рис. 2). В последующие дни наблюдения достоверных отличий у зараженных животных по сравнению с контрольными не наблюдалось.

При дозе заражения 20 яиц/г все исследуемые показатели на 3-й и 7-й дни инвазии достоверно не отличались от данных негативного контроля. На 14-й день процент ДНК в «хвостах комет» был выше в 2,3 раза показателя негативного контроля. «Момент хвоста» превышал контрольный показатель в 3 раза (рис. 2). На 21-й день наблюдения процент ДНК в «хвостах комет» в 4,6 раза, а «момент хвоста» в 5,3 раза превысили контрольные показатели. Процент ДНК в «хвостах комет» и «момент хвоста» в 1,7 и 1,5 раза соответственно превышали показатели дозы 5 яиц/г. В остальные сроки наблюдения данные зараженных животных не отличались от показателей негативного контроля.

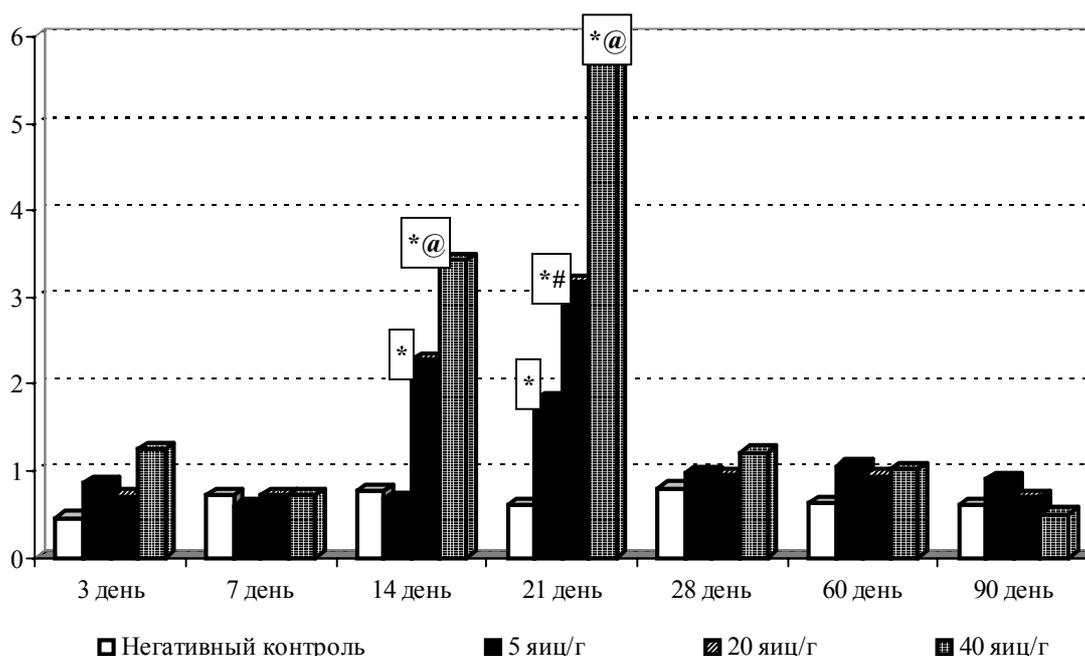


Рис. 2. «Момент хвоста» клеток семенников мышей-самцов линии СВА при миграционном аскаридозе (*– достоверное отличие от негативного контроля, @ – от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

При увеличении дозы заражения до 40 яиц/г у животных все исследуемые показатели на 3-й и 7-й дни наблюдения не отличались от контрольных. На 14-й день процент ДНК в «хвостах комет» у зараженных животных в 2,5 раза был выше, чем в контроле. «Момент хвоста» был выше в 4,5 и 1,5 раза по сравнению с данными контроля и дозы 20 яиц/г соответственно. На 21-й день «длина хвостов комет» у зараженных мышей в 1,6 раза превышала контрольный уровень. Процент ДНК в «хвостах комет» составил $17,88 \pm 2,61$, что в 6 раз было больше по сравнению с данными контроля и в 1,3 раза – дозы в 20 яиц/г. «Момент хвоста» превышал в 9,8 и 1,8 раза показатели контроля и дозы 20 яиц/г соответственно. В остальные сроки наблюдения данные зараженных животных не отличались от показателей негативного контроля.

При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга контрольных животных процент апоптотических клеток варьировал от $0,60 \pm 0,55$ до $1,60 \pm 0,89$ (рис. 3).

У зараженных в дозе 5 яиц/г животных процент апоптотических клеток лишь на 7-й день был в 2,3 раза выше контрольного значения (рис. 3).

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г у животных на 7-й день наблюдения показатель цитотоксичности в 3,6 раза был выше уровня негативного контроля и в 1,6 раза превышал данные дозы 5 яиц/г (рис. 3). На 14-й день опыта процент апоптотических клеток был в 2,6 раза выше уровня негативного контроля. В остальные сроки наблюдения достоверных отличий у зараженных животных по сравнению с контрольными не наблюдалось.

При увеличении дозы заражения до 40 яиц/г на 3-й день наблюдения процент апоптотических клеток был выше данных негативного контроля в 2,2 раза (Рис. 3). На 7-й день опыта показатель цитотоксичности у зараженных животных превышал в 5,6 и 1,5 раза данные негативного контроля и дозы 20 яиц/г соответственно. На 14-й день наблюдения у зараженных животных апоптотических клеток в 3,4 раза было больше по сравнению с контрольным показателем и в 1,3 раза – с данными дозы 20 яиц/г. В остальные сроки наблюдения достоверных отличий у зараженных животных по сравнению с контрольными не наблюдалось.

При проведении метода ДНК-комет в клетках семенников контрольных животных

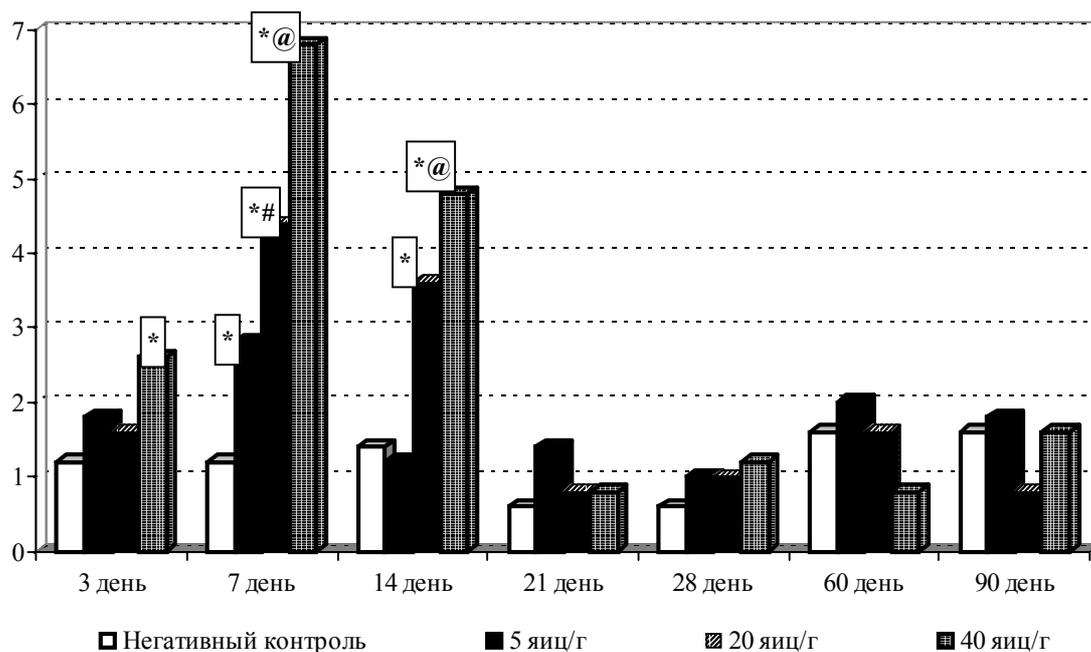


Рис. 3. Проценты апоптотических клеток костного мозга мышей-самцов линии СВА при миграционном аскаридозе (*– достоверное отличие от негативного контроля, #– от данных дозы 5 яиц/г, @– от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

процент апоптотических клеток варьировал от 3,00+1,22 до 11,00+2,24 (рис. 4).

У зараженных в дозе 5 яиц/г животных только на 21-й день наблюдения процент апоптотических клеток семенников был выше в 1,7 раза по сравнению с негативным контролем (рис. 4).

При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г на 14-й день уровень апоптотических клеток в 1,4 раза и на 21-й день – в 1,7 раза были выше контрольного показателя (Рис. 4). В остальные сроки наблюдения достоверных изменений не наблюдалось.

При дозе заражения 40 яиц/г на 14-й день показатель цитотоксичности был в 2,2 и 1,5 раза выше по сравнению с уровнями негативного контроля и дозы заражения 20 яиц/г соответственно (рис. 4). На 21-й день процент апоптотических клеток был выше негативного контроля и дозы заражения 20 яиц/г в 2,2 и 1,3 раза соответственно. На 3-й, 28-й, 60-й и 90-й дни опыта показатель цитотоксичности у зараженных животных не отличались от данных контроля.

Обсуждение

Таким образом, миграция личинок аскарид сопровождается генотоксическим эффектом как в соматических, так и в генеративных клетках инвазированного хозяина, который характеризуется увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК в клетках костного мозга и семенников *in vivo*. Рост уровня первичных повреждений ДНК в клетках хозяина был обусловлен повышением числа мелких разрывов ДНК (рост «длины хвостов комет»), процента поврежденной ДНК и основного показателя генотоксичности – «момента хвоста». «Длина хвостов комет» при инвазии повышалась в 1,4-3,3 раза в костном мозге, в семенниках – только в 1,6 раза по сравнению с контролем на 21-й день наблюдения при дозе заражения 40 яиц/г. Уровень поврежденной ДНК у инвазированных животных возрастал на 0,98-8,08% в костном мозге и на 5,51-14,92% в семенниках по сравнению с интактными животными. В костном мозге инвазированных животных «момент хвоста» был

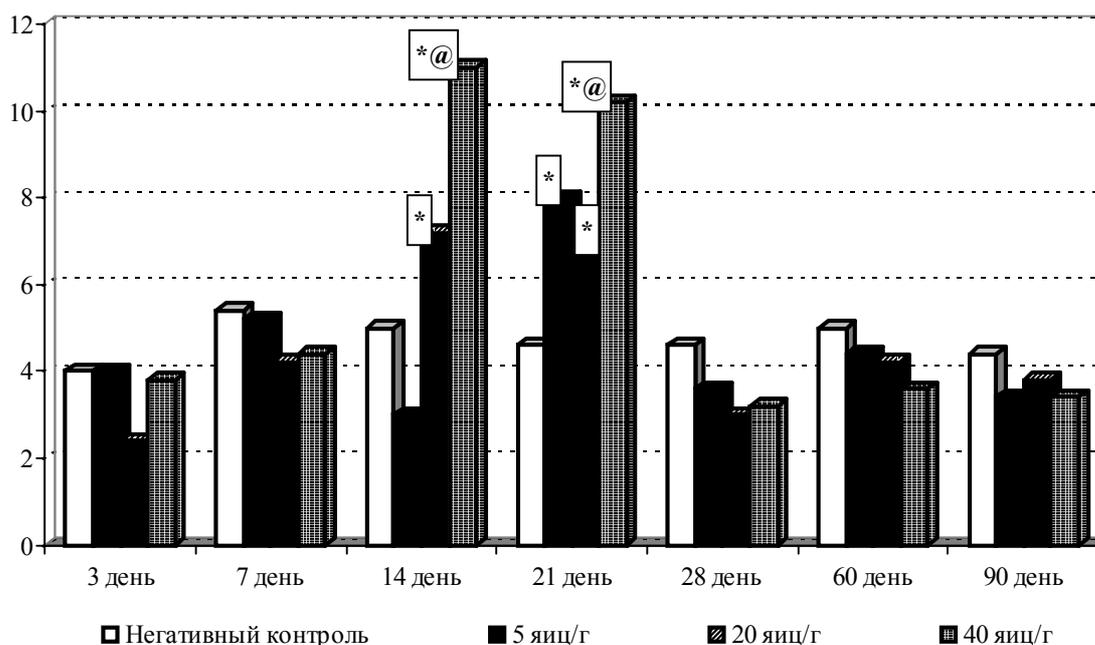


Рис. 4. Проценты апоптотических клеток семенников мышей-самцов линии СВА при миграционном аскаридозе (* – достоверное отличие от негативного контроля, @ – от данных дозы 20 яиц/г при P<0,01-0,05).

повышен в 1,8-14,4 раза и в семенниках в 3-9,8 раза по отношению к данным негативного контроля. Наиболее выраженные генотоксические эффекты в клетках костного мозга наблюдались в период активной миграции личинок аскарид в тканях хозяина (3-14 дни инвазии). В семенниках инвазированных животных рост генотоксических повреждений наблюдался с 14-го по 21-й дни опыта. Это можно связать с тем, что жизненный цикл клеток сперматогенеза длительный и время развития от стволовых сперматогоний до сперматозоидов составляет более 42-х дней [11]. Поэтому рост повреждений ДНК клеток семенников наблюдается с некоторым опозданием по отношению к изменениям в костном мозге.

Генотоксическое влияние аскаридозной инвазии на клетки хозяина зависит от дозы введенного инвазионного материала при заражении и кратно достоверно возрастает при ее увеличении. Дозозависимое воздействие четко прослеживалось на росте «момента хвоста» клеток костного мозга в 1,8 - 4,6 раза при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и до 40 яиц/г на 7-й и 14-й дни наблюдения. При увеличении дозы заражения повышение «момента хвоста» наблюдалось также в семенниках инвазированных мышей в 1,6-1,8 раза на 14-й и 21-й дни опыта.

Личинки аскарид во время миграции обладают цитотоксическим воздействием, которое характеризовалось ростом процента апоптотических соматических и генеративных клеток инвазированных животных. Цитотоксический эффект в костном мозге инвазированных животных наблюдался с 3-го по 14-й день и в семенниках – с 14-го по 21-й дни инвазии.

Цитотоксическое воздействие метаболитов личинок аскарид во время инвазии зависело от дозы заражения. При ее увеличении дозы заражения с 5 до 20 яиц аскарид на 1 г массы тела животного на 7-й день в костном мозге отмечался рост апоптоза в 1,6 раза. Дозозависимый цитотоксический эффект метаболитов личинок аскарид (рост процента апоптотических клеток в 1,3-1,5 раза) был установлен также при увеличении дозы заражения с 20 до 40 яиц/г в костном мозге на

7-й, 14-й дни и в семенниках – на 14-й, 21-й дни инвазии.

Заключение

1. Метаболиты мигрирующих личинок аскарид обладают генотоксическим воздействием на соматические и генеративные клетки белых мышей, вызывая рост однопочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК на 0,98-8,08 % в костном мозге и на 5,51-14,92% в семенниках инвазированных животных. Генотоксическое воздействие в клетках костного мозга приходится на период миграции паразитов в тканях хозяина на 3-14 дни инвазии, а в семенниках – на 14-й и 21-й дни после заражения и возрастает в 1,6-4,6 раза при увеличении дозы введенного инвазионного материала при заражении.

2. В клетках костного мозга и семенников животных при миграционном аскаридозе повышается уровень апоптотических клеток, обусловленный цитотоксическим эффектом инвазии. Цитотоксическое воздействие миграции личинок аскарид наблюдается на 3-й, 7-й, 14-й дни инвазии в костном мозге и на 14-й, 21-й дни – в семенниках хозяина. Оно возрастает при увеличении дозы введенного инвазионного материала при заражении в 1,3-1,6 раза.

Литература

1. Soil-transmitted helminthes infections: ascariasis, trichuriasis, and hook-worm / J. Bethony [et al] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368. – P. 1521-1532.
2. Bialek, R. Parasitic infections in pregnancy and congenital parasitoses. II. Helminth infections / R. Bialek, J. Knobloch // *Z Geburtshilfe Neonatol.* – 1999. – Vol. 203, N 3. – P. 128-133.
3. Бекиш, О.-Я. Л. Мутагенный эффект метаболитов мигрирующих личинок аскарид (*Ascaris suum*) / О.-Я. Л. Бекиш, В. Я. Бекиш // *Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі, Сер. біялагіч. навук.* – 2000. – № 2. – С. 109-113.
4. Бекиш, В. Я. Генотоксическое и цитотоксическое воздействие миграции личинок свиной аскариды на клетки хозяина / В. Я. Бекиш, В. В. Зорина, О.-Я. Л. Бекиш // *Рос. паразитол. журнал.* – 2008. – № 2 – С. 20-28.
5. Бекиш, В. Я. Микроядерный тест в клетках костного мозга и семенников мышей линии СВА при гельминтозах /

- В. Я. Бекиш, В. И. Колмогоров, В. В. Поляржин // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 67-72.
6. Бекиш, В. Я. Методика получения культуры инвазивных яиц аскарид / В. Я. Бекиш // Пятый Республиканский съезд специалистов клинической лабораторной диагностики Беларуси: материалы съезда. – Мн., 1997. – С. 140-141.
7. Применение метода щелочного гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений / А. Д. Дурнев [и др.] // Методические рекомендации / Утв. РАМН и РАСН. – М., 2006. – 27 с.
8. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells / N. Singh [et al.] // Exp. Cell Research. – 1988. – Vol. 175. – P.184-191.
9. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers / B. Hellman [et al.] // Int. Arch. Occup. Environ. Health. – 1997. – Vol. 69. – P.185-192.
10. Применение щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в эмбриональных тканях мышей / Е. С. Пашинская [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической, медицины и фармации: матер. 62-й науч. сессии ВГМУ. – 2007, Витебск. – С. 163-165.
11. Adler, I. D. Comparison of the duration of spermatogenesis between male rodents and humans / I. D. Adler // Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen. – 1996. – Vol. 352. – P. 169-172.

*Поступила 16.07.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.*

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ВЕЩЕСТВАМИ РАЗЪЕДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

КОНАХОВИЧ И.И., САЧЕК М.М., ДЫБАЛЬ А.Б.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра общей и клинической фармакологии*

Резюме. Целью исследования было оценить клинико-экономическую эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии у пациентов с острыми отравлениями веществами разъедающего действия (ООВРД) с учетом инфекции *H. pylori*. Обследовано в динамике 116 пациентов с ООВРД, проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница». Всем больным проводили фиброгастроуденоскопию с биопсией из сохраненных участков слизистой оболочки желудка с последующим гистологическим исследованием. Инфекция *H. pylori* оказывает негативное воздействие на репаративные процессы слизистой оболочки желудка (СОЖ) при различной степени поражения веществами разъедающего действия. Проведение эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным больным с эритематозной гастропатией и с эрозивно-язвенным поражением желудка приводит к уменьшению выраженности хронического воспаления, активности воспаления, атрофии в СОЖ, в отличие от пациентов, получавших антисекреторную терапию ($p < 0,05$). При проведении эрадикации инфицированным *H. pylori* больным отмечаются более быстрые темпы заживления эрозий и язв желудка при ООВРД, в сравнении с антисекреторной терапией: сокращение сроков заживления на 2 койко-дня, $p = 0,04$. Целесообразно осуществлять дополнительные вложения на проведение эрадикации у *H. pylori*-позитивных больных с эрозивно-язвенным поражением желудка ($CER_1 = 19356,08$ бел.руб.) для повышения эффективности фармакотерапии.

Ключевые слова: *острые отравления веществами разъедающего действия, H. pylori, слизистая оболочка желудка, эпителизация эрозий и язв.*

Abstract. The research objective was to estimate clinicoeconomic efficiency of antisecretory and eradication therapies in patients with acute poisoning with corrosive substances (APCS) taking into account *H. pylori* infection. The results of treatment of 116 patients with APCS in the department of acute poisonings in Vitebsk regional clinical hospital was surveyed in dynamics. All patients underwent fibrogastroduodenoscopy with biopsy from the preserved sites of mucous membrane of the stomach with the subsequent histologic research. *H. pylori* infection exerts negative influence on the regeneration processes of gastric mucous membrane (MMG) at various degrees of the damage with corrosive substances. Giving eradication therapy to *H. pylori*-positive patients with erythematosis gastropathy and to those with erosion-ulcer damage of the stomach leads to the reduction of the expressiveness of chronic inflammation, inflammation activity, atrophy in MMG, unlike the patients receiving antisecretory therapy ($p < 0,05$). On carrying out eradication in the *H. pylori* infected patients faster rates of the healing of erosions and gastric ulcers in case of APCS are observed in comparison with antisecretory therapy: reduction of healing terms by 2 days, $p = 0,04$. It is expedient to make additional investments for carrying out eradication in *H. pylori* positive patients with erosion-ulcer damage of the stomach ($CER_1 = 19356,08$ Belarusian roubles) to increase the efficiency of pharmacotherapy.

*Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск,
пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный
медицинский университет. - Конахович И.И.*

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), больные с острыми отравлениями составляют 15-20% всех больных, экстренно поступающих на стационарное лечение [11, С. 2]. В Республике Беларусь отравления занимают четвертое место среди десяти основных причин смерти [2]. Вещества разъедающего действия являются одними из наиболее распространенных факторов острых отравлений, вследствие накопления их в большом количестве в окружающей среде [9, 16]. Динамика заболеваемости ООВРД в зависимости от возраста пациентов свидетельствует о ее возрастании в группе лиц трудоспособного возраста [13].

Быстро всасываясь в высокой концентрации, вещества разъедающего действия вызывают некроз клеток на большом протяжении, что особенно опасно при длительной экспозиции в желудке. Отторжение слизистой оболочки ведет к образованию эрозий, язв и нередко сопровождается кровотечением. Обширная площадь пораженной поверхности, наличие некротических масс, недостаточное кровоснабжение, истощение иммунной системы создают идеальные условия для развития патогенной микрофлоры, определяющей в последующем течение раневого процесса и скорость заживления [5].

H. pylori-ассоциированная инфекция усиливает факторы агрессии и существенно снижает защитные факторы слизистой оболочки желудка (СОЖ) [6, 7]. В настоящее время инфекция *Helicobacter pylori* считается важным этиопатогенетическим фактором в механизме индукции воспалительных изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны, а также в нарушении клеточного обновления СОЖ [1, 10, 14, 15]. Установлено, что существующий длительные годы хеликобактерный гастрит в последующем становится причиной развития хронического атрофического гастрита, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, MALT-лимфомы и рака желудка [8].

Изучение комбинированного воздействия на СОЖ химических веществ разъедающего действия и инфекции *H. pylori* – путь к оптимизации фармакотерапии поражений

верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ООВРД.

Цель исследования – оценить клинико-экономическую эффективность антисекреторной и эрадикационной терапии у пациентов с ООВРД с учетом инфекции *H. pylori*.

Методы

Обследовано в динамике 116 пациентов с ООВРД (78 мужчин и 38 женщин), проходивших лечение в отделении острых отравлений УЗ «Витебская областная клиническая больница», средний возраст составил $45,6 \pm 1,6$ года. Этиологическими факторами являлись: кислоты, щелочи, неизвестные вещества разъедающего действия, окислители. Всем больным проводилось общепринятое клиническое обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) с биопсией из сохраненных участков СОЖ по схеме: передняя стенка антрального отдела желудка, задняя стенка антрального отдела желудка, передняя стенка тела желудка, задняя стенка тела желудка с последующим гистологическим исследованием [1]. Морфологические изменения СОЖ оценивались в соответствии с критериями Хьюстонской модификации Сиднейской системы [1]. Все показатели оценивались в баллах (0, 1, 2, 3), и проводился анализ количественных значений выраженности признака [10]. Для диагностики *H. pylori* использовали быстрый уреазный тест и морфологическое исследование биоптата при увеличении $\times 1000$. Плотность колонизации *H. pylori* оценивали в баллах в соответствии с методикой Л.И. Аруина и соавт.: (+) – слабая степень обсемененности, (++) – умеренная, (+++) – выраженная [1]. Сравнение морфологических признаков осуществлялось попарно внутри групп: при эритематозной гастропатии ФЭГДС проводилась на $2 \pm 0,7$ сутки и на $10 \pm 0,9$ сутки после лечения; при эрозивно-язвенном поражении желудка – на $10 \pm 0,4$ сутки и на $20 \pm 1,3$ сутки после лечения, считая выборки связанными, а также сравнение групп между собой до и после лечения. Сроки заживления поражений СОЖ больных с ООВРД оценивались в соответствии с эндоскопичес-

кими критериями поражения СОЖ, результаты кодировались цифрами: 0 – отсутствие поражения, 1 – эритематозное поражение слизистой оболочки желудка (гиперемия, отек), 2 – эрозии, 3 – язвы [4]. При эритематозной гастропатии критериями эффективности фармакотерапии являлись результаты морфологического исследования – снижение степени выраженности хронического воспаления и активности гастрита, при эрозивно-язвенном поражении желудка критериями эффективности терапии были данные морфологического исследования – снижение степени выраженности хронического воспаления и активности гастрита, а также результаты эндоскопического исследования: полное заживление эрозий и язв. Статистическая обработка проводилась в программе Statistica 6,0 с использованием U-критерия Манна-Уитни, вычислялся критерий χ^2 : различия сравниваемых показателей расценивались как статистически значимые при $p < 0,05$.

Пациенты с эритематозной гастропатией, вызванной веществами разъедающего действия ($n=57$ человек), были разделены на 3 группы: первая ($n=32$) – H. pylori-позитивные пациенты, получавшие антисекреторную терапию, вторая ($n=19$) – H. pylori-негативные пациенты, которым назначалась антисекреторная терапия, третья ($n=6$) – H. pylori-позитивные пациенты, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия. Пациенты с эрозиями и язвами желудка, вызванными веществами разъедающего действия ($n=59$ человек), были разделены на 3 группы: первая ($n=26$) – H. pylori-позитивные пациенты, которым назначалась антисекреторная терапия, вторая ($n=12$) – H. pylori-негативные пациенты, получавшие антисекреторную терапию, третья ($n=21$) – H. pylori-позитивные пациенты, которым в схему лечения включалась эрадикационная терапия. Исходные морфологические данные в группах с эритематозной гастропатией и в группах с эрозиями и язвами желудка не имели между собой статистически значимых различий ($p > 0,05$). Антисекреторная терапия включала в себя блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (фамотидин) или ингибиторы протонной помпы (омепразол). Эрадикационная терапия основывалась

на рекомендациях 3 Маастрихтского консенсуса [14]. У пациентов в течение 7-14 дней использовали схему тройной терапии, состоявшую из ИПП (омепразол), кларитромицина и амоксициллина (или метронидазола).

Экономическая составляющая антисекреторной и эрадикационной терапии у H. pylori-позитивных пациентов с эрозиями и язвами желудка оценивалась по показателю соотношения «затраты-эффективность», который рассчитывался по формуле 1 [3]:

$$CER = DC + IC / Ef \quad (1),$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC – прямые затраты (затраты на лекарственные средства и на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня) в белорусских рублях);

IC – не прямые затраты (при проведении анализа не учитывались);

Ef – эффективность применения медицинской технологии (сроки заживления эрозий и язв желудка по данным эндоскопического исследования).

Для определения стоимости дополнительной единицы конечного результата лечения у H. pylori-позитивных пациентов с эрозиями и язвами желудка нами использован также анализ «приращения эффективности затрат». Расчет «приращения эффективности затрат» производился по формуле 2 [3]:

$$CER_{incr} = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2) \quad (2), \text{ где}$$

CER_{incr} – показатель приращения эффективности затрат (инкрементный показатель, который демонстрировал, каких дополнительных вложений требовало достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии);

DC_1 – прямые затраты при применении 1-й технологии (антисекреторная терапия фамотидином или омепразолом): показатель затрат на лекарственные средства и затраты на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня);

DC_2 – прямые затраты при применении 2-й технологии (эрадикационной терапии):

показатель затрат на лекарственные средства и затраты на пребывание больных в стационаре (стоимость койко-дня);

В качестве цен на ЛС при проведении анализа использованы средние цены, рассчитанные по данным прайс-листа ЗАО «Фармсервис» по состоянию на 02.04.2009 г (таблица 1) [12]. Для расчета затрат использовалась средняя стоимость 1 койко-дня пребывания больного в стационаре по данным планово-экономического отдела УЗ «Витебская областная клиническая больница», составившая $64043,5 \pm 10121,5$ белорусских рублей (по состоянию на 01.07.2009). Другие компоненты затрат при использовании различных стратегий лечения (антисекреторной или эрадикационной терапии) были приняты равными и при проведении анализа не учитывались.

Результаты и обсуждение

Из 116 пациентов, обследованных на инфекцию быстрым уреазным тестом и гистологическим методом, *H. pylori* определялся у 85 больных, что составляло 73,3% (95% ДИ 71,85-74,75%).

В группе *H. pylori*-позитивных больных с эритематозной гастропатией, получавших

антисекреторную терапию (таблица 2), после лечения в антральном отделе отмечались выраженные хроническое воспаление, слабые активность воспаления, атрофия, реактивность лимфоидных фолликулов, показатели которых в динамике уменьшались на 0,2 балла, 0,3 балла, 0,1 балла соответственно, имела место слабо выраженная кишечная метаплазия. Данные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). В теле СОЖ после проведенной терапии сохранялось умеренно выраженное хроническое воспаление, слабые активность воспаления и реактивность лимфоидных фолликулов в процессе лечения уменьшались на 0,3 балла и 0,1 балла соответственно, слабо выраженная атрофия увеличивалась на 0,1 балла, сохранялась слабая кишечная метаплазия. Однако описанные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). В СОЖ до лечения, включавшего антисекреторную терапию, отмечалась слабая плотность колонизации *H. pylori* в 27,2%, умеренная – в 36,4%, выраженная – у 36,4%. После проведенного лечения у 35% имела место слабая обсемененность *H. pylori*, у 35% умеренная, у 40% – выраженная. При сравнении

Таблица 1

Характеристика фармакотерапии, используемой у *Helicobacter pylori*-позитивных пациентов при ООВРД

Фармакотерапия	Лекарственное средство (лекарственная форма), суточная доза	Средняя цена лекарственного средства
Эрадикационная терапия (для парентерального введения)	Омепразол (лифилизованный порошок для инъекций), 40 мг	10434 ± 0
	Кларитромицин (лифилизованный порошок для инъекций), 1000 мг	33749 ± 0
	Метронидазол (раствор для инъекций), 1000 мг	$1620 \pm 195,0$
Эрадикационная терапия (для перорального применения)	Омепразол (капсулы), 40 мг	$419 \pm 63,4$
	Кларитромицин (таблетки), 1000 мг	$5584 \pm 1307,5$
	Амоксициллин (таблетки), 2000 мг	$1752 \pm 494,8$
Антисекреторная терапия (для парентерального введения)	Омепразол (лифилизир.порошок для инъекций), 40 мг	10434 ± 0
	Фамотидин (лифилизир.порошок для инъекций), 40 мг	6122 ± 0
Антисекреторная терапия (для перорального введения)	Омепразол (капсулы), 40 мг	$419 \pm 63,4$
	Фамотидин (таблетки), 40 мг	$251 \pm 86,6$

Таблица 2

Морфологические изменения (в баллах, M±m) при эритематозной гастропатии у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных больных на фоне антисекреторной терапии

признак	Наличие <i>H. pylori</i>				Отсутствие <i>H. pylori</i>			
	антральный отдел		тело желудка		антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=22)	после лечения (n=20)	до лечения (n=22)	после лечения (n=20)	до лечения (n=14)	после лечения (n=14)	до лечения (n=14)	после лечения (n=14)
Атрофия р	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,9 ± 0,3
	0,16		0,88		0,93		0,14	
Воспаление р	1,8 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1
	0,77		0,80		0,36		0,67	
Активность р	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,5 ± 0,1
	0,37		0,25		0,15		0,17	
Лимфоидные фолликулы р	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0	0
	0,81		0,92		0,66		-	
Кишечная метаплазия р	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0	0,4 ± 0,2
	0,73		0,46		0,89		0,21	

данных обсемененности инфекцией до и после лечения χ^2 составлял 26,25, $p=0,00003$, следовательно, группы имели между собой статистически значимые различия.

В группе неинфицированных *H. pylori* пациентов с эритематозной гастропатией после терапии, включавшей антисекреторные лекарственные средства (таблица 2), в антральном отделе СОЖ наблюдались слабые хроническое воспаление, активность воспаления, которые в процессе лечения уменьшались на 0,2 балла и 0,3 балла соответственно. Атрофия, кишечная метаплазия и реактивность лимфоидных фолликулов после лечения оставались слабыми. Описанные морфологические изменения СОЖ не являлись статистически значимыми ($p>0,05$). В теле желудка у данной группы больных после проведенного лечения отмечались слабо выраженные хроническое воспаление и активность воспаления, которые в динамике уменьшались на 0,1 и 0,5 балла соответственно, слабые атрофия и кишечная метаплазия в процессе лечения увеличивались на 0,7 балла и 0,4 балла соответственно, лимфоидные фолликулы не обнаруживались. Данные морфологические изменения СОЖ не являлись статистически значимыми ($p>0,05$).

При сравнении между собой результатов морфологического исследования биоптатов *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с эритематозной гастропатией было установлено, что у *H. pylori*-негативных после проведения антисекреторной терапии степень выраженности хронического воспаления в антральном отделе и активность воспаления в теле желудка меньше, в сравнении с *H. pylori*-позитивными больными ($p=0,04$, $p=0,03$ соответственно), по другим показателям статистически значимых различий выявлено не было ($p>0,05$).

В группе *H. pylori*-позитивных больных с эритематозной гастропатией, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия (таблица 3), после лечения в СОЖ антрального отдела имели место слабо выраженные хроническое воспаление и активность воспаления, показатели которых в динамике уменьшались на 0,5 балла ($p=0,01$) 0,9 балла ($p=0,004$) соответственно. Атрофия и реактивность лимфоидных фолликулов были также выражены слабо, их показатели в процессе лечения уменьшались на 0,1 балла ($p=0,75$) и 0,2 балла ($p=0,75$) соответственно, кишечная метаплазия не выявлялась. В теле желудка

Таблица 3

Морфологические изменения (в баллах, M±m) при эритематозной гастропатии у *H. pylori*-позитивных больных при включении в схему лечения эрадикационной терапии

признак	антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=6)	после лечения (n=4)	до лечения (n=6)	после лечения (n=4)
Атрофия	0,6 ± 0,4	0,5 ± 0,2	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,4
<i>p</i>	0,75		0,29	
Воспаление	1,5 ± 0,2	1,0 ± 0	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,1
<i>p</i>	0,01		0,75	
Активность	1,2 ± 0,1	0,3 ± 0,1	1,0 ± 0	0,5 ± 0,3
<i>p</i>	0,004		0,09	
Лимфоидные фолликулы	0,5 ± 0,5	0,3 ± 0,3	0	0
<i>p</i>	0,75		-	
Кишечная метаплазия	0	0	0	0
<i>p</i>	-		-	

после проведенного лечения наблюдались слабые хроническое воспаление, активность воспаления, показатели которых на фоне терапии уменьшались на 0,1 балла ($p=0,75$) и 0,5 балла ($p=0,09$) соответственно, выраженность атрофии увеличивалась на 0,4 балла ($p=0,29$), кишечная метаплазия и лимфоидные фолликулы не обнаруживались. В СОЖ до проведения эрадикации выявлялась слабая плотность колонизации *H. pylori* у 83,3%, умеренная – у 16,7%. После проведенного лечения в биоптатах из сохраненных участков СОЖ инфекция не выявлялась, $p=0,003$.

Сравнение между собой результатов морфологического исследования гастробиоптатов пациентов с эритематозной гастропатией, в схему лечения которых была включена эрадикационная терапия, и *H. pylori*-позитивных больных, получавших антисекреторную терапию, было установлено, что степень выраженности хронического воспаления и активности воспаления в антральном отделе после проведения эрадикации становилась меньше, в отличие от группы сравнения ($p=0,01$, $p=0,01$ соответственно).

У *H. pylori*-позитивных больных с эрозиями и язвами желудка, которым назначалась антисекреторная терапия (таблица 4), в антральном отделе СОЖ отмечались умеренное хроническое воспаление, показатель которого в процессе лечения уменьшался на 0,3 балла

($p=0,15$), слабая активность воспаления в динамике уменьшалась на 0,4 балла ($p=0,04$), слабые атрофия и кишечная метаплазия на фоне терапии уменьшались на 0,1 балла ($p=0,85$) и 0,2 балла ($p=0,53$) соответственно, реактивность лимфоидных фолликулов увеличивалась на 0,1 балла ($p=0,42$). В теле СОЖ после применения антисекреторных лекарственных средств наблюдались умеренное хроническое воспаление, слабая атрофия, их показатели на фоне проводимого лечения уменьшались на 0,2 балла и 0,4 балла соответственно, активность воспаления оставалась слабой, реактивность лимфоидных фолликулов в динамике увеличивалась на 0,3 балла, кишечная метаплазия не выявлялась. Данные морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p>0,05$). В СОЖ до лечения слабая обсемененность *H. pylori* отмечалась у 47,36% пациентов, умеренная и выраженная – по 26,32% соответственно. После терапии слабая колонизация *H. pylori* отмечалась у 14,29%, умеренная – у 28,57%, выраженная – у 28,57%, у каждого четвертого больного инфекция не выявлялась ($p=0,07$). При сравнении данных степени обсемененности инфекцией до и после лечения χ^2 составлял 15,24, $p=0,02$, следовательно группы имели между собой статистически значимые различия.

В группе *H. pylori*-негативных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших

Таблица 4

Морфологические изменения (в баллах, $M \pm m$) при эрозиях и язвах желудка у *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных больных на фоне антисекреторной терапии

признак	Наличие <i>H. pylori</i>				Отсутствие <i>H. pylori</i>			
	антральный отдел		тело желудка		антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=19)	после лечения (n=14)	до лечения (n=19)	после лечения (n=14)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)	до лечения (n=11)	после лечения (n=11)
Атрофия	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,6 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,3	1,8 ± 0,3	0,6 ± 0,2
p	0,85		0,21		0,5		0,02	
Воспаление	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,7 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,3 ± 0,1
p	0,15		0,24		0,8		0,03	
Активность	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	1,1 ± 0,5	0,9 ± 0,1	1,3 ± 0,6	0,6 ± 0,2
p	0,04		0,51		0,9		0,2	
Лимфоидные фолликулы	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,3	0	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,1
p	0,42		0,36		0,4		0,4	
Кишечная метаплазия	0,3 ± 0,2	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,5	0,1 ± 0,1
p	0,53		0,21		0,9		0,6	

антисекреторную терапию (таблица 4), в антральном отделе СОЖ сохранялось умеренное хроническое воспаление, наблюдались слабо выраженные активность воспаления и атрофия, показатели которых в процессе лечения уменьшались на 0,2 балла и 0,3 балла соответственно. После лечения имели место слабые кишечная метаплазия и реактивность лимфоидных фолликулов, их показатели в динамике увеличивались на 0,1 балла и 0,5 балла соответственно, однако морфологические изменения не являлись статистически значимыми ($p > 0,05$). В теле желудка на фоне антисекреторной терапии отмечалось уменьшение до слабо выраженных хронического воспаления и атрофии ($p = 0,03$, $p = 0,02$ соответственно). После лечения обнаруживались слабые активность воспаления, кишечная метаплазия и реактивность лимфоидных фолликулов, данные показатели в динамике снижались на 0,6 балла ($p = 0,16$), 0,4 балла ($p = 0,38$) и 0,2 балла ($p = 0,27$) соответственно.

Сравнение результатов морфологического исследования *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших антисекреторную терапию, показало, что после лечения у *H. pylori*-негативных больных активность вос-

паления была меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,04$), других статистически значимых различий не обнаружено.

Следует отметить, что наблюдаемое статистически значимое уменьшение степени атрофии в гастробиоптатах обследованных пациентов за анализируемый период (10 суток), объясняется тем, что при описании гастробиоптатов атрофия оценивалась визуально по уменьшению количества нормальных желез [1]. Диффузная воспалительная инфильтрация слизистой оболочки может раздвигать железы, в результате чего создается впечатление об атрофии, так как желез в поле зрения становится меньше, хотя абсолютное количество их остается прежним (ложная атрофия) [1]. При исчезновении воспалительной инфильтрации или ее уменьшении железы сближаются между собой, при этом диагноз атрофии снимается. Явление ложной атрофии имело место у категории пациентов с эрозивно-язвенным поражением СОЖ, вызванным веществами разъедающего действия, ее уменьшение через 10 суток еще раз подтверждало, что омепразол в большей степени снижает диффузную воспалительную инфильтрацию СОЖ. Наличие или отсутствие истинной атрофии, которая характеризуется необратимой утратой же-

лез желудка с их замещением метаплазированным эпителием или фиброзной тканью, оценивается не ранее 6 месяцев после проведенного лечения [1].

Сравнение результатов морфологического исследования *H. pylori*-позитивных и *H. pylori*-негативных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших антисекреторную терапию, показало, что после лечения у *H. pylori*-негативных больных активность воспаления была меньше, чем в группе сравнения ($p=0,04$), других статистически значимых различий не выявлено.

У *H. pylori*-позитивных больных с эрозиями и язвами желудка, в схему лечения которых включалась эрадикационная терапия (таблица 5), при морфологическом исследовании гастробиоптатов из сохранных участков СОЖ антрального отдела были выявлены слабо выраженные хроническое воспаление, активность воспаления и атрофия ($p=0,001$, $p=0,003$, $p=0,02$ соответственно). После проведенной эрадикации наблюдались слабо выраженная реактивность лимфоидных фолликулов и слабая кишечная метаплазия, показатель которой в динамике уменьшался на 0,1 балла ($p=0,71$). В теле желудка после эрадикационной терапии отмечалось уменьшение слабо выраженной активности воспаления на 0,6 балла ($p=0,04$), слабо выраженных хронического воспаления на 0,3 балла ($p=0,1$), атрофии на 0,2 балла ($p=0,86$), кишечной метаплазии на 0,16 балла ($p=0,79$),

реактивность лимфоидных фолликулов после лечения была также слабой ($p=0,69$). В СОЖ до проведения эрадикации отмечалась слабая плотность колонизации *H. pylori* у 61,91% пациентов, умеренная – у 28,57%, выраженная – у 9,52%. После проведения эрадикации в биоптатах из сохранных участков СОЖ инфекция не выявлялась в 82,35% случаев, в 17,65% случаев имела место слабая обсемененность *H. pylori* ($p=0,001$).

При сравнении морфологических данных *H. pylori*-позитивных пациентов с эрозивно-язвенным поражением СОЖ при ООВРД, получавших антисекреторную терапию, и больных, в схему лечения которых по показаниям включалась эрадикационная терапия, было выявлено, что после эрадикации в антральном отделе СОЖ степень хронического воспаления, активность воспаления и атрофия меньше, чем в группе получавшей антисекреторные лекарственные средства ($p=0,04$, $p=0,03$, $p=0,04$ соответственно), а также меньше степень выраженности активности воспаления в теле СОЖ ($p=0,01$).

При оценке заживления эрозивно-язвенных поражений желудка у *H. pylori*-позитивных пациентов в зависимости от фармакотерапии (таблица 6) по результатам эндоскопического исследования было выявлено, что на фоне проводимой антисекреторной терапии наиболее быстро заживление эрозий и язв желудка, вызванных воздействием веществ

Таблица 5

Морфологические изменения (в баллах, $M \pm m$) при эрозиях и язвах желудка у *H. pylori*-позитивных больных при включении в схему лечения эрадикационной терапии

признак	антральный отдел		тело желудка	
	до лечения (n=21)	после лечения (n=17)	до лечения (n=21)	после лечения (n=17)
Атрофия	1,3 ± 0,2	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,4	0,8 ± 0,2
p	0,02		0,86	
Воспаление	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,1 ± 0,1
p	0,001		0,1	
Активность	1,2 ± 0,2	0,6 ± 0,1	1,0 ± 0,2	0,4 ± 0,1
p	0,003		0,04	
Лимфоидные фолликулы	0,1 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0	0,1 ± 0,1
p	0,82		0,69	
Кишечная метаплазия	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,04 ± 0,04
p				

Таблица 6

**Эпителизация эрозий и язв желудка при ООВРД по данным
эндоскопического исследования**

Инфекция	Наличие H. pylori		Отсутствие H. pylori	p
Вид фармакотерапии (количество пациентов)	Эрадикационная терапия (n=21)	Антисекреторная терапия (n=26)	Антисекреторная терапия (n=12)	
Сутки заживления эрозий и язв желудка, Медиана (95% ДИ)	9 (8; 10)	11 (8; 14)	8 (7; 10)	
Сравнение заживления у H. pylori-положительных пациентов, получавших антисекреторную и эрадикационную терапию				0,04
Сравнение заживления у H. pylori-положительных и H. pylori-отрицательных пациентов, получавших антисекреторную терапию				0,02
Сравнение заживления у H. pylori-положительных, получавших эрадикационную терапию и H. pylori-отрицательных пациентов, получавших антисекреторную терапию				0,22

разъедающего действия, происходило у H. pylori-отрицательных пациентов (сокращение сроков заживления на 3 койко-дня, $p=0,02$), в сравнении с H. pylori-положительными больными. У H. pylori-положительных пациентов эпителизация эрозий и язв желудка химической этиологии более быстро происходила при включении в схему лечения эрадикационной терапии (сокращение сроков заживления на 2 койко-дня, $p=0,04$), в сравнении с инфицированными H. pylori больными, получавшими антисекреторную терапию.

Эрадикационная терапия продемонстрировала более высокую эффективность, в сравнении с антисекреторной терапией (фамотидин и омепразол): регенерация эрозий и язв желудка у H. pylori-положительных пациентов происходила в более короткие сроки. Расчет показателя «затраты-эффективность»:

Анализ «затраты-эффективность» выявил, что эрадикационная терапия является более затратной технологией, в сравнении с антисекреторной терапией (фамотидин и омепразол):

$$CER_{\text{эрадикация}} = 376384,57 + 640435 / 9 = 112979,95 \text{ бел.руб.};$$

$$CER_{\text{антисекретор. терапия}} = 48423,77 + 768522 / 11 = 74267,79 \text{ бел.руб.}$$

Расчет показателя приращения эффективности затрат при использовании эрадикационной терапии у Helicobacter pylori-положитель-

ных пациентов, в сравнении с использованием антисекреторной терапии:

$$CER_1 = (112979,95 - 74267,79) / (11 - 9) = 19356,08 \text{ бел.руб.}$$

Таким образом, первичная стоимость эрадикационной терапии выше любой монотерапии, однако дополнительные вложения при проведении эрадикации у Helicobacter pylori-положительных больных составляют 19356,08 бел.руб. Данная тактика ведения пациентов с ООВРД способствует предупреждению развития отдаленных последствий обсемененности СОЖ Helicobacter pylori (рецидивов язв желудка, кровотечений, аденокациномы), что приведет, в итоге, к экономии финансовых средств.

Заключение

1. При ООВРД патологический процесс в СОЖ развивается на фоне хронического воспаления слизистой оболочки желудка, которое в 73,3% случаев вызвано инфекцией H. pylori.

2. Инфекция H. pylori оказывает негативное воздействие на репаративные процессы СОЖ при различной степени поражения веществами разъедающего действия. По данным морфологического исследования биоптата, у H. pylori-положительных пациентов с эритематозной гастропатией на фоне антисекреторной терапии степень выраженности хроническо-

го воспаления в антральном отделе и активность воспаления в теле желудка больше, в сравнении с *H. pylori*-негативными больными ($p=0,04$, $p=0,03$ соответственно); у *H. pylori*-позитивных пациентов с эрозиями и язвами желудка, получавших антисекреторную терапию, активность воспаления больше, чем в группе с отсутствием *H. pylori* в СОЖ ($p=0,04$).

3. Проведение эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным больным с эритематозной гастропатией приводит, по данным морфологического исследования, к уменьшению степени выраженности хронического воспаления и активности воспаления в антральном отделе, в отличие от пациентов, получавших антисекреторную терапию ($p=0,01$, $p=0,01$ соответственно). При включении эрадикационной терапии *H. pylori*-позитивным пациентам с эрозивно-язвенным поражением желудка в антральном отделе СОЖ степень хронического воспаления, активность воспаления и ложная атрофия меньше, чем в группе, получавшей антисекреторные лекарственные средства ($p=0,04$, $p=0,03$, $p=0,04$ соответственно), а также становится менее выраженной активность воспаления в теле желудка ($p=0,01$), чем в группе сравнения.

4. На фоне антисекреторной терапии у *H. pylori*-негативных пациентов эндоскопически наблюдается более быстрая эпителизация эрозивно-язвенного поражения СОЖ, в сравнении с *H. pylori*-позитивными пациентами: сокращение сроков заживления на 3 койко-дня, $p=0,02$. При включении в схему лечения инфицированных *H. pylori* больных эрадикационной терапии отмечают, по результатам эндоскопического исследования, более быстрые темпы заживления эрозий и язв желудка, вызванных веществами разъедающего действия, в сравнении пациентами, получавшими антисекреторную терапию: сокращение сроков заживления на 2 койко-дня, $p=0,04$, что ведет к сокращению сроков госпитализации пациентов с ООВРД.

4. Целесообразно осуществлять дополнительные вложения на проведение эрадикации у *H. pylori*-позитивных больных с эрозивно-язвенным поражением желудка, вызванным веществами разъедающего действия, ($СЕР_1 =$

19356,08 бел.руб.) для повышения эффективности фармакотерапии и предупреждения развития отдаленных последствий обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (рецидивов язв желудка, кровотечений, аденокарцином).

Литература

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капулер, В.А. Исаков. - Москва: Триада-Х, 1998, С. 69 – 119
2. Беларусь / ВОЗ // [Электронный ресурс]. – 2009. – Режим доступа: - http://search.who.int/search?ie=utf8&lr=lang_ru&site=default_collection&client=WHO&proxystylesheet=russian&output=xml_no_dtd&oe=utf8&q. - Дата доступа: 28.01.2009.
3. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ / П.А. Воробьев [и др.]; под общ.ред. П.А. Воробьева. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.
4. Дельво, М. Минимальная стандартная терминология 2.0h / М. Дельво, Л. Корман, Е. Федоров // [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.endoscopy.ru/doctor/mst.html>. - Дата доступа: 19.05.2009.
5. Канус, И.И. Острые отравления уксусной кислотой. Патогенез, клиника, диагностика, интенсивная терапия. Методические рекомендации / И.И. Канус, В.Э. Олецкий. – Минск: БелГИУВ, 1999. – С. 3-5
6. Касьяненко, В.И. Результаты динамического наблюдения за больными язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после эрадикации *Helicobacter pylori* / В.И. Касьяненко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 4. – С.19-24.
7. Лапина, Т.Л. Возможности лекарственного воздействия на цитопротективные свойства гастродуоденальной слизистой оболочки / Т.Л. Лапина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006. – № 5. – С. 2-7.
8. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в современной клинической практике: учеб. пособие / под ред. проф. А.Л. Верткина. – Москва, 2007. – С. 47-59.
9. Лужников, Е.А. Острые отравления: Руководство для врачей / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. – Москва: Медицина, – 2000. – 308 с.
10. Пиманов, С.И. Влияние эрадикации *Helicobacter pylori* на морфологические изменения слизистой оболочки желудка / С.И. Пиманов Е.В. Макаренко, Ю.В. Крылов, М.Е. Матвеевко [и др.] // Архив патологии. – 2006. – Том 68, № 5. – С. 22 - 27.
11. Прасмыцкий, О.Т. Основы токсикологии: методические рекомендации / О.Т. Прасмыцкий, И.З. Ялонский; М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Бел. гос. мед. ун-т. – Минск, 2007. – 52 с.

12. Тематический выпуск для фармацевтов, провизоров и руководителей медицинских учреждений № 302 /Эксперсс-информация и анализ рынка. – 2009. – № 7. – 52 с.
13. Cibisev, A. Epidemiology of severe poisonings caused by ingestion of caustic substances / A. Cibisev, Z. Nikolova-Todorova, C. Bozinovska [et al.] // Prilozi. [Electronic resource]. – 2007. – Vol. 2, № 28. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356788?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum. – Date of access: 18.02.2008.
14. Malfertheiner, P. The Maastricht 3 Consensus Report: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain // [Electronic resource]. - Eur. Gastroenterol. Rev. – 2005. – Vol. 59, № 62. – P. 1 - 4. - Mode of access: [<http://www.helicobacter.org/download/>] - Date of access: 12.03.2008.
15. Warren, J.R. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori* / J.R. Warren // Gastroenterology Clinic. – 2000. – Vol.29. № 3. – P. 705-751.
16. Zarkoviж, S. Acute states in poisoning with corrosive substances / S. Zarkoviж, I. Busiж, A. Voliж // J. Toxicol Clin. [Electronic resource]. – 1992. - Vol. 1, № 12. - Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/60587?ordinalpos=41&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum – Date of access: 18.01.2008.

Поступила 25.07.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.



© КОРЕНЕВСКАЯ Н.А., ГОРОДЕЦКАЯ И. В., 2009

ВЛИЯНИЕ СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

КОРЕНЕВСКАЯ Н.А.*, ГОРОДЕЦКАЯ И. В.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра терапевтической стоматологии*,
кафедра нормальной физиологии***

Резюме. Проведен анализ литературных данных с целью выявления влияния, оказываемого воздействием стрессоров на состояние тканей челюстно-лицевой области. Большинство клинических наблюдений свидетельствует о том, что негативные события в жизни человека, приводящие к повышенному уровню психологической напряжённости, тревожности, концентрации кортизола в крови, являются фактором риска развития стоматологических заболеваний или способствуют их прогрессированию. Результаты экспериментальных исследований влияния на животных разнообразных стрессов (иммобилизационного, эмоционально-болевого, холодового, психофизического и др.), как острых, так и хронических, показывают возникновение в этих условиях патологических изменений в тканях челюстно-лицевой области. Выявлены следующие механизмы патогенного влияния стресса: нарушения нейрогуморальной регуляции, активация процессов перекисного окисления липидов, стимуляция протеолиза, расстройства гемодинамики, снижение специфической и неспецифической резистентности организма.

Ключевые слова: стресс, ткани челюстно-лицевой области.

Abstract. Literature data were analysed to study the influence of stress factors action on the state of maxillofacial region tissues. The majority of clinical observations testify to the fact that negative events in human life leading to increased psychic tension level, anxiety, blood cortisol concentration, are the risk factors of stomatological diseases development or contribute to their progression. The results of experimental investigations of the influence of various types of stress (immobilization, emotional-pain, cold, psychophysical etc.) both acute and chronic on animals, show the appearance in these conditions of pathological changes in maxillofacial region tissues. The following mechanisms of pathogenic stress influence were revealed: neurohumoral regulation disorders, lipid peroxidation processes activation, stimulation of proteolysis, blood circulation impairment, decrease of specific and nonspecific organism resistance.

Стоматологические заболевания относятся к категории наиболее широко-распространенных, в том числе и среди населения Республики Беларусь. Эпидемиологические исследования показывают, что 100% взрослого населения нашей страны страдает кариесом зубов, а патология периодонта

Адрес для корреспонденции: 210015, Витебск, Московский пр-т, 22-1, моб.8(033) 610-49-82, р.тел. 37-07-54. – Кореневская Н.А.

выявлена у 98,8%. Болезни органов полости рта часто имеют хроническое течение, вызывают нарушение работы многих жизненно важных систем организма: пищеварительной, сердечно-сосудистой, выделительной, дыхательной, эндокринной и др. Они приводят к нарушению обмена веществ, аллергическим реакциям, нарушению работоспособности [1].

В современной литературе существует множество теорий, объясняющих появление

стоматологических заболеваний. В частности, описано более 400 теорий возникновения кариеса. Среди факторов, приводящих к развитию патологии периодонта, наиболее часто указывают алиментарные, нервно-трофические, сосудистые, эндокринные расстройства, а также местные факторы. Однако ни одна из существующих теорий не даёт полного представления об этиологии и патогенезе заболеваний полости рта. Поэтому изучение данного вопроса представляет собой актуальную проблему.

В наши дни подход к диагностике и лечению стоматологических заболеваний претерпевает изменения, которые вызваны новыми данными, доказывающими связь между системными факторами и степенью тяжести местной патологии [2]. Одним из таких общих факторов, способствующих возникновению многих заболеваний, в том числе и стоматологических, является стресс. Несмотря на значительное количество информации, посвящённой данной проблеме, роль стресса в генезе стоматологических заболеваний изучена недостаточно [3].

Цель работы – проанализировать влияние, оказываемое воздействием стрессоров на состояние тканей челюстно-лицевой области, и раскрыть его механизмы.

Данные клинических наблюдений стоматологических больных, в анамнезе которых выявлено воздействие на них стрессорных факторов

Большинство таких наблюдений свидетельствуют о том, что здоровье зубов и десен зависит от психологического состояния человека. Самый простой пример: многие солдаты, участвовавшие во Второй Мировой войне, страдали острым язвенно-некротическим гингивитом. Особенно высок уровень психоэмоциональной напряжённости в жизни современного человека. Постоянные стрессы нередко сопровождаются развитием болезней периодонта, которые являются частой причиной потери зубов [4, 5]. Ученые Американской академии периодонтологии (American Academy of Periodontology) проанализировали

результаты изучения влияния психологического состояния человека на состояние тканей периодонта. В общей сложности учитывались данные 14 исследований, опубликованных в период с 1990 по 2006 годы. Выяснилось, что 57% из них подтверждали наличие прямой взаимосвязи между развитием болезней периодонта и психологическими факторами (высокой тревожностью, депрессией, сильным чувством одиночества, состоянием хронического стресса), обусловленной действием гормона стресса – кортизола [4]. Это подтверждают и результаты исследования [6] – повышенный уровень кортизола способствует повреждению десен и челюстных костей, характерным для болезней периодонта. По данным [7] также имеется прямая зависимость между степенью поражения периодонта и уровнем тревоги – характерного проявления эмоционального стресса. В ряде работ показано, что негативные события в жизни человека, приводящие к повышенному уровню психологической напряжённости, могут быть фактором риска развития заболеваний периодонта или способствовать их прогрессированию [8, 9, 10].

Кроме того, определенную роль играют снижение реакции иммунной системы на агрессию патогенных бактерий, негативно влияющее на заживление ран, и изменение привычек у человека, переживающего тяжелый стресс, заключающееся в уменьшении внимания, уделяемого гигиене полости рта, увеличении потребления алкоголя, никотина и лекарств. Математический анализ взаимосвязи уровня тревожности с показателями гигиены полости рта и множественностью кариозного поражения зубов выявил строгую корреляционную зависимость данных показателей [4]. Следовательно, один из местных факторов – гигиеническое состояние полости рта – зависит от эмоционального состояния организма, что определяет его вклад в генез заболеваний периодонта.

У рабочих в условиях Севера, прибывших из южных климатических зон, отмечается учащение заболеваний периодонта [11]. При этом отмечена корреляция распространения и интенсивности поражения его тканей со сроками пребывания в экстремальной зоне. Име-

ются сведения о развитии тяжелой формы периодонтита у молодых летчиков в период боевых действий [12].

Убедительные данные о роли стресса в развитии повреждений периодонта приведены в работе [13]. Авторы провели сравнительный анализ влияния общих и местных факторов, в том числе стрессорных, на периодонт у лиц разного возраста, применив коэффициенты нормированной информации. Они учитывали 3 критерия повреждения периодонта у обследуемых лиц: воспаление десны, деструкция альвеолярного отростка и патологическую подвижность зубов. Установлено, что среди многочисленных изученных факторов (заболевания желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, насыщенность организма аскорбиновой кислотой, нарушенный прикус, кариес, дефекты зубных рядов, гигиена полости рта и стресс) наибольшее влияние на вышеуказанные изменения в тканях периодонта оказывал стрессорный фактор. Его вклад в деструкцию альвеолярного отростка челюстей во всех возрастных группах обследованных лиц выше, чем гигиенического статуса ротовой полости и заболеваний органов пищеварения.

Таким образом, многие результаты клинических наблюдений доказывают значение стресса в генезе стоматологической патологии.

Экспериментальные исследования влияния стрессорных факторов на состояние тканей челюстно-лицевой области

Другим важным доказательством служат экспериментальные исследования влияния стрессорных факторов на состояние тканей челюстно-лицевой области.

Впервые концепцию стресса в отношении стоматологии применил Ганс Селье – основоположник учения о стрессе. Своеобразное моделирование стресса – спиливание резцов у крыс с последующим введением кортизона – вызывало развитие стоматита [14].

В экспериментах на крысах установлено, что в условиях иммобилизационного стресса развиваются слушивание эпителия,

дегенеративные изменения соединительной ткани десны, уменьшение количества ее остеоотканной основы, снижение количества остеообластов и развитие остеопороза [15].

При 6-часовой иммобилизации крыс происходят активация протеолитических ферментов и повышение уровня сиаловых кислот в тканях периодонта, что является важным механизмом развития деструктивных изменений в них [16].

Под влиянием острого эмоционально-болевого стресса в тканях периодонта крыс возникают очаговое разрыхление эпителия, лейкоцитарная инфильтрация, отёк и расширение сосудов. Следовательно, данное воздействие вызывает деструкцию мягких тканей периодонта, характерную для заболеваний околозубных тканей у людей [17].

Через сутки после однократного холодового воздействия (экспозиция мышей в холодной камере при $t -20^{\circ}\text{C}$ в течение 3 минут) отмечается повышение числа зубов с рецессией десны. После повторения холодовых воздействий величина рецессии десны возрастает. При гистологическом исследовании в слизистой оболочке десны выявляются скудный воспалительный инфильтрат и дегрануляция тучных клеток [18].

Хронический стресс также вызывает изменения состояния тканей челюстно-лицевой области – увеличение коллагенолитической активности в ее мягких тканях, резорбцию костной ткани. Эксперименты показали, что у крыс, подвергшихся хроническому 100-дневному эмоционально-болевному стрессу, отмечались повышение выпадения моляров, усиление резорбции альвеолярных отростков челюстей, снижение содержания фосфора в них, разрыхление эпителия, расширение сосудов и дезорганизация соединительной ткани в десне, т.е. ускорение инволютивных процессов в периодонте [3].

Под воздействием хронического психофизического стресса (дозированное, в течение 2 месяцев, плавание с грузом, составлявшим 7,5% от массы тела животного, и без груза) в жевательных мышцах крыс отмечались очаги неинфекционного воспаления, дистрофические изменения мышечных волокон и контрак-

туры. В периодонтальной связке происходило нарушение микроциркуляции с возникновением застоя в венозном русле, локальными кровоизлияниями, а также возникла деформация пучков коллагеновых волокон и изменение их направления. Интенсивность этих нарушений зависела от величины физической нагрузки и от индивидуальных адаптивных возможностей животных [5].

Установлено, что гиподинамия в течение 40 суток приводит к прогрессированию дистрофических процессов в альвеолярных отростках у крыс, особенно выраженных в дистальных отделах нижней челюсти. Атрофия при гиподинамии сопровождается значительными тканевыми нарушениями – образованием периодонтальных карманов, усилением резорбции межальвеолярных и межкорневых перегородок моляров [19].

У крыс, подвергнутых иммобилизации по 12 часов ежедневно в течение 22 дней, также отмечается атрофия альвеолярных отростков челюстей [20].

Хронический стресс может увеличивать тяжесть заболеваний периодонта и способствовать их прогрессированию. Так, показано, что при иммобилизации крыс с периодонтитом, вызванным наложением шёлковой лигатуры на 12 часов в течение 30 дней, происходит значительное усиление резорбции костной ткани альвеолярного отростка вследствие местного возрастания концентрации провоспалительных и прорезорбтивных факторов, таких, как интерлейкины-1бета, 6, 10, гамма-интерферон, остеопротегерин и др. [21, 22]. Причём повышенная резорбция костной ткани при периодонтите также может происходить и при умеренном воздействии различных стрессорных факторов: действии вспышек яркого света, помещении крыс в незнакомые условия существования, иммобилизации при низких и комнатных температурах и др. Однако величина резорбции костной ткани достоверно не изменяется при увеличении продолжительности воздействия стрессоров от 29 до 57 дней [23].

Стрессорные воздействия являются также одним из факторов, способствующих развитию кариозного процесса. Установлено, что

у крыс, подвергшихся действию нервного возбуждения, происходит увеличение количества и интенсивности кариозных поражений [24].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования также, как и клинические наблюдения, доказывают, что стрессорные воздействия способствуют возникновению патологических изменений в тканях зуба и периодонта.

Возможные механизмы стрессорных нарушений состояния тканей челюстно-лицевой области

Анализ литературных данных позволил выделить несколько основных механизмов повреждения тканей и органов полости рта при стрессе:

- 1) нарушения нейрогуморальной регуляции;
- 2) активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- 3) стимуляция протеолиза;
- 4) расстройства гемодинамики;
- 5) снижение специфической и неспецифической резистентности организма.

Рассмотрим более подробно каждый из указанных механизмов.

Ткани периодонта обильно васкуляризованы и иннервированы (в них обнаружены α -, β -адренорецепторы и холинорецепторы) [25]. В связи с этим, они высокочувствительны к вазоконстрикторным влияниям симпатической нервной системы, в ответ на которые тонус гладкомышечных клеток сосудов может увеличиваться в 4-7 раз. Вместе с тем, регуляторные механизмы, которые контролируют кровоснабжение периодонта, характеризуются высокой функциональной подвижностью и приспособляемостью к экзогенным влияниям [26].

Роль нервного фактора в регуляции метаболизма тканей периодонта и их структурной перестройке подтверждают эксперименты с десимпатизацией. Раздражение верхнего шейного симпатического ганглия способствует развитию дистрофических изменений в мягких тканях периодонта, остеопороза и частичной элиминации зубов [27]. В работах

[28, 29] выявлены биохимические сдвиги при нейродистрофиях периодонта вследствие деафферентации околозубных тканей. Показано, что изменения минерального обмена костной ткани периодонта и зубов возникают в ранние стадии нейродистрофического процесса еще до развития выраженных клинических проявлений [30]. Исследования А.Д.Сперанского и его школы [31] показали, что в совокупности стандартных форм дистрофий при повреждении гипоталамуса у собак развиваются и изменения в органах полости рта, которые во многом сходны с клиническими проявлениями периодонтита у человека. Признаки дистрофии (кровоточивость и ретракция десен, налет на зубах) возникали уже на второй день после раздражения серого бугра у животных и наиболее рано обнаруживались на краевом периодонте. В дальнейшем отмечалось развитие периодонтальных карманов, смещение и расшатывание зубов, атрофия их лунок. Эти и последующие исследования явились основой нейрогенной теории патогенеза альвеолярной пиорреи.

У обезьян при развитии невродов наблюдали воспаление и ретракцию десен, оголение шеек зубов, отложение зубного камня [32]. В полном соответствии с экспериментальными исследованиями находятся клинические наблюдения: у больных невродами различные формы поражения периодонта имели место более чем в 90% случаев [7].

Следовательно, в условиях стресс-синдрома, мобилизующего сложные нейрогуморальные механизмы, ткани периодонта весьма лабильно вовлекаются в структуру системных реакций организма.

Важную роль в развитии стрессорных повреждений тканей и органов челюстно-лицевой области играет чрезмерная интенсификация процессов ПОЛ. На модели острого эмоционально-болевого стресса показано, что в тканях периодонта крыс происходит повышение уровня продуктов ПОЛ, как и при воздействии на эмоциогенные структуры мозга [3].

В условиях острого иммобилизационного стресса достоверное усиление ПОЛ отмечается в нижнечелюстных костях. У таких крыс содержание тиобарбитурат-активных продук-

тов в костной ткани составляло 58.9 ± 5.69 нмоль/г против 46.4 ± 3.61 нмоль/г ($p < 0.05$) у интактных животных [3].

Положение о существенной роли интенсификации ПОЛ в стрессорном повреждении периодонта находит подтверждение в исследованиях его состояния при хронической антиоксидантной недостаточности, т.е. в условиях моделирования влияния наиболее значимого патогенетического механизма стресса - активации ПОЛ, поскольку дефицит антиоксидантов инициирует этот процесс [33, 34].

В экспериментах на кроликах и крысах установлено, что хроническая антиоксидантная недостаточность существенно нарушает метаболизм периодонта. Закономерной реакцией его мягких тканей в этих условиях является повышение уровня тиобарбитурат-активных продуктов, которое развивается на фоне активации процессов ПОЛ и в других тканях [3, 35]. Хроническая антиоксидантная недостаточность сопровождается выраженными патоморфологическими и ультрамикроскопическими изменениями тканей периодонта: десквамацией эпителия, отеком, лейкоцитарной инфильтрацией и деструкцией мембран клеточных элементов соединительной ткани десны. В костной ткани периодонта происходит снижение содержания кальция и усиление резорбции, что обуславливает частичное выпадение зубов у животных, получавших безантиоксидантный рацион [3].

Показано также, что имеет значение не только прямое действие продуктов ПОЛ на ткани периодонта, но и их опосредованное влияние - через изменение функционального состояния эндокринных желез, поскольку дефицит антиоксидантов приводит к угнетению функциональной активности надпочечников и устранению адаптации организма к скрытой надпочечниковой недостаточности [36].

Изучение влияния острого стресса (иммобилизация животного с погружением в воду с $t 22^\circ\text{C}$ в течение 3 часов) на состояние слюнных желез у крыс показало, что активность супероксиддисмутазы - важного фермента антиоксидантной системы - в этих условиях снижается на 30%. Данное изменение развивается на фоне общей активации ПОЛ в крови [37].

Воздействие стрессорных факторов способствует нарушению метаболических, в том числе и свободнорадикальных, процессов и в пульпе зуба [38]. На фоне эмоционально-холодового стресса (погружение в ванну с холодной ($t\ 4^{\circ}\text{C}$) водой на 10 минут) в пульпе зубов крыс меняется активность окислительно-восстановительных ферментов, что отражает активацию анаэробных и аэробных процессов на ранних стадиях стресс-реакции. К 30-му дню на фоне адаптации к стрессу происходит восстановление значений их активности до исходного уровня. В условиях указанного воздействия в пульпе определяется высокая активность супероксиддисмутазы и отсутствует активность глутатионпероксидазы. Содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, возрастает к 30-му дню эксперимента. Эти изменения свидетельствуют об активации свободнорадикального окисления. Хронический эмоционально-холодовой стресс (холодовые экспозиции в указанном режиме в течение четырёх или тридцати дней) влияет на фосфорно-кальциевый обмен в пульпе зубов крыс, что проявляется снижением активности щелочной фосфатазы в 3 раза и уменьшением содержания аннексина V в 2 раза (это отражает нарушение фосфорно-кальциевого обмена) [38].

Следовательно, активация ПОЛ является важным патогенетическим механизмом, ответственным за повреждение тканей челюстно-лицевой области при стрессе.

Далее рассмотрим третий возможный механизм повреждения тканей и органов полости рта при стрессе – стимуляцию процессов протеолиза.

Стрессорное увеличение активности протеиназ крови и периодонта, повреждающих белковые молекулы и доступные протеолизу негликолизированные сегменты гликопротеинов, играет существенную роль в нарушении структуры и функции периодонта [3]. В литературе имеются сведения о том, что трипсинемия является универсальной реакцией организма на экстремальные воздействия [16]. Гиперферментемия является следствием «утечки» ферментов в результате стрессорного повреждения тканей [39]. Мембранодест-

руктивный эффект стресса, развивающийся в результате гиперферментемии, обуславливает развитие дисбаланса системы протеолиза в тканях периодонта [40]. Под влиянием острого стресса (иммобилизация животного с погружением в воду с $t\ 22^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов) активность протеолитических ферментов в крови достоверно возрастает на 42% по сравнению с интактными животными. При этом не наблюдается параллельного нарастания активности ингибиторов протеолитических ферментов, что способствует деструкции белковых молекул. Поскольку гликопротеины и протеогликаны играют важную роль в опорной функции и регуляции проницаемости соединительнотканых структур [41], глубокая дегградация их при стрессе может существенно нарушить структурно-функциональную организацию периодонта [19]. Необходимо подчеркнуть, что повышение активности протеиназ в десне человека и животных характерно для воспалительно-дистрофических форм поражения периодонта и ингибиторы протеолиза являются эффективными средствами лечения периодонтитов [42].

Следовательно, нарушение баланса протеиназы/ингибиторы также имеет важное значение в патогенезе стрессорных изменений состояния тканей челюстно-лицевой области.

Следующий фактор, который, наряду с вышеуказанными, может играть существенную роль в генезе стрессорных повреждений тканей и органов полости рта – гемоциркуляторные расстройства.

В литературе существует ряд концепций, обосновывающих роль сосудистого фактора в этиологии и патогенезе заболеваний периодонта. Реографические исследования, приведенные в работе [43], демонстрируют нарастающие затруднения притока и оттока крови вследствие падения эластичности и повышения тонуса вплоть до спазма и последующей облитерации сосудов в динамике поражения периодонта у людей и экспериментальных животных. Нарушения реактивности сосудов на функциональные пробы заключались в резком увеличении латентного периода и продолжительности ответной реакции при значительно меньшей её выраженности [25]. С помощью полярографи-

ческого метода была выявлена ранняя фаза повышения парциального давления кислорода в десне при катаральном гингивите, сменяющаяся его падением при хроническом течении воспаления и прогрессирующим уменьшением этого показателя по мере вовлечения в патологический процесс костной ткани периодонта, причём в начальной стадии заболевания ответ на кислородную пробу значительно увеличивался, а в развившейся стадии несколько уменьшался [44]. На этом основании авторами была сформулирована концепция патогенеза заболеваний периодонта, в основе которой лежит представление о триггерной роли функциональных изменений его сосудов, возникающих под влиянием медиаторов воспаления и проявляющихся в изменениях реактивности и тонуса сосудистой стенки, которые последовательно в динамике сменяются органическими поражениями атеросклеротического характера с полной утратой способности к приспособительным, компенсаторным реакциям.

Эти взгляды находят поддержку в теоретических обзорах по периодонтологии, постулирующих положение о том, что сосудистая патология является основой развития поражения челюстей пародонтозом [46]. При патогистологическом исследовании трупного материала также подтверждено наличие параллелизма между тяжестью поражения сосудов и степенью деструкции альвеолярной кости, как и интенсивностью пролиферации десневого эпителия [3].

При морфологическом и гистоэнзимологическом исследовании комплекса околозубных тканей в динамике дистрофической формы пародонтоза обнаружена связь повреждения тканей периодонта с поражением его сосудистого русла – изменения сосудов периодонта играют важную роль в повреждении тканевого дыхания и обмена веществ в околозубных тканях [47].

В экспериментах на крысах установлено, что тяжелый острый эмоционально-болевым стресс, судя по данным реопародонтографии, вызывает два типа сосудистых реакций периодонта: у большинства животных возникает дилатация сосудов, а у одной четверти – спастическая реакция [3].

Следует отметить, что, согласно теории сосудистого генеза периодонтита [39, 45], расстройства гемоциркуляции в нем возникают уже на начальных стадиях заболевания и отражают изменения состояния рецепторного аппарата сосудистой системы [25].

По данным [43] при воспалительно-дистрофическом поражении периодонта у крыс изменяется сосудистая реактивность, оцениваемая по длительности дилатации на аппликацию калликреина: она продолжалась в 3–4 раза дольше по сравнению с контролем.

Расстройства гемоциркуляции в периодонте отражают изменение адренореактивности тканей при стрессе, зависящее в значительной степени от вазоагрессивного действия продуктов ПОЛ [48].

Кроме того, стимуляция липолиза при стрессе переключает энергетический обмен на путь глюконеогенеза, что в сочетании с миогенными и невrogenными нарушениями сосудистого тонуса резко ускоряет атеросклеротическое поражение сосудов, ограничивающее функциональные резервы тканей полости рта [49].

Следовательно, важным звеном, определяющим поражение тканей челюстно-лицевой области при стрессе, являются гемодинамические нарушения.

И, наконец, рассмотрим значение изменений специфической и неспецифической резистентности организма. Генерализованный характер стрессорной реакции вызывает эквивалентные местные изменения реактивности в очаге поражения. Развивающийся под влиянием стресса путь патогенеза связан с возникновением гиперактивной детерминантной структуры в образованиях мозга, определяющей формирование, с одной стороны, функциональной, с другой, патологической систем на базе регуляторных центров эндокринной и нервной систем. В этой ситуации опосредуемое глюкокортикоидами подавление тимико-лимфоцитарного аппарата приводит к снижению местного иммунитета в полости рта [49].

При многофакторном изучении уровня реактивности организма больных пародонтозом и пародонтальным синдромом с использованием в качестве тестов глюкоидограмм, моноцитогамм, определения в сыворотке кро-

ви гексоз, гексозамина, нейраминовой кислоты, свободного гепарина и выведения пролина получены результаты, свидетельствующие о том, что изменения неспецифической резистентности организма у больных пародонтозом неоднозначны и определяются стадией развития процесса и наличием отягощающих факторов [50].

Известен также иммунодепрессивный эффект стрессорных влияний, что, несомненно, отражается на гигиеническом статусе и антимикробной защите ротовой полости, поскольку доказано, что длительность течения, степень прогрессирования, склонность к абсцедированию дистрофически-воспалительной формы пародонтоза зависят от иммунологической устойчивости организма [51].

Следовательно, снижение специфической и неспецифической резистентности организма способствует развитию стрессорных нарушений в тканях челюстно-лицевой области.

Заключение

Таким образом, анализ клинических наблюдений и экспериментальных исследований, проведенных с применением различных экстремальных раздражителей, доказывает патогенетическую роль стресса в развитии заболеваний тканей челюстно-лицевой области, что связано с нарушениями нейрогуморальной регуляции, активацией процессов перекисного окисления липидов, стимуляцией протеолиза, расстройствами гемодинамики в них, а также со снижением специфической и неспецифической резистентности организма.

Литература

- Юдина, Н. А. Обоснование патогенетических механизмов взаимосвязи стоматологических и общих заболеваний / Н. А. Юдина // Стоматологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 16-19.
- Пародонтология: оценка влияния некоторых факторов на возникновение заболевания. Пародонтит: факторы риска [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gazumenko.ru/articles/article/44>. – Дата доступа: 08.04.2009.
- Тарасенко, Л. М. Патогенез повреждения пародонта при стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Л. М. Тарасенко; Полтавский мед. стом. ин-т. – М., 1985. – 41 с.
- Стресс может привести к выпадению зубов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: Дата доступа: 08.04.2009.
- Antonova, I. N. Changes in the masticatory muscles, periodontal tissues, and the pharyngeal ring in Wistar rats in chronic psychophysical stress / I. N. Antonova // *Neurosci. Behav. Physiol.* – 2008. – Vol. 38, N 9. – P. 891-896.
- Стресс может стать причиной выпадения зубов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: – Дата доступа: 08.04.2009.
- Алексеев, Г. В. Клиника, лечение и аспекты профилактики пародонтита у больных неврастенией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16; 14.00.21 / Г. В. Алексеев; Киевский гос. мед. ин-т. – Киев, 1986. – 17 с.
- Hugoson, A. The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in an adult Swedish population 50 to 80 years of age / A. Hugoson, B. Ljungquist, T. Brevik // *J. Clin. Periodontol.* – 2002. – Vol. 29, N 3. – P. 247-253.
- Solis, A. F. Association of periodontal disease to anxiety and depression symptoms, and psychosocial stress factors / A. F. Solis // *J. Clin. Periodontol.* – 2004. – Vol. 31, N 8. – P. 633-638.
- The nervous system function of patients with periodontitis / L. G. Turbina [et al.] // *Stomatologiya.* – 1995. – Vol. 74, N 5. – P. 42-43.
- Ярошенко, А. И. Состояние пародонта у рабочих в условиях Севера / А. И. Ярошенко, В. Г. Голубев // *Стоматология.* – 1973. – Т. 52, № 6. – С. 25-27.
- Bertsch, K. Periodontal Emotional Stress Syndrome Überlegungen zum Factor. Stress in der Atiologia der Parodontopathien internationalen arztlichen Symposiums / K. Bertsch // *Dtsch. Zahnärzte.* – 1977. – Vol. 32, N 1. – P. 54-58.
- Никитенко, В. А. Использование влияния патологических факторов на состояние тканей пародонта нижней челюсти / В. А. Никитенко, В. П. Шатунов, Д. А. Блох // *Стоматология.* – 1990. – № 4. – С. 20-22.
- Selye, H. The alarm reaction, the general adaptation syndrome, and the role of stress and of the adaptive hormones in dental medicine / H. Selye // *Oral Surg., Oral Med. and Oral Pathol.* – 1954. – Vol. 7, N 4. – P. 355-367.
- Ratcliff, P. A. The relationship of general adaptation syndrome to the periodontal tissues in rat / P. A. Ratcliff // *J. Periodontol.* – 1956. – Vol. 27, N 1. – P. 40-43.
- Мешалкин, Е. Н. Трипсинемия в реакции организма на повреждение / Е. Н. Мешалкин, В. С. Сергиевский, А. В. Суворнов. – Новосибирск: Наука, 1982. – 81 с.
- Паникаровский, В. В. Материалы к созданию современной концепции заболеваний пародонта / В. В. Паникаровский // Труды 6 Всесоюзного съезда стоматологов / В. В. Паникаровский. – М., 1976. – С. 26-31.
- Краснова, В. В. Изучение влияния холодового воздействия на пародонт экспериментальных животных и пути его коррекции / В. В. Краснова, О. В. Макарова, Т. Г. Симакова [Электронный ресурс]. – Режим доступа: – Дата доступа 08.04.2009.

19. Амеликина, Г.В. Динамика в изменениях тканей зубочелюстной системы при длительной гиподинамии и методы профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16; 14.00.21 / Г. В. Амеликина; Москов. стомат. ин-т. – М., 1987. – 43 с.
20. Nakajima, K. Restraint stress enhances alveolar bone loss in an experimental rat model / K. Nakajima, N. Hamada // J. Periodon. Res. – 2006. – Vol. 41, N 6. – P. 527-534.
21. Gaspersic, R. Influence of restraint stress on ligature-induced periodontitis in rats / R. Gaspersic, D. Stiblar-Martincic, U. Skaleric // Eur. J. Oral. Sci. – 2002. – Vol. 110, N 2. – P. 125-129.
22. Chronic stress may modulate periodontal disease: a study in rats / D. C. Peruzzo [et al.] // J. Periodontol. – 2008. – Vol. 79, N 4. – P. 697-704.
23. Susin, C. Effect of variable moderate chronic stress on ligature-induced periodontal disease in Wistar rats / C. Susin, C. K. Ruzing // Acta Odontol. Scand. – 2003. – Vol. 61, N 5. – P. 273-277.
24. Шарпенак, А. Э. Роль нервного возбуждения в возникновении кариеса зубов / А. Э. Шарпенак, В. Р. Бобылева, Л. А. Горожанкина // Стоматология. – 1963. – № 3. – С. 7-10.
25. Прохончуков, А. А. Функциональная диагностика в стоматологической практике / А. А. Прохончуков, Н. К. Логинова. – М.: Медицина, 1980. – 272 с.
26. Логинова, Н. К. Сосудистая реакция в пародонте при функциональных нагрузках / Н. К. Логинова, Р. И. Михайлова // Стоматология. – 1977. – Т. 56, N 6. – С. 13-16.
27. Гунченко, Л. С. Экспериментально-клиническое обоснование применения нейротропных средств в комплексном лечении больных пародонтозом / Л. С. Гунченко // Терапевтическая стоматология. – Киев, 1982. – Вып. 17. – С. 69-72.
28. Петрович, Ю. А. Селеноэнзимы и другие селенопротеиды, их биологическое значение / Ю. А. Петрович, Р. П. Подорожная // Успехи совр. биологии. – 1981. – Т. 81, № 1. – С. 127-144.
29. Протеиназы и белки в эпителиальной и мезинхемальной тканях при нарушении иннервации / Ю. А. Петрович [и др.] // Патол., физиол. и эксперимент. терапия. – 1988. – № 1. – С. 20-22.
30. Сукманский, О. И. К вопросу о нервотрофических процессах в полости рта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 / О. И. Сукманский; Москов. стомат. ин-т. – М., 1985. – 41 с.
31. Сперанский, А. Д. Избранные труды / ред.: М. Г. Дурмишьян, Д. Ф. Плещитый. – М.: Медгиз, 1955. – 582 с.
32. Данилевский, Н. Ф. Клинико-рентгенологическая характеристика пародонтоза у обезьян / Н. Ф. Данилевский // Проблемы стоматологии. – Киев: Госмедиздат УССР, 1962. – Т. IV. – С. 29.
33. Воскресенский, О. Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита / О. Н. Воскресенский, Е. Л. Ткаченко // Стоматология. – 1991. – № 4. – С. 5-10.
34. Девяткина, Т. А. Антиоксидантная система при стрессе и изыскания новых антистрессорных средств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Т. А. Девяткина; Киев. гос. мед. ин-т. – Киев, 1990. – 34 с.
35. Воскресенский, О. Н. Ангиопротекторы / О. Н. Воскресенский, А. А. Туманов. – Киев: Здоров'я, 1982. – 120 с.
36. Влияние алиментарной антиоксидантной недостаточности на компенсаторную гипертрофию надпочечников при гемиадреналэктомии / Л. М. Тарасенко [и др.] // Физиол. журн. – 1985. – Т. 31, № 2. – С. 185-189.
37. Тарасенко, Л. М. Реакция слюнных желез на острый стресс / Л. М. Тарасенко, Т. А. Девяткина // Физиол. журн. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 104-106.
38. Островская, И. Г. Влияние стресса на метаболические процессы в пульпе зуба: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16; 14.00.21 / И. Г. Островская; Москов. стом. ун-т. – М., 2008. – 24 с.
39. Евдокимов, Е. И. Факторы этиологии и патогенеза пародонтоза / Е. И. Евдокимов // Стоматология. – 1975. – Т. 54, № 3. – С. 6-13.
40. Влияние адаптации к коротким стрессорным воздействиям на устойчивость тканей пародонта к острому стрессу / Т. А. Петрушанко [и др.] // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 1994. – № 2. – С. 20-22.
41. Основы биохимии / А. М. Уайт [и др.]. – М.: Медицина, 1981. – Т. 3. – С. 1467-1498.
42. Хоменко, Л. А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.21 // Л. А. Хоменко; Москов. стом. ун-т. – М., 1980. – 44 с.
43. Барабаш, Р. Д. Концепции этиологии и патогенеза заболеваний пародонта / Р. Д. Барабаш // Стоматология. – 1987. – № 1. – С. 81-85.
44. Прохончуков, А. А. Справочник по стоматологии / А. А. Прохончуков, Н. А. Жижина. – М.: Медицина, 1980. – С. 458-472.
45. Жижина, Н. А. Инициальная роль функциональных изменений сосудов пародонта в патогенезе пародонтоза / Н. А. Жижина, А. А. Прохончуков // Стоматология. – 1981. – Т. 60, № 4. – С. 81-86.
46. Рыбаков, А. И. Основные аспекты проблемы пародонтоза / А. И. Рыбаков // Стоматология. – 1975. – № 2. – С. 1-5.
47. Данилевский, Н. Ф. Особенности метаболизма и структуры околозубных тканей при пародонтозе / Н. Ф. Данилевский, Н. А. Колесова // Стоматология. – 1975. – № 2. – С. 11-14.
48. Меерсон, Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. – М.: Медицина, 1984. – 272 с.
49. Биохимия – Медицине / В. А. Пахомова [и др.]. – Одесса, 1981. – С. 138-139.
50. Никитина, Т. В. Показатели реактивности организма у больных пародонтозом / Т. В. Никитина // Стоматология. – 1975. – № 2. – С. 6-11.
51. Машенко, И. С. Показатели иммунологической активности у больных пародонтозом и её коррекция / И. С. Машенко // Стоматология. – 1981. – № 4. – С. 23-25.

Поступила 27.05.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

КАБАНОВА А.А.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра стоматологии детского возраста и челюстно-лицевой хирургии*

Резюме. С целью изучения активности ПОЛ, концентрации нитратов в ротовой жидкости (РЖ) у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области обследовано 42 больных от 21 до 60 лет с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области, а также 30 практически здоровых индивидуумов аналогичного возраста. Изучали: активность перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантную активность (АОА), содержание нитратов, диеновых конъюгатов (ДК). Определение показателей ПОЛ и АОА проводили при помощи биохемиллюминесцентного метода, для исследования содержания нитратов в ротовой жидкости использовали фотометрический метод. В результате исследования выявлены изменения изучаемых параметров РЖ. Воспалительные процессы в челюстно-лицевой области повышали активность индуцированного ПОЛ как у мужчин, так и женщин. Антиоксидантная активность РЖ у больных снижалась относительно контроля. Содержание нитратов в РЖ у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области снижалось, а содержание ДК возрастало по сравнению с контрольной группой. Полученные различия свидетельствуют о возможности использования показателей РЖ как в качестве дополнительных диагностических тестов, так и для оценки эффективности лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области.

Ключевые слова: ротовая жидкость, гнойно-воспалительные заболевания, челюстно-лицевая область.

Abstract. With the purpose of studying of lipoperoxidation activity, concentration of nitrates in oral liquid (OL) at sick pyoinflammatory diseases of maxillofacial area there were examined 42 patients between 21 and 60 years old with the acute odontogenic osteomyelitis of the bottom jaw complicated by an abscess or a phlegmon of maxillofacial area, as well as practically healthy 30 individuals of similar age. It was studied the following: activity of lipoperoxidation (LP), antioxidant activity (AOA), the maintenance of nitrates, diene conjugates (DC). Definition of parameters of the LP and AOA were conducted with the biolumination method, for research of the maintenance of nitrates in an oral liquid the photometric method was used. As a result of research changes of studied parameters of OL have been revealed. Inflammatory processes of maxillofacial area raised activity of the induced LP, both at men and women. Antioxidant activity of OL at patients decreased relatively to the control. The maintenance of nitrates in OL at patients with pyoinflammatory diseases of maxillofacial area decreased, and the maintenance of a DC increased in comparison to the control group. The received distinctions show an opportunity of use of the parameters of OL as an additional diagnostic test, and also as an estimation of treatment efficiency of patients with pyoinflammatory diseases of maxillofacial area.

*Адрес для корреспонденции: Витебск, ул. Пешеходная,
21, тел. 8(029)2953354, 249988, e-mail: arinakabanova
@mail.ru. – Кабанова А.А.*

Проблема хирургических инфекций чрезвычайно актуальна в практике челюстно-лицевой хирургии. Распространенность воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области одонтогенного происхождения постоянно увеличивается [1]. Все чаще отмечаются бурно прогрессирующие формы течения гнойного процесса с распространением на несколько клеточных пространств, в том числе и на глубокие [2]. Постоянно увеличивается частота тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции: медиастенита [3], сепсиса [4], инфекционно – токсического шока [5].

Развитие челюстно-лицевой хирургии позволило достичь значительных успехов в профилактике, лечении и реабилитации больных с гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области [6]. Большинство достижений связаны с разработкой комплексных подходов к антимикробной терапии при лечении указанных заболеваний и профилактике их осложнений [7], с использованием иммунокорректирующих средств [8], а также совершенствованием местного лечения гнойных ран, применением физиотерапии [9]. Однако число больных с гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области как в странах СНГ, так и во всем мире не имеет тенденции к снижению. Удельный вес этих пациентов составляет от 27% до 60% от общего числа лиц, госпитализированных в специализированные отделения [10].

Большое значение в развитии и течении гнойно-воспалительного процесса, наряду с характеристиками микроорганизма – инфекционного агента, имеет уровень резистентности организма пациента. При этом значительное внимание уделяется адаптационному потенциалу, что характеризует общий и местный иммунный ответ, а также качественный и количественный состав и свойства биологических сред организма (сыворотки крови (СК), ротовой жидкости (РЖ)).

На современном этапе установленным является тот факт, что интенсификация свободнорадикального окисления (СРО) является закономерным процессом потенцирования патогенных эффектов воздействия этиологи-

ческих факторов инфекционной и неинфекционной природы. В связи с указанным, изучение механизмов реализации и коррекции окислительного стресса (ОС) при развитии гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области и связанных с этим критических состояниях представляется одной из наиболее важных задач современной челюстно-лицевой хирургии. При этом вопросы об изменении показателей гомеостаза полости рта, а также пути его регулирования при гнойно-воспалительных процессах в челюстно-лицевой области изучены недостаточно. Имеются лишь единичные работы, посвященные этому вопросу [11, 12, 13], однако они не затрагивают возможности регулирования процессов СРО.

Проведение исследований в обозначенных направлениях позволит наиболее полно представить патогенетические механизмы гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и будет способствовать разработке оптимальных схем комплексного лечения и реабилитации больных указанной категории.

Цель работы – изучение активности ПОЛ, диеновых конъюгатов (ДК), концентрации нитратов в ротовой жидкости у здоровых лиц и больных острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области.

Методы

Было обследовано 72 человека (37 мужчин и 35 женщин). Из них 30 практически здоровых индивидуума (15 мужчин и 15 женщин) составили группу 1, служившую контролем. В группу 2 вошли 42 пациента с острым одонтогенным остеомиелитом нижней челюсти, осложненным абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области, проходившие стационарное лечение в стоматологическом отделении Витебской областной клинической больницы в период с 2005 по 2006 год. Возраст всех обследуемых и наблюдаемых индивидуумов находился в пределах от 21 года до 60 лет.

Комплекс лечебных мероприятий у больных с гнойно-воспалительными процес-

сами челюстно-лицевой области состоял из первичной хирургической обработки (ПХО) гнойного очага, местного лечения послеоперационной раны и медикаментозной терапии в послеоперационном периоде с привлечением антибактериальных, дезинтоксикационных и десенсибилизирующих препаратов.

Оперативное вмешательство выполнялось с учетом анатомо-топографических характеристик заинтересованных клетчаточных пространств [14].

Антибиотикотерапия проводилась не менее 7 дней. Предпочтение отдавали препаратам широкого спектра действия. В первые двое суток после операции использовали анальгетики и антигистаминные средства. По показаниям проводилась дезинтоксикационная терапия.

Сбор ротовой жидкости для исследования у больных выполняли на следующий день после ПХО, в утренние часы натощак. Саливацию стимулировали с помощью стерильной жевательной резинки. В течение 20 минут после забора ротовой жидкости оценивали активность индуцированного ПОЛ при добавлении H_2O_2 с хлорным железом (реакция Фентона). Активность ПОЛ измеряли на биохимическом люминометре БХЛ 06 по регистрируемой светосумме (S). Антиоксидантную активность РЖ определяли по тангенсу угла падения интенсивности свечения (tg). Удельную активность антиоксидантной защиты рассчитывали как отношение тангенса угла наклона к светосумме (tg/S). Нитраты определяли с помощью метода, разработанного в ЦНИЛ ВГМУ, основанного на восстановлении нитратов до нитритов цинковой пылью в щелочной среде в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди с последующим применением фотометрического определения нитрит-ионов с помощью реакции Грисса. Определение диеновых конъюгатов в РЖ осуществляли по методике В. Б. Гаврилова [15].

Полученные в ходе исследований данные обрабатывались с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» фирмы StatSoft Inc. (США). Результаты представлены в формате «среднее значение (M) ± стандартное отклонение (д)». Достоверность различия

между исследуемыми группами определялась путем расчета параметрического критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей активности перекисного окисления липидов ротовой жидкости у здоровых мужчин позволил установить достоверно значимое повышение уровня индуцированного ПОЛ при наличии воспалительного процесса ($3,9 \pm 1,7$ относительных единиц у больных, $2,7 \pm 0,9$ относительных единиц в контроле, различия достоверны при $p < 0,01$). Аналогичные изменения активности перекисного окисления липидов определялись как у мужчин, так и у женщин. У мужчин с гнойно-воспалительными процессами уровень ПОЛ составил $4,32 \pm 1,92$ относительных единиц, в контроле – $3,0 \pm 1,1$ относительных единиц, различия достоверны при $p < 0,05$. У женщин значения ПОЛ ротовой жидкости находились в пределах $3,4 \pm 1,2$ относительных единиц, в контроле – $2,66 \pm 0,7$ относительных единиц, при $p < 0,05$. Это подтверждает данные об активации свободнорадикальных процессов при гнойно-воспалительных заболеваниях, локализованных в челюстно-лицевой области. Следует также отметить, что половые различия уровня ПОЛ ротовой жидкости характеризуются более высокими значениями показателя у здоровых и больных мужчин ($3,84 \pm 1,79$ относительных единиц) по отношению к женщинами как наблюдаемой, так и контрольной группы ($3,05 \pm 1,07$ относительных единиц, $p < 0,02$). Достоверное различие уровня активности индуцированного ПОЛ наблюдалось при сопоставлении результатов больных мужчин ($4,32 \pm 1,92$ относительных единиц) и больных женщин ($3,4 \pm 1,2$ относительных единиц, $p < 0,04$), что указывает на более высокий уровень активности процессов ПОЛ у лиц мужского пола по сравнению с женщинами (таблица 1).

Антиоксидантная активность РЖ в контроле составила $-0,11 \pm 0,05$ относительных единиц, у больных $-0,14 \pm 0,04$ относительных единиц, различия достоверны при $p < 0,01$.

Таблица 1

Биохимические показатели ротовой жидкости у больных гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области и у здоровых индивидуумов

Группа	Активность ПОЛ, S	Антиоксидантная активность, tg	Нитраты, мкМ	ДК, нМ/мл
Здоровые мужчины и женщины, n=30	2,7±0,9	-0,11±0,05	156±217	0,19±0,1
Здоровые мужчины n=15	3±1,1	-0,1±0,01	74±47	0,17±0,08
Здоровые женщины n=15	2,66±0,7	-0,13±0,05	281±279	0,22±0,1
Больные мужчины и женщины, n=42	3,9±1,7	-0,14±0,04	73,4±36	0,33±0,2
Больные мужчины n=22	4,32±1,9	-0,14±0,05	77,47±40	0,38±0,26
Больные женщины n=20	3,4±1,2	-0,14±0,03	71±32	0,25±0,2

При этом достоверное снижение антиоксидантной активности РЖ ($p < 0,05$) наблюдалось у больных мужчин ($-0,14 \pm 0,05$ относительных единиц) по отношению к здоровым ($-0,1 \pm 0,01$ относительных единиц). Снижение антиоксидантной активности ротовой жидкости больных женщин было статистически не достоверно и составило $-0,14 \pm 0,03$ относительных единиц в сравнении с контролем ($0,13 \pm 0,05$ относительных единиц, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о снижении резистентности организма у больных с гнойно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области.

Содержание нитратов ротовой жидкости в контроле составило 1562,17 мкМ, в группе больных – 73,4±3,6 мкМ, различия статистически достоверны при $p < 0,05$. Значимое снижение концентрации нитратов в РЖ ($p < 0,01$) наблюдалось в группе больных женщин (71±3,2 мкМ) по отношению к здоровым (281±2,79 мкМ). Следует подчеркнуть, что половые различия в концентрации нитратов РЖ характеризуются более высокими значениями показателя у здоровых и больных женщин (152,2±2,02 мкМ) по сравнению с мужчинами аналогичных групп (44,47±4,3; $p < 0,05$).

Концентрация ДК в ротовой жидкости здоровых мужчин и женщин составила 0,19±0,1 нМ/мл, у больных – 0,33±0,2 нМ/мл, различия достоверны при $p < 0,05$. При этом значимо возрастало содержание ДК у больных мужчин по сравнению со здоровыми

(0,38±0,26 нМ/мл; 0,22±0,1 нМ/мл; $p < 0,05$). У больных женщин отмечалась тенденция к росту данного показателя по отношению к здоровым индивидуумам (0,25±0,2 нМ/мл и 0,22±0,1 нМ/мл, соответственно). Повышение уровня ДК как продукта перекисного окисления липидов указывает на активацию процессов ПОЛ при гнойно-воспалительных процессах локализованных в челюстно-лицевой области.

Таким образом, воспалительные процессы в челюстно-лицевой области вызывают повышение активности индуцированного ПОЛ как у мужчин, так и женщин, при этом данный показатель выше у мужчин по сравнению с женщинами. Антиоксидантная активность ротовой жидкости у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области снижается относительно контрольной группы. Воспалительный процесс в челюстно-лицевой области приводит к увеличению содержания ДК и снижению концентрации нитратов в ротовой жидкости по сравнению со здоровыми.

Заключение

Полученные результаты дают основание заключить, что изученные показатели СРО ротовой жидкости, с учетом половой принадлежности пациентов, объективно отражают развитие и течение гнойно-воспалительных процессов в челюстно-лицевой области и мо-

гут использоваться как в качестве дополнительных диагностических тестов, так и для оценки эффективности проводимого комплексного лечения у данной категории больных.

Литература

1. Шаргородский, А. Г. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и шеи / А. Г. Шаргородский. – М.: Медицина, 1993. – 352 с.
2. Быстренин, В. И. Флегмоны сосудистого пространства шеи / В. И. Быстренин, Г. А. Вахруш // Здоровоохранение. – 1997. – С. 47-50.
3. Центило, В. Г. Медиастенальные осложнения флегмон дна полости рта / В. Г. Центило // Вестник стоматологии. – 1996. – № 4. – С. 193-198.
4. Септический шок при гнойно-воспалительных заболеваниях лица и шеи / Ю. М. Харитонов [и др.] // Стоматология. – 1997. – № 4. – С. 27-30.
5. Карандашов, В. М. Патогенез, клиника и лечение одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний лица и шеи: автореф. ... дис. докт. мед. наук / В. М. Карандашов. – М., 1988. – 33 с.
6. Соловьев, М. М. Абсцессы и флегмоны головы и шеи / М. М. Соловьев, О. П. Большаков. – М.: Медпресс, 2001. – 230 с.
7. Васина, Т. А. Состояние и перспективы использования физико-химических методов при лечении гнойно-воспалительных процессов / Т. А. Васина // Антибиотики и химиотерапия. – 1996. – № 4. – С. 54-64.
8. Григорьянц, Л. А. Клинический опыт применения препарата «Имудон» на амбулаторном хирургическом приеме / Л. А. Григорьянц, В. А. Бадалян // Стоматология для всех. – 2000. – № 3. – С. 8-9.
9. Бажанов, Н. Н. Использование гипербарической оксигенации гелийнеонового лазерного излучения в комплексном лечении больных с одонтогенными флегмонами лица и шеи / Н. Н. Бажанов, Р. Ф. Усманов, А. К. Рогов // Стоматология. – 1992. – № 2. – С. 38-40.
10. Кубаев, Р. Э. Клинико-генеалогический анализ родословных детей, больных гнойно-воспалительными заболеваниями челюсти / Р. Э. Кубаев, Н. М. Шавази // Медицинский науч. и учеб.-метод. журн. – 2001. – № 3. – С. 152-158.
11. Ахмед Салех Ехья, Саид. Состояние иммунного статуса больных с атипично текущей флегмоной челюстно-лицевой области / Саид Ахмед Салех Ехья, Е. В. Фомичек, А. Т. Яковлев // Бюл. Волгоград. науч. центра РАМН. – 2007. – № 1. – С. 42-43.
12. Казакова, Ю. М. Эффективность различных методов прогнозирования течения гнойно-воспалительных процессов у больных с абсцессом крыловидно-нижнечелюстного пространства / Ю. М. Казакова // Труды молодых учёных: сб. науч. работ; под ред. С. Л. Кабака. – Минск, 2006. – С. 62-65.
13. Походенько-Чудакова, И. О. Прогнозирование развития остеомиелитов у больных с травматическими переломами нижней челюсти по данным микрокристаллизации ротовой жидкости / И. О. Походенько-Чудакова, Ю. М. Казакова // Бюллетень междунар. науч. ассоциации = Bulletin of the International Scientific Surgical Association: материалы 3 междунар. дистанционной науч.-практич. конф. «Новые технологии в медицине - 2006». – 2006. – Т. 1, № 2. – С. 51-52.
14. Балин, В. Н. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия / В. Н. Балин, Н. М. Александров. – СПб.: Спецлит, 2005. – 574 с.
15. Гаврилов, В. Б. Измерение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропильных экстрактов / В. Б. Гаврилов, А. Р. Гаврилова, Н. Ф. Хмара. – Лабораторное дело, 1988. – № 2. – С. 60-64.

Поступила 12.05.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

МНЕНИЯ ВРАЧЕЙ О ЦЕЛЯХ И СОДЕРЖАНИИ ПОЛОВОГО ПРОСВЕЩЕНИЯ

ВОЛЧЕК А.И. *, ДЕВЯТЫХ С.Ю. *, ЖОЛНЕРОВСКАЯ И.В. **

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

*УЗ «Витебская областная клиническая больница» ***

Резюме. На материале эмпирических исследований выявлены мнения врачей о целях и содержании курсов семейно-психологической и сексологической тематики для учащейся и студенческой молодежи. Установлено, что работники здравоохранения высказывают мнение о необходимости введения курсов сексологической направленности в программы учебных заведений, обеспечивающих получение как среднего, так и профессионального образования, основной целью которых может стать формирование семейных и родительских установок юношей и девушек.

Ключевые слова: медицинские работники, половое просвещение, половая социализация, старший юношеский возраст.

Abstract. On the material of empirical investigations the opinions of doctors about the aims and content of family education and sexological subject-matter courses for pupils and students were determined. It was established that the overwhelming majority of doctors expressed their opinion about the necessity of introduction of sexual trend courses into the curricula of educational establishments providing both secondary and higher education. The main goal of such courses is the formation of family and parents' purposes of the youngsters.

Самые общие тенденции сексуальной жизни современной молодежи вызывают определенные опасения как в кругах медицинских работников, так и широкой педагогической общественности. По сравнению с прошлыми десятилетиями произошло заметное снижение возраста сексуального дебюта, уменьшение разницы в этом между юношами и девушками. Кроме того, наблюдается сужение сферы запретного и рост терпимости по отношению к необычным и девиантным формам сексуальности. Именно это и послужило причиной возобновления дискуссии в кругах

врачей и педагогов о необходимости школьного полового просвещения, о его целях, содержании и методах осуществления [2].

Половое воспитание и просвещение детей и подростков в условиях образовательного заведения уже более ста лет является предметом споров педагогов, политиков, представителей общественных и религиозных организаций. Одним из первых, кто обосновал необходимость введения школьного полового просвещения, был немецкий врач Альберт Моль. Его идеи были поддержаны психиатрами и психологами. Так, З. Фрейд полагал, что все, связанное с сексуальностью, не должно почитаться постыдным и отвратительным, а в деле полового просвещения именно школе должна принадлежать инициатива [7].

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра психологии и педагогики. – Волчек А.И.

В нашей стране и инициатива введения школьного полового просвещения, и практика сексологических консультаций также принадлежит психоаналитикам. Так, в 20-е годы в ряде московских детских садов и начальных школ были введены уроки половой грамотности, а в Минске (в это же время) трудами Е. Сокольницкой были развернуты сексологические консультации для детей и подростков [6].

И в Западной Европе, и в Советской России с начала 1930-х годов половое просвещение в образовательных учреждениях было запрещено и возобновлено только в 1960-70-х г. в странах Европы, а с 1980-х г. – и в Советском Союзе. Вместе с тем, до сих пор не утихают споры о правомерности полового воспитания как в рамках учебной программы общеобразовательной школы, так и в учебных заведениях, обеспечивающих получение профессионального образования [4].

И действительно, действующий образовательный стандарт не предполагает обязательного сексологического курса, аналогичного образовательным курсам некоторых европейских стран. Хотя в ряде учебных заведений по собственной инициативе практикуется преподавание различных семейно-педагогических курсов, а также курсов, направленных на профилактику заболеваний, передающихся половым путем, положение усугубляется еще и тем, что нет таких образовательных программ и для тех, кто по определению должен этим заниматься, – родителей, педагогов, медицинских работников [2].

Вместе с тем, опросы учащейся и студенческой молодежи [3] показывают, что юноши и девушки нуждаются в подобных образовательных курсах и высказываются за их введение. Так, в наших опросах учащихся [1] было установлено, что они готовы такие курсы посещать, причем значительная часть из них хотели бы видеть в качестве преподавателей практических работников здравоохранения.

В связи с этим, целью настоящей работы стало выявление мнений практических работников здравоохранения о целях и содержании курсов полового просвещения в учебных заведениях, обеспечивающих получение среднего и профессионального образования.

Методы

В качестве инструмента исследования использовался анонимный бланковый опрос в режиме самозаполнения. Респондентами выступали врачи учреждений здравоохранения поликлинического типа г. Витебска и Витебской области. Всего было 179 человек, из которых 15,6% мужчины, а 84,4% – женщины. При этом 19,0% опрошенных имеют стаж практической работы до 5 лет, 11,7% – от 5 до 9 лет, 38,8% – от 10 до 20 лет и 30,7% врачей, принявших участие в опросе, имеют стаж практической работы более 20 лет.

Результаты исследования

Прежде всего, нас интересовало отношение врачей к добрачной сексуальной активности молодежи. Из числа опрошенных только 8,9% ответили, что сексуальная активность вне законного брака недопустима; 34,1% опрошенных полагают, что сексуальные отношения до брака допустимы, если молодые люди планируют вступить в законный брак и, соответственно, 51,4% опрошенных считают, что добрачные сексуальные отношения допустимы, если на это согласны оба участника этих отношений, вне брачных намерений сексуальных партнеров. Незначительное число респондентов не определились по этому вопросу (5,6%). Таким образом, подавляющее большинство опрошенных допускают сексуальные отношения молодых людей, не состоящих в браке, что, как нам кажется, адекватно отражает реальную картину сексуальных отношений молодых людей.

В структуру анкеты было заложено два полярных мнения о характере добрачной юношеской сексуальности. Первое предполагало, что добрачная сексуальность небезопасна для молодых людей, а, следовательно, у взрослых может вызывать чувство озабоченности и тревоги. Это мнение поддержало 44,7% респондентов; другое мнение учитывало современное социальное развитие сексуальности и исходило из того, что добрачная сексуальность – обыденное явление современности; это мнение поддержало 38,0% от всех, принявших участие в опросе; еще 17,3 % от числа опро-

шенных врачей затруднились в принятии того или иного мнения. В связи с этим можно говорить, что в кругах врачей учреждений поликлинического типа не существует единого мнения о характере и социальных последствиях добрачных сексуальных отношений юношей и девушек.

Респондентов просили определить целесообразность введения сексологических курсов в старших классах школы и учебных заведениях профессионального образования. Полученные данные свидетельствуют о том, что врачи в целом поддерживают идею введения курса полового воспитания в рамках учебного процесса образовательного учреждения. Так, 47,5% от числа опрошенных полагают, что такой курс должен быть обязательным, 48,6% отмечают, что он должен носить факультативный характер, тогда молодые люди смогут выбирать его по своему желанию. Только 3,9% врачей, из числа принявших участие в опросе полагают, что во введении такого курса нет необходимости. Исследование показало, что в своем большинстве врачи выступают за введение занятий по половому просвещению в рамках образовательного процесса учебного заведения.

Вместе с тем, среди врачей существует определенно выраженный разброс мнений о целях школьного сексологического курса (таблица 1).

Как видно из представленных данных, в качестве основных целей школьного сексологического курса врачи видят развитие навыков общения у молодых людей, их подготовку к вступлению в брак и формирование гигиенических навыков репродуктивной сфе-

ры (около половины опрошенных). Среди менее значимых целей те из них, которые предполагают личностный рост юношей и девушек, формирование сексуальной морали и профилактики безответственного сексуального поведения, причем наименее значимой целью оказалось формирование половой морали.

Хотелось бы обратить внимание на то, что в среде медицинских работников не существует какого-то общего доминирующего мнения о целях школьного сексологического курса: все предложенные в бланке анкеты целевые установки набрали только от трети до половины «голосов» от числа врачей, принявших участие в опросе.

Вместе с тем, не может не радовать факт того, что в медицинской среде существует понимание, что укрепление семьи и семейного образа жизни является важнейшим фактором достижения самосохранительного поведения молодых людей в сфере отношения полов и репродуктивного здоровья.

В следующем вопросе (ответы на него представлены в таблице 2) респондентам был предложен перечень семьеведческих и сексологических тем, (которые, по сути, представляют собой средства достижения декларируемых целей) и степень важности которых для молодых необходимо было оценить по трехбалльной шкале, где балл «1» присваивался наименее важной теме, а балл «3» – наиболее важной, при этом балл «2» отражал средние позиции.

Распределение ответов показывает, что врачи в качестве основного содержания курса предполагают сообщать молодым людям сведения медико-биологического характера

Таблица 1

Мнения врачей о целях полового воспитания, в %

Наименование целевой установки	%	Ранг
Подготовка к вступлению в брак и созданию семьи	48,6	2
Обучение гигиеническим навыкам	44,1	3
Формирование половой морали	30,2	6
Развитие коммуникативного потенциала	53,1	1
Личностный рост	33,0	4,5
Профилактика безответственного поведения	33,0	4,5

Примечание: предполагалось не более 3-х выборов.

Таблица 2

Мнения врачей о содержании полового воспитания

Наименование темы	Характер ответов, в %			Ср. балл	Ранг
	1	2	3		
Психология любви, дружбы и сексуальных отношений	3,5	17,4	79,1	2,75	3,5
Эротические аспекты партнерских отношений	48,3	44,8	7,0	1,58	10
Различия в сексуальных ориентациях, мастурбация	26,7	49,4	23,8	1,97	9
Гигиена и укрепление репродуктивного здоровья	1,7	18,6	79,7	2,77	2
Зачатие, беременность и роды	1,7	20,9	77,3	2,75	3,5
Предохранение от БППП и СПИДа	1,2	10,5	88,4	2,87	1
Сексуальное насилие и его профилактика	4,7	28,5	66,9	2,62	6
Ребенок и уход за ним. Подготовка к родительству	5,8	29,7	64,5	2,58	7
Подготовка к семейной жизни	11,0	32,0	57,0	2,45	8
Прерывание беременности. Контрацепция	3,5	19,8	76,7	2,73	5

(гигиенические и профилактика БППП), и только во вторую те из них, которые содержат сведения психолого-педагогического характера.

Таким образом, достижение основной цели школьного сексологического курса – подготовка к созданию семьи – предполагается через сообщение сведений биомедицинского характера и формирование поведенческих навыков самосохранительного поведения в сфере репродуктивного и сексуального поведения.

Проведенное исследование позволяет сделать несколько выводов:

1. В среде практических работников здравоохранения не существует общей оценки характера и социальных последствий доброй сексуальной активности юношей и девушек.

2. В подавляющем большинстве работники здравоохранения высказывают мнение о необходимости введения курсов сексологической направленности в программы учебных заведений, обеспечивающих получение как среднего, так и профессионального образования, основной целью которых может стать

формирование семейных и родительских установок юношей и девушек.

Литература

1. Девярых, С. Ю. Социология юношеской сексуальности: сексуальное поведение и установки студенческой молодежи / С. Ю. Девярых. – Витебск: ВГУ, 2005. – 51 с.
2. Жукова, Н. П. Внедрение образовательных программ – перспективное направление в охране репродуктивного здоровья молодежи / Н. П. Жукова, О. Н. Шматкова // Охрана материнства и детства. – 2006. – № 2 (8). – С. 21-26.
3. Журавлева, И. В. Репродуктивное здоровье подростков и проблемы полового просвещения / И. В. Журавлева // Социологические исследования. – 2006. – № 2 (8). – С. 65-73.
4. Кон, И. С. Подростковая сексуальность на пороге XXI века: Социально-педагогический анализ / И. С. Кон. – Дубна: Феникс+, 2001. – 208 с.
5. Райх, В. Сексуальная революция / В. Райх. – М.: Университетская книга, 1997. – 352 с.
6. Сокольницкая, Е. Анализ случая детского невроза навязчивости / Е. Сокольницкая // Воспитание детей и психоанализ / под ред. Н. Ф. Калиной. – М.: Рефлбук, 2000. – С. 123-140.
7. Фрейд, З. Сексуальная жизнь / З. Фрейд; пер с нем. А. Боковикова. – Москва: СТД, 2006. – 311 с.

Поступила 18.06.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

© АРТЕМЕНКО Н.А., 2009

ПРИОРИТЕТЫ И ПАРАМЕТРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ У ВРАЧЕЙ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ И ВРАЧЕЙ-ТЕРАПЕВТОВ УЧАСТКОВЫХ

АРТЕМЕНКО Н.А.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Резюме. Установлены параметры, определяющие качество и эффективность медицинских технологий, применяемых врачами общей практики и врачами-терапевтами участковыми в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ключевые слова: *врачи общей практики, параметры, эффективность.*

Abstract. Treatment of methodical ways to evaluate effects in activity of common therapists and especially essential in conditions of limited resources with a system of quality control in standartisation of parameters of a medical help inachoise of the most effective method to realize of one or another medical technologu.

Успешное совершенствование системы здравоохранения в современных социально-экономических условиях существенно затрагивает одну из важнейших ее составляющих – первичную медико-санитарную помощь (ПМСП) и, в частности, деятельность врачей общей практики (ВОП) и врачей-терапевтов участковых (ВТУ) [1, 2].

Внедрение общеврачебной практики предусматривает формирование научно-методологических основ для системного анализа факторов, определяющих качество и эффективность медицинских технологий, применяемых врачами общей практики и врачами-терапевтами участковыми [3, 4].

Разработка методологических подходов к оценке эффективности деятельности ВОП и ВТУ особенно актуальна в условиях ограниченности ресурсов с учетом достигнутых результатов на основе системы контроля качества, стандартизации медицинской помощи, выбора наиболее эффективного способа реа-

лизации той или иной медицинской технологии (МТ) и др. [5, 6, 7].

Цель настоящей работы – научно обосновать параметры, определяющие качество и эффективность медицинских технологий, применяемых врачами общей практики и врачами-терапевтами участковыми в амбулаторно-поликлинических условиях.

Методы

Объектом исследования явились лица, получившие ПМСП в амбулаторно-поликлинических организациях всех регионов Республики Беларусь. Объем выборки составил 900 пациентов в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст – $52,6 \pm 0,40$).

Для исследования применена методология системного анализа, в рамках которой разработана программно-целевая модель социально-медицинского анализа жизнедеятельности пациентов и эффективности деятельности ВОП и ВТУ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica for Windows 6.0 и Exell. На первом этапе про-

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет. – Артеменко Н.А.

ведена оценка влияния факторов на величину показателя – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Затем определена достоверность различий признака посредством расчета критерия соответствия χ^2 . Различия принимали значимым при величине ошибки 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Среди изученного контингента населения были определены 2 группы пациентов, у которых уровень эффективности оказанной медицинской помощи был определен как хороший и удовлетворительный. У ВОП при первичном обращении пациенты, которым оказана медицинская помощь хорошей эффективностью, составили 40,7% (183), у ВТУ – 27,6% (124). При повторном обращении процентная доля хорошей эффективности использованных медицинских технологий у ВОП составила 80,0% (360), у ВТУ – 48,2% (217). Доля удовлетворительной эффективности МТ при первичном обращении у ВОП составила 54,4% (245), у ВТУ – 66,4% (299); при повторном обращении – у ВОП 16,9% (76), у ВТУ – 47,6% (214).

В результате проведенного нами исследования составлены рейтинг-шкалы факторов, характеризующих хорошую эффективность применяемых МТ в зависимости от принадлежности к специалисту при первичном и повторном обращении пациентов на трех этапах: клинко-диагностическом, лечебно-реабилитационном и организационно-методическом. При первичном обращении пациентов наиболее существенные различия между деятельностью ВОП и ВТУ установлены среди факторов, определяющих организационно-методический этап, который включает: обоснованное назначение всех консультаций узких специалистов ($F=74,6$, $p < 0,001$); отсутствие объективных возможностей применения лечащим врачом более адекватной и более эффективной МТ ($F=39,2$, $p < 0,001$); клинический диагноз выставлен обоснованно ($F=12,0$, $p < 0,001$); клинический диагноз выставлен своевременно ($F=4,5$, $p < 0,05$); объективное состояние в процессе лечения улучшилось ($F=4,4$, $p < 0,05$).

Изучаемые факторы, определяющие клинко-диагностический этап при первичном обращении пациентов, включали: технологию клинического обследования, которая не требует коррекции ($F=18,9$, $p < 0,001$); соответствие стандарту объема инструментального и функционально-диагностического обследования ($F=18,4$, $p < 0,001$); своевременное проведение пациенту всех инструментальных и функционально-диагностических обследований ($F=9,3$, $p < 0,01$); своевременное проведение пациенту всех лабораторных исследований ($F=9,1$, $p < 0,01$); обоснованное назначение всех лабораторных исследований ($F=8,5$, $p < 0,01$); обоснованное назначение всех инструментальных и функционально-диагностических обследований ($F=5,5$, $p < 0,05$); соответствие стандарту перечня и объема лабораторного исследования ($F=5,0$, $p < 0,05$).

В процессе реализации МТ при первичном обращении пациента существенную значимость имеет лечебно-реабилитационный этап, который содержит следующий перечень факторов: отсутствие необходимости в назначении дополнительных реабилитационных мероприятий ($F=17,5$, $p < 0,001$); обоснованное составление индивидуальной комплексной программы реабилитации ($F=16,6$, $p < 0,001$); отсутствие необходимости назначения дополнительных лечебных мероприятий ($F=14,9$, $p < 0,001$); обоснованное проведение всех лечебных мероприятий ($F=10,8$, $p < 0,001$); своевременное проведение индивидуальной комплексной программы реабилитации ($F=8,8$, $p < 0,01$); соответствие стандарту и схемам назначенных лечебных мероприятий ($F=7,6$, $p < 0,01$); своевременное проведение всех лечебных мероприятий ($F=6,5$, $p < 0,01$); соответствие стандарту индивидуальной комплексной программы реабилитации ($F=4,3$, $p < 0,05$).

При повторном обращении пациентов факторы, определяющие организационно-методический этап, занимают первое место, второе – факторы, характеризующие лечебно-реабилитационный и третье – клинко-диагностический. Перечень факторов, характеризующих каждый этап реализации медицинских технологий при повторном обращении, включает те же самые факторы, которые были определены для

хорошей эффективности МТ при первичном обращении. Отличие заключается только в рейтинге, который фактор занимает в рамках этапа.

Достоверно значимые различия были установлены между эффективностью деятельности ВОП и ВТУ применительно к факторам, характеризующим клинико-диагностический этап: своевременное проведение назначенных пациенту всех инструментальных и функционально-диагностических обследований ($F=41,0$, $p<0,001$); соответствие объема инструментального и функционально-диагностического обследования стандарту ($F=32,4$, $p<0,001$); соответствие перечня и объема лабораторного исследования стандарту ($F=21,5$, $p<0,001$); обоснованное назначение всех лабораторных исследований ($F=11,0$, $p<0,001$); обоснованное назначение всех инструментальных и функционально-диагностических обследований ($F=6,3$, $p<0,01$); своевременное проведение пациенту всех лабораторных исследований ($F=5,2$, $p<0,05$); технология первичного клинического обследования не требует коррекции ($F=5,0$, $p<0,05$).

Исследование показало, что к факторам, определяющим организационно-методический этап при повторном обращении пациентов, относятся: отсутствие объективных возможностей применения на базе организации здравоохранения более адекватной и более эффективной МТ ($F=10,3$, $p<0,001$); обоснованное назначение всех консультаций узких специалистов ($F=5,3$, $p<0,05$); отсутствие объективных возможностей применения лечащим врачом более адекватной и более эффективной МТ ($F=4,4$, $p<0,05$); клинический диагноз выставлен обоснованно ($F=4,1$, $p<0,05$); объективное состояние в процессе лечения улучшилось ($F=3,9$, $p<0,05$).

Установлены факторы, определяющие лечебно-реабилитационный этап при повторном обращении пациентов: отсутствие необходимости назначения дополнительных лечебных мероприятий ($F=12,4$, $p<0,001$); обоснованное проведение всех лечебных мероприятий ($F=11,0$, $p<0,001$); своевременное проведение индивидуальной комплексной программы реабилитации ($F=6,2$, $p<0,01$); обоснованное составление индивидуальной комплексной про-

граммы реабилитации ($F=5,7$, $p<0,05$); соответствие стандарту индивидуальной комплексной программы реабилитации ($F=4,9$, $p<0,05$); своевременное проведение всех лечебных мероприятий ($F=4,6$, $p<0,05$); соответствие стандарту и схемам назначенных лечебных мероприятий ($F=4,2$, $p<0,05$); отсутствие необходимости в назначении дополнительных реабилитационных мероприятий ($F=3,93$, $p<0,05$).

Затем нами проведена сравнительная характеристика факторов, влияющих на хорошую эффективность МТ, оказываемых ВОП или ВТУ при первичном (табл. 1) и при повторном (табл. 2) обращениях пациентов.

Процедура рейтинг-шкалирования множества факторов, определяющих хорошую эффективность деятельности ВОП и ВТУ, позволила выделить ряд наиболее значимых приоритетов.

В результате сравнительного анализа факторов, характеризующих хорошую эффективность реализации МТ, применяемых ВОП и ВТУ, установлено, что одним из важных качественных показателей их деятельности является обоснованность направления на консультацию к врачам узких специальностей. Из таблиц 1, 2 видно, что ВОП значительно чаще обоснованно направляют на консультацию к узким специалистам своих пациентов, чем ВТУ, на 21,2% при первичном обращении (77,6% и 56,5%, $\chi^2=15,5$, $p<0,001$) и на 12,4% при повторном (74,2% и 61,8%, $\chi^2=9,8$, $p<0,01$). Эти данные свидетельствуют о более высокой компетенции и ответственности ВОП.

Установлено, что ВОП при первичном обращении пациентов обследует их клинически по всем системам, в полном объеме на 17,1% случаев чаще, чем ВТУ (92,9% у ВОП и 75,8% – у ВТУ; $\chi^2=19,0$, $p<0,001$). Однако при обращении пациента повторно к специалистам данная разница уменьшается и составляет 4,4% в пользу ВОП. Индивидуальный подход помогает ВОП в каждом конкретном случае обращения пациента за медицинской помощью более технологично подойти к возможным вариантам решений, что определяет преимущество перед ВТУ.

Особый интерес представляют факторы, характеризующие клинико-диагностический

Таблица 1

Сравнительная характеристика факторов, влияющих на хорошую эффективность МТ, оказываемых ВОП или ВТУ при первичном обращении пациента

Рейтинг	Наименование фактора	ВОП n=183	ВТУ n=217	χ^2	p
		% (абс.)	% (абс.)		
Организационно-методический этап					
1.	Своевременное проведение (назначение) пациенту консультации узких специалистов	26,8 (49)	52,4 (65)	20,8	<0,001
2.	Технология клинического обследования не требует коррекции	92,9 (170)	75,8 (94)	19,0	<0,001
3.	Совпадение первичного клинического диагноза с заключительным	96,7 (177)	82,3 (102)	18,7	<0,001
4.	Обоснованное назначение всех консультаций узких специалистов	77,6 (142)	56,5 (53)	15,5	<0,001
5.	Клинический диагноз выставлен обоснованно	92,9 (170)	79,8 (99)	11,6	<0,01
6.	Отсутствие объективных возможностей применения лечащим врачом более адекватной и более эффективной МТ	92,4 (169)	82,3 (102)	7,4	<0,01
7.	Клинический диагноз выставлен своевременно	92,9 (170)	85,5 (106)	4,5	<0,05
Клинико-диагностический этап					
8.	Соответствие объема инструментального и функционально-диагностического обследования стандарту	88,5 (162)	69,4 (86)	17,5	<0,001
9.	Обоснованное назначение всех лабораторных исследований	92,9 (170)	82,3 (102)	9,3	<0,01
10.	Своевременное проведение пациенту всех инструментальных и функционально-диагностических обследований	85,8 (157)	71,8 (89)	9,1	<0,01
11.	Своевременное проведение пациенту всех лабораторных исследований	86,9 (159)	73,4 (91)	8,9	<0,01
12.	Обоснованное назначение всех инструментальных и функционально-диагностических обследований	92,4 (169)	83,9 (104)	5,4	<0,05
13.	Соответствие перечня и объема лабораторного исследования стандарту	85,8 (157)	75,8 (94)	4,9	<0,05
Лечебно-реабилитационный этап					
14.	Обоснованное проведение (составление) индивидуальной комплексной программы реабилитации	83,6 (153)	63,7 (79)	15,9	<0,001
15.	Отсутствие необходимости назначения дополнительных лечебных мероприятий	94,0 (172)	79,8 (99)	14,3	<0,001
16.	Обоснованное проведение (назначение) всех лечебных мероприятий	93,4 (171)	81,5 (101)	10,5	<0,01
17.	Своевременное проведение индивидуальной комплексной программы реабилитации	75,4 (138)	59,7 (74)	8,6	<0,01
18.	Соответствие назначенных лечебных мероприятий стандарту и схемам	95,6 (175)	87,1 (108)	7,5	<0,05
19.	Своевременное проведение всех лечебных мероприятий	91,8 (168)	82,3 (102)	6,4	<0,05
20.	Отсутствие необходимости в назначении дополнительных реабилитационных мероприятий	83,1 (152)	71,0 (88)	6,3	<0,05
21.	Соответствие стандарту индивидуальной комплексной программы реабилитации	73,2 (134)	62,1 (77)	4,3	<0,05

Таблица 2

Сравнительная характеристика факторов, влияющих на хорошую эффективность МТ, оказываемых ВОП или ВТУ при повторном обращении пациента

Рей- тинг	Наименование фактора	ВОП n=183	ВТУ n=217	χ^2	p
		% (абс.)	% (абс.)		
Клинико-диагностический этап					
1.	Своевременное проведение пациенту всех инструментальных и функционально-диагностических обследований	91,4 (329)	71,9 (156)	38,4	<0,001
2.	Соответствие объема инструментального и функционально-диагностического обследования стандарту	89,2 (321)	71,0 (154)	30,8	<0,001
3.	Соответствие перечня и объема лабораторного исследования стандарту	91,7 (330)	78,3 (170)	20,8	<0,001
4.	Обоснованное назначение всех лабораторных исследований	93,6 (337)	87,6 (190)	6,3	<0,05
5.	Обоснованное назначение всех инструментальных и функционально-диагностических обследований	93,6 (337)	87,6 (190)	6,3	<0,05
6.	Своевременное проведение пациенту всех лабораторных исследований	89,2 (321)	82,5 (179)	5,2	<0,05
Организационно-методический этап					
7.	Своевременное проведение пациенту консультаций узких специалистов	30,8 (111)	56,8 (121)	34,9	<0,001
8.	Обоснованное назначение всех консультаций узких специалистов	74,2 (267)	61,8 (134)	9,8	<0,01
9.	Клинический диагноз выставлен своевременно	96,1 (340)	91,7 (199)	5,0	<0,05
10.	Технология клинического обследования не требует коррекции	96,1 (346)	91,7 (199)	5,0	<0,05
11.	Совпадение первичного клинического диагноза с заключительным	97,2 (350)	93,6 (203)	4,6	<0,05
12.	Отсутствие объективных возможностей применения лечащим врачом более адекватной и более эффективной МТ	95,6 (344)	91,2 (198)	4,4	<0,05
13.	Клинический диагноз выставлен обоснованно	94,7 (341)	90,3 (196)	4,1	<0,05
Лечебно-реабилитационный этап					
14.	Отсутствие необходимости в назначении дополнительных реабилитационных мероприятий	92,2 (332)	82,0 (178)	13,7	<0,001
15.	Обоснованное проведение (назначение) всех лечебных мероприятий	93,9 (338)	87,6 (186)	7,0	<0,01
16.	Своевременное проведение индивидуальной комплексной программы реабилитации	82,8 (298)	74,2 (161)	6,1	<0,05
17.	Обоснованное проведение (составление) индивидуальной комплексной программы реабилитации	86,4 (311)	78,8 (171)	5,7	<0,05
18.	Своевременное проведение всех лечебных мероприятий	95,3 (343)	90,8 (197)	5,3	<0,05
19.	Соответствие стандарту индивидуальной комплексной программы реабилитации	89,7 (323)	83,4 (181)	4,9	<0,05
20.	Отсутствие необходимости назначения дополнительных лечебных мероприятий	94,2 (339)	89,4 (194)	4,7	<0,05
21.	Соответствие назначенных лечебных мероприятий стандарту и схемам	96,1 (346)	92,2 (200)	4,1	<0,05
22.	Клинический диагноз выставлен обоснованно	94,7 (341)	90,3 (196)	4,0	<0,05

этап обследования пациентов ВОП и ВТУ. Так, содержание объема инструментального и функционально-диагностического обследования пациента при первичном обращении пациентов к ВОП полностью соответствуют стандарту в 88,5%, что на 19,1% значимо выше, чем у ВТУ (88,5% и 69,4%; $\chi^2=17,5$, $p<0,001$). Такая же тенденция прослеживается при повторном обращении пациентов.

В сравнительном аспекте обоснованное назначение лабораторных исследований как при первичном, так и повторном обращении пациентов также было различно. ВОП значительно больше обоснованно назначает все лабораторные обследования на 10,6% при первичном обращении, чем ВТУ (92,9% и 82,3%, $\chi^2=9,3$ $p<0,001$).

На 14,0% больше ВОП своевременно проводят все инструментальные и функционально-диагностические обследования пациентам при первичном обращении, чем ВТУ (85,8% и 71,8%, $\chi^2=9,1$, $p<0,01$). Пациенты, обратившиеся к ВОП повторно, проходят своевременно все инструментальные и функционально-диагностические обследования в 91,4% случаев, у ВТУ – в 71,9% ($\chi^2=38,4$, $p<0,001$).

Доля пациентов, которые своевременно прошли все лабораторные обследования при первичном обращении, у ВОП больше на 13,5%, чем в аналогичной группе ВТУ (86,9% и 73,4%, $\chi^2=8,9$, $p<0,01$), при повторном на 6,77% (89,2% и 82,5%, $\chi^2=5,2$, $p<0,05$), соответственно.

Следует отметить, что диапазон изучаемых факторов достаточно высок при сравнительной оценке деятельности ВОП и ВТУ на лечебно-реабилитационном этапе. Одним из таких факторов является более обоснованное проведение индивидуальной комплексной программы реабилитации ВОП, что значительно выше, чем у ВТУ, на 19,9% (83,6% и 63,7%, $\chi^2=15,9$ $p<0,01$).

Заключение

1. Научно обоснованы клинико-диагностический, лечебно-реабилитационный и организационно-методический этапы реализации МТ для проведения оценки качества и эффективности МТ, применяемых ВОП и ВТУ

на амбулаторно-поликлиническом этапе, и определены факторы, их характеризующие.

2. Качество и эффективность деятельности ВОП в сравнении с деятельностью ВТУ при первичном обращении пациентов на 19,1% – 10,0% выше на этапе клинико-диагностического обследования, на 19,9% – 11,2% выше на лечебно-реабилитационном этапе и на 17,1% – 7,4% выше на организационно-методическом этапе.

3. Качество и эффективность деятельности ВОП в сравнении с деятельностью ВТУ при повторном обращении пациентов на 19,5% – 6,7% выше на этапе клинико-диагностического обследования, на 10,2% – 4,4% выше на лечебно-реабилитационном этапе и на 12,4% – 4,4% выше на организационно-методическом этапе.

Литература

1. Вальчук, Э.А. Организационно-методическая служба в системе здравоохранения / Э.А. Вальчук // Медицина. – 2001. – № 1. – С. 9–11
2. Гильманов, А. Оценка эффективности оказания первичной медицинской помощи населению врачами общей практики / А. Гильманов, О. Сигитова // Врач. – 2006. – № 3. – С. 60–62.
3. Русович, В.З. Организационные аспекты улучшения качества медицинской помощи, оказываемой врачом общей практики / В.З. Русович, П.Н. Михалевич // Здравоохранение. – 2002. – № 4. – С. 25–27.
4. Колосова, Т.В. Медико-организационные резервы повышения эффективности медицинских технологий / Т.В. Колосова, В.С. Глушанко // Организационные технологии в системе здравоохранения XXI века: Монография / Под редакцией А.Н. Косинца, В.С. Глушанко- Витебск ВГМУ, 2006. - с.35-50
5. Агаларова, Л.С. Технология работы врачей общей практики и участковых терапевтов / Л.С. Агаларова // Пробл. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2006. – № 6. – С. 29–32.
6. Сравнительный анализ деятельности общеврачебной практики и участковой службы / Н.И. Вишняков [и др.] // Новые СПб. врач. ведомости. – 1999. – № 2. – С. 6–10.
7. Особенности общественного здравоохранения населения Республики Беларусь начала 21 века как базис для трансформации инфраструктуры здравоохранения / Н.И. Ерёмин, А.В. Плиш, В.И. Плиш, Н.А. Артеменко, А.В. Магюшко // Студенческая медицинская наука 21 века : материалы 4 Междунар. науч.- практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 211–212.

Поступила 28.08.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИАНАЛИЗАТОРА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ПРАКТИКУМЕ

ЛАЗУКО С.С.*, ГОРОДЕЦКАЯ И.В.*, СОЛОДКОВ А.П.**

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

*УО «Витебский государственный университет им. П.М. Машерова»***

Резюме. Целью статьи является обобщение опыта использования полианализатора при изучении курса нормальной физиологии. Показаны преимущества полианализатора в усвоении изучаемого материала по предмету студентами второго курса лечебного факультета. Дана оценка данному методу. В заключении статьи делается вывод об использовании полианализатора в лабораторном практикуме как одного из методических приемов в изучении физиологии, основу которого составляет развитие инновационных форм преподавания.

Ключевые слова: физиологический практикум, полианализатор.

Abstract. The purpose of the paper is to generalize the experience of using polyanalyzer while conducting normal physiology course.

The advantages of using polyanalyzer in mastering the studied material by the second-year students of the medical faculty have been shown.

This method has been thoroughly evaluated. The authors make conclusions concerning the use of polyanalyzer in laboratory practical work as one of teaching techniques in the course of physiology based on the development of innovation forms of instruction.

Основной задачей современной высшей школы является активное участие в реализации инновационного курса развития Республики Беларусь в рамках соответствующей Государственной программы.

Инновационное образование представляет собой совокупность образовательных процессов, основанную на активном применении новых информационных и организационно-педагогических технологий, теоретических, практических и педагогических инноваций [1].

Физиология завершает и интегрирует доклиническую общебиологическую подготов-

ку будущих врачей и предваряет начало их клинической подготовки. Успешно изучать физиологию можно, лишь зная макро- и микроструктуру органов (т.е. анатомию и гистологию) и основы протекания физических и химических процессов в живых тканях (т.е. биофизику и биохимию).

Главной задачей нормальной физиологии как учебной дисциплины в системе высшего медицинского образования следует, видимо, рассматривать формирование у студентов функционального мышления, являющегося фундаментом врачебного мышления, базой их будущего профессионального творчества.

При этом особое внимание необходимо уделять изучению механизмов протекания основных процессов жизнедеятельности орга-

Адрес для корреспонденции: 210023, Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. – Лазуко С.С.

низма и взаимодействию органов и систем в зависимости от меняющейся ситуации в организме и вне него, поскольку их познание будущими врачами является неперенным условием, основой понимания ими патогенеза нарушений и возможных путей их коррекции.

В связи с высоким технологическим уровнем развития медицины и ее оснащенности диагностической аппаратурой особое значение приобретает усвоение студентами принципов получения достоверной информации о деятельности органов и систем и грамотной ее интерпретации.

Следовательно, второй задачей нормальной физиологии как учебной дисциплины является всегда имевшая место, но обретающая новые формы методическая подготовка будущего врача. Изучая физиологию, он обретает первые навыки не только манипулирования на живом организме, но и оценки состояния как отдельных систем, так и организма в целом на базе полученной информации. Это закладывает фундамент для формирования навыков функциональной диагностики, необходимой для будущей профессиональной деятельности по сохранению и укреплению здоровья.

В-третьих, стремительно меняющиеся условия современной жизни ставят человека перед необходимостью постоянно адаптироваться к ним. В самом деле, люди самых земных профессий, не говоря уже о космонавтах, подводниках и т.п., в считанные часы на самолете преодолевают тысячекилометровые расстояния, испытывая воздействие не только факторов полета, но и климатических условий новой географической зоны. Это обуславливает необходимость усвоения студентами физиологических основ адаптации организма и методов оценки возможностей адаптации с целью рациональной коррекции адаптационного потенциала человека.

Физиология также готовит будущего врача к пониманию, оценке и рациональной подготовке здорового человека к различным видам труда, разработке принципов профессионального отбора.

Следовательно, в процессе изучения физиологии студенты должны овладеть на-

выками оценки состояния здоровья и резервов адаптации, как к меняющейся экологической ситуации так и к характеру деятельности, и грамотной интерпретации полученных данных, а также способов укрепления здоровья человека.

Решению данных задач помогает выполнение студентами лабораторных работ, составляющих основу физиологического практикума.

Одним из новаторских подходов к преподаванию физиологии является работа в студенческой лаборатории, оборудованной компьютеризированным полианализатором (пилиграфом).

Традиционно при составлении плана лабораторных работ предполагалось использование низших позвоночных. Подобный метод демонстрации является классическим, однако, имеет существенный недостаток – трудность перенесения полученных результатов на функции человеческого организма. В настоящее время преподавание физиологии в медицинском университете – это преподавание физиологии человека. Следовательно, главной задачей является научить студента регистрировать и анализировать функции различных органов именно человека.

Цель статьи – обобщить опыт использования полианализатора при изучении курса нормальной физиологии.

Методы

Полиграф – это комбинация оборудования, при помощи которого возможно измерить многие величины, вести анализ полученных результатов, распечатать результаты исследования для последующей квалифицированной интерпретации.

Особенностью данного оборудования является то, что выполнение работ позволяет получить достоверные данные о функционировании органов, существенно расширяет представления о современных методах исследования организма человека. Регистрация показателей, отражающих деятельность различных органов и систем органов, может проводиться в условиях покоя, эмоционального и физического напряжения.

Для подведения итогов проведенной методической работы студентам 2 курса лечебного факультета было предложено анонимно ответить на ряд вопросов анкеты, выбрав из предложенных вариантов ответов один или несколько, либо предложить свой вариант, а также высказать пожелания.

Авторами статьи использованы переработанные методические указания, содержащие описание выполнения работ с использованием полианализатора для проведения занятий по всем разделам физиологии. Перед описанием лабораторных работ приведен краткий теоретический материал по теме, а также новые, полученные в последнее время данные, содержащие дополнительные сведения, которые помогают студенту без труда разобраться в предложенном материале. Так, например, в работе «Электромиография при утомлении» предложен следующий алгоритм ее выполнения:

Электромиография (ЭМГ) при утомлении

Работа мышцы с небольшой нагрузкой сопровождается редкой частотой нервных импульсов и вовлечением небольшого числа двигательных единиц. В случае же значительных напряжений потенциалы действия многих двигательных единиц алгебраически суммируются, и возникает сложная интегрированная кривая записи электрической активности целой мышцы – электромиограмма (ЭМГ). Форма ЭМГ отражает характер работы мышцы: при статических усилиях она имеет непрерывный вид, а при динамической работе – вид отдельных пачек импульсов, приуроченных, в основном, к начальному моменту сокращения мышцы и разделенных периодами «электрического молчания». Особенно хорошо ритмичность появления подобных пачек наблюдается у спортсменов при циклической работе. У маленьких детей и неадаптированных к такой работе лиц четких периодов отдыха не наблюдается, что отражает недостаточное расслабление мышечных волокон работающей мышцы.

Чем больше внешняя нагрузка и сила сокращения мышцы, тем выше амплитуда ее ЭМГ. Это связано с увеличением частоты нервных импульсов, вовлечением большего чис-

ла двигательных единиц и синхронизацией их активности.

По мере развития утомления при той же величине мышечного усилия амплитуда ЭМГ нарастает. Это связано с тем, что снижение сократительной способности утомленных двигательных единиц компенсируется нервными центрами вовлечением в работу дополнительных двигательных единиц, т.е. путем увеличения количества активных мышечных волокон. Кроме того, усиливается синхронизация активности двигательных единиц, что также повышает амплитуду суммарной ЭМГ.

Цель работы: Зарегистрировать уровень электрической активности мышцы при работе и утомлении, соотнести вовлечение двигательных единиц в исследуемых процессах.

Ход работы:

1. Подготовить прибор к работе (рис. 1).



Рис. 1. Схема подготовки прибора к работе.

2. Расположить электроды на предплечье, в соответствии с цветовым кодом на рис. 2.

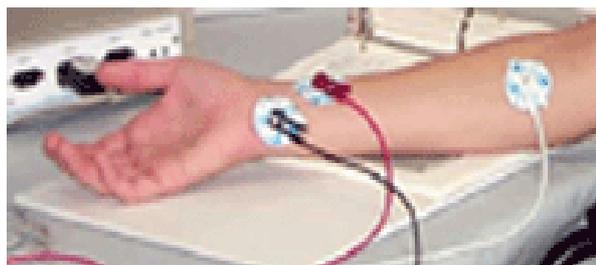


Рис. 2. Размещение электродов и электродных проводов (зажимные контакты фиксируются на электроде только одной стороной).

3. Откалибровать прибор (рис. 3).

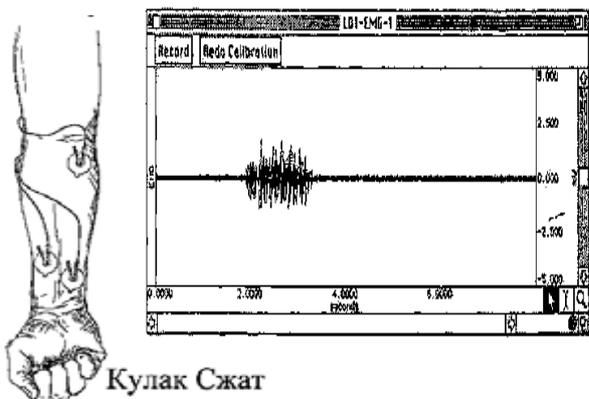


Рис. 3. Процесс регистрации калибровочной кривой.

4. Произвести регистрацию данных (рис. 4).

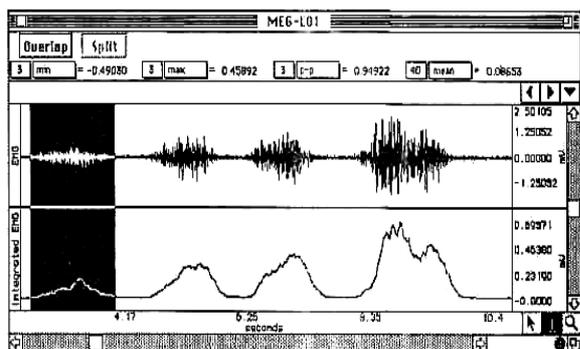


Рис. 4. Регистрация результатов.

Динамометр держат в руке, поднятой под прямым углом к туловищу. Производят сжатия динамометра, по возможности с равномерным мышечным усилием, сколько возможно (до утомления).

5. Проанализировать данные.

Используя среднее значение (mean) из таблицы, подсчитайте процентное возрастание ЭМГ активности, зарегистрированной между первым и последним сжатиями на сегменте доминирующего предплечья.

№	Предплечье 1 (доминирующее)				
	Импульсы ЭМГ	Min [3min]	Max [3]	P-P [3]	Mean [40]
первое сжатие					
последнее сжатие					

Рекомендации к оформлению работы:

Заполните таблицу. В выводе поясните, почему по мере развития утомления при одной и той же величине мышечного усилия амплитуда ЭМГ нарастает.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы «Статистика 6.0» Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Для изучения эффективности использования полианализатора в физиологическом практикуме авторами были проанкетированы 80 студентов 2 курса лечебного факультета Витебского государственного медицинского университета. Им было предложено анонимно ответить на вопросы анкеты – выбрать из предложенных вариантов ответов один или несколько, либо предложить свой вариант. Ответы студентов распределились следующим образом (табл. 1).

После ответа на вопросы анкеты студентам было предложено высказать замечания по составлению методических указаний, которыми они пользовались на занятиях, а также предложения по дальнейшему совершенствованию практикума на кафедре нормальной физиологии

Замечаний в адрес авторов не поступило. Отдельные студенты отметили, что «Практикум весьма удачен», «Помогает быстрее изучать материал».

В качестве пожеланий были высказаны следующие предложения:

1. Увеличить количество иллюстраций, поскольку «наглядность обеспечивает лучшее усвоение теории».

2. Увеличить количество дополнительного теоретического материала.

3. Привести «результаты научных исследований как дополнение к теме занятия».

4. «Приобрести столько полианализаторов, сколько студентов в группе, чтобы каждый мог работать самостоятельно» или, пользуясь опять же словами студентов, «Каждый должен попробовать провести эксперимент».

Таблица 1

Анкета, изучающая эффективность использования полианализатора в физиологическом практикуме на кафедре нормальной физиологии

№	Вопрос	Варианты ответа	Результат
1	Какие дисциплины вызывают у Вас наибольший интерес?	<input type="radio"/> Те, изучение которых сопровождается лабораторным практикумом..... <input type="radio"/> Теоретические дисциплины, занятия по которым проводятся в виде семинаров.....	99% 1%
2	На Ваш взгляд, способствует ли выполнение лабораторных работ на занятиях лучшему усвоению теоретического материала?	<input type="radio"/> Да..... <input type="radio"/> Нет..... <input type="radio"/> _____.....	98% 1% 1%
3	При выполнении лабораторных работ и оформлении протоколов чем Вам удобнее пользоваться?	<input type="radio"/> Методическими указаниями, разработанными кафедрой..... <input type="radio"/> Учебниками..... <input type="radio"/> Практикумами..... <input type="radio"/> _____.....	93% 1% 6%
4	Какие лабораторные работы Вам было наиболее интересно выполнять?	<input type="radio"/> Исследования на человеке с использованием полианализатора..... <input type="radio"/> Исследования на человеке, не требовавшие сложного оборудования (измерение артериального давления, определение частоты пульса, групповой принадлежности крови и т.д.) <input type="radio"/> Исследования на экспериментальных животных (лягушках, крысах и т.д.), а также с использованием полианализатора..... <input type="radio"/> _____.....	67% 24% 50%
5	Способствовало ли выполнение лабораторных работ с использованием полианализатора повышению Вашего интереса к нормальной физиологии?	<input type="radio"/> Да..... <input type="radio"/> Нет..... <input type="radio"/> _____.....	92% 4% 4%
6	Наиболее интересными и полезными для Вас оказались следующие работы с использованием полианализатора:	<input type="radio"/> Регистрация биотоков мышц (электромиография)..... <input type="radio"/> Регистрация ЭКГ и пульса..... <input type="radio"/> Респираторный цикл..... <input type="radio"/> Кожно-гальваническая реакция.... <input type="radio"/> Регистрация ЭЭГ..... <input type="radio"/> Определение времени реакции.... <input type="radio"/> Биологическая обратная связь..... <input type="radio"/> Электроокулограмма..... <input type="radio"/> _____.....	57% 68% 68% 50% 52% 53% 49% 67%
7	Считаете ли Вы полезным приведение в методических указаниях по использованию полианализатора дополнительного теоретического материала?	<input type="radio"/> Да..... <input type="radio"/> Нет..... <input type="radio"/> _____.....	86% 11% 3%
8	Доступно ли, с Вашей точки зрения, описана последовательность выполнения работ на полианализаторе в методических указаниях (установка, калибровка, регистрация данных, их анализ)?	<input type="radio"/> Да..... <input type="radio"/> Нет..... <input type="radio"/> _____.....	94% 3% 3%
9	Способствует ли, на Ваш взгляд, использование полианализатора в физиологическом практикуме совершенствованию подготовки студентов-медиков к будущей профессиональной деятельности по сохранению и укреплению здоровья?	<input type="radio"/> Да..... <input type="radio"/> Нет..... <input type="radio"/> _____.....	96% 4%
	Ваши предложения по совершенствованию практикума на кафедре нормальной физиологии?		

5. Издать методические указания в форме «Тетради для лабораторных работ» или «Протоколов лабораторных работ», в которых будет описан ход выполнения работ и оставлено место для регистрации их результатов и формулировки выводов.

6. «Раздавать методички студентам домой» или «Сделать книгу, которую будут выдавать в библиотеке или которую можно будет купить в киоске».

Обсуждение

В результате проведенных исследований было установлено, что 99% студентов предпочитают теоретический материал подкреплять практикой. Для лучшего понимания физиологических процессов 50% студентов считают необходимым выполнять лабораторные работы как с использованием мелких лабораторных животных, так и с использованием полианализатора, где каждый студент может выступить в роли исследователя и испытуемого. Разработанные авторами методические рекомендации по выполнению лабораторных работ способствуют улучшению понимания физиологических процессов и расширяют представления о современных методах исследования. Этот факт подтверждается проявленным интересом к работам, выполняемым в студенческой лаборатории с применением полианализатора. Так, 92% студентов отметили, что выполнение лабораторных работ с использованием полианализатора повышало интерес к нормальной физиологии. На вопрос: «Какие работы с использованием полианализатора оказались для вас наиболее интересными и полезными?» – ответы проанкетированных студентов распределились приблизительно одинаково, но все же предпочтение было отдано работам, позволяющим оценить функциональное состояние систем

кровообращения, дыхания, органов зрения. Таким образом, интерес студентов касался изучения основного предмета физиологии, механизмов функционирования органов и систем. Следовательно, полианализатор позволяет студентам лучше понять взаимосвязь сложных физиологических процессов. Это развивает у студентов физиологическое мышление и умение за множеством одновременно регистрируемых показателей видеть состояние человека (множество процессов, их интерпретация и возможность делать заключение). Инновационность данного подхода в изучении физиологии заключается в том, что студент самостоятельно получает и изучает информацию о нескольких сложных функциях, объединенных одним регуляторным механизмом, что, в свою очередь, позволяет ему приобрести навык анализировать состояние человека с использованием метода функциональной диагностики.

Заключение

1. Применение полианализатора и получение экспериментальных данных на самих себе упрощает и улучшает понимание физиологических процессов, способствует повышению интереса к предмету.

2. Использование студенческой лаборатории в физиологическом практикуме является одним из важнейших подходов к изучению физиологии, лежит в основе развития инновационных форм преподавания и успешно реализуется на кафедре нормальной физиологии ВГМУ.

Литература

1. Косинец, А. Н. Инновационное образование – главный ресурс конкурентоспособной экономики государства / А. Н. Косинец // Советская Белоруссия. – 2007.

*Поступила 20.07.2009 г.
Принята в печать 04.09.2009 г.*

ТВОРЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРЕПОДАВАНИЮ НА КАФЕДРЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ И АЛЛЕРГОЛОГИИ

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

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

Резюме. Сотрудники кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Витебского государственного медицинского университета осуществляют подготовку кадров на факультетах базового и последиplomного образования. Спектр изучаемых предметов на кафедре обширен. Обучение врачей различных специальностей требует высокого уровня подготовки преподавателя и индивидуального творческого подхода к каждому студенту и слушателю. Для эффективного усвоения материала необходимы глубокие современные знания по проблеме, богатый клинический опыт и творческий подход к изложению материала. Созидательные новые оригинальные способы или приемы в преподавании необходимы для эффективного изучения материала, для наиболее полного воздействия на студента или слушателя. Это именно то, что требуется для усвоения клинических дисциплин. Современная педагогика немыслима без творческого индивидуального подхода преподавателя.

Ключевые слова: педагогика, творческий подход.

Abstract. The staff members of the chair of clinical immunology and allergology with the course of faculty for advanced training and further training of staff of Vitebsk medical university prepare the specialists at the faculties of basic and post-diploma education. The spectrum of the subjects studied at the chair is extensive. The training of doctors in different fields of medicine requires high professionalism of a teacher and individual creative approach to each student. Deep modern knowledge on the problem, rich clinical experience and creative approach in presenting the material are necessary for effective mastering of the material studied. Creative new original ways or techniques in teaching are essential for effective studying of the material, for maximum influence on the students. It is this that is required to master clinical disciplines. Modern pedagogics is impossible without the creative individual approach of a teacher.

Лейтмотив «творчество, творческое мышление» сопровождает педагогические поиски давно, но особенно звучащим он стал в последнем веке [9]. В современной педагогике отмечается активизация исследований в области психологии творчества [16]. С точки зрения Тришиной С.В., «креативность является основой инновационного образования».

Адрес для корреспонденции: 210009, г. Витебск, ул. 26 июня, д. 4, кв. 31, р.тел. 8-0212-22-53-80, д.тел. 8-0212-62-45-45, моб. 593-84-08 (МТС). – Смирнова О.В.

В толковом словаре русского языка С.И. Ожегова слову «творческий» дано следующее толкование – «созидательный, самостоятельно создающий что-нибудь новое, оригинальное». Слово *подход* означает «совокупность приемов, способов (в воздействии на кого-что-нибудь, в изучении чего-нибудь, в ведении дела и т. п.)» [14]. Созидательные новые оригинальные способы или приемы в преподавании необходимы для эффективного изучения материала, для наиболее полного воздействия на студента или слушателя.

Творчество как понятие и сущность в современной педагогике

Творческий процесс педагога, по мнению В.А. Кан-Калика, рассматривается как деятельность, направленная на постоянное решение бесчисленного множества учебно-воспитательных задач в меняющихся обстоятельствах. В результате, педагогом вырабатываются и воплощаются в общении оптимальные, органичные для данной педагогической индивидуальности, не стандартизированные педагогические решения, которые опосредованы особенностями объекта – субъекта педагогического воздействия [7, 8].

В.А. Кан-Калик, Н.Д. Никандров выделяют четыре уровня педагогического творчества:

1) уровень элементарного взаимодействия с классом: педагог использует обратную связь, корректирует свои воздействия по ее результатам, но он действует «по методичке», «по шаблону», по опыту других учителей;

2) уровень оптимизации деятельности на уроке, начиная с его планирования, когда творчество проявляется в умелом выборе и целесообразном сочетании уже известного педагогу содержания, методов и форм обучения;

3) эвристический, когда педагог использует творческие возможности живого общения с учениками;

4) высший уровень творчества педагога, который характеризуется его полной самостоятельностью, использованием готовых приемов, но в которые вкладывается личностное начало, поэтому они соответствуют его творческой индивидуальности, особенностям личности воспитанника, конкретному уровню развития класса.

Существует узкое толкование понятия *педагогическое творчество*, как создание новых оригинальных систем и педагогических инноваций. И есть более широкое понятие *сущности педагогического творчества*, которая состоит в деятельности учителя, направленной на осознание и решение проблем, учебно-воспитательных задач, постоянно возникающих в педагогическом процессе [4].

Некоторые авторы рассматривают педагогическое творчество как *профессиональную функцию* учителя [15].

Чаще всего творчество проявляется в способности с максимальной эффективностью, каждый раз по-новому и обоснованно применять в образовательном процессе различные методы и формы воспитания и обучения, профессиональные знания и личностные качества (А.В. Барабанщикова) [4].

Создание новой системы из известных элементов – уже проявление творчества [1].

По мнению Н.Е. Бурланкиной, «педагогический труд нетворческим не бывает и быть не может, ибо неповторимы обучаемые, обстоятельства, личность самого педагога, и любое педагогическое решение должно исходить из этих всегда нестандартных факторов» [2]. Специфику педагогического творчества автор видит в том, что оно всегда имеет целенаправленный характер: способствует взаимообогащению, творческому сотрудничеству обучающего и обучаемого.

Необходимость творчества в преподавании клинических дисциплин

В преподавании клинических дисциплин педагог сталкивается с рядом трудностей.

Во-первых, в течение учебного года постоянно меняется коллектив студентов и слушателей. Например, на кафедре клинической иммунологии и аллергологии за год обучается более 200 студентов и около 100 слушателей врачей.

Во-вторых, преподавание клинических дисциплин предусматривает обязательную демонстрацию клинических примеров – больных с патологическими синдромами и заболеваниями. И здесь идет постоянная миграция пациентов, и невозможно запрограммировать поступление пациента в стационар с «заданной» патологией по теме разбираемого занятия.

Вот почему представляется важным и актуальным применение творческих способов и приемов в преподавательской деятельности клинициста.

Спектр изучаемых предметов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии

с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров (ФПК и ПК) Витебского медицинского университета обширен. Студенты шестого курса лечебного факультета и факультета подготовки иностранных граждан изучают дисциплину «Клиническая иммунология и аллергология». На кафедре проводятся курсы усовершенствования врачей разных специальностей (терапевтов, педиатров, пульмонологов, отоларингологов, дерматологов, фтизиатров, инфекционистов, эпидемиологов, врачей-лаборантов) и осуществляется переподготовка врачей по специальности «Аллергология и иммунология» [3].

Обучение врачей различных специальностей требует высокого уровня подготовки преподавателя и индивидуального творческого подхода к каждому студенту и слушателю.

Приводим примеры практического занятия и семинара для обмена опытом в творческом подходе в преподавании клинических дисциплин.

Одно из практических занятий «Принципы диагностики аллергических заболеваний кожи» предназначено для обучения врачей-дерматовенерологов на базе программы тематического курса усовершенствования «Аллергические и иммунодефицитные болезни в дерматологии».

Цель занятия – обучить врачей-дерматовенерологов принципам и методам диагностики аллергических заболеваний кожи.

Преподаватель после приветствия со слушателями знакомит их с целью и задачами практического занятия, тем самым акцентирует внимание врачей на практическую значимость материала. Далее идет изложение 20- минутного сообщения с мультимедийной презентацией об общих принципах диагностики аллергических заболеваний кожи, аллергенах, показаниях и противопоказаниях к постановке кожных проб и интерпретации результатов кожного тестирования.

Затем предусмотрена демонстрация техники провокационных кожных проб в иммунологической процедурной аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы. Затем слушателям предо-

ставляется возможность самостоятельно выполнить аллергологическое тестирование.

Параллельно с изучением и освоением техники специфического тестирования эта методика проведения занятия в иммунологической процедурной позволяет преподавателю продемонстрировать сбор аллергологического анамнеза и акцентировать внимание курсантов на ключевых признаках аллергических заболеваний.

Так, на одном из практических занятий в иммунологической процедурной было опрошено несколько пациентов. Один из них страдал атопическим синдромом – сочетанием атопической бронхиальной астмы и атопического дерматита. Учитывая тот факт, что атопический дерматит – это патология, терапией которой занимаются и аллергологи, и дерматовенерологи в одинаковой мере, разбор этого больного вызвал живой интерес у врачей-дерматовенерологов. Появилось много вопросов об аллергических методах терапии данного заболевания, об эффективности такой терапии. И в ответ дерматовенерологи так же старались подчеркнуть и поделиться своим опытом в лечении атопического дерматита и знаниями в этой области. Разбор этого больного позволил вовлечь в дискуссию слушателей и дал возможность преподавателю позитивно оценить практический опыт врача-слушателя. Кроме того, такая дискуссия налаживает обмен опытом не только между преподавателем-аллергологом, но и между коллегами-слушателями, что приводит к еще большей заинтересованности и сплоченности коллектива.

Следующий пример творческого подхода в преподавании – это семинар для студентов шестого курса лечебного факультета по теме «Имунопатология. Первичные и вторичные иммунодефициты». Эта тема очень трудна в преподавании и усвоении студентами.

Цель занятия – обучить студентов принципам и методам диагностики и терапии иммунопатологии, изучить этиологию, патогенез, клинические и лабораторные признаки иммунодефицитов

Акцент во вступительном слове преподавателя направлен на формирование кли-

нического и практического знания будущего врача. Иммунопатология – это удел не только иммунологов. Врач любой специальности ежедневно сталкивается с патологией системы иммунитета [5,6,11,12]. В связи с этим преподаватель интересуется итогами распределения в группе, у каждого из студентов выясняет будущую специальность. Студенты с готовностью делятся впечатлениями от распределения и информируют о своей специализации. На основании полученных сведений преподаватель строит опрос студентов, предоставив каждому из них возможность осветить вопросы занятия с точки зрения будущей специальности. Такой метод усвоения предмета бесспорно эффективен. Он позволяет дифференцированно подойти к каждому студенту, показать возможности практического применения знаний по предмету.

Следующая часть занятия проходит в аллергологическом отделении, где студенты участвуют в обходе и курируют больных. Целью практической части занятия является поиск студентами у больных клинических синдромов иммунопатологии. Преподаватель поручает студентам собрать иммунопатологический анамнез больного, выявить иммунопатологические синдромы и проанализировать данные иммунограмм. Затем преподаватель вместе со студентами оценивает возможности терапии и прогноз заболевания [10, 13].

В рамках последнего раздела занятия студентам демонстрируются возможности компьютерного анализа иммунного статуса пациентов.

Для закрепления материала и проверки выживаемости знаний предлагается решение ситуационных задач по теме занятия.

Таким образом, индивидуальный подход к каждому студенту увлекает всю группу такой сложной дисциплиной как иммунология. В рамках одного занятия удается раскрыть весь огромный и сложный материал семинара.

Заключение

В современной литературе педагогическое творчество понимается как процесс реше-

ния педагогических задач в меняющихся обстоятельствах.

Любое практическое занятие, удачно комбинирующее известные методы и методики, в некоторой мере является результатом творчества. Построение и проведение *каждого занятия* требует творческого подхода. Практическое занятие, семинар включают в себя не только те или иные схемы его проведения, но всегда разное социально-психологическое состояние группы и отдельных студентов или слушателей.

Основным и конечным результатом педагогической деятельности является сам обучающийся, развитие его личности, способностей и компетентности.

Искренняя заинтересованность преподавателя в каждом студенте и слушателе, в том числе неподдельный интерес к практическому опыту врачей-курсантов, интерес преподавателя к будущей профессиональной деятельности студентов и их дальнейшей специальности, уточнение наличия медицинского опыта у студентов как работников среднего медицинского звена позволяет превратить объект обучения в субъект самообразования и саморазвития.

Обучение студентов и врачей разных специальностей – это увлекательный и сложный процесс. Для эффективного усвоения материала необходимы глубокие современные знания по проблеме, богатый клинический опыт и творческий подход к изложению материала.

Литература

1. Бордовская, Н. Педагогика / Н. Бордовская, А. Реан [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: http://www.gumer.info/bibliotek_Buks/Pedagog/Bordo/07.php?show_comments.
2. Буланкина, Н. Е. Резервные возможности педагогического творчества учителя в становлении личностного пространства ученика / Н. Е. Буланкина // Сибирский учитель [Электронный ресурс]. – 2000. – Режим доступа: http://www.sibuch.ru/1_5-00/jazik1_5_1.htm.
3. Повышение квалификации врачей на кафедре клинической иммунологии и аллергологии / Л. Р. Выхристенко [и др.] // Медицинское образование XXI века: сборник материалов III междунар. конф. Вит. мед. ун-т., 2004 г. – Витебск: ВГМУ, 2004. – С. 421-422.

4. Джаджиева Ольга Евгеньевна (персональный сайт) [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://festival.1september.ru/articles/517571/25.03.2008>.
5. Иммунодефициты и аллергия в риноотоларингологии: учебное пособие / Д. К. Новиков [и др.]; под общ. ред. Д. К. Новикова. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 393 с.
6. Иммунология и аллергология для ЛОР-врачей: руководство для врачей / Д. К. Новиков [и др.]; под общ. ред. Д. К. Новикова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 512 с.
7. Кан-Калик, В. А. Педагогическая деятельность как творческий процесс / В. А. Кан-Калик. – Грозный, 1976.
8. Кан-Калик, В. А. Педагогическая деятельность как творческий процесс: дис. ... д-ра пед. наук / В. А. Кан-Калик. – Грозный, 1981.
9. Корольков, А. А. Духовные основания русской школы / А. А. Корольков [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://www.portal-slovo.ru/pedagogy/37875.php>.
10. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – Витебск: ВГМУ, 1996. – 282 с.
11. Новиков, Д. К. Медицинская иммунология / Д. К. Новиков. – Витебск, 2002. – 234 с.
12. Новиков, Д. К. Патология системы иммунитета / Д. К. Новиков. – М., 2003. – 363 с.
13. Новиков, Д. К. Основы иммунокоррекции / Д. К. Новиков, В. И. Новикова, П. Д. Новиков. – Витебск: ВГМУ – 1998. – 106 с.
14. Ожегов, С. И. Словарь русского языка: Ок. 57000 слов / С. И. Ожегов; под ред. Н. Ю. Шведовой. – 19-е изд., испр. – М.: Рус. яз., 1987. – 750 с.
15. Рабочая программа дисциплины «Введение в педагогическую профессию» / С. В. Кукульневич [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://uchebbauchenyh.narod.ru/books/pri/pri3.htm>.
16. Тришина, С. В. Анализ проблемы креативности в современной психолого-педагогической науке / С. В. Тришина [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://www.eidos.ru/journal/2006/0723-3.htm>.

Поступила 13.01.2009 г.

Принята в печать 04.09.2009 г.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Цель журнала «Вестник ВГМУ» состоит в том, чтобы представить аудитории оригинальные работы ученых ВГМУ, Беларуси, СНГ и других стран, имеющие значение для медицины, нормальной жизнедеятельности и совершенствования преподавания в медицинском вузе. В журнале могут печататься статьи иностранных авторов на английском языке.

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь по медицинской, фармацевтической и биологической отраслям науки. Вне очереди публикуются научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым к научным публикациям издания.

Журнал печатает:

- **ПОЛНОРАЗМЕРНЫЕ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ.** Такие статьи содержат результаты оригинальных исследований.

- **ОБЗОРЫ.** Цель обзоров состоит в изложении существа проблемы и ее важности. Изложение материала должно быть доступно специалистам смежных областей. Основное внимание обзоров следует сконцентрировать на результатах современных исследований.

- **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ.** Раздел предназначен для публикации результатов наиболее актуальных научных исследований, представляющих особую важность. Желательно, чтобы краткое сообщение не превышало 3-х страниц машинописного текста и содержало не более 2-х иллюстраций. Сообщения должны быть исчерпывающими по своему содержанию и начинаться с небольшого вводного абзаца, убеждающего читателя в необходимости прочтения всего сообщения.

- **ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ.** Этот раздел журнала содержит материалы переписки с редакцией, касающиеся критических замечаний по поводу опубликованных в журнале работ, или информацию, требующую безотлагательного обсуждения.

- **НОВОСТИ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В этом разделе освещаются вопросы, связанные с научным прогрессом в Республике Беларусь. Публикуются также материалы по результатам прикладных разработок, рекламируется продукция биотехнологической и фармацевтической промышленности и др.

- **ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕДСТОЯЩИХ НАУЧНЫХ ФОРУМАХ.** Этот раздел предназначен для публикации предварительных сообщений о планируемых научных форумах, представляющих интерес для международной научной общественности.

Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другое), что соответствует 8 страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графические файлы иллюстраций необходимо представить на дискете 3,5 дюйма стандартного формата. При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или Word Perfect. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива.

Рукописи статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая полноразмерная статья должна включать следующие элементы:

аннотацию;

фамилию и инициалы автора (авторов) статьи, ее название;

введение;

основную часть, включающую разделы «Методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение»;

заключение, завершаемое четко сформулированными выводами;
список использованной литературы.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть по возможности кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Титульная страница должна содержать: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы, а также почтовый адрес и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращенный вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя.

Аннотация на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведенных автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Размер присылаемых рисунков должен быть выбран с учетом их уменьшения в тексте вдвое-втрое. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24x40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6-8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Заключение» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15 источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не рекомендуются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Желательно использовать общепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются только с визой руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Подписано в печать 30.09.09 Формат 1/8.

Бумага типографская №2. Гарнитура «Таймс». Усл.печ. л. 22,32

Тираж 100 экз. Заказ № 515 .

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет».

Лицензия ЛИ № 02330/0549444 от 08.04.09

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.
210023, г. Витебск, пр-кт Фрунзе, 27.

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник ВГМУ» обязательна.